



GIORNATE NAZIONALI DI ANGIOLOGIA

XXXIV CONGRESSO NAZIONALE SIAPAV

Napoli
21/24 novembre 2012
Hotel Royal Continental



Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare
Italian Society for Angiology and Vascular Medicine

Evento accreditato ECM



E.C.M.

Educazione Continua
in Medicina

Programma Nazionale per la Formazione degli operatori della Sanità

www.siapav.it

PRISMA[®] Mesoglicano

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. PRISMA 24 mg capsule rigide. PRISMA 50 mg capsule rigide. PRISMA 30 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. PRISMA 24 mg capsule rigide. Ogni capsula rigida contiene: *Principio attivo:* mesoglicano (sale sodico) 24 mg. PRISMA 50 mg capsule rigide. Ogni capsula rigida contiene: *Principio attivo:* mesoglicano (sale sodico) 50 mg. PRISMA 30 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare. Ogni fiala da 1 ml contiene: *Principio attivo:* mesoglicano (sale sodico) 30 mg. Per gli eccipienti vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA. Capsule rigide. Soluzione iniettabile in fiale da 1 ml.

4. INFORMAZIONI CLINICHE. **4.1. Indicazioni terapeutiche.** Ulcere venose croniche. **4.2. Posologia e modo di somministrazione.** Prisma 24 mg capsule rigide: 1 capsula due volte al dì (salvo diversa prescrizione medica). Prisma 50 mg capsule rigide: 1 capsula una o due volte al dì, secondo prescrizione medica, in relazione alla gravità dell'affezione in atto. Prisma 30 mg/ml soluzione iniettabile (per uso intramuscolare): 1-2 fiale al dì per uso intramuscolare (salvo diversa prescrizione medica). **4.3. Controindicazioni.** Ipersensibilità individuale accertata verso il prodotto, verso l'eparina e gli eparinoidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Diatesi e malattie emorragiche. **4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.** In caso di comparsa di eruzioni cutanee o di altre manifestazioni di ipersensibilità, è necessario interrompere il trattamento ed istituire una terapia idonea. In tutti i casi in cui sia in atto un contemporaneo trattamento con anticoagulanti è consigliabile controllare periodicamente i parametri emocoagulativi. L'uso del preparato non comporta particolari precauzioni. Tenere il medicinale fuori dalla portata dei bambini. **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.** Non sono note finora interazioni con altri farmaci. **4.6. Gravidanza e allattamento.** Il mesoglicano non dovrebbe influenzare il decorso della gravidanza; tuttavia, per motivi cautelativi, se ne sconsiglia l'uso in tale fase. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8. Effetti indesiderati.** Segnalati sporadicamente con le capsule disturbi gastrici (intolleranza digestiva, modesta piroisi) e reazioni cutanee; con le fiale dolore, bruciore ed ematoma in sede di iniezione. **4.9. Sovradosaggio.** Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. **5.1. Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici. Codice ATC: B01AB49. Il principio attivo di PRISMA, mesoglicano, isolato dalla mucosa intestinale suina, è un insieme di glucosaminoglicani (GAG) così rappresentati: eparansolfato 47,5%, dermatansolfato 35,5%, condroitinsolfato 8,5%, eparina slow 8,5%. Grazie, soprattutto, alla presenza di eparansolfato e dermatansolfato, costituenti fondamentali della parete vasale, PRISMA esplica la sua attività farmacologica a livello endoteliale e sottoendoteliale, con effetto antiaterogeno (inibizione dell'adesione piastrinica, stimolazione dell'enzima lipoproteinlipasi, inibizione della proliferazione delle fi-

brocellule muscolari lisce della tonaca media), antitrombotico (attivazione di antitrombina III e cofattore eparinico II) e profibrinolitico (stimolazione dell'attivatore tissutale del plasminogeno). Sul versante venoso del sistema circolatorio, PRISMA, oltre ad intervenire in senso antitrombotico è in grado di ripristinare le fisiologiche proprietà di barriera selettiva esplicate dagli endoteli capillari svolgendo, così, una efficace attività antiedemigena. **5.2. Proprietà farmacocinetiche.** Studi di cinetica sul prodotto marcato con tritium, condotti nel ratto e nella scimmia, hanno evidenziato un picco massimo di assorbimento a 30' nel ratto ed alla 2ª ora nella scimmia, dopo somministrazione orale. La condizione di steady-state si mantiene fino alla 7ª ora dalla somministrazione in entrambe le specie animali. Ciò, presumibilmente, è riconducibile alla lenta cessione del farmaco, inizialmente catturato dalla parete gastroenterica. Dopo somministrazione endovenosa si osserva un comportamento diverso e comunque in accordo con quanto riportato in letteratura per prodotti analoghi: i massimi livelli ematici si raggiungono pressoché istantaneamente con successiva rapida caduta entro la 1ª ora, secondo un andamento bifasico. L'escrezione urinaria nelle 48 ore dopo somministrazione endovenosa è contenuta nel range 35-60% della dose. Studi di tropismo tissutale hanno evidenziato interessanti concentrazioni di farmaco soprattutto a livello dei parenchima renale ed epatico, del cuore e della parete aortica. **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. **6.1. Elenco degli eccipienti.** Capsule rigide: lattosio monoidrato, amido di mais, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, gelatina, titanio diossido, eritrosina. Fiale: sodio cloruro, clorocresolo, acqua per preparazioni iniettabili. **6.2. Incompatibilità.** In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti. **6.3. Periodo di validità.** Capsule rigide: 5 anni. Soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 3 anni. **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione.** Nessuna speciale precauzione per la conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Prisma 24 mg capsule rigide: Astuccio di 50 capsule in blister. Prisma 50 mg capsule rigide: Astuccio di 30 capsule in blister. Prisma 30 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare: Astuccio di 10 fiale. **6.6. Istruzioni per l'uso.** Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. MEDIOLANUM farmaceutici S.p.A. - Via San Giuseppe Cottolengo n.15 - 20143 Milano.

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO. Prisma 30 mg/ml soluzione iniettabile per uso intramuscolare: A.I.C. n. 023653025. Prisma 24 mg capsule rigide: A.I.C. n. 023653052. Prisma 50 mg capsule rigide: A.I.C. n. 023653076.

9. DATA DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE. Giugno 2005.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO. Giugno 2003.

MINERVA CARDIOANGIOLOGICA

RIVISTA BIMESTRALE DI CLINICA E TERAPIA
MEDICA E CHIRURGICA DELLE MALATTIE DEL CUORE E DEI VASI
FONDATA NEL 1953 DA T. OLIARO

ORGANO UFFICIALE:
SOCIETÀ ITALIANA DI ANGIOLOGIA E PATOLOGIA VASCOLARE - S.I.A.P.A.V.
SOCIETÀ ITALIANA DI DIAGNOSTICA VASCOLARE - S.I.D.V.

ANGIOLOGIA

COMITATO DI REDAZIONE

C. Allegra - G.M. Andreozzi - P. L. Antignani - S. Coccheri - G. F. Gensini - S. Novo

COMITATO EDITORIALE

G. B. Agus - C. Allegra - L. Aluigi - M. Amitrano - G. M. Andreozzi - P. L. Antignani - T. Baroncelli - F. Benedetti Valentini
G. Camporese - W. Dorigo - G. Failla - F. Ferrara - L. Irace - L. Leone - G. Leonardo - F. Magnoni - S. Minucci - A. Visonà

CARDIOLOGIA

COMITATO EDITORIALE

L. Agati - P. Agostoni - G. P. Aurigemma - M. Bartoli - G. Belcaro - S. Betocchi - L. M. Biasucci - G. Biondi Zoccai
R. Bolli - A. Branzi - C. Briguori - M. R. Cesarone - M. Chiariello - A. Chieffo - A. Colombo - M. A. Costa - L. Daliento
S. Dalla Volta - L. Dei Cas - G. Di Sciascio - C. Falcone - J. J. Ferguson - A. Frustaci - N. Galíe - G. Giuffrida - P. Golino
M. Frenneaux - D. Horskotte - A. Kastrati - G. Mancía - M. Mariani - M. V. Mattioli - M. Metra - A. Michelucci
M. G. Modena - D. A. Morrison - T. Z. Naqvi - G. Palareti - R. Pedrinelli - E. Picano - F. Piscione - P. Prandoni
C. Pratesi - P. Presbitero - G. Priori - R. Pulli - A. Rathod - R. Razzolini - A. G. Rebuzzi - G. Rigatelli - P. Rizzon - M. Sabaté
M. Santini - P. W. Serruys - C. Tamburino - G. P. Trevi - M. Volpe

DIRETTORE RESPONSABILE

A. Oliaro



This journal is PEER REVIEWED and is quoted in: Index Medicus/Medline, EMBASE/Excerpta Medica

Direzione, redazione, ufficio grafico, ufficio pubblicità, fotocomposizione, amministrazione - Edizioni Minerva Medica - Corso Bramante 83-85 - 10126 Torino
Tel. (011) 67.82.82 - Fax (011) 67.45.02 - E-mail: minervamedica@minervamedica.it - Web Site: www.minervamedica.it

Stampa - Edizioni Minerva Medica - Tipografia di Saluzzo - Corso IV Novembre 29-31 - 12037 Saluzzo (CN) - Tel. (0175) 24.94.05 - Fax (0175) 24.94.07

Abbonamento annuo:

Italia - Individuale: Online € 100,00; Cartaceo € 105,00, Cartaceo+Online € 110,00; **Istituzionale:** Cartaceo € 140,00, Online (Small € 262,00, Medium € 300,00, Large € 346,00, Extra Large € 362,00), Cartaceo+Online (Small € 270,00, Medium € 315,00, Large € 360,00, Extra Large € 375,00).

Unione Europea - Individuale: Online € 175,00; Cartaceo € 180,00, Cartaceo+Online € 190,00; **Istituzionale:** Cartaceo € 262,00, Online (Small € 262,00, Medium € 300,00, Large € 346,00, Extra Large € 362,00), Cartaceo+Online (Small € 270,00, Medium € 315,00, Large € 360,00, Extra Large € 375,00).

Paesi extraeuropei - Individuale: Online € 195,00; Cartaceo € 205,00, Cartaceo+Online € 215,00; **Istituzionale:** Cartaceo € 275,00, Online (Small € 280,00, Medium € 315,00, Large € 365,00, Extra Large € 380,00), Cartaceo+Online (Small € 290,00, Medium € 330,00, Large € 380,00, Extra Large € 395,00).

Gli abbonati possono utilizzare le seguenti forme di pagamento: a) assegno bancario; b) bonifico bancario a: Edizioni Minerva Medica, INTESA SANPAOLO Agenzia n. 18 Torino. IBAN: IT45 K030 6909 2191 0000 0002 917 c) conto corrente postale 00279109 intestato a Edizioni Minerva Medica, Corso Bramante 83-85, 10126 Torino; d) carte di credito Diners Club International, Master Card, VISA, American Express

I cambi di indirizzo di spedizione, e-mail o di qualsiasi altro dato di abbonamento vanno segnalati tempestivamente inviando i nuovi e vecchi dati per posta, fax, e-mail o direttamente sul sito www.minervamedica.it alla sezione "I tuoi abbonamenti - Contatta ufficio abbonamenti". I reclami per i fascicoli mancanti devono pervenire entro 6 mesi dalla data di pubblicazione del fascicolo. I prezzi dei fascicoli e delle annate arretrati sono disponibili su richiesta.

© Edizioni Minerva Medica - Torino 2012

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa e memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo. Pubblicazione bimestrale. Autorizzazione del Tribunale di Torino n. 855 del 9-10-1953. Iscrizione nel registro nazionale della stampa di cui alla legge 5-8-1981 n. 416 art. 11 con il numero 00 148 vol. 2 foglio 377 in data 18-8-1982. Pubblicazione periodica mensile - Poste Italiane S.p.A. - Sped. in a.p. - D. L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 N° 46) art. 1, comma 1, DCB/CN

Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare

Presidente Onorario: A. Strano - Presidente: C. Allegra - Vice Presidenti: G. B. Agus - G. M. Andreozzi - Segretario: F. Ferrara - Responsabile Rapporti Internazionali: P. L. Antignani - Consiglieri: L. Irace, G. Leonardo, L. Leone, A. Visonà.

Società Italiana di Diagnostica Vascolare

Presidente: F. Benedetti Valentini - Vice Presidente: S. Minucci - Segretario: M. Amitrano - Consiglieri: L. Aluigi - T. Baroncelli - G. Camporese - W. Dorigo - G. Failla - F. Magnoni.

Associata a



La Rivista aderisce al Codice di Autodisciplina degli Editori Medico Scientifici, associati a FARMAMEDIA e può essere oggetto di pianificazione pubblicitaria

Associata a

A.N.E.S.

Associazione Nazionale Editoria Specializzata

Studio grafico della copertina: Eleonora Garosci

Presidente del Congresso

Adriana Visonà

COMITATO SCIENTIFICO

Consiglio Direttivo SIAPAV

Presidente: A. Visonà

Vicepresidenti: P. Frigatti
G. Leonardo

Segretario: A. Amato

Consiglieri: U. Alonzo
E. Baggio
A. Di Folca
M. Rossi
P. Tondi

Provider ECM

*Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare
Provider 1197*



Società certificata con sistema di qualità
UNI EN ISO 9001:2008 n. IT-42920

Segreteria Organizzativa



G.C. congressi srl

Via P. Borsieri, 12 - 00195 Roma

Tel. 06.3729466 - Fax 06.37352337

e-mail: segreteria@siapav.it



Società certificata con sistema di qualità
UNI EN ISO 9001:2008 n. IT-46947

Sito web

www.siapav.it

da consultare per gli aggiornamenti del programma

HIRUDOID 25000 U.APTT

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE:

Hirudoid 25000 U.APTT.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

principio attivo per 100 g di crema: glicosaminoglicanopolisolfato (P.M. 5700-13700) 0,3 g pari a 25000 U.APTT; principio attivo per 100 g di gel: glicosaminoglicanopolisolfato (PM 5700-13700) 0,3 g, pari a 25000 U.APTT.

3. FORMA FARMACEUTICA:

crema e gel.

4. INFORMAZIONI CLINICHE:

4.1. Indicazioni terapeutiche:

tromboflebiti e flebiti superficiali, stati di infiammazione delle varici, ematomi;

4.2. Posologia e metodo di somministrazione:

crema: nei processi flogistici poco estesi, applicare 1-2 volte al giorno un filo di crema lungo 3-5 cm (circa 0,5-1 g) oppure coprire con una compressa di garza spalmata di Hirudoid 25000 U.APTT. La crema può essere leggermente frizionata nelle vicinanze della zona malata; non si frizioni mai sulla parte infiammata. Nei processi più estesi, sono necessarie quantità maggiori del medicamento: circa 25 cm (da 4 a 6 g circa) di filo di crema al giorno. Praticare il trattamento per 3-4 giorni, dopo tale periodo dimezzare la dose fino alla scomparsa della sintomatologia; gel: applicare più volte al giorno un filo di gel lungo 5-10 cm. In caso di superfici infiammate si consiglia di non frizionare sulla parte malata ma nelle immediate vicinanze. L'Hirudoid 25000 U.APTT gel è particolarmente adatto per una terapia percutanea di superfici estese. Sono allora necessarie quantità maggiori del medicamento. Praticare il trattamento per 3-4 giorni; dopo tale periodo dimezzare la dose fino alla scomparsa della sintomatologia. L'Hirudoid 25000 U.APTT gel contiene un alcol tra gli eccipienti e pertanto non deve essere applicato su ferite aperte o mucose.

4.3. Controindicazioni:

non indicato nei casi di ipersensibilità già nota verso il medicamento e gli eparinoidi in genere;

4.4. Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso:

l'uso, specie se prolungato, dei prodotti per uso topico può dar luogo a fenomeni di sensibilizzazione, nel qual caso occorre interrompere il trattamento; non applicare su cute lesa;

4.5. Interazioni con altri medicinali

e Interazioni di qualsiasi altro genere:

non sono note interazioni medicamento-se;

4.6. Uso in gravidanza e allattamento:

per il prodotto non sono previste particolari precauzioni o avvertenze in caso di gravidanza e di allattamento;

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari:

non sono note e non sono ipotizzabili limitazioni al riguardo.

4.8. Effetti indesiderati:

non sono noti effetti secondari indesiderati;

4.9. Sovradosaggio:

non sono note e non sono ipotizzabili reazioni da iperdosaggio;

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE:

5.1. Proprietà farmacodinamiche:

Hirudoid 25000 U.APTT viene impiegato nel trattamento cutaneo dei processi superficiali tromboflebitici e flogistici e degli ematomi e tumefazioni. La sostanza attiva poliestere solforico di mucopolisaccaride (MPS) possiede un'attività anticoagulante. Viene impedita la formazione di trombi e favorita la regressione di trombi esistenti. L'MPS ha un effetto antiflogistico, antiedematoso e accelera l'assorbimento di infiltrati ed

ematomi. Tramite le sue proprietà regolatrici sulla capacità di ritenzione idrica della sostanza intercellulare e tramite l'incremento del metabolismo mesenchimale, l'MPS favorisce la rigenerazione del tessuto connettivo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche:

l'assorbimento percutaneo è stato obiettato con l'aiuto di sostanza attiva marcata.

5.3. Dati preclinici sulla sicurezza d'impiego:

il gel alcolico non irrita la pelle e viene ben tollerato anche sotto fasciature prolungate. Il prodotto non presenta tossicità acuta e cronica, non interferisce con il processo gestativo ed è sprovvisto di attività teratogena pur essendo stato somministrato agli animali da laboratorio in dosi notevolmente superiori a quelle terapeutiche, e, comunque, le massime possibili tenuto conto della forma farmaceutica e della via di somministrazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1. Lista degli eccipienti:

eccipienti per 100 g di crema: glicerina 14,75 g, potassio idrossido 0,7 g, acido stearico 8,6 g, unguento di alcool di cera di lana 7,5 g, alcool cetilsteirico 3,1 g, alcool miristico 3,1 g, timolo 0,15 g, p-idrossibenzoato di metile 0,16 g, p-idrossibenzoato di propile 0,04 g, alcool isopropilico 1 g, acqua depurata q.b. a 100 g; eccipienti per 100 g di gel: isopropanolo 20,0 g, acido poliaccrilico 1,1 g, glicole propilenico 0,5 g, sodio idrossido 0,25 g, olio di profumo 0,025 g, acqua depurata q.b. a 100 g.

6.2. Incompatibilità:

non sono note incompatibilità chimiche.

6.3. Validità:

cinque anni a confezionamento integro.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione:

non esistono particolari modalità di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore:

tubi di alluminio: tubo 40 g crema; tubo 40 g gel.

6.6. Istruzioni per l'uso e per l'impiego:

nessuna in particolare.

7. TITOLARE AIC:

Crinos SpA - Via Pavia, 6 - Milano.

8. NUMERO AIC:

tubo 40 g crema codice n. 010386011; tubo 40 g gel codice n. 010386023.

9. DATA DI PRIMA AIC/RINNOVO:

tubo 40 g crema, 1955; tubo 40 g gel, 1980. Rinnovo: giugno 2005.

10. DATA REVISIONE DEL TESTO:

novembre 2006.

11. TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90:

il preparato non appartiene ad alcuna tabella della legge in questione.

12. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO:

medicinale non soggetto a prescrizione medica.

HIRUDOID 40000 U.APTT

1. NOME DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE:

Hirudoïd 40000 U.APTT.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

principio attivo per 100 g di crema: glicosaminoglicanopolisolfato (P.M. 5700-13700) mg 445 pari a 40000 U.APTT; principio attivo per 100 g di gel: glicosaminoglicanopolisolfato (P.M. 5700-13700) mg 445 pari a 40000 U.APTT.

3. FORMA FARMACEUTICA:

crema e gel.

4. INFORMAZIONI CLINICHE:

4.1. Indicazioni terapeutiche:

tromboflebiti e flebiti superficiali. Edema da stasi venosa. Dolore, infiammazione, edema, disturbi trofici negli stati post-flebitici e varicosi. Ematomi.

4.2. Posologia e metodo di somministrazione:

perforare la membrana del tubetto con la spina della capsula. Crema: salvo diversa prescrizione, disporre sulla parte malata 2-3 volte al giorno, 3-5 cm di crema (in caso di necessità e nelle applicazioni iniziali anche di più) e massaggiare leggermente fino all'assorbimento della crema. Nel caso di infiammazioni particolarmente dolenti ed in presenza di trombosi, spalmare con cautela Hirudoïd 40000 U.APTT su tutta l'area cutanea interessata ed anche intorno ad essa, e coprire con garza di cotone o simili. In questi casi l'effetto terapeutico di Hirudoïd 40000 U.APTT può essere amplificato frizionando anche zone più lontane dalla parte. Gel: salvo diversa prescrizione, 3-5 cm di gel 2-3 volte al giorno. Hirudoïd 40000 U.APTT gel è adatto all'impiego nelle tecniche fisioterapetiche quali ionoforesi e fonoforesi. Nel caso sia utilizzato con tecnica ionoforetica, esso va applicato sul catodo.

4.3. Controindicazioni:

ipersensibilità già nota verso il medicamento e gli eparinoidi in genere.

4.4. Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso:

uso esterno; se compaiono fenomeni di sensibilizzazione, che possono originarsi con l'uso protratto dei prodotti per applicazione topica, occorre interrompere il trattamento. Non applicare su cute lesa.

4.5. Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere: non sono segnalate particolari interazioni medicamentose.

4.6. Uso in gravidanza e allattamento:

non sono segnalate particolari modalità d'uso in corso di gravidanza e di allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari:

non sono segnalati particolari effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8. Effetti indesiderati:

non sono segnalati particolari effetti indesiderati.

4.9. Sovradosaggio:

non sono segnalati particolari effetti dovuti a iperdosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE:

5.1. Proprietà farmacodinamiche:

il prodotto si è dimostrato attivo su vari parametri chimico-fisici della sostanza intracellulare, quali la sintesi e la decomposizione degli acidi nucleici, i sistemi enzimatici coinvolti nel processo infiammatorio, nonché dotato di azione inibitoria sull'attività ialuronidasi. L'attività antitrombotica è stata documentata su trombi sperimentali in varie specie animali, e nell'uomo, utilizzando fibrinogeno marcato.

5.2. Proprietà farmacocinetiche:

è stato dimostrato sia il suo assorbimento cutaneo che la sua efficacia nel trattamento percutaneo di essudati o ematomi indotti sperimentalmente.

5.3. Dati preclinici sulla sicurezza d'impiego:

il prodotto non presenta tossicità acuta o cronica, non interferisce con il processo gestativo ed è sprovvisto di attività teratogena, pur essendo stato somministrato agli animali da laboratorio in dosi notevolmente superiori a quelle terapeutiche, e, comunque, le massime possibili tenuto conto della forma farmaceutica e della via di somministrazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1. Lista degli eccipienti:

eccipienti per 100 g di crema: cutina LE g 10, trigliceridi a catena media g 6,25, alcol miristico g 3,75, isopropile miristato g 2,5, bentonite g 1, essenza profumata g 0,025, alcol isopropilico g 1, imidurea g 0,2, fenossietanolo g 1, acqua depurata q.b. a g 100; eccipienti per 100 g di gel: isopropanolo g 20, 1,2-propilenglicole g 0,5, acido poliaccrilico g 1,5, sodio idrossido g 0,3, essenza profumata g 0,025, acqua depurata q.b. a g 100.

6.2. Incompatibilità:

non sono segnalati particolari tipi di incompatibilità.

6.3. Validità:

crema: tre anni a confezionamento integro; gel: cinque anni a confezionamento integro.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione:

Hirudoïd 40000 U.APTT gel: nessuna. Hirudoïd 40000 U.APTT crema: conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore:

tubi di alluminio flessibile e a foro cieco con capsula a vite in polietilene. Tubo g 50 crema, Tubo g 50 gel.

6.6. Istruzioni per l'uso e per l'impiego:

nessuna in particolare.

7. TITOLARE AIC:

Crinos SpA - Via Pavia, 6 - Milano.

8. NUMERO AIC:

tubo 50 g crema, codice n. 010386062; tubo 50 g di gel, codice n. 010386074.

9. DATA DI PRIMA AIC/RINNOVO:

giugno 2005.

10. DATA REVISIONE DEL TESTO:

novembre 2006.

11. TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90:

il preparato non appartiene ad alcuna tabella della legge in questione.

12. REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO:

medicinale non soggetto a prescrizione medica.

PER UNA FORMAZIONE A DISTANZA PRATICA E AFFIDABILE

ECM-FAD

EDIZIONI MINERVA MEDICA

Corsi FAD accreditati dalla Commissione Nazionale ECM



Le Edizioni Minerva Medica si propongono in qualità di provider accreditato dalla Commissione Nazionale ECM, per l'erogazione di Corsi ECM FAD. Per la formazione a distanza intendono presentarsi come partner affidabile e di qualità grazie all'eccellenza di un prodotto innovativo e aggiornato, facilmente utilizzabile, rapido e intuitivo. Il materiale scientifico di approfondimento dei Corsi accreditati ECM FAD potrà essere fornito ai Medici attraverso le proprie Riviste oppure sul web. I crediti formativi potranno essere ottenuti in modo semplice e piacevole.

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DELLA PIATTAFORMA CHE GESTIRÀ I CORSI ECM DI MINERVA MEDICA

Sul pannello di controllo il discente ha a disposizione l'elenco dei corsi attivi, gli attestati conseguiti, l'archivio dei corsi già svolti e molti altri strumenti utili per organizzare sempre meglio i propri momenti di studio.

Nella sezione CORSI il discente vede quanto tempo ha a disposizione per completarli, quanti crediti può ottenere, le descrizioni in pillole e altre informazioni per decidere quando acquistarlo.

I testi di apprendimento possono essere forniti con fascicoli supplementari allegati alle nostre Riviste o supportati sulla piattaforma digitale da filmati e immagini (2 opportunità: utilizzando la rivista o solo la piattaforma il cui collegamento avviene attraverso un link dal sito delle Società Scientifiche e/o dal nostro sito). Le possibilità di collaborazione sono diverse e variano dalla FAD di puro e-learning alla blended utilizzando le nostre Riviste per la diffusione del materiale di apprendimento abbinato allo strumento on-line per lo svolgimento dei test di valutazione.

Quando ha terminato lo studio, il discente dovrà completare il test di valutazione d'apprendimento: tale test può essere rifatto più volte e viene superato completando correttamente il 75% dei quesiti proposti.

CORSI ATTIVI

- Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva
- Cardiologia e Angiologia
- Chirurgia Vascolare ed Endovascolare
- Dermatologia
- Gastroenterologia
- Ginecologia
- Infermeristica
- Medicina Fisica e Riabilitazione
- Medicina Nucleare
- Oftalmologia
- Ortopedia e Traumatologia
- Otorinolaringologia
- Pediatria
- Pneumologia
- Psichiatria
- Stomatologia
- Urologia e Nefrologia
- Vulnologia
- Corsi di Servizio per tutte le specialità



Edizioni Minerva Medica S.p.A.

Corso Bramante 83 - 10126 Torino - Tel. 011 678282 - Fax 011 674502

e-mail: info@ecmminervamedica.it

visita il sito www.ecmminervamedica.it

INFORMAZIONI SCIENTIFICHE

PATROCINI RICHIESTI

Presidenza della Repubblica
Presidenza del Consiglio dei Ministri
Ministero della Salute
Regione Campania
Comune di Napoli
Ordine dei Medici di Napoli
Università di Napoli "Federico II"
Seconda Università degli Studi di Napoli
Azienda Ospedaliera dei Colli
International Union of Angiology
Associazione Lotta contro la Trombosi

PROGRAMMA SCIENTIFICO

Il XXXIV Congresso Nazionale si articolerà in:

- Simposi congiunti con altre Società Scientifiche
- Simposi realizzati in collaborazione con le Sezioni Regionali SIAPAV
- Sessioni Giovani per la Ricerca
- Sessioni Ricerca clinica Indipendente
- Sessioni di Comunicazioni

“PREMIO MAURO BARTOLO”

La Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare - SIAPAV istituisce per l'anno 2012 n. 2 premi di importo pari a € 1.000,00 cad. che la Commissione giudicatrice assegnerà, a suo insindacabile giudizio, alle due comunicazioni migliori dell'area "Giovani per la Ricerca"

ATTI CONGRESSUALI

Gli Atti del XXXIV Congresso Nazionale SIAPAV verranno inseriti in un CD Rom edito da Minerva Medica e distribuiti agli iscritti in sede congressuale

RELAZIONI - COMUNICAZIONI

Tempo a disposizione per i singoli interventi:

Relazioni: 20'

Comunicazioni: 10'

Si invitano tutti i relatori al rispetto dei tempi previsti

AGENDA DEI LAVORI

	AULA POSILLIPO	AULA VESUVIO		
Mercoledì	11.00-19.00 <i>Corso Medici-Tecnici NFP CCSVI</i>	11.00-19.00 <i>Corso Medici-Infermieri Ulcere vascolari</i>		
	AUDITORIUM	AULA MIRABILIS	AULA PARTENOPE	AULA MIRABILIS 2
14.00 Registrazione dei partecipanti				
Giovedì	15.00-17.00 <i>Simposio congiunto Campania Vasculopatie e ipertensione arteriosa</i>			
	17.00-19.00 <i>Angionews da SIAPAV</i>			
19.00 CERIMONIA INAUGURALE E COCKTAIL DI BENVENUTO				
Venerdì <i>mattina</i>	8.30-10.30 <i>Simposio congiunto SIAPAV-SISA Sindrome metabolica</i>	8.30-10.30 <i>Simposio Sindrome dello stretto toracico superiore</i>	8.30-10.30 <i>Sessione comunicazioni Giovani nella ricerca</i>	
	11.00-13.00 <i>Simposio congiunto SIAPAV-SISET Novità in tema di TEV</i>	11.00-13.00 <i>Simposio congiunto SIAPAV-SINSEC Angiologia e neurologia nello stroke ischemico</i>	11.00-13.00 <i>Sessione comunicazioni Ricerca clinica indipendente</i>	
Venerdì <i>pomeriggio</i>	14.30-16.30 <i>Simposio congiunto SIAPAV-FADOI- Nord Ovest Ricerca clinica indipendente</i>	14.30-16.30 <i>Simposio Stenosi carotidea asintomatica</i>	14.30-16.30 <i>Sessione comunicazioni Giovani nella ricerca</i>	
	17.00-19.00 <i>Simposio congiunto SIAPAV-SICVE Ischemia critica arti inferiori</i>	17.00-19.00 <i>Simposio congiunto Lazio Acrosindromi vascolari</i>	17.00-19.00 <i>Sessione comunicazioni Ricerca clinica indipendente</i>	
19.00 Assemblea dei Soci				
Sabato	8.30-10.30 <i>Simposio congiunto SIAPAV-SIDV GIUV Sfide nella diagnostica vascolare</i>	8.30-10.30 <i>Simposio Ipertensione nefrovascolare</i>	8.00-14.00 <i>Corso medici - infermieri</i>	08.30-10.30 <i>Sessione comunicazioni</i>
	11.00-13.00 <i>Simposio congiunto SIAPAV-CIF Focus su MVC e TEV</i>	11.00-13.00 <i>Simposio congiunto Abruzzo-Molise Sindrome post-trombotica</i>	Ankle-brachial index - ABI	11.00-13.00 <i>Sessione comunicazioni</i>



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI
VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Capsule molli: Sulodexide ULS 250

Fiale: Sulodexide ULS 600

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA:

Capsule molli.

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE:

4.1 Indicazioni terapeutiche:

Ulcere venose croniche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI: 1 capsula 2 volte al dì, lontano dai pasti.

VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE: 1 fiala al dì, per somministrazione intramuscolare o endovenosa.

Orientativamente si consiglia di iniziare la terapia con le fiale e, dopo 15-20 giorni, proseguire con le capsule per 30-40 giorni. Il ciclo terapeutico completo va ripetuto almeno due volte l'anno.

A giudizio del medico, la posologia può essere variata in quantità e frequenza.

4.3 Controindicazioni:

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, verso l'eparina e gli eparinoidi. Diatesi e malattie emorragiche.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego:

VESSEL per le sue caratteristiche farmaco-tossicologiche, non presenta particolari precauzioni d'uso. Comunque, nei casi in cui sia anche in atto un trattamento con anticoagulanti, è consigliabile controllare periodicamente i parametri anticoagulativi.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:

Essendo Sulodexide una molecola eparino-simile può aumentare gli effetti anticoagulanti dell'eparina stessa e degli anticoagulanti orali se somministrato contemporaneamente.

4.6 Gravidanza e allattamento:

Per motivi cautelativi, se ne sconsiglia l'uso in gravidanza, anche se gli studi di tossicità fetale non hanno messo in evidenza effetti embrio-feto-tossici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari:

VESSEL non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati:

Segnalati occasionalmente:

Capsule molli: disturbi dell'apparato gastroenterico con nausea, vomito ed epigastralgia.

Fiale: dolore, bruciore ed ematoma in sede di iniezione.

Inoltre, in rari casi, si può avere sensibilizzazione con manifestazioni cutanee o in sedi diverse.

4.9 Sovradosaggio:

L'incidente emorragico è l'unico effetto ottenibile da un sovradosaggio. In caso di emorragia occorre iniettare, come si usa nelle 'emorragie epariniche', solfato di Protamina all'1% (3 ml i.v. = 30 mg).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE:

L'attività del Sulodexide si esplica mediante una spiccata azione antitrombotica sia sul versante arterioso che venoso.

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

Categoria farmacoterapeutica: Sulodexide è classificato tra i farmaci antitrombotici eparinici - Codice ATC: B01AB11.

Meccanismo d'azione:

Numerosi studi clinici condotti somministrando il prodotto per via parenterale ed orale, dimostrano che l'attività antitrombotica del Sulodexide è dovuta all'inibizione dose-dipendente di alcuni fattori coagulativi tra cui, in primo luogo, il fattore Xattivato, mentre l'interferenza con la trombina, restando a livelli poco significativi, evita in genere le conseguenze di una azione anticoagulante.

L'azione antitrombotica è sostenuta anche dall'inibizione della adesività piastrinica e dall'attivazione del sistema fibrinolitico circolante e di parete.

Il Sulodexide, inoltre, normalizza i parametri viscosimetrici che di solito si ritrovano alterati in pazienti con patologie vascolari a rischio trombotico: tale attività si esercita principalmente mediante la riduzione dei valori di fibrinogeno.

Il profilo farmacologico sin qui descritto per Sulodexide, è completato dalla normalizzazione dei valori lipidici alterati, ottenuta mediante attivazione della lipoproteinlipasi.

Effetti farmacodinamici: studi volti ad evidenziare eventuali altri effetti, oltre a quelli sopra descritti, che sono alla base dell'efficacia terapeutica, hanno permesso di confermare che la somministrazione di VESSEL non mostra effetti anticoagulanti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche:

a) caratteristiche generali del principio attivo

Sulodexide presenta un assorbimento attraverso la barriera gastrointestinale dimostrabile in base agli effetti farmacodinamici dopo somministrazione per via orale, intraduodenale, intraleale e rettale nel ratto di Sulodexide marcato con fluoresceina. Sono state dimostrate le correlazioni dose-effetto e dose-tempo nel ratto e nel coniglio previa somministrazione per le vie sopraelencate.

La sostanza marcata si accumula inizialmente nelle cellule dell'intestino per poi essere liberata dal polo sierico nel circolo sistemico. La concentrazione della sostanza radioattiva aumenta nel tempo significativamente a livello di cervello, rene, cuore, fegato, polmone, testicolo, plasma.

Prove farmacologiche eseguite nell'uomo con somministrazioni i.m. e i.v. hanno dimostrato relazioni lineari dose-effetto. Il metabolismo è risultato principalmente epatico e l'escrezione principalmente urinaria. L'assorbimento dopo somministrazione orale nell'uomo, studiato con il prodotto marcato, ha evidenziato che un primo picco ematico si determina alle 2 ore ed un secondo picco tra la quarta e la sesta ora, dopo di che il farmaco non è più determinabile nel plasma e ricompare verso la dodicesima ora, rimanendo quindi costante fin verso la quarantottesima ora.

Questo costante valore ematico riscontrato dopo la dodicesima ora è probabilmente dovuto al lento rilascio del farmaco da parte degli organi di captazione ed in particolare dell'endotelio dei vasi. Escrezione urinaria: utilizzando il prodotto marcato, si è registrata una escrezione urinaria media del 55,23% della radioattività somministrata, nell'arco delle prime 96 ore. Tale eliminazione mostra un picco attorno alle 12 ore, con un valore medio urinario, nell'intervallo 0-24 ore, del 17,6% della dose somministrata; un secondo picco attorno alla 36ma ora, con eliminazione urinaria tra le 24-48 ore del 22% della dose; un terzo picco attorno alla 78ma ora con un'eliminazione di circa il 14,9% nel periodo 48-96 ore. Dopo 96 ore non è più rilevabile la radioattività nei campioni raccolti. Escrezione fecale: la radioattività totale recuperata nelle feci è del 23% nelle prime 48 ore, dopo di che non è più rilevabile la sostanza marcata.

b) caratteristiche di particolare interesse per il paziente

L'attività terapeutica di VESSEL è stata sempre valutata in pazienti affetti da patologie vascolari con rischio trombotico, sia sul versante arterioso che venoso.

Il farmaco ha dimostrato particolare efficacia in pazienti anziani ed in pazienti diabetici.

5.3 Dati prelinici di sicurezza:

- Tossicità acuta: somministrato nel topo e nel ratto, non provoca

alcuna sintomatologia tossica sino alle dosi di 240 mg/kg per os; la DL₅₀ nel topo è di >9000 mg/kg/os e 1980 mg/kg/i.p.; nel ratto la DL₅₀ è sempre >9000 mg/kg/os e 2385 mg/kg/i.p..

- Tossicità subacuta: somministrato per 21 giorni os alla dose di 10 mg/kg nel cane, non ha dato luogo a fenomeni di intolleranza, a variazioni dei parametri ematochimici ed a modificazioni anatomico-patologiche dei principali organi.

- Tossicità cronica: somministrato per os per 180 giorni alla dose di 20 mg/kg nel ratto e nel cane, non ha presentato al termine del trattamento alcuna variazione di rilievo del quadro ematologico, dei parametri urinari e fecali e dei parametri istologici a carico dei principali organi.

- Tossicità fetale: alle prove di tossicità fetale nel ratto e nel coniglio (25 mg/kg per os) è risultato privo di effetti embrio-feto-tossici.

- Mutagenesi: risulta sprovvisto di attività mutagenica nei seguenti tests: Ames; sintesi riparativa non programmata di DNA in linfociti umani (UDS); non disgiunzione in Aspergillus; crossing over in Aspergillus; soppressori di metionina in Aspergillus.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1 Elenco degli eccipienti:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI

Sodio laurilsarconato, silice precipitata, trigliceridi, gelatina, glicerolo, sodio p-ossibenzoato di etile, sodio p-ossibenzoato di propile, biossido di titanio E 171, ossido di ferro rosso E 172

VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE

Sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità:

Sulodexide, essendo un polisaccaride acido, se somministrato in associazioni estemporanee può reagire complessandosi con tutte le sostanze basiche. Le sostanze in uso comune incompatibili nelle associazioni estemporanee per flebotecsi, sono: vitamina K, vitamine del complesso B, idrocortisone, ialuronidasi, gluconato di calcio, sali di ammonio quaternario, cloramfenicolo, tetraciclina, streptomicina.

6.3 Periodo di validità:

5 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione:

Conservare a temperatura non superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

VESSEL® 250 ULS CAPSULE MOLLI: Astuccio di cartone contenente 2 blister da 25 capsule molli cadauno.

VESSEL® 600 ULS/2 ML SOLUZIONE INIETTABILE: Astuccio di cartone contenente vaschetta di polistirolo da 10 fiale di soluzione iniettabile in vetro scuro.

6.6 Istruzioni per l'uso:

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

ALFA WASSERMANN S.p.A.

Sede legale: Via E. Fermi, n. 1 - ALANNO (PE)

Sede amministrativa: Via Ragazzi del 99, n. 5 - BOLOGNA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

250 ULS 50 capsule molli:

A.I.C. n° 022629113

600 ULS soluzione iniettabile 10 fiale:

A.I.C. n° 022629101

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

24/02/1982 - 01/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Giugno 2010

250 ULS Capsule molli, 50 capsule. Prezzo € 31,50
600 ULS/2 ml Soluzione iniettabile, 10 fiale. Prezzo € 22,75
Medicinale soggetto a prescrizione medica. Classe C

Bibliografia

1 - Bergan JJ et al. Chronic Venous Disease. N Engl J Med, 355: 488-98. 2006

ALFA WASSERMANN

SIAPAV
XXXIV Congresso Nazionale
Napoli, 21-24 novembre 2012

INDICE

SIMPOSI

- | | | | |
|----|---|----|--|
| 3 | Clinica ed epidemiologia: correlazione tra vasculopatia ed ipertensione arteriosa
M.M. Di Salvo, G. Ardita, F. Mugno, A. Salemi | 22 | Outcome dei pazienti con trombocitopenia durante trattamento antitrombotico per TEV. Dati dal registro RIETE
P. Di Micco, N. Falvo, M. Monreal, A. Ghirarduzzi, R. Quintavalla, E. Tiraferri, I. Enea, M. La Regina, G. Barillari, A. Visonà |
| 6 | Il ruolo delle statine nel trattamento del danno vascolare
V. Aversano | 24 | Thoracic outlet syndrome. Clinical diagnosis
A. Niglio, V. Rosato |
| 8 | Metalloproteinasi, stress ossidativo e sindrome metabolica
G. Caimi, E. Hopps, R. Lo Presti | 27 | Sindrome dello stretto toracico superiore: complicanze arteriose e neurologiche
R. Pepe |
| 11 | Disfunzione microvascolare nella sindrome metabolica e nell'obesità
M. Rossi | 28 | Approccio riabilitativo nel paziente con sindrome da egresso toracico
E. Andreoli, C. Bernucci |
| 13 | Antiossidanti, stress ossidativi postprandiale e disfunzione endoteliale nel diabete mellito
S.S. Signorelli, S. Neri | 29 | PFO
P. Limoni |
| 15 | Iperglicemia postprandiale
S. Gentile | 31 | L'angiologo nel percorso tia-minor stroke
E. Favaretto |
| 18 | Le nuove linee guida ACCP 2012: cosa cambia nella terapia del TEV?
F. Dentali | 32 | Complicanze tromboemboliche venose in stroke care
A. Ghirarduzzi |
| 20 | Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti con cancro
M. Carlisi, S. Siragusa | 34 | La ricerca clinica indipendente in Italia
G. Gussoni, C. Baldo, S. Frasson, D. Ghilardi, M.G. Riciputi, A. Valerio, I. Zaratti, G. Vescovo |

- 37 **Ischemia critica degli arti inferiori (CLI): trattamento chirurgico**
M. Castagnola, F. Navarretta, F. Peinetti
- 40 **Valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente con stenosi carotidea asintomatica**
E. Arosio
- 42 **Stenosi carotidea asintomatica: appropriatezza nello screening e nella diagnosi**
G. Leonardo, L. Maresca
- 44 **Le acropatie ulcero-mutilanti**
S. Bilancini
- 45 **Acrocianosi**
M. Lucchi
- 47 **Le livedo**
B. Carioti
- 49 **L'eritromelalgia**
P. E. Mollo, S. Cherubini, G. Aceto, F. Pomella
- 52 **Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per il fenomeno di Raynaud**
M. Prior
- 54 **Sindrome da APA ed acrosindromi vascolari**
G. Le Alari, G. Ia Alari, R. Caccia, M. Fumagalli, E. Ippolito, P. Bonadeo, A. Gianatti
- 59 **La recidiva trombotica e sui criteri ultrasonografici**
R. Parisi
- 61 **TVP: indicazioni alla diagnosi nell'ACCP 2012**
R. Pesavento
- 63 **Superficial vein thrombosis and cancer**
P. Prandoni, E. Casiglia
- 65 **EVLA nella MVC. Compliance, safety, QoL dal punto di vista del paziente e del medico di famiglia**
G.B. Agus, V. Colosimo, E. Grimaldi, F. Carelli
- 67 **La denervazione renale**
G. Grassi, M. Volpe, L. Magni
- 69 **Iperensione nefrovascolare: stenosi renale**
M. Amitrano, A.M. Romano
- 72 **Iperensione nefrovascolare: terapia medica**
A. Pinto
- 74 **Terapia medica della sindrome post-trombotica**
R. Quintavalla, A. Rocci
- 77 **La terapia compressiva nel trattamento delle ulcere degli arti inferiori**
G. Mosti

CORSO DI AGGIORNAMENTO

- 81 **CCSVI: Linee-Guida**
G. Arpaia
- 83 **Nosografia e diagnosi differenziale delle ulcere**
A. Margarita
- 86 **Le nuove tecnologie nella gestione locale delle ulcere vascolari**
O. Forma
- 88 **Il paziente con ulcera vascolare: una gestione tra ospedale e territorio**
L. Zotta, L. Marigo, F. Busato, D. Tonello, B. Zalunardo, M. Frulla, C. Lunghi, A. Visonà
- 90 **Le onde d'urto nelle ulcere vascolari**
R. Cassino, A.M. Ippolito
- 91 **Gestione medico-infermieristica del dolore nel paziente con ulcera vascolare**
M.A. Scomparin
- 92 **Gestione medico infermieristica del dolore nel paziente con ulcera vascolare**
O. Scarpazza
- 93 **Il paziente con ulcera vascolare: accoglienza e gestione medico-infermieristica**
C. Tonello, G. Camporese

- 95 **ABI e test da sforzo nel paziente con sospetta arteriopatia obliterante periferica**
S. De Marchi

COMUNICAZIONI ORALI

- 99 **Leucocitosi e outcome in pazienti con TEV dati dal registro RIETE. Dati dal registro RIETE**
M.V. Guerra, A. Niglio, G. Leonardo, L. Maresca, F. Dalla Valle, M. Monreal, R. Poggio, A. Visonà, B. Zalunardo, P. Di Micco
- 101 **Trombosi venose superficiali degli arti inferiori su vena sana e trombofilia: dati personali**
G. Lucchi, S. Bilancini, S. Tucci, M. Lucchi
- 102 **Risultati preliminari dell'ablazione endovascolare degli assi safenici mediante un nuovo LASER a diodi con lunghezza d'onda 1540 nm ed una fibra ottica a punta sferica**
A. Cavallini, G. Lipari
- 105 **Trattamento Endovenoso con 980 nm Diode Laser: risultati a breve e medio termine**
L. Fiengo
- 106 **Impiego di homograft arterioso nella ricostruzione della vena cava inferiore per infiltrazione neoplastica: case report e revisione della letteratura**
F. Baratto, S. Irsara, G. Fusco, B. Zalunardo, D. Tonello, A. Visonà
- 109 **Diagnosi e trattamento eco-guidato delle lesioni femorali iatrogene**
E. Scudieri, L. Maresca, C. Foggia, L. Maresca, B. Crescenzi, G. Leonardo
- 111 **Ruolo dell'Aminafone nel trattamento dell'edema linfatico. Presentazione di una serie di casi e proposta di studio randomizzato controllato**
G. Spezzigu, F. Abbritti, S. Belletti, G. Arpaia
- 112 **Survey sulla Sindrome post-trombotica: esperienza locale su aspetti clinici e consapevolezza del paziente**
N. Vazzana
- 115 **Terapia compressiva, medicazioni avanzate e ruolo della chirurgia nella gestione delle ulcere venose**
S. Blasi, G. Russo, F. Solai, G. Di Rocco, F. Frezzotti, A. Redler, L. Tromba
- 117 **È corretto trattare la stenosi carotidea asintomatica?**
A. Alunno, O. Martinelli, F. Faccenna, A. Castiglione, M.M.G. Felli, J. Jabbour, D. Stavri, B. Gossetti
- 119 **Le ragioni della rivascolarizzazione carotidea nel paziente anziano asintomatico**
L. Tromba, G. Russo, S. Blasi, G. Patrizi, G. Di Rocco, A. Redler
- 121 **Comprehensive evaluation of arterial stiffness in patients with peripheral arterial disease**
G. Scandale, G. Dimitrov, G. Carzaniga, M. Cinquini, M. Minola, M. Carotta, M. Catalano
- 123 **Ruolo del polimorfismo genetico della Apolipoproteina E sulla stiffness arteriosa in pazienti affetti da vasculopatia periferica avanzata**
G. Di Stolfo, S. Mastroianno, M. Fanelli, G. De Luca, M.A. Pacilli, M. Impagliatelli, A. Russo, R. Fanelli
- 126 **Correlazioni tra la ccsvi e la sclerosi multipla: la nostra esperienza**
S. Blasi, G. Russo, G. Patrizi, D. Giannotti, A. Redler, L. Tromba
- 128 **Arteriopatia ostruttiva polidistrettuale. Caso clinico**
L. Maresca, P. De Nicola, B. Di Benedetto, P. Sangiuolo, G. Nobile, C. Foggia, D. Petriella, G.P. Porreca, L. Maresca, G. Leonardo, B. Crescenzi
- 129 **Utilità dell'indice di resistenza nella valutazione della pervietà di protesi sintetiche per dialisi: studio sperimentale**
T. Cappellari, G. Lipari, E. Baggio
- 133 **Studio del colletto aortico prossimale: metodiche a confronto (AngioTC-Angiografia-IVUS)**
L. Maresca, B. Di Benedetto, G.P. Porreca, D. Petriella, P. De Nicola, C. Foggia, R. De Rosa, B. Crescenzi

- 134 Aterosclerosi subclinica e malattie infiammatorie intestinali in età pediatrica**
L. Tromba, S. Blasi, F. Frezzotti, A. Dilillo, E. Del Giudice, F. Viola, A. Redler, S. Cucchiara, M. Aloì
- 136 Predittori di mortalità a 3 mesi dopo tromboembolismo venoso in pazienti con cancro. Risultati dal registro RIETE**
G. Gussoni, S. Frasson, P. Di Micco, M. La Regina, M. Monreal, A. Visonà
- 139 Trombolisi loco-regionale e lo studio “efflore”: analisi comparativa con test di student per variabili continue in 30 pazienti con tromboembolismo venoso. Triennale esperienza (2009-2011)**
M.M. Ciammaichella, R. Maida, C. Patrizi, C. Maida, G. Cerqua, M.L. Mecca
- 141 Studio CLINOREV: risultati preliminari**
R. Martini, G.M. Andreozzi, C. Cimminiello, G. Arpaia, P. Boracchi, G. Marano, Clinorev SIAPAV Working Group
- 143 Ridotti livelli di Vitamina D in pazienti affetti da ischemia critica degli arti inferiori: nostri risultati preliminari**
R. Martini, F. Brocadello
- 144 Validità e limiti dello stenting renale nel trattamento dell’ipertensione nefrovascolare**
R. Gattuso, L. Irace, M.M.G. Felli, A. Castiglione, A. Alunno, B. Gossetti
- 146 Valore diagnostico e prognostico del Tight Control capillaroscopico in una coorte di 120 pazienti con acrocianosi e/o fenomeno di Raynaud: dati a 12 mesi**
A. Izzo, C. Marrese, C. Caliumi, C. Riccioni
- 148 Effetti favorevoli di iloprost sulla distanza di marcia libera da dolore e sull’evoluzione clinica in pazienti con arteriopatia periferica in stadio IIb severo. Lo studio FADOI 2bPILOT**
A. Valerio, G. Gussoni, F. Mugno, R. Greco, C. Bruccoli, A. Fontanella, L. Anastasio, S. Mazzuca, G. Vescovo, C. Nozzoli, A. Mazzone, M. Di Salvo a nome del FADOI-2bPILOT Study Group
- 150 Analisi dei costi intraospedalieri del tromboembolismo venoso e della profilassi anti-trombotica in pazienti medici: uno studio *real-world* promosso dalla Società Scientifica FADOI**
S. Frasson, G. Gussoni, E. Foglia, L. Casartelli, M. Campanini, F. Colombo, F. Scolari, M. Bonfanti, A. Mazzone, a nome del Gruppo di Studio Permanente sulla Clinical Governance FADOI
- 153 SIAPAV Sezione Triveneta-Studio Osservazionale sull’arteriopatia periferica (PAD)**
M. Saugo, R. C. Martini, D. Tonello, C. Errico, A. Visonà
- 155 Trattamento endovascolare laser della vena grande safena. Sei anni di esperienza e di evoluzione tecnologica**
A. Ruscazio
- 157 Effetti emodinamici e clinici della elettroterapia transcutanea nel paziente con ischemia critica: confronto fra correnti interferenziali e horizontal therapy**
S. De Marchi, M. Prior, A. Rigoni, F. Rulfo, A. Chiamonte, D. Bianchini, A. Zambito, E. Arosio
- 159 Mortalità nei pazienti con trombosi venosa profonda degli arti inferiori in relazione all’età di insorgenza dell’evento trombotico. Dati dal Registro RIETE**
B. Zalunardo, P. Di Micco, D. Tonello, G. Gussoni, A. Ghirarduzzi, J.F. Sanchez Muñoz-Torrero, H. Bounameaux, M. Monreal, A. Visonà, for the RIETE Investigators
- 161 TEA versus Stent nella stenosi carotidea asintomatica. “Work in progress”**
G. La Barbera, M. Vallone, G. Ferro, F. Valentino, F. Carini, L. Cassaro, G. Filippone, F. Talarico
- 164 Efficacy of Rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism after Knee Arthroscopy: a randomized double-blind trial (ERIKA Study)**
G. Camporese, E. Bernardi, F. Noventa on behalf of the ERIKA Study Group
- 166 Renal Vascular Resistance Index and Urinary Albumin Excretion correlation to End-Organ Damage in Peripheral Arterial Disease**
S. Mastroianno, G. Di Stolfo, M. A. Pacilli, M. Impagliatelli, A. Russo, R. Fanelli

- 169 **La classificazione di hach e la chirurgia delle varici degli arti inferiori**
A. Sellitti, A. Di Filippo, M. Pagano, R. Giordano, M. Apperti
- 172 **Recupero di autonomia nelle “activity daily living” (ADL) mediante trattamento riabilitativo delle mani concepito per la Scleroderma, associato a terapia farmacologica, in una coorte di 15 pazienti affette da Sclerosi Sistemica Long Standing: risultati preliminari a 12 mesi**
A. Izzo, C. Marrese, E. Bove, P. Sergiacomi, C. Riccioni
- 174 **Ruolo della vitamina D in pazienti affetti da malattia aterosclerotica pluridistrettuale avanzata**
G. Di Stolfo, S. Mastroianno, M. Fanelli, G. De Luca, M.A. Pacilli, M. Impagliatelli, A. Russo, R. Fanelli
- 176 **Occlusione carotidea cronica bilaterale asintomatica: caso clinico e revisione della letteratura**
S. Mastroianno, G. Di Stolfo, M.A. Pacilli, M. Impagliatelli, A. Russo, R. Fanelli
- 179 **Implicazioni metaboliche e salvataggio d'arto nell'ischemia acuta degli arti inferiori: nuovo approccio terapeutico**
F. Benedetto, D. Spinelli, D. Barillà, N. Pipitò, M. Massara, D. Squillaci, F. Stilo, G. DeCaridi, F. Spinelli
- 181 **Ischemia critica arti inferiori: trattamento endovascolare o open?**
N. Pipitò, F. Benedetto, D. Barillà, D. Spinelli, M. Massara, D. Squillaci, F. Stilo, G. DeCaridi, F. Spinelli
- 183 **Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in a patient affected by uterine fibroids: clinical case**
E. Ippolito, A. Buora, G. Belcaro, G. Alari, S. Sommaruga, M.R. Cesarone
- 186 **Revisione casistica di pazienti trattati con eparina a basso peso molecolare per trombosi retiniche artero-venose**
A. Brancaleoni, M.A. Passaniti, S. La Placa, C. Renzi, M. Ortolani, A. Grossi, N. De Francisci, N. Tagliabracci
- 188 **La profilassi anti-trombotica venosa nell'out-patient e nel territorio**
G. Camporese
- 190 **A man with recurrent thrombophlebitis at the uppers limbs: a Mondor's disease?**
R. Caccia, M. Fumagalli, E. Ippolito, Gab. Alari, Gaia Alari, P. Bonadeo, A. Gianatti
- 193 **Malattia di Takayasu: follow up clinico-strumentale di cinque pazienti**
I. Orlando, L. Gabriele Falcone, V. Rosato, R. Lebano, L.I. Siniscalchi, M.C. Russo, G. La Montagna, A. Niglio
- 195 **Indice Autori**

SIMPOSI

Clinica ed epidemiologia: correlazione tra vasculopatia ed ipertensione arteriosa

M.M. DI SALVO, G. ARDITA, F. MUGNO, A. SALEMI

Epidemiologia

La malattia aterotrombotica, causa di patologia vascolare multidistrettuale rappresenta "la via finale comune" di un numerosi fattori di rischio genetici, locali, sistemici e dallo stile di vita. L'ipertensione arteriosa (IA) è fra i più importanti fattori di rischio delle malattie cardiovascolari e delle patologie che comportano un incremento del rischio cardiovascolare¹. L'associazione con le vasculopatie, arteriopatia ostruttiva cronica periferica (AOCP) e l'arteriopatia dei tronchi sopraortici è confermata principalmente dagli effetti negativi che un'elevata pressione arteriosa provoca sulla funzione endoteliale e sui meccanismi di compenso parietale².

L'ipertensione arteriosa essenziale, indotta dall'interazione di fattori genetici e ambientali, determina il danneggiamento dell'endotelio attraverso le turbolenze e lo stress meccanico. I soggetti ipertesi hanno un rischio di sviluppare AOP 2-3 volte maggiore rispetto al resto della popolazione generale. Tuttavia, il rischio relativo per lo sviluppo di AOP è più basso per l'IA rispetto al diabete o al fumo. Il 25% dei pazienti ipertesi ha una claudicatio. Il 35-55% dei pazienti con AOP alla presentazione ha anche valori alterati della pressione arteriosa (PA)³.

In pazienti con AOP il rischio di mortalità cardio-vascolare è aumentato di 6 volte, anche in pazienti senza evidenza clinica di patologia cardiovascolare. Con aumento della severità della AOP si nota un parallelo incremento di rischio per IMA, stroke e morte vascolare. Questi dati hanno portato i consensus internazionali a trattare l'AOP come equivalente della cardiopatia ischemica e, di conseguenza, indicare nelle linee guida una strategia aggressiva nel trattamento dei fattori di rischio⁴. L'associazione d'IA e AOP impone, quindi, un trattamento aggressivo della pressione arteriosa. Le linee guida sull'IA supportano un aggressivo trattamento della pressione in pazienti con aterosclerosi, che presentano AOP. In questo gruppo ad alto rischio, l'attuale raccomandazione è un target di pressione arteriosa <140/90 mmHg e <130/80 mmHg se il paziente è anche diabetico o ha insufficienza renale⁵⁻⁷.

Un'ampia mole di studi osservazionali hanno evidenziato una relazione continua e lineare tra pressione sistolica, pressione diastolica, morbilità e mortalità cardiovascolare. La correla-

U.O.C. Angiologia,
Az. Ospedaliero-Universitaria
"Policlinico - Vittorio Emanuele", Catania

zione tra pressione arteriosa sistolica e rischio di eventi cerebrovascolari è più ripida rispetto a quella relativa alle complicanze coronariche, suggerendo il ruolo patogenetico prevalente della pressione sistolica nei confronti della patologia cerebrovascolare⁸. Inoltre, sia i valori di pressione arteriosa sistolica sia quelli diastolici hanno mostrato una relazione diretta e indipendente con lo scompenso cardiaco, la vasculopatia periferica e gli stadi terminali dell'insufficienza renale⁸.

Nella letteratura internazionale i dati relativi all'associazione tra AOP e PA non sono così rilevanti ma verosimilmente il rischio di AOP aumentava con l'aumentare dei livelli di PA ($P < 0.05$)⁹. La presenza di più fattori di rischio cardiovascolare espone i pazienti ipertesi ad un rischio maggiore di contrarre AOP. In un studio prospettico pubblicato recentemente condotto a Boston è stato valutata l'incidenza della AOP su 44.985 pazienti seguiti per un periodo di 25 anni (dal 1986 al 2011) con follow-up biennali. La contemporanea presenza di più fattori di rischio cardiovascolare (fumo, dislipidemia e diabete mellito) associati all'IA arteriosa esponeva i pazienti ad un rischio esponenzialmente più elevato, rispetto ai pazienti che presentavano uno, due o tre fattori di rischio¹⁰.

In Sicilia la frequenza di soggetti con diagnosi di IA è più elevata che a livello nazionale: il 37% degli uomini ed il 34% delle donne è iperteso. Pur senza differenze tra i sessi, tale percentuale cresce in maniera evidente nel gruppo di età 50-69 anni e tra le persone con eccesso ponderale¹¹. Nella casistica della UOC di Angiologia di Catania su un campione complessivo di 44.132 pazienti afferiti fino al 31 ottobre 2012 negli ambulatori abbiamo riscontrato una percentuale di ipertesi del 27,2% circa (11915 paz.). All'interno di questa popolazione è stata riscontrata una percentuale di soggetti affetti da arteriopatia aterosclerotica mono/polidistrettuale del 31,5% (13680 paz.). Tra gli arteriopatici la percentuale di soggetti ipertesi è stata del 52,3% (7113 paz.).

Valutazione clinica

Secondo le linee guida ESH/ESC 2007 il trattamento farmacologico del vasculopatico è subordinato ad una corretta valutazione del rischio cardiovascolare globale. I fattori di rischio convenzionali che meglio correlano con le vasculopatie sono il fumo, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'iperlipidemia e l'obesità. Fra i fattori di rischio convenzionali per vasculopatia l'ipertensione arteriosa riveste un ruolo di primo piano assumendo un peso variabile rispetto alle varie localizzazioni di malattia aterosclerotica. Il danno d'organo rappresenta la fase intermedia, di passaggio, tra il fattore di rischio e l'evento clinico-morfologico-funzionale che ad esso si correla: l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'ABI <0.9 o la PWV aumentata, l'incremento della microalbuminuria, l'incremento del rapporto albuminuria/creatininuria, la riduzione del FG o della Cl/Cr, l'evidenza ecografica di incremento dello spessore medio-intimale (IMT), tutti questi sono parametri misurabili da considerare validi criteri per valutare il rischio cardiovascolare globale; criteri che nel loro complesso possono essere molto utili nella stima del danno d'organo subclinico. Possiamo affermare che le alterazioni asintomatiche a carico del sistema cardiovascolare, e fra queste l'incremento dell'IMT e le alterazioni renali, rappresentano il trade-off fra i fattori di rischio e gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Vari studi di popolazione (ARIC, Rotterdam Study, CHS, CAPS) hanno sottolineato la correlazione esistente fra IMT ed eventi cardiovascolari. Una interessante metanalisi condotta su larga scala, circa 38.000 soggetti, evidenziava che per una differenza di 0,1mm in IMT, aggiustata per sesso ed età, il rischio di IMA futuro aumentava del 10 al 15% e il rischio di stroke futuro aumentava dal 13 al 18% deponendo per una lieve maggiore predittività dell'IMT nei confronti dello stroke rispetto all'IMA; gli aggiustamenti statistici per altri fattori di rischio riducevano questi outcomes; inoltre, la correlazione fra IMT ed eventi cardiovascolari, anche se significativa, non era di tipo lineare, specie per valori di IMT medio-bassi¹². La correlazione tra IMT carotideo (biforcazione e/o carotide comune) ed eventi cardiovascolari è emersa chiaramente anche nello studio ELSA che ha dimostrato che lo spessore intima-media carotideo di base predice gli eventi cardiovascolari in maniera indipendente dalla pressione arteriosa. Nei pazienti ipertesi dello studio ELSA l'incidenza di tutti gli eventi cardiovascolari era più alta del 20% in 10 anni quando l'IMT era ≥ 1.16 mm o quando era stata individuata almeno una placca¹³. Questo in definitiva suggerisce che l'IMT, espressione di aterosclerosi subclinica, ha un effetto prognostico sfavorevole aggiuntivo a quello indotto da elevati valori di pressione arteriosa.

L'ipertensione arteriosa sistolica, inoltre, meglio di altri fattori di rischio partecipa all'incremento dell'IMT; per contro sembra che non vi sia alcuna differenza in IMT tra diabetici e non diabetici¹⁴. Un studio condotto su circa 3500 soggetti (Framingham Offspring cohort) evidenziava una correlazione positiva fra IMT misurato sulla carotide comune o sulla carotide interna e i principali fattori di rischio cardiovascolari¹⁵; in ordine di importanza, tuttavia, l'ipertensione sistolica si collocava al III posto, dopo l'età e il sesso maschile, per percentuale di variabilità indotta sull'IMT (rispettivamente 19,4%, 4,1% e 1,9%). In definitiva un aumento dello spessore medio-intima (IMT) a livello delle carotidi o alle femo-

rali spesso è da considerare marker surrogato di patologia aterosclerotica subclinica in uno o più distretti vascolari; da questo punto di vista è facilmente comprensibile la forte correlazione evidenziata in numerosi studi fra l'incremento dell'IMT e i principali fattori di rischio cardiovascolare. Questa correlazione sarebbe ancora più rilevante quando l'IMT viene inserito in un modello di rischio complessivo in associazione con altri parametri, quali: la dilatazione flusso mediata dell'arteria omerale (FMD) e la registrazione della velocità dell'onda di polso (PWV) e i vari parametri nefrologici prima riportati.

L'ipertensione arteriosa sul cuore agisce su più fronti determinando l'insorgenza della cardiopatia ipertensiva e della ipertrofia ventricolare sinistra. A seguito dell'aumento della massa miocardica il cuore può sviluppare complicanze più o meno fatali quali l'ischemia miocardica con rischio di infarto, una riduzione della contrattilità con alterato riempimento e conseguente scompenso cardiaco e l'insorgenza di aritmie ventricolari con il rischio di morte improvvisa. L'esame elettrocardiografico (ECG) dovrebbe essere parte integrante della valutazione di routine dei pazienti ipertesi: pur essendo ridotta la sensibilità della metodica nell'identificare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, la positività dell'indice di Sokolow-Lyons (SV1+RV5-6 >38 mm) è in grado di predire futuri eventi cardiovascolari. Tale approccio può essere utilizzato come marker di danno cardiaco o della sua regressione durante trattamento, almeno nei pazienti di età >55 anni. Nello studio Framingham, ad esempio, la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'elettrocardiogramma conferisce, sia nel sesso maschile che femminile, un rischio di sviluppare una complicanza cardiaca circa 3-5 volte superiore rispetto ai soggetti che non presentano tale diagnosi. La valutazione ecocardiografica, anche se non esente da alcuni limiti importanti è sicuramente più sensibile rispetto a quella elettrocardiografica nell'identificazione della presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e nel predire il rischio cardiovascolare; essa ci consente di misurare la massa del VS ed i pattern geometrici di IVS. Le analisi dei dati fornite da molti dei maggiori studi prospettici indicano che nei pazienti ipertesi, l'IVS ecocardiografica, in particolar modo se di tipo concentrico, è associata ad un'incidenza di eventi cardiovascolari uguale o superiore al 20% in 10 anni. Le linee guida ESH/ESC 2007 sottolineano che la relazione tra massa VS e rischio cardiovascolare è di tipo continuo, e che valori soglia di 125 g/m² per gli uomini e di 110 g/m² per le donne possono essere utilmente impiegati come stima conservativa di IVS.

Conclusioni

L'importanza dell'ipertensione arteriosa nasce da varie evidenze, elevata prevalenza nella popolazione, forte relazione tra valori pressori e rischio cardiovascolare globale con una stretta correlazione con la vasculopatia. Tale correlazione e la possibilità di valutare il danno d'organo, già nella fase preclinica, con procedure facilmente disponibili e meno costose come l'ABI e l'IMT permette di stratificare il rischio attraverso l'identificazione dei soggetti ipertesi il cui profilo di rischio impone una gestione con drastiche misure che vanno dalla normalizzazione dei valori pressori e alla correzione degli altri fattori di rischio e dello stile di vita.

Bibliografia

1. Ministero della Salute. Piano Sanitario nazionale 2011-2013.
2. Management of peripheral arterial disease in primary care BMJ 2003;326:584-588.
3. TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of PAD. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007.
4. Criqui MH *et al.* Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 1992.
5. TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of PAD. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007.
6. Linee Guida del Joint National Committee - JNC on Hypertension, Arch.Int.Med. 2007.
7. Linee guida per la diagnosi ed il trattamento dell'ipertensione arteriosa ESH - ESC 2007.
8. Hirsch *et al.* ACC/AHA Practice Guidelines for the Management of PAD-Jacc Vol 20 n. 10-2006.
9. An W, Li X *et al.* Hypertension and peripheral arterial diseases. Beijing Da Xue Xue Bao. 2010 Dec 18;42(6):667-70.
10. Joosten MM *et al.* Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. JAMA. 2012 Oct 24;308(16):1660-7.
11. Assessorato per la Sanità della Regione Sicilia- Piano Sanitario Regionale Sicilia 2011-2013.
12. Lorenz MW *et al.* Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media-Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis.. Circulation 2007;115:459-67.
13. Zanchetti A *et al.* Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA. Circulation 2009; 120: 1084-90.
14. Baldassarre D *et al.* Carotid Artery Intima-Media Thickness Measured by Ultrasonography in Normal Clinical Practice Correlates Well With Atherosclerosis Risk Factors.. Stroke. 2000; 31:2426-30.
15. Polak JF *et al.* Associations of Carotid Artery Intima-Media Thickness (IMT) With Risk Factors and Prevalent Cardiovascular Disease.. J Ultrasound Med 2010; 29:1759-68.

Il ruolo delle statine nel trattamento del danno vascolare

V. AVERSANO

La mortalità cardiovascolare rappresenta la maggiore causa di morte nei Paesi ad economia avanzata o in via di sviluppo. In alcune aree geografiche dove i cambiamenti delle condizioni di vita hanno subito cambiamenti radicali (es. Cina, paesi Est Europa) la quota di mortalità causata da malattie cardiovascolari risulta molto elevata.

Secondo l'OMS 16.7 milioni di persone muoiono ogni anno nel mondo per problemi cardiovascolari. Tale patologia colpisce uomini e donne, in tutte le fasce di età.

Dal 2020 si stima che le malattie cardiache e l'ictus diverranno le principali cause di morte e morbilità nel mondo, con un numero di eventi destinato a superare 20 milioni/anno, per raggiungere quota 24 milioni/anno nel 2030¹.

Discussione

Lo studio INTERHART² ha confermato il peso di fattori di rischio maggiori (fumo, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia) e che l'esposizione contemporanea a più fattori aumenta in modo esponenziale il rischio di sviluppare infarto del miocardio.

Fattori ambientali agendo su un terreno genetico predisponente portano alla formazione di lesioni iniziali (danno endoteliale) e quindi alla formazione della placca aterosclerotica.

La maggiore comprensione dei processi alla base delle malattie cardiovascolari ha consentito l'identificazione di un ampio numero di markers e fattori di rischio dell'aterosclerosi.

Accanto ai fattori di rischio suddetti (fumo, diabete, ipertensione, ipercolesterolemia), e considerati "tradizionali", l'identificazione di biomarkers "emergenti" è considerata una importante opportunità per l'identificazione di soggetti a rischio di sviluppare malattie su base aterosclerotica.

La possibilità di individuare e valutare (anche quantitativamente) i nuovi biomarkers dell'aterosclerosi ci porterà all'individuazione precoce di tali soggetti.

I biomarkers "emergenti" identificati grazie alla biologia molecolare della aterosclerosi risultano però utili solo se sono specifici, sensibili, riproducibili, ed ampiamente presenti nella popolazione a rischio.

Essi possono essere di natura bioumorale (a carico dei lipidi, del processo coagulativo, ecc) o di tipo genetico.

Tra i più importanti ricordiamo quelli relativi all'emostasi/trombosi: omocistinemia, TAFI, D-dimero, PAI1, fibrinoge-

UO di Angiologia, Casa di Cura Villa Fiorita, Capua (Caserta)

no; quelli correlati all'infiammazione: PCR, IL-6, IL-18, CSF, SAA,

TNF; quelli genetici: polimorfismo Asp299Gly/gene TLR4, Allele MCP-1 2578G ecc.³

La prevenzione delle malattie cardiovascolari si fonda quindi sulla identificazione precoce dei fattori di rischio che si associa con gli eventi cardiovascolari e con la loro correzione quando questa risulta possibile.

Infatti accanto ai fattori di rischio non modificabili quali l'età, il sesso, la familiarità si affiancano i fattori modificabili quali l'abitudine al fumo, l'ipertensione arteriosa, le alterazioni del profilo lipidico, i valori glicemici, l'obesità e la vita sedentaria.

Praticare regolarmente attività fisica si associa ad una riduzione del rischio cardiovascolare.

Lo studio NHANES I dimostra come anche un moderato esercizio fisico è in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause.⁴

Da notare tale effetto è più evidente nei soggetti ipertesi, ma si verifica anche per livelli pressori più bassi.

Numerosi studi di osservazione, condotti in vari Paesi, hanno evidenziato che la dieta ricca di principi nutrizionali che si trovano nella cosiddetta "dieta mediterranea" si associa ad una più bassa mortalità.⁵

Gli acidi grassi omega-3 e l'acido folico avrebbero potenziali effetti cardioprotettivi.

Non tutti gli studi hanno però confermato tali effetti favorevoli.

Una recente metanalisi⁶ condotta su 48 RCT e 41 studi di coorte, ha dimostrato che gli acidi grassi omega-3 a catena lunga e corta, non hanno chiari effetti sulla mortalità totale, sugli eventi cardiovascolari combinati o sul cancro.

Numerosi studi hanno evidenziato i benefici della riduzione dei livelli pressori sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. Lo studio UKPDS ha reclutato Pazienti sovrappeso con diabete di tipo 2 neodiagnosticato e li ha randomizzati al tratta-

mento con metformina o con altro trattamento intensivo della glicemia o con trattamento convenzionale. Il target era una glicemia a digiuno di 108 mg/dl. La durata dello studio è stata di 10,7 anni.

La metformina era associata ad una riduzione del 36% del RR di mortalità per tutte le cause rispetto al trattamento convenzionale.

Non si registravano differenze significative statisticamente nei due gruppi di trattamento intensivo nella riduzione del rischio relativo per IMA, anche se il trend era a favore della metformina.

Questi dati suggeriscono che il controllo glicemico intensivo o con metformina garantisce una migliore prevenzione di eventi cardiovascolari rispetto al trattamento convenzionale.⁷

Nei Pazienti con ipercolesterolemia, l'eccesso LDL infiltra la parete dei vasi e viene trattenuto nell'intima, soprattutto nelle sedi di stress emodinamico. Le modificazioni ossidative ed enzimatiche portano al rilascio di lipidi infiammatori che inducono le cellule endoteliali ad esprimere molecole di adesione leucocitaria. Le LDL modificate sono assunte dai recettori scavenger di macrofagi, che a loro volta si trasformano in cellule schiumose.

Le LDL ossidate quindi, favoriscono il processo di ancoraggio, differenziazione e trasformazione dei monociti in cellule schiumose.

Le cellule endoteliali attivate esprimono le molecole di adesione che legano i monociti.

Le chemochine inducono la migrazione dei monociti nell'intima.

Il fattore stimolante i macrofagi (M-CSF) favorisce la differenziazione dei monociti in macrofagi.

L'attivazione dei macrofagi determina la secrezione di citochine, chemochine, proteasi e radicali che provocano infiammazione e danno tissutale.⁸

Le statine costituiscono il trattamento di scelta per la riduzione del colesterolo LDL, in quanto possiedono un importante effetto ipolipemizzante e sono in grado di ridurre il rischio cardiovascolare.

Tale classe di farmaci si caratterizza per un ottimo profilo di sicurezza; le statine solo nel 5-10% dei casi non vengono tollerate. In queste circostanze possono essere utilizzati farmaci alternativi come le resine sequestranti gli acidi biliari o la niacina.

Questi farmaci non sono tuttavia altrettanto efficaci nel ridurre i livelli di LDL e non sono scevri da effetti collaterali che limitano la compliance.

Altri farmaci utilizzabili sono l'ezetimibe ed i fibrati.

Attraverso l'inibizione dell'HMG-CoA redattasi, l'enzima che catalizza la tappa limitante la sintesi epatica di colesterolo, le statine riducono la sintesi di colesterolo da parte del fegato, con due importanti effetti: up regulation dei recettori LDL degli epatociti e conseguente incremento di rimozione delle lipoproteine contenenti apolipoproteine (apo) E e B dal circolo sistemico.

L'effetto netto della terapie con le statine è quello di ridurre la concentrazione plasmatica di lipoproteine veicolanti cole-

sterolo, delle quali la maggiore quota è rappresentata dalle LDL. Inoltre le statine aumentano la rimozione e riducono la secrezione VLDL e quindi di remnant di VLDL e IDL. Ciò significa che nei Pazienti con aumentati livelli di colesterolo e trigliceridi (indicativi di più elevati livelli di particelle ricche di trigliceridi, in particolare VLDL remnant, IDL e di LDL), le statine rappresentano il farmaco di scelta per le loro capacità di abbassare efficacemente il C-LDL e le lipoproteine non HDL.

Le statine in commercio hanno diversa efficacia ipolipemizzante e profilo di sicurezza per la diversa biodisponibilità, emivita, e presenza di metabolici attivi.

Atorvastatina e rosuvastatina sono quelle dotate di maggiore efficacia ipocolesterolemizzante.⁹

Conclusioni

La terapia con statine è in grado di ridurre in maniera sicura l'incidenza a 5 anni degli eventi coronarici maggiori, delle rivascolarizzazioni miocardiche e degli ictus cerebrali in misura di circa 1/5 per mmol/l (38 mg/dl) di riduzione di LDL ed in modo largamente indipendente dal profilo lipidico iniziale o da altre caratteristiche basali dei Pazienti.

Questi risultati confermano la necessità di prendere in considerazione la terapia a lungo termine con statine per ottenere riduzioni consistenti di LDL in tutti i Pazienti a rischio di qualunque tipo di evento vascolare maggiore.

Una meta-analisi¹⁰ di 90.000 casi (14 trial randomizzati con statine) ha evidenziato che un abbassamento di C-LDL di 38 mg/dl corrisponde a:

- 12% di riduzione della mortalità per tutte le cause;
- 19% di riduzione di mortalità per cardiopatia ischemica;
- riduzione non significativa della mortalità vascolare non coronaria e della mortalità non vascolare;
- 23% di riduzione di mortalità per infarto miocardico e cardiopatia ischemica;
- 24% di riduzione di procedure di rivascolarizzazione coronaria;
- 17% di riduzione di ictus fatale e non-fatale;
- 21% di riduzione di qualsiasi evento vascolare maggiore in 5 anni, indipendentemente dai livelli basali di C-LDL.

Bibliografia

1. Chronic Diseases e Their Common Risk Factors, WHO, Oct. 2005.
2. WHO World Health Report, 2002.
3. Yusuf S. Lancet 2004;364:937-52.
4. Stampfer MJ Circulation 2004(suppl.):v3/v5.
5. Fang J. Am J Hypertens 2005;18:751-8.
6. Trichopoulos A *et al.* BMJ 2005;330:991-7.
7. Hooper L. Risks and benefit of Omega 3 fatty acids for cardiovascular diseases. BMJ 2006;332:762.
8. UKPDS Group. Lancet 1998. 854-65
9. Hensson GK. N Engl J Med 2005;352:1685-95.
10. Corsini A *et al.* Pharmacol Ther 1999;84:413-28.

Metalloproteinasasi, stress ossidativo e sindrome metabolica

G. CAIMI, E. HOPPS, R. LO PRESTI

*Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica,
Università degli Studi di Palermo, Palermo*

La sindrome metabolica oltre ad avere un'incidenza crescente nella popolazione, si associa ad un elevato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Le alterazioni vascolari responsabili delle complicanze di organo prendono origine dalla disfunzione endoteliale e portano al remodelling della membrana basale ed allo sviluppo di lesioni aterosclerotiche¹. Vari fattori, tra cui l'aumentata attivazione leucocitaria, lo stress ossidativo e l'alterata espressione delle metalloproteasi (MMP), sono coinvolti nella patogenesi di dette alterazioni vascolari². Le MMP sono delle proteasi in grado di degradare costituenti proteici della matrice extracellulare, quali collagene, laminina, fibronectina e gelatine³. Le MMP vanno distinte in collagenasi (MMP-1, -8, -13 e -18), stromelisine (MMP-3, -10 e -11), matrilisine (MMP-7 e -26) e gelatinasi (MMP-2 e -9) in relazione allo specifico substrato o membrane type (MT-MMP) se espresse sulla superficie cellulare⁴. Vengono prodotte da numerosi elementi cellulari della parete vascolare e soprattutto dai macrofagi, spesso in forma di precursori che vengono poi attivati da altre proteasi, e la loro attività è regolata da specifici inibitori tissutali (TIMP) ed altre molecole, tra cui la plasmina^{5,6}.

Uno squilibrio nella espressione di MMP e TIMP sembra associarsi ad un incremento della mortalità per cause cardiovascolari. Alcuni studi, sebbene con dati non univoci, hanno evidenziato un'alterata espressione di MMP nei soggetti con sindrome metabolica, ma si dispone di maggiori informazioni riguardo alla relazione tra MMP e le singole componenti della sindrome, quali obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa e dislipidemia. MMP-8 risulta aumentata nei pazienti con sindrome metabolica e tale aumento è correlato con il numero delle componenti della stessa sindrome⁷. Le gelatinasi MMP-2 e -9 presentano un comportamento diversificato in soggetti con tale sindrome: alcuni autori hanno messo in evidenza un incremento dei livelli di pro-MMP-9 (insieme a MMP-8 e TIMP-1), ma normali valori di MMP-2⁸, mentre altri hanno osservato una maggiore attività di MMP-2, ma non di MMP-9⁹. In soggetti obesi è stato invece riscontrato un aumento contestuale dei livelli delle due MMP (10) ed altri studi hanno dimostrato che la riduzione del peso corporeo, ottenuta con dieta, attività fisica, terapia farmacologica o chirurgia bariatrica, ha permesso una normalizzazione dell'espressione di varie MMP, tra cui MMP-7 e -9, e del

TIMP-1¹¹⁻¹⁴. Nei diabetici si registra un incremento dei livelli di varie MMP¹⁵⁻¹⁷, soprattutto le gelatinasi, anche in presenza di complicanze, quali la nefropatia, la retinopatia o le sindromi coronariche acute¹⁸⁻²¹. Ciò sembra confermare il ruolo delle MMPs nel rimodellamento e nello sviluppo del danno vascolare. Anche gli ipertesi presentano un'aumentata attività di MMP-2 e -9 e di TIMP-1^{22,23}, correlate alla pulse wave velocity e quindi alla rigidità arteriosa^{24,25}. Infine, nei dislipidemici si osservano elevati livelli di gelatinasi, TIMP-1 e -2^{26,27} ed in particolare una correlazione tra MMP-9 e LDL-colesterolo²⁸. Sembra infatti che le LDL-ossidate siano in grado di indurre l'espressione di MMP-9, tanto che i livelli plasmatici di MMP-9 nei dislipidemici si potrebbero considerare markers precoci di aterosclerosi²⁹. Si ritiene che l'espressione di MMPs possa essere indotta dallo stress ossidativo. Alcuni autori hanno dimostrato in cellule retiniche umane in coltura sottoposte a stress ossidativo una maggiore espressione di MMP-1 e -3, ma un lieve incremento dell'mRNA di MMP-2 e -9³⁰. Altri hanno osservato una maggiore produzione di MMP-9 a livello cerebrale in seguito a stress ossidativo indotto da iniezione intracerebrale di emoglobina con conseguente disfunzione della barriera emato-encefalica³¹. Ciò si verifica perchè l'espressione dei geni delle MMPs è influenzata dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e del nitrogeno (RNS) che promuovendo la degradazione di una deacetilasi istonica inducono la trascrizione genica³².

Lo stress ossidativo è considerato un momento fisiopatologico essenziale nel divenire della sindrome metabolica in quanto i fattori che la compongono si associano ad un'aumentata produzione di ROS e ad una riduzione delle difese antiossidanti³³. Anche per quanto riguarda lo stress ossidativo si hanno maggiori informazioni dallo studio delle sue correlazioni con le singole componenti della sindrome metabolica piuttosto che con la sindrome stessa. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato una maggiore produzione di ROS da parte dell'NADPH ossidasi leucocitaria in soggetti con sindrome

metabolica ed una parallela riduzione della capacità antiossidante totale (TAC)^{34,35}. Inoltre, con l'aumentare dei componenti della SM si rilevano un progressivo riduzione della TAC ed un incremento dei perossidi e dei markers dello stress ossidativo³⁶.

ROS e RNS sono responsabili dell'ossidazione di acidi grassi, carboidrati e proteine con conseguente produzione di lipoperossidi, specie reattive carboniliche (RCS) e AOPP (prodotti di ossidazione proteica avanzata)³⁷. Gli AOPP sembrano in grado di perpetuare stress ossidativo ed flogosi mediante l'attivazione di neutrofili, monociti e linfociti T, la produzione endoteliale di ROS attraverso l'NADPH ossidasi e l'inibizione della produzione macrofagica di NO³⁸⁻⁴⁰. La carbonilazione proteica è invece un processo che attraverso reazioni chimiche diverse porta alla formazione di carbonilproteine, indicatori più stabili di danno ossidativo proteico⁴¹. In soggetti obesi con sindrome metabolica si osserva un aumento del TBARS, markers di perossidazione lipidica, correlato con il grasso viscerale⁴². Parallelamente si assiste ad una riduzione di sistemi antiossidanti, quali vitamine C ed E, probabilmente da consumo⁴². Altri studi mostrano un aumento dei livelli di AOPP in soggetti obesi⁴³, correlati anche questi con l'obesità viscerale e che si riducono con la perdita di peso. Nei diabetici è ampiamente documentata la presenza di markers di stress ossidativo, quali lipoperossidi, isoprostani e AOPP^{44,46} assieme alla ridotta biodisponibilità di ossido nitrico (NO) per inibizione dell'attività della NO sintasi (NOS). Ciò è da ricondurre alla produzione di dimetilarginina asimmetrica (ADMA), indotta dai ROS, che compete con la L-arginina come substrato della NOS, causando la disfunzione ed il disaccoppiamento dell'enzima⁴⁵. Inoltre, nel diabete si rileva una riduzione dei livelli di tetraidrobiopterina, cofattore della NOS⁴⁷. L'ossido nitrico è il principale vasodilatatore prodotto dall'endotelio e quindi si comprende come la disfunzione endoteliale abbia un ruolo cardine nell'insorgenza delle complicanze cardiovascolari. Anche negli ipertesi è stata dimostrata una ridotta disponibilità di NO che si associa ad un aumento di ROS e nitroderivati⁴⁸ ed inoltre, si riscontrano elevati livelli di proteine carbonilate e riduzione delle difese antiossidanti enzimatiche⁴⁹. I leucociti polimorfonucleati dei soggetti dislipidemicici risultano spontaneamente attivati e sintetizzano in quota maggiore anione superossido, che reagisce con l'NO consumandone elevate quantità⁵⁰. Anche nei dislipidemicici sono stati dimostrati una riduzione degli enzimi antiossidanti^{51,52} ed un aumento di lipoperossidi e proteine carbonilate⁵². Da tutti questi dati emerge un alterato status ossidativo correlato alla disfunzione endoteliale, che insieme all'alterata espressione di MMP concorre allo sviluppo di complicanze cardiovascolari.

Bibliografia

- Hayden MR, Sowers JR, Tyagi SC. The central role of vascular extracellular matrix and basement membrane remodeling in metabolic syndrome and type 2 diabetes: the matrix preloaded. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:9.
- Hopps E, Caimi G. Matrix metalloproteinases in metabolic syndrome. *Eur J Intern Med.* 2012;23:99-104.
- Raffetto JD, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases and their Inhibitors in Vascular Remodeling and Vascular Disease. *Biochem Pharmacol* 2008;75:346-59.
- Bourbolia D, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol* 2010;20:161-8.
- Jaiswal A, Chhabra A, Malhotra U, Kohli S, Rani V. Comparative analysis of human matrix metalloproteinases: Emerging therapeutic targets in diseases. *Bioinformation* 2011;6:23-30.
- Amalinei C, Caruntu ID, Balan RA. Biology of metalloproteinases. *Rom J Morphol Embryol* 2007;48:323-34.
- Aquilante CL, Beitelshes AL, Zineh I. Correlates of serum matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) concentrations in nondiabetic subjects without cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2007;379:48-52.
- Goncalves FM, Jacob-Ferreira ALB, Gomes VA, Casella-Filho A, Chagas ACP, Marcaccini AM *et al.* Increased circulating levels of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9, and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2009;403:173-7.
- Miksztovcz V, Muzzio ML, Royer M, Prada M, Wikinski R, Schreiber L *et al.* Increased plasma activity of metalloproteinase 2 in women with metabolic syndrome. *Metabolism* 2008; 57: 1493-6.
- Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A, Tinelli C, Salvadeo SA, Ciccarelli L *et al.* Matrix metalloproteinase-2 and -9 levels in obese patients. *Endothelium* 2008;15:219-24.
- Ress C, Tschoner A, Ciardi C, Laimer MW, Engl JW, Sturm W, *et al.* Influence of significant weight loss on serum matrix metalloproteinase (MMP)-7 levels. *Eur Cytokine Netw* 2010;21:65-70.
- Papazoglou D, Papatheodorou K, Papanas N, Papadopoulos T, Gioka T, Kabouromiti G *et al.* Matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 levels in severely obese patients: what is the effect of weight loss? *Exp Clin Endocrinol Diab* 2010;118:730-4.
- Madsen EL, Bruun JM, Skogstrand K, Hougaard DM, Christiansen T, Richelsen B. Long-term weight loss decreases the nontraditional cardiovascular risk factors interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in obese subjects. *Metabolism* 2009; 58: 946-953.
- Unal R, Yao-Borengasser A, Varma V, Rasouli N, Labbate C, Kern PA *et al.* Matrix metalloproteinase-9 is increased in obese subjects and decreases in response to pioglitazone. *Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2993-3001.
- Death AK, Fisher EJ, McGrath KC, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis* 2003;168:263-9.
- Ho FM, Liu SH, Lin WW, Liao CSJ. Opposite effects of high glucose on MMP-2 and TIMP-2 in human endothelial cells. *Cell Biochem* 2007;101:442-50.
- Maxwell PR, Timms PM, Chandran S, Gordon D. Peripheral blood level alterations of TIMP-1, MMP-2 and MMP-9 in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001;18:777-80.
- Van der Zijl NJ, Hanemaaijer R, Tushuizen ME, Schindhelm RK, Boerop J, Rustemeyer C *et al.* Urinary matrix metalloproteinase-8 and -9 activities in type 2 diabetic subjects: A marker of incipient diabetic nephropathy? *Clin Biochem* 2010;43:635-9.
- Mohammad G, Kowluru RA. Matrix Metalloproteinase-2 in the Development of Diabetic Retinopathy and Mitochondrial Dysfunction. *Lab Invest* 2010;90:1365-72.
- Kowluru RA, Kanwar M. Oxidative stress and the development of diabetic retinopathy: Contributory role of matrix metalloproteinase-2. *Free Rad Biol Med* 2009;46:1677-85.
- Derosa G, D'Angelo A, Scalise F, Avanzini MA, Tinelli C, Peros E, *et al.* Comparison between metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndrome. *Heart Vessels* 2007;22:361-70.
- Derosa G, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F, Salvadeo S *et al.* Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhi-

- bitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension. *Endothelium* 2006;13:227-31.
23. Friese RS, Rao F, Khandrika S, Thomas B, Ziegler MG, Schmid-Schonbein GW *et al.* Matrix Metalloproteinases: Discrete Elevations in Essential Hypertension and Hypertensive End-Stage Renal Disease. *Clin Exp Hypertens* 2009;31:521-33.
 24. Zhou S, Feely J, Spiers JP, Mahmud A. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism contributes to blood pressure and arterial stiffness in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; 21:861-7.
 25. Flamant M, Placier S, Dubroca C, Esposito B, Lopes I, Chatziantoniou C. Role of Matrix Metalloproteinases in Early Hypertensive Vascular Remodelling. *Hypertension* 2007;50: 212-8.
 26. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A, Salvadeo SA, Ferrari I, Fogari E *et al.* Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in combined dyslipidemia. *Clin Invest Med* 2009; 32(2):E124-32.
 27. Beaudeau JL, Giral P, Bruckert E, Bernard M, Foglietti MJ, Chapman MJ. Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2003;169:139-46.
 28. Xu XP, Meisel SR, Ong JM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB *et al.* Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 1999;99:993-8.
 29. Zhang SD, Yang L, Yu GL, Sun M, Zhou HY. Quantitative ultrasonic integrated backscatter of the intima-media complex, serum level of matrix metalloproteinase-9 and simvastatin in hyperlipemia patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2008;33:160-4.
 30. Alge-Priglinger CS, Kreutzer T, Obholzer K, Wolf A, Mempel M, Kernt M *et al.* Oxidative Stress-Mediated Induction of MMP-1 and MMP-3 in Human RPE Cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, November 2009;50.
 31. Katsu M, Niizuma K, Yoshioka H, Sakata H, Chan PH. Hemoglobin-induced oxidative stress contributes to matrix metalloproteinase activation and blood-brain barrier dysfunction in vivo. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2010;30: 1939-50.
 32. Kara S, Subbaramb S, Carricoc PM, Melendez JA. Redox-control of Matrix Metalloproteinase-1: A critical link between free radicals, matrix remodeling and degenerative disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010 December 31;174:299-306.
 33. Hopps E, Noto D, Caimi G, Averna MR. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20:72-7.
 34. Demircan N, Gurel A, Armuctu F, Unalacak M, Aktunç, Atmaca H. The evaluation of serum cystatin C, malondialdehyde and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome. *Med Sci Monit* 2008;14:97-101.
 35. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations. *Diabetes* 2003;52: 2346-52.
 36. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Celik H, Guzel S, Selek S *et al.* DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. *Int J Clin Pract* 2006;60:1187-93.
 37. Meaney E, Vela A, Samaniego V, Meaney A, Asbun J, Zempoal-teca JC, *et al.* Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: the Mefisto Study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:895-903.
 38. Witko-Sarsat V, Gausson V, Nguyen A-T, Touam M, Drüeke T, Santangelo F, Descamps-Latscha B. AOPP-induced activation of human neutrophil and monocyte oxidative metabolism: a potential target for N-acetylcysteine treatment in dialysis patients. *Kidney Int* 2003;64:82-91.
 39. Li ZH, Liu SX, Hou FF, Wang YQ (2006) Effect of advanced oxidation protein products on nitric oxide production in mouse peritoneal macrophages. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 26:558-60.
 40. Yuan F, Liu SX, Tian JW. Advanced oxidation protein products induce reactive oxygen species production in endothelial cells. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004;24:1350-2.
 41. Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation, cellular dysfunction and disease progression. *J Cell Mol Med* 2006;2:389-406.
 42. Palmieri VO, Grattagliano I, Portincasa P, Palasciano G. Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome. *J Nutr* 2006;136:3022-6.
 43. Krzystek-Korpacka M, Patryn E, Boehm D, Berdowska I, Zielinski B, Noczynska A. Advanced oxidation protein products (AOPPs) in juvenile overweight and obesity prior to and following weight reduction. *Clin Biochem* 2008;41:943-9.
 44. Romanenko IA, Poliattykina TS, Budnikova NV, Tomilova IK, Akaizin ES, Pakhrova OA *et al.* Outpatient diagnosis of oxidant stress in patients with carbohydrate metabolism disturbance in metabolic syndrome. *Ter Arkh* 2005;77:68-72.
 45. Meigs JB, Larson MG, Fox CS, Keaney JF, Vasan RS, Benjamin EJ. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes. *Diabetes Care* 2007;30:2529-35.
 46. Kalousova M, Krha J, Zima T. Advanced Glycation End-Products and Advanced Oxidation Protein Products in Patients with Diabetes Mellitus. *Physiol Res* 2002;51:597-604
 47. Chander PN, Gealekman O, Brodsky SV, Elitok S, Tojo A, Crabtree M, *et al.* Nephropathy in Zucker diabetic fat rat is associated with oxidative and nitrosative stress: prevention by chronic therapy with a peroxynitrite scavenger Ebselen. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2391-403.
 48. Abdilla N, Tormo MC, Fabia MJ, Chaves FJ, Saez G, Redon J. Impact of the components of metabolic syndrome on oxidative stress and enzymatic antioxidant activity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:68-75.
 49. Caner M, Karter Y, Uzun H, Curgunlu A, Vehid S, Balci H, Yucel R, Güner I, Kutlu A, Yaldiran A, Öztürk E (2006) Oxidative stress in human in sustained and white coat hypertension. *Int J Clin Pract* 60:1565-71
 50. Mazor R, Shurtz-Swirski R, Farah R, Kristal B, Shapiro G, Dorlehter F, *et al.* Primed polymorphonuclear leukocytes constitute a possible link between inflammation and oxidative stress in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2008;197:937-43.
 51. Araujo FB, Barbosa DS, Hsin CY, Maranhao RC, Abdalla DS. Evaluation of oxidative stress in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1995;117:61-71.
 52. Cardona F, Tunez I, Tasset I, Murri M, Tinahones FJ. Similar increase in oxidative stress after fat overload in persons with baseline hypertriglyceridemia with or without the metabolic syndrome. *Clin Biochem* 2008;41:701-5.

Disfunzione microvascolare nella sindrome metabolica e nell'obesità

M. ROSSI

L'obesità, recentemente definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità come una vera e propria "epidemia" dei paesi "industrializzati", colpisce (stime del 2005) circa 400 milioni di individui nel mondo ed è andata emergendo come un importante fattore di rischio cardiovascolare. La elevata morbilità cardiovascolare riscontrabile nei pazienti obesi è in parte ascrivibile alla frequente associazione di tale condizione patologica con ben riconosciuti fattori di rischio cardiovascolare, quali ipertensione, resistenza insulinica, diabete e dislipidemia. Queste stesse condizioni patologiche, anche in presenza di un non cospicuo aumento del grasso viscerale, configurano il *cluster* della cosiddetta sindrome metabolica, a sua volta gravata da un elevato rischio cardiovascolare. Tuttavia, è verosimile che all'aumentato rischio cardiovascolare tipico dell'obesità concorra anche una condizione di disfunzione del microcircolo, che studi recenti hanno evidenziato in pazienti obesi, indipendentemente dalla associazione con le predette condizioni patologiche. Tale disfunzione è stata dimostrata nei pazienti obesi dalla alterata risposta a test funzionali, quali il test di vasodilazione cutanea in risposta alla ischemia, il test di vasodilatazione cutanea e muscolare in risposta alla acetilcolina, il test di valutazione capillaroscopica del reclutamento capillare cutaneo in risposta all'ischemia. Anche la *vasomotion*, cioè il ritmico variare del calibro arteriolare, responsabile della oscillazione del flusso nei microvasi (*flowmotion*), è risultata alterata nei pazienti obesi, indipendentemente dalla presenza di diabete o di sindrome metabolica. Dato il ruolo della *vasomotion* nel promuovere una ottimale distribuzione del flusso nel letto capillare, una sua alterazione può concorrere, a sua volta, ad alterare la funzionalità del microcircolo nei pazienti obesi.

La stessa disfunzione del microcircolo avrebbe anche un ruolo non secondario nel favorire nel paziente obeso lo sviluppo delle predette condizioni patologiche frequentemente associate all'obesità.

Una migliore comprensione dei meccanismi che legano la obesità alla disfunzione del microcircolo giunge dalle recenti conoscenze sul ruolo del tessuto adiposo quale vero e proprio organo "endocrino" in grado di produrre e rilasciare nel sangue sostanze (adipochine), che svolgono molteplici effetti sull'organismo. L'aumento del grasso viscerale si accompagna ad aumentata produzione e rilascio di adipochine pro-

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana,
Università degli Studi di Pisa, Pisa*

infiammatorie, quali P-selectina, TNF-alfa, interleuchina-6, resistina, angiotensinogeno, ed a ridotta produzione e rilascio di adiponectina e di adipochine anti-infiammatorie, venendosi a determinare uno stato infiammatorio e pro-trombotico, con stress ossidativo e disfunzione endoteliale, che coinvolge l'intero organismo. Fattore chiave in questo processo di "malfunzionamento" del tessuto adiposo sarebbe un deficit di perfusione ematica del grasso viscerale, per disfunzione del microcircolo adiposo, bersaglio, a sua volta dell'effetto dannoso svolto dalle stesse adipochine liberatesi in eccesso.

Chiave di volta nella terapia della obesità e della sindrome metabolica è quindi il miglioramento della funzione del microcircolo, con interruzione del "circolo vizioso" che lega la disfunzione microcircolatoria all'eccesso di grasso viscerale nell'organismo. Ne sono prova recenti osservazioni, frutto anche di ricerche condotte dall'autore del presente contributo, in collaborazione con il centro per la cura delle malattie metaboliche del dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa. Tali ricerche hanno evidenziato una stretta relazione tra alterazione dei test di funzionalità microcircolatoria ed eccesso di tessuto adiposo nei pazienti obesi studiati. Gli stessi studi hanno dimostrato una associazione tra la riduzione del tessuto adiposo, ottenuta in pazienti obesi sottoposti a terapia bariatrica, e normalizzazione dei test di funzionalità del microcircolo e della *vasomotion*. Inoltre, ad ulteriore conferma dello stretto rapporto tra microcircolo e tessuto adiposo, negli stessi studi è stato osservato che la riduzione del grasso viscerale, ottenuta con terapia chirurgica, si associava, nei pazienti obesi trattati, ad aumento del flusso a livello del tessuto adiposo e a riduzione delle adipochine infiammatorie circolanti.

Bibliografia

1. De Jongh RT, Serné EH, RGJ *et al.* Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microan-

- giopathy, hypertension, and insulin resistance. *Circulation* 2004;109:2529-35.
2. Stapleton PA, James ME, Goodwill GA *et al.* Obesity and vascular dysfunction *Pathophysiology* 2008;2:79-89.
3. De Jongh RT, Serné EH, IJzerman RG *et al.* Impaired local microvascular vasodilatory effects of insulin and reduced skin microvascular vasomotion in obese women. *Microvasc Res* 2008;75:256-62.
4. Lind L, Zethelius B, Sundbom M *et al.* Vasoreactivity is rapidly improved in obese subjects after gastric bypass surgery. *Intern J Obes* 2009;33:1390-1395.
5. Rossi M, Nannipieri M, Anselmino M, Guarino D, Franzoni F, Pesce M. Subcutaneous adipose tissue blood flow and vasomotion in morbidly obese patients: Long term effect of gastric bypass surgery. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*.
6. Rossi M, Nannipieri M, Anselmino M, Pesce M, Muscelli E, Santoro G, Ferrannini E. Skin vasodilator function and vasomotion in patients with morbid obesity: effects of gastric bypass surgery. *Obesity Surgery* 2011;21:87-94.
7. Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT *et al.* *c Physiology* 2007;22:252-260.

Antiossidanti, stress ossidativi postprandiale e disfunzione endoteliale nel diabete mellito

S.S. SIGNORELLI¹, S. NERI²

La relazione tra il controllo glicemico, i disturbi del metabolismo dei lipidi e delle lipoproteine, lo stress ossidativo ed il danno della funzione endoteliale è un argomento che – da tempo – interessa la ricerca di base e quelle clinica in quei pazienti con disfunzione endoteliale.

Non è ancora del tutto chiarito quali meccanismi presiedano a questa interazione anche se tra quelli possibili, il bilancio tra sistema anti ossidante e stress ossidativo ha particolarmente interessato la ricerca. Lo stress ossidativo e la flogosi sono oggi considerati, infatti, come i principali meccanismi patogenetici in grado di determinare la genesi e la progressione della disfunzione endoteliale. Accanto a questi fattori, si pone il problema del diabete mellito, fattore di rischio molto prevalente per l'aterogenesi, in quanto questa condizione patologica, il suo metabolismo alterato e l'accumulo di sostanze intermedie e terminali quali gli AGE, sono in grado di determinare danni irreversibili sull'endotelio anche attraverso fenomeni che coinvolgono il metabolismo ossido-riduttivo.

Numerosissime segnalazioni della letteratura e nostre dirette esperienze, ci convincono che nei pazienti con diabete mellito (ma anche con la sola intolleranza al glucosio) vi è un evidente attivazione dello stress ossidativo.

Ciò, viene segnalato da livelli più elevati di indicatori di stress ossidativo (quali, ad esempio, l'aldeide malonica, il 4-idrossinonale, le lipoproteine ossidate, l'enzima glutazione perossidasi e dell'ossido nitrico) nei diabetici rispetto ai non diabetici.

Nella nostra esperienza, nei pazienti diabetici e anche nei soggetti intolleranti al glucosio, diversamente da quanto accade nei sani, anche i livelli di mediatori flogistici, proteina C reattiva ad elevata sensibilità, molecole di adesione (es. VICAM-1), risultano maggiormente espresse; in questi soggetti emerge anche la modifica della funzione endoteliale, dimostrata *in primis* dalla ridotta vasodilatazione endotelio-mediata *misurata* dall'indice di flow mediated dilatation (FMD) determinato con metodica ultrasonografica.

La dieta appropriata, la supplementazione anti ossidante (nella nostra esperienza effettuata con 600 mg/die di NAC, tiolo capace di bloccare l'attivazione del fattore nucleare e di antagonizzare sistemi ossidanti), 50 mg/die di vitamina E e 500 mg/die di vitamina C determinano un miglioramento dei

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche.
Università degli studi di Catania

Sezione di Medicina Interna e Malattie Vascolari,
UOSD Angiologia Medica,

ARNAS Garibaldi, (P.O. Garibaldi centro), Catania

²Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche.
Università degli studi di Catania

Sezione di Medicina Interna, UOC Medicina Interna,
AOU Policlinico,

O.V.E. Garibaldi, (P.O. G.Rodolico), Catania

livelli di tutti gli indicatori dell'ossidazione, della funzione endoteliale e dei marcatori della flogosi, anche se è chiaro che il criterio con il quale gli antiossidanti sono stati somministrati, è assolutamente sperimentale e non ha valenza terapeutica.

Siamo pertanto dell'avviso che il metabolismo degli zuccheri, l'equilibrio della funzione insulinica giochino un ruolo nell'aterogenesi anche attraverso l'avvio e la perpetuazione del fenomeno dell'ossidazione.

Questo meccanismo, sulla scorta anche delle nostre evidenze, può essere "misurato" ed è anche ipotizzabile un intervento terapeutico capace di inibirne o antagonizzarne gli effetti negativi sulla vasodilatazione endotelio-mediata.

Bibliografia

1. Hadfield KA, Pattison DI, Brown BE, Hou L, Rye KA, Davies MJ, Hawkins CL. Myeloperoxidase-derived oxidants modify apolipoprotein A-I and generate dysfunctional HDL: comparison of hypochlorous acid (HOCl) with hypochlorous acid (HOCl). *Biochem J*. 2012 (in press).
2. McEneny J, McPherson P, Spence M, Bradley U, Blair S, McKinley M, Young I, Hunter S. Does a diet high or low in fat influence the oxidation potential of VLDL, LDL and HDL sub-fractions? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 (in press)
3. Hermsdorff HH, Barbosa KB, Volp AC, Puchau B, Bressan J, Zulet MÁ, Martínez JA. Vitamin C and fibre consumption from fruits and vegetables improves oxidative stress markers in healthy young adults. *Br J Nutr*. 2012;107:1119-27.
4. Aragonès G, Ferré R, Girona J, Plana N, Merino J, Heras M, Masana L. Small artery dilation and endothelial markers in cardiovascular risk patients. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42:34-41.

5. Pohjantähti-Maaroos H, Palomäki A. Comparison of metabolic syndrome subjects with and without erectile dysfunction - levels of circulating oxidised LDL and arterial elasticity. *Int J Clin Pract.* 2011;65:274-80.
6. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, Tramontana S, Perticone F, Naccarato P, Camici P, Picano E, Cortigiani L, Bevilacqua M, Milazzo L, Cusi D, Barlassina C, Sarzi-Puttini P, Turiel M. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010;9:830-4.
7. Calabrese V, Cornelius C, Leso V, Trovato-Salinaro A, Ventimiglia B, Cavallaro M, Scuto M, Rizza S, Zanolì L, Neri S, Castellino P. Oxidative stress, glutathione status, sirtuin and cellular stress response in type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:729-36.
8. Neri S, Calvagno S, Mauceri B, Misseri M, Tsami A, Vecchio C, Mastro Simone G, Di Pino A, Maiorca D, Judica A, Romano G, Rizzotto A, Signorelli SS. Effects of antioxidants on postprandial oxidative stress and endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Eur J Nutr.* 2010;49:409-16.
9. Neri S, Signorelli SS, Torrisi B, Pulvirenti D, Mauceri B, Abate G, Ignaccolo L, Bordonaro F, Cilio D, Calvagno S, Leotta C. Effects of antioxidant supplementation on postprandial oxidative stress and endothelial dysfunction: a single-blind, 15-day clinical trial in patients with untreated type 2 diabetes, subjects with impaired glucose tolerance, and healthy controls. *Clin Ther.* 2005;27:1764-73.

Iperglicemia postprandiale

S. GENTILE

La stima della frequenza del diabete nel mondo si attesta su 366 milioni di persone nel 2011 e tale numero è proiettato verso la cifra di 552 milioni nel 2030¹. Il diabete è la principale causa di decesso in molti paesi in via di sviluppo, assumendo un andamento molto vicino a quello di una vera epidemia. Infatti, un cattivo controllo metabolico si associa ad una elevata frequenza di cecità, nefropatia, neuropatia, amputazioni e malattie macrovascolari che a loro volta rappresentano la principale causa di morte nei diabetici^{2,3}. Molti trials hanno documentato che un controllo glicemico ottimale migliora gli esiti di salute e riduce morbilità e mortalità per complicanze cardiovascolari⁴⁻⁹.

Un buon controllo del diabete deve prevedere il trattamento globale dell'iperglicemia (PG-AUC-total) a cui concorrono l'iperglicemia a digiuno e postprandiale (PG-AUC-pp) registrata nelle 4 ore dall'inizio del pasto. Infatti, l'esposizione ad alto glucosio caratteristico dei soggetti diabetici, è la somma delle aree sotto la curva di queste due componenti derivate nell'arco delle 24 ore con il monitoraggio continuo ed il contributo della glicemia postprandiale al valore di HbA1c è definito dalla seguente equazione¹⁰:

$$\text{HbA1c} \times [\text{PG-AUC-pp} / \text{PG-AUC-total}] \%$$

Il ruolo dell'iperglicemia post-prandiale è oramai riconosciuto, tanto che l'International Diabetes Federation pubblica periodicamente aggiornamenti delle Linee Guida per la sua gestione redatti dai maggiori esperti mondiali¹¹.

L'obiettivo del documento è quello di valutare le evidenze a supporto della relazione esistente tra la glicemia postprandiale, il controllo glicemico (HbA1c) e gli outcomes nei diabetici. Le raccomandazioni sono di supporto ai clinici affinché utilizzino le strategie terapeutiche disponibili in modo appropriato, senza rinunciare alla logica e all'esperienza.

Metodologia

Nel documento IDF 2011, la valutazione dell'importanza della correzione dell'iperglicemia postprandiale nei soggetti diabetici si è basata su una rigorosa metodologia fondata su di un punteggio attribuito alle evidenze scientifiche a supporto di 4 affermazioni principali (Tab. I).

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Magrassi e Lanzara, Seconda Università degli Studi di Napoli

Tabella I. – Score dei criteri per la valutazione delle evidenze scientifiche disponibili.

Livello di evidenza	Tipo di evidenza
1++	Meta-Analisi di elevata qualità, revisioni sistematiche di trials clinici randomizzati (RCTs) o RCTs con rischio molto basso di bias
1+	Meta-Analisi ben condotte, revisioni sistematiche di RCTs o revisioni sistematiche di RCTs con rischio basso di bias
1-	Meta-Analisi, revisioni sistematiche o revisioni sistematiche di RCTs con rischio alto di bias
2++	Reviews sistematiche di elevata qualità di studi caso-controllo o di studi di coorte
2+	Studi di elevata qualità caso-controllo o di coorte con rischio molto basso di bias confondenti ed elevata probabilità che la relazione sia causale
2-	Studi ben condotti di scienze di base con basso rischio di bias
3	Studi di coorte caso-controllo con rischio alto di bias confondenti o possibilità e significativo rischio che la relazione sia non causale
4	Studi non analitici (ad es. case reports, case series) Opinioni di esperti

Risultati

La revisione sistematica della letteratura consente di rispondere a quattro quesiti fondamentali.

Quesito 1: l'iperglicemia postprandiale è dannosa?

Evidenze: l'iperglicemia postprandiale e dopo carico di glucosio sono Associate indipendentemente a:

- Macrovasculopatia (Livello 1)

Tabella II. – Classi di farmaci per il controllo dell'iperglicemia postprandiale.

Classe	Meccanismo	Effetti collaterali	Altri effetti
Inibitori α -glucosidasi	Blocco α -glucosidasi intestinali	Meteorismo, flatulenza, diarrea	Effetto neutro sul peso, no ipoglicemia
DPP-4 i	Inibizione recettori DPP-4	Nausea, dispepsia	Effetto neutro sul peso, no ipoglicemia
Glinidi GLP-1 analoghi	Secrezione insulinica Secrezione insulinica	Ipoglicemia Nausea, vomito,	Incremento di peso Calo di peso,
Insuline (umana, analoghi rapidi, bifasica)	Inibizione glucagone Attivazione recettori insulinici	rarissimi casi pancreatite Ipoglicemia	sazietà rara ipoglicemia Aumento di peso
Sulfoniluree a breve T/2	Secrezione insulinica	Ipoglicemia	Aumento peso

- Retinopatia (Livello 2+)
- Cancro (Livello 2+)
- Deterioramento delle funzioni cognitive in diabetiti tipo 2 anziani (Livello 2+)
- Ispessimento del complesso intima-media carotideo (Livello 2+)
- Riduzione del volume e del flusso ematico cardiaco (Livello 2+)
- Stress ossidativo, infiammazione e disfunzione endoteliale (Livello 2+)

Raccomandazione. L'iperglicemia postprandiale è dannosa e va corretta.

Quesito 2: Il trattamento dell'iperglicemia postprandiale è utile per migliorare gli outcomes clinici e il controllo glicemico (HbA1c)?

Evidenze:

- Attualmente vi è carenza di RCTs che dimostrino direttamente che la correzione dell'iperglicemia postprandiale migliori gli outcomes (Livello 1-)
- Il trattamento a target con farmaci efficaci sulla glicemia postprandiale riduce gli eventi vascolari in prevenzione primaria (Livello 1+)
- Il trattamento a target sia dell'iperglicemia a digiuno che di quella postprandiale è una strategia importante per ottenere il controllo glicemico ottimale (Livello 1+)

Raccomandazione. Implementare strategie di cura per ridurre la glicemia postprandiale in soggetti con iperglicemia postprandiale.

Quesito 3: Quali terapie sono efficaci per controllare l'iperglicemia postprandiale?

Evidenze:

- Diete con basso contenuto di glucidi migliorano il controllo glicemico (Livello 1+)
- Diverse classi di farmaci agiscono preferenzialmente sulla glicemia postprandiale (Livello 1+)

Raccomandazione. Varie strategie non farmacologiche e farmacologiche andrebbero considerate per un efficace controllo della glicemia postprandiale.

Quesito 4: Quali sono i target per il controllo della glicemia postprandiale e come dovrebbero essere valutati?

Evidenze:

- la glicemia raramente supera il valore di 140mg/dl dopo un pasto in persone non diabetiche e non gravide(Livello 2++)

- L'autocontrollo glicemico (SMBG) è attualmente l'opzione migliore per valutare la glicemia postprandiale (Livello 2++)

Raccomandazione.

- la glicemia postprandiale deve essere misurata dopo 1-2 ore dal pasto
- il target per la glicemia postprandiale è 160 mg/dl per evitare l'ipoglicemia
- SMBG dovrebbe essere tenuto in debita considerazione, rappresentando attualmente la modalità pratica di controllare l'iperglicemia postprandiale

Varie classi di farmaci sono attive sull'iperglicemia postprandiale (Tab. II) e vanno utilizzate in accordo con l'algoritmo terapeutico recentemente proposto da AMD^{12,13}.

Conclusioni

La relazione esistente tra l'iperglicemia postprandiale e le malattie cardiovascolari è complessa: Molte evidenze suggeriscono che l'incremento acuto della glicemia dopo pasto ha un effetto dannoso diretto sulle malattie cardiovascolari. Ciononostante, fino ad oggi la principale attenzione dei clinici si è indirizzata al controllo della glicemia a digiuno e di HbA1c, senza tener conto che è necessario un'attenzione diretta anche alla glicemia postprandiale per ottenere un reale buon controllo globale della glicemia. Molte recenti evidenze sottolineano come un'efficace azione terapeutica diretta sulla glicemia postprandiale e sul controllo delle escursioni glicemiche rapide del dopo pasto siano indispensabili per un ottimale controllo di HbA1c.

Bibliografia

1. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:311-21.
2. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies *BMJ.* 2006;332:73-8.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-34.
4. DCCT Research Group. Diabetes. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *1996;45:1289-98.*

5. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes prospective observational study (UKPDS 35): *BMJ*. 2000; 321: 405-12.
6. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N.
7. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*. 2001;322:15-8.
8. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. Epub 2008 Jun 6.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1577-89. Epub 2008 Sep 10.
10. Monnier L, Colette C, Owens D. Postprandial and basal glucose in type 2 diabetes: assessment and respective impacts. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13 Suppl 1:S25-32. Review.
11. Guideline for Management of PostMeal Glucose in Diabetes 2011, <http://www.idf.org/guidelines/postmeal-glucose>
12. Ceriello A, Gallo M, Armentano V, Perriello G, Gentile S, De Micheli on behalf of the Associazione Medici Diabetologi. Personalizing treatment in type 2 diabetes: a self-monitoring of blood glucose inclusive innovative approach. *Diab Technol Therap* 2002;14:373-8.
13. Gruppo di lavoro sulla terapia personalizzata (2012). La personalizzazione della terapia nel diabete di tipo 2 – versione 2012. http://www.aemmedi.it/algoritmi_it_2012/. Ultimo accesso: 31 ottobre 2012.

Le nuove linee guida ACCP 2012: cosa cambia nella terapia del TEV?

F. DENTALI

*Dipartimento di Medicina Clinica,
Università dell'Insubria, Varese*

La 9^a versione delle linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) On Antithrombotic Therapy And Prevention Of Thrombosis è stata pubblicata nel Febbraio 2012.

Come nelle precedenti edizioni un capitolo è stato dedicato alla terapia della fase acuta e nella prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso (TEV).

Il termine TEV comprende processi patologici con manifestazioni cliniche in parte distinte, quali la Trombosi Venosa Profonda (TVP) e l'Embolia Polmonare (EP), che riconoscono meccanismi patogenetici in larga parte coincidenti e molte analogie nel trattamento.

Le Linee Guida ACCP 2012 hanno mantenuto in buona parte la struttura delle raccomandazioni già presenti nell'edizione del 2008 però con importanti differenze nella forza della maggior parte delle

raccomandazioni che è stata ridotta. Questo consegue a cambiamenti metodologici nella valutazione del grado di valutazione delle evidenze della letteratura.

In questo capitolo delle linee guida vengono considerate tre diverse fasi nella storia naturale della malattia: la fase acuta (primi 7 gg) la fase da 7 a 90 gg e poi la fase successiva oltre i tre mesi.

Nella prima fase lo scopo del trattamento è prevenire l'estensione del processo trombotico e il sopraggiungere di eventi embolici polmonari il cui rischio è altissimo in assenza di terapia. Nella seconda fase lo scopo del trattamento è prevenire le recidive precoci legate all'evento iniziale (il cui rischio è del 50% nei primi 3 mesi). Mentre nella terza fase, l'utilizzo della terapia antitrombotica ha lo scopo di evitare recidive tardive non correlate all'evento iniziale ma spesso alla condizione di rischio intrinseca del paziente.

Studi clinici randomizzati di buona qualità hanno dimostrato che una durata breve della terapia antitrombotica (4-6 settimane) è associata ad un elevato rischio di recidiva rispetto alla durata di 3-6 mesi. Le linee guida raccomandano pertanto in tutti i pazienti con TVP prossimale e/o EP almeno tre mesi di terapia dopo la fase iniziale.

Dopo questa fase le linee guida suggeriscono di valutare la durata del trattamento in funzione del rischio di recidiva di eventi tromboembolici venosi. I fattori che vengono considerati per suggerire la durata del trattamento sono la presenza

o assenza di un fattore di rischio scatenante rimovibile, la presenza di neoplasia attiva, la sede dell'evento tromboembolico ed se il paziente abbia già avuto o meno un evento tromboembolico venoso in anamnesi.

Non vengono invece valutati altri fattori come la positività per trombofilia, il sesso maschile, i valori di D-dimero e la presenza del residuo trombotico al termine dei primi mesi di terapia in quanto il loro ruolo non viene considerato essere dimostrato in maniera sufficientemente consistente.

Per la prima volta poi nelle linee guida si è provato a stratificare il rischio emorragico dei pazienti in terapia antitrombotica prendendo in considerazione i dati di letteratura. Tra i fattori associati ad un aumentato rischio di emorragia sono stati considerati: età >65 anni o >75 anni, pregresse emorragie, neoplasia (rischio maggiore se presenza di metastasi), insufficienza renale, insufficienza epatica, piastrinopenia, pregresso ictus, diabete, anemia, uso di antiaggreganti piastrinici, scarsa qualità del controllo dell'anticoagulazione, comorbidità e ridotta capacità funzionale, recente chirurgia, frequenti cadute, abuso alcolico.

Sulla base di questi fattori i pazienti sono stati divisi in a rischio basso di emorragia maggiore (0,6% nei primi 3 mesi e 0,8% per anno dopo i primi 3 mesi), a rischio intermedio (1,2% durante i primi 3 mesi, 1,6% per anno dopo i primi 3 mesi), o a rischio elevato (4,8% nei primi 3 mesi, >6,5% per anno dopo i primi 3 mesi).

Considerando i fattori elencati sopra, le linee guida raccomandano una durata della terapia di 3 mesi nei pazienti con TVP prossimale/EP provocata da chirurgia o da fattori non chirurgici (estro-progestinici, traumi gessi, lunghi viaggi) in caso di alto rischio di emorragia (grado 1B) e suggeriscono la medesima durata nel caso di rischio emorragico basso o moderato (grado 2B).

Nella TVP /EP non provocata la durata raccomandata è di almeno 3 mesi (grado 1 B) con una valutazione successiva del rapporto rischio-beneficio di una terapia a lungo termine. In

caso di basso rischio emorragico è suggerita (grado 2B) un terapia a lungo termine rispetto a soli 3 mesi, mentre è raccomandata una durata di 3 mesi in caso di alto rischio emorragico (grado 1B).

In caso di TVP/EP associati a cancro attivo o di TEV recidivo è raccomandata una terapia a lungo termine.

In queste linee guida viene ancora suggerito (grado 2C) di utilizzare come trattamento a lungo termine gli antagonisti della vitamina in caso di TVP/EP senza cancro e le eparine a basso peso molecolare nei pazienti con cancro e TVP/EP (grado 2B).

Pur in presenza di studi randomizzati di fase III che hanno

dato ottimi risultati riguardo alla loro efficacia e sicurezza, i nuovi anticoagulanti orali (dabigatran/rivaroxaban) non sono stati raccomandati come trattamento di prima scelta del TEV vista la scarsa presenza di dati clinici soprattutto di postmarketing.

Bibliografia

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME *et al.* American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2Suppl):e419S-94S.

Prevenzione del tromboembolismo venoso (TEV) nei pazienti con cancro

M. CARLISI, S. SIRAGUSA

Il Tromboembolismo venoso (TEV) si verifica in una percentuale che va dal 4% al 20% dei pazienti oncologici e ne rappresenta una delle principali cause di morte^{1,2}. Le cellule tumorali possono favorire l'attivazione della cascata coagulativa sia direttamente, tramite la generazione di trombina, che indirettamente stimolando la sintesi di numerosi fattori pro coagulanti³⁻⁵.

Il rischio di trombosi cambia sia in base al tipo di tumore⁶, che alla storia naturale della malattia. I pazienti sottoposti a chemioterapia attiva hanno un maggiore rischio di sviluppare TEV, perché la chemioterapia amplifica l'effetto protrombotico delle cellule tumorali e danneggia direttamente le pareti dei vasi⁹. I pazienti oncologici sottoposti ad intervento chirurgico hanno un rischio doppio per lo sviluppo di Trombosi Venosa Profonda (TVP) e triplo per Embolia polmonare (EP) rispetto ai pazienti non oncologici che subiscono gli stessi interventi¹⁰. La presenza di CVC è stata inoltre identificata come fattore di rischio per lo sviluppo di TVP agli arti superiori¹¹. Purtroppo l'efficacia e la sicurezza dei metodi di profilassi nelle diverse categorie di pazienti non sono supportate da evidenze adeguate e ci sono molte differenze di approccio nella pratica clinica. Pertanto la Società Italiana di Emostasi e Trombosi (SISSET) ha commissionato un progetto per lo sviluppo di linee guida per la prevenzione del TEV nei pazienti oncologici.

Materiali e metodi

Queste linee guida sono state pubblicate seguendo una metodologia precedentemente definita dalla SISSET Guidelines Program Steering Group. La ricerca di evidenze è stata eseguita dal Dicembre 2005 al Dicembre 2010. Il Comitato Esecutivo SISSET ha convocato un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da esperti in medicina clinica e ricercatori che si occupano del trattamento del TEV nei pazienti con cancro, tra cui oncologi medici e chirurghi.

Le presenti linee guida focalizzano l'attenzione su pazienti affetti da tumori maligni solidi ed ematologici che presentano particolari condizioni (allettamento, CVC) e/o richiedono trattamenti potenzialmente capaci di aumentare il rischio di TEV (chemio o radioterapia, terapia chirurgica). La ricerca bibliografica è stata effettuata utilizzando MEDLINE (dal 1966 al 2010) e EMBASE (dal 1980 al 2010), banche dati

*Cattedra ed U.O. di Ematologia con Trapianto,
Centro di Riferimento Regionale
per le Coagulopatie Rare nel Bambino e nell'Adulto,
Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica (DIMIS),
Università degli Studi di Palermo, Palermo*

elettroniche. Per ogni argomento, due revisori hanno eseguito in modo indipendente un lavoro di selezione, con contrasti risolti attraverso la discussione e, se necessario, il parere di un terzo revisore. Gli articoli selezionati sono stati classificati in base a una gerarchia di livelli di evidenza, tra revisioni sistematiche, studi clinici controllati, studi clinici non controllati e serie di casi. In assenza di evidenze è stato applicato un metodo di consenso formale¹³.

Risultati

La frequenza di TEV in pazienti ospedalizzati con cancro varia dallo 0,6% al 18%^{7,8}. I pazienti a rischio particolarmente elevato di TEV includono i pazienti più anziani, con tumori del cervello, del pancreas, delle ovaie, del rene, della vescica, del polmone, del tratto gastrointestinale, neoplasie ematologiche, pazienti con malattia metastatica, quelli immobilizzati, neutropenici e con infezioni in atto. Il rischio di TEV aumenta significativamente con l'ospedalizzazione⁸. Tutti i pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore per patologia maligna (laparotomia, laparoscopia, o toracotomia con durata superiore a 30 minuti), sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di TEV. Un regime combinato di profilassi farmacologica e meccanica può migliorare l'efficacia, soprattutto nei pazienti a rischio più elevato.

La presenza di un catetere venoso centrale (CVC) in pazienti con tumore predispone a TVP delle estremità superiori [47-51]. La profilassi in pazienti oncologici con CVC è stato associata ad un trend verso una riduzione della TVP sintomatica [rischio relativo (RR) = 0,43, intervallo di confidenza 95% (CI): 0,18-1,06], ma i dati non hanno mostrato alcun effetto statisticamente significativo sulla mortalità (RR = 0,74, IC 95%: 0,40-1,36), infezioni (RR = 0,91, IC 95%: 0,36-2,28), sanguinamento maggiore (RR = 0,68, 95% CI: 0,10-4,78) o trombocitopenia (RR = 0,85, IC 95%: 0,49-1,46). Anche se ci sono controversie, non può essere quindi

raccomandata la tromboprofilassi in malati di cancro con CVC, tranne che in situazioni particolari (come trombosi precedenti o noti fattori aggiuntivi di rischio individuali)^{15,16}.

Per quattro categorie sono state così ottenute evidenze con gradi di evidenza da A a C: 1) Necessità di prevenzione (farmacologica e / o meccanica) nei pazienti neoplastici sottoposti a chirurgia addominale o pelvica e 2) in quelli con una patologia mediche acute che necessitano di ricovero in ospedale e costretti a letto. Evitare prevenzione 3) in pazienti affetti da tumore con catetere venoso centrale e 4) quelli sottoposti a chemio-radio terapia o terapia ormonale, ad eccezione dei pazienti con mieloma multiplo trattati con Talidomide più alte dosi di Desametasone. Sei condizioni sono state considerate clinicamente importanti, ma senza evidenze dalla letteratura, e ciò ha richiesto l'elaborazione di un consenso formale (grado D): 1) necessità di prevenzione durante la chemio-radio terapia o terapia ormonale nei pazienti con precedente TEV, 2) nei pazienti oncologici con concomitante malattia medica acuta la profilassi farmacologica fino a 4 settimane è incerta, 3) nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore che non sia addominale e pelvica la profilassi farmacologica fino a quattro settimane è opportuna, 4) nei pazienti trattati con Talidomide / Lenalidomide più Desametasone ad alto dosaggio la profilassi farmacologica fino a 6 mesi è opportuna, 5) in pazienti con localizzazione cerebrale della neoplasia la profilassi farmacologica (quando necessario) è appropriata, 6) nei pazienti con tumore sottoposti a procedure laparoscopiche di durata > 30 min la profilassi farmacologica o meccanica è appropriata.

Conclusioni

I pazienti con tumore rappresentano una popolazione ad alto rischio di TEV, anche se la sua prevenzione rimane una sfida in termini di tossicità e di scarsa evidenza disponibile. In conclusione, i pazienti ospedalizzati affetti da cancro dovrebbero essere considerati candidati per la profilassi del TEV in assenza di controindicazioni specifiche, quali sanguinamento attivo, anche se le raccomandazioni per la profilassi del TEV si basano su studi clinici che hanno arruolato, nella maggior parte dei casi, solo una piccola percentuale di pazienti con cancro. Ci sono pochi dati disponibili sulla prevenzione del TEV in pazienti ambulatoriali affetti da cancro. Sono necessari ulteriori studi per valutare ulteriormente il potenziale rischio di TEV e il valore della profilassi primaria nei pazienti trattati con nuove terapie mirate, in particolare la classe di agenti antiangiogenici. Per quanto riguarda gli interventi di chirurgia maggiore per patologia maligna, tutti i pazienti devono essere presi in considerazione per la tromboprofilassi per almeno 7 giorni dopo l'intervento; una profilassi prolungata fino a 4 settimane può essere considerata in pazienti ad alto rischio, anche se sono necessari ulteriori studi per definire meglio il rapporto rischio-beneficio della terapia anticoagulante prolungata.

Bibliografia

1. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:529-35.
2. Chew HK, Wun T, Harvey D Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers *Arch Intern Med* 2006;166: 458-64.
3. Monroe DM, Hoffman M. Dysregulation of hemostasis by cancer. *Cancer Treat Res*. 2009;148:3-15.
4. Aharon A, Brenner B. Microparticles, thrombosis and cancer. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:61-9.
5. Horowitz N, Brenner B. Thrombophilia and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008;36:131-6.
6. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost* 2002; 87:1076.7.
7. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Fisher RI, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:484-90.
8. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119:60-8.
9. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006; 118:555-68.
10. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizoni E, Moia M, Parazzini F, Rossi R, Sonaglia F, Valarani B, Bianchini C, Gussoni G. A clinical outcome based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the ARISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95.
11. Lee AY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, Julian JA. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter-related thrombosis in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:1404-8.
12. Akl EA, Karmath G, Yosucio V, Kim SY, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann HJ. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3.
13. Iorio A, Ageno W, Cosmi B, Imberti D, Lussana F, Siragusa S, Tormene D, Tosetto A, Cattaneo M. Objectives and methodology: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis. *Thromb Res* 2009;124:e1-5.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50: A guideline developers' handbook, SIGN Publication No. 50. February 2001, last updated May 2004. Available from: <http://www.sign.ac.uk>.
15. Akl EA, Karmath G, Yosucio V, Kim SY, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann HJ. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18:(3) CD006652
16. Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G, Kriegl I, Desruennes E, Douard MC, Elalamy I, Meyer G, Mismetti P, Pavic M, Scrobahaci ML, Lévesque H, Renaudin JM, Farge D; Working group of the SOR; French National Federation of Cancer Centers. 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. *Ann Oncol*. 2009;20:1459-71.

Outcome dei pazienti con trombocitopenia durante trattamento antitrombotico per TEV. Dati dal registro RIETE

P. DI MICCO, N. FALVO, M. MONREAL, A. GHIRARDUZZI, R. QUINTAVALLA, E. TIRAFERRI, I. ENEA, M. LA REGINA, G. BARILLARI, A. VISONÀ

Il trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) è basato sulla somministrazione di anticoagulanti per almeno 3 mesi per evitare complicazioni potenzialmente letali come l'embolia polmonare (EP) massiva. Tra i limiti del trattamento anticoagulante per il TEV ci sono le complicazioni emorragiche e/o le condizioni favorevoli le stesse quali la trombocitopenia (TCP). Raramente la trombocitopenia può essere conseguenza del trattamento eparinico, trombocitopenia indotta da eparina (HIT)¹; molto più frequentemente la TCP riconosce altri meccanismi patogenetici legati alla presenza di altre comorbidità oltre al TEV e/o all'utilizzo di altri farmaci potenzialmente inducenti TCP per altre comorbidità¹. Ad ogni modo i pazienti trattati per TEV che presentano TCP durante il trattamento antitrombotico rappresentano un dilemma clinico perché potenzialmente a rischio di complicazioni maggiori sia di tipo trombotico che di tipo emorragico.

Materiali e metodi

RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica) è un registro attivo 24h, multicentrico, osservazionale che arruola pazienti affetti da TEV di tipo sintomatico sia come tromboembolismo venoso profondo (TVP) che EP purché dimostrate con metodiche diagnostiche oggettive.^{2,4} Nel presente studio abbiamo analizzato retrospettivamente le caratteristiche cliniche e gli outcome a 30 giorni dei pazienti arruolati per TEV in RIETE che hanno sviluppato una TCP (definita come numero di piastrine inferiore a <80 per 10⁹/l) durante il trattamento antitrombotico.

Risultati

Sebbene il conteggio piastrinico non sia un esame routinariamente richiesto all'interno del registro RIETE, esso viene sistematicamente effettuato da tutti i centri aderenti al registro in maniera frequente per il monitoraggio della terapia anticoagulante dei pz con TEV e per la valutazione del rischio emorragico legato al trattamento antitrombotico. Gli outcome principali valutati sono stati la mortalità globale, la mortalità per TEV (definite in assenza di riscontro autoptico come una morte senza causa apparente occorrente a meno di 7 giorni dalla diagnosi di TEV), i sanguina-

The RIETE Investigators¹

menti fatali, definiti clinicamente come episodi di sanguinamento seguiti a meno di 7 giorni dall'evento da morte non spiegabile in maniera oggettiva per altre cause, sanguinamenti maggiori, definiti come tali se hanno richiesto trasfusioni di 2 o più unità di sangue o se fossero retroperitoneali o intracranici.

L'analisi statistica è stata effettuata con Fisher exact test, e odds ratio e intervallo di confidenza del 95%, tramite SPSS software (version 15, SPSS Inc, Chicago, Illinois) $p < 0,05$ è stata considerata statisticamente significativa.

Conclusioni

Trombocitopenia è stata riscontrata in 116 di 26.449 pazienti osservati (0,4%). Le caratteristiche cliniche e i farmaci antitrombotici in trattamento al momento della diagnosi di TCP sono riportati in tabella 1. Dopo il riscontro di TCP la maggior parte dei pazienti ha effettuato cambi terapeutici o del dosaggio del regime antitrombotico. (sospensione 41, ridotto dosaggio dei farmaci 14, cambio farmaco antitrombotico 28, posizionamento di filtro cavale 2). Le complicazioni maggiori riscontrate nei primi 30 giorni dal riscontro della TCP sono state 11% di sanguinamenti maggiori (di cui 5 fatali), 10% di recidive di TEV di cui 5 con EP fatale e 22% di mortalità non correlata a TEV e/o emorragie. Nonostante le limitazioni del nostro studio rappresentate principalmente dai diversi timing di rilevamento della conta piastrinica e dalla assenza di prove diagnostiche per la HIT, i nostri dati confermano che il riscontro di TCP durante il trattamento del TEV è inusuale. Tuttavia, in caso di sviluppo di TCP durante il trattamento antitrombotico per TEV, le complicazioni severe sono frequenti e la mortalità elevata, legata non solo alle più ovvie manifestazioni trombotiche e/o emorragiche ma anche alle condizioni di base che hanno determinato la TCP che nei nostri risultati rispondono di quasi il 25% di mortalità.

Table I. – Clinical characteristics of 116 patients with VTE who developed thrombocytopenia during the course of anticoagulant therapy.

	PE, no cancer	DVT, no cancer	PE, cancer	DVT, cancer	p value
<i>Patients, N</i>	18	15	35	48	
<i>Clinical characteristics,</i>					
Age (mean years±SD)	64±19	67±14	62±15	62±13	0.571
Gender (males)	4 (22%)	6 (40%)	20 (57%)	31 (65%)	0.014
Body mass index	28±7.0	28±5.1	26±5.0	26±4.9	0.242
<i>Thrombocytopenia,</i>					
Platelet count (mean±SD)	48±17	52±21	34±16	42±22	0.008
Platelet count (range)	20-79	18-77	2-75	4-79	-
Time since the VTE (mean days)	20±33	28±51	46±49	48±55	0.206
<i>Current therapy (drug),</i>					
Unfractionated heparin	4 (22%)	1 (6.7%)	2 (5.7%)	3 (6.3%)	0.171
Low-molecular-weight heparin	7 (39%)	11 (73%)	30 (86%)	43 (90%)	<0.001
Anti-vitamin K drugs	5 (28%)	3 (20%)	3 (8.6%)	1 (2.1%)	0.011
UFH and anti-vitamin K drugs	1 (5.6%)	0	0	0	0.139
<i>30-day outcome,</i>					
Major bleeding	1 (5.6%)	1 (6.7%)	5 (14%)	6 (12%)	0.729
Recurrent DVT	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)	2 (4.2%)	0.829
Recurrent PE	1 (5.6%)	3 (20%)	2 (5.7%)	2 (4.2%)	0.196
Lower limb arterial ischemia	0	2 (13%)	0	1 (2.1%)	0.040
Death	4 (22%)	1 (6.7%)	10 (29%)	11 (23%)	0.406
<i>Causes of death,</i>					
Pulmonary embolism	2 (11%)	0	2 (5.7%)	1 (1.7%)	0.329
Bleeding	0	0	2 (5.7%)	3 (6.3%)	0.554
Disseminated cancer	0	0	1 (2.9%)	2 (4.2%)	0.714
Respiratory insufficiency	1 (5.6%)	0	1 (2.9%)	2 (4.2%)	0.829
Other	1 (5.6%)	1 (6.7%)	4 (11%)	3 (6.3%)	0.811

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; PE, pulmonary embolism; DVT, deep vein thrombosis; SD, standard deviation; UFH, unfractionated heparin; LMWH, low-molecular-weight heparin.

¹ A full list of RIETE investigators is given in the appendix.

Coordinator of the RIETE Registry: Dr. Manuel Monreal (Spain)
RIETE Steering Committee Members: Dr. Hervé Decousus (France), Dr. Paolo Prandoni (Italy), Dr. Benjamin Brenner (Israel)
RIETE National Coordinators: Dr. Raquel Barba (Spain), Dr. Pierpaolo Di Micco (Italy), Dr. Karine Rivron-Guillot (France), Dr. Marijan Bosevski (R.Macedonia)
RIETE Registry Coordinating Center: S & H Medical Science Service

Appendix

Members of the RIETE Group:

Spain: Alcalde M, Arcelus JJ, Barba R, Barrón M, Blanco A, Boix L, Bosco J, Bruscas MJ, Casado I, Casas JM, Chavez E, del Campo R, del Molino F, del Toro J, Durán M, Falgá C, Fernández-Capitán C, Gabriel F, Gallego P, García-Bragado F, Guijarro R, Guil M, Gutiérrez J, Gutiérrez MR, Hermosa MJ, Hernández L, Hernández-Huerta D, Jiménez M, Jordán S, Lecumberri R, Lobo JL, López L, Lorenzo A, Luque JM, Madridano O, Maestre A, Marchena PJ, Martín-Villasclaras JJ, Montes J, Monreal M, Morales M, Nauffal MD, Nieto JA, Núñez MJ, Ogea JL, Oribe M, Otero R, Pedrajas JM, Rabañal R, Riera-Mestre A, Rodríguez MA, Roldán V, Román P, Rosa V, Rubio S, Ruiz-Gamietea A, Ruiz-Giménez N, Sahuquillo JC, Samperiz A, Sánchez R, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Soler S, Soto MJ, Tiberio G, Tolodí JA, Tolosa C, Trujillo J, Uresandi F, Valdés M, Valdés R, Valle R, Villalta J. **France:** Bocalon H, Falvo N, Farge-Bancel D, Mahe I, Rivron-Guillot K, Szwebel TA, **Israel:** Brenner B. **Italy:** Barillari A, Barillari G, Ciammaichella M, Di Micco P, Dalla Valle F, Duce R, Marconi M, Pasca S, Piovaccari GC, Piovella C, Poggio R, Prandoni P, Quintavalla R, Schenone A, Tirafferri E, Tonello D, Visonà A. **Zalunardo B Republic of Macedonia:** Bosevski M.

Acknowledgements

We express our gratitude to Sanofi-Aventis Spain for supporting

this Registry with an unrestricted educational grant. We also express our gratitude to Bayer Schering Pharma for supporting this Registry. Bayer Schering Pharma's support was limited to the international part of RIETE (excluding patients from Spain), which accounts for a 12, 19% of the total patients included in the RIETE Registry. We also thank the Registry Coordinating Center, S & H Medical Science Service, for their quality control, logistic and administrative support and Prof. Salvador Ortiz, Universidad Autónoma de Madrid and Statistical Advisor S&H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this paper.

Bibliografia

- Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kiefel V. Drug-induced and drug-dependent immune thrombocytopenias. Rev Clin Exp Hematol 2001;5:166-200.
- Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí A, Sampérez LA, Monreal M, RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2008;100:26-31.
- Laporte S, Mismetti P, Découssus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, RIETE investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism; Findings from the registro informatizado de la enfermedad tromboembólica venosa (RIETE) Registry. Circulation 2008;117:1711-6.
- Trujillo-Santos, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, di Micco P, Prandoni P, Monreal M, RIETE Registry. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. Thromb Haemost 2008;100:435-9.

Thoracic outlet syndrome. Clinical diagnosis

A. NIGLIO, V. ROSATO

*IV Division of Internal Medicine,
Second University of Naples, Naples, Italy*

The term thoracic outlet syndrome was applied for the first time by Peete and colleagues, in 1956, to unify these three diverse disorders: the *scalenus anticus syndrome* (Adson maneuver); the *costoclavicular syndrome* (military brace position); and the *subcoracoid-pectoralis minor syndrome* (arm hyperabduction). In 1984, Wilbourn proposed a classification for the TOS disorders, which he later modified, based on the vascular (the subclavian or axillary arteries or veins) or neural (brachial plexus) elements injured. Like the original TOS classification, this classification also includes five diverse syndromes: arterial vascular TOS; venous vascular TOS; traumatic neurovascular TOS; true neurologic TOS; and nonspecific TOS. Actually, TOS is the subject of considerable controversy regarding definition, incidence, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Even the term "thoracic outlet syndrome" is only a description of a location, but not a description of the problem. Thoracic outlet syndrome (TOS) is painful condition that is associated with compression of a neurovascular bundle made up of the brachial plexus nerve, the subclavian artery, and the subclavian vein, as they pass through the superior (higher) thoracic outlet. The severity of symptoms ranges from mild pain with sensory changes, to severe pain and disability. In rare cases, there may be limb complications that can be life threatening. Thoracic outlet syndrome is considered a "syndrome" since it involves multiple systems, including the:

- *Neural complex*: one type of TOS involves compression of the *brachial plexus* as it passes through the thoracic outlet space.
- *Vascular structures*: *subclavian artery*, which supplies oxygenated blood to the arm from the aorta; and the *subclavian vein*, which returns the deoxygenated blood from the arm to the heart. These blood vessels that may be compressed as they pass through the thoracic outlet.
- *Musculoskeletal system*: the bones and muscles that relate the TOS include the *cervical vertebrae*, the first rib, the collarbone and the *scalene muscles*.

Anatomy

The thoracic outlet is defined as the body region that extends from the supraclavicular fossa to the axilla and in-

cludes the area between the clavicle and the first rib. Within the thoracic outlet are the *interscalene triangle* (the volume demarcated by the anterior and middle scalene muscles and the first rib), the *costoclavicular space* (space between the first thoracic rib and the clavicle), and the *subcoracoid space* (the region beneath the pectoralis minor tendon). All of the spaces are in the shape of triangles. They are all small at rest and become smaller with movement of the arm.

Interscalene triangle: this space lies closest to the neck. It is located at the base of the neck, above the first rib, and behind the clavicle (collarbone). The subclavian artery and branches of the brachial plexus pass through this triangle.

Costoclavicular space: this space is located adjacent to the scalene triangle. The subclavian vein passes through this space that is bordered by first rib, costoclavicular ligament, subclavius muscle, anterior scalene muscle.

- *Subcoracoid space*: this space lies adjacent to the costoclavicular triangle and is closest to the arm. The location of this space is:
 - under the pectoralis muscle;
 - under the coracoid process (a bony projection);
 - in front of the ribs.

Of these three spaces, the scalene triangle is the most common site for neural and vascular compression. At the level of the scalene triangle, the trunks of the subclavian artery and brachial plexus pass between the first rib and the scalene muscle, while the subclavian vein passes outside the scalene muscle. At the levels of the costoclavicular and subcoracoid spaces, the subclavian artery, subclavian vein, and brachial plexus all pass through together, and therefore are called a neurovascular bundle.

Causes

Compression of the brachial plexus or subclavian blood vessels in TOS can be caused by:

- **Skeletal abnormality** can cause a change in the shape of the thoracic outlet space, resulting in compression of the brachial plexus or blood vessels.
 - *Noncongenital anomalies* may result from an improperly healed fracture of the clavicle (collarbone) or any part of the thoracic outlet.
 - *Congenital anomalies* include: extra cervical rib, abnormally long bony transverse process, fibrous muscle tissue.
- **Skeletal Misalignment.** When the bones in the upper chest (e.g. cervical vertebrae, first rib, and collarbone) are not aligned properly, or have shifted or rotated out of their natural positions they may cause a narrowing in the opening of the thoracic outlet.
- **Muscular Changes.** Affecting the shape of the scalene muscle may be due to altered posture, specifically when it is not erect and the body is held with a head-forward slouch. Other changes to the scalene muscles may result from hypertrophy or swelling of adjacent tissue or ligaments for repetitive awkward movements and a sudden straining injury.

Types of TOS

Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome

These can be divided into *true neurogenic TOS*, where symptoms are confirmed by objective diagnostic findings, or *non-specific neurogenic TOS*, where there are chronic symptoms, but there are no objective diagnostic findings.

True neurogenic TOS is a rare disorder with a prevalence of approximately 1 per million persons. It usually affects one side of the body, and predominantly occurs in women, manifesting between the ages of 15 to 60 years old.

The presence of a cervical rib does not increase the risk for true neurologic TOS significantly. If the incidence of a cervical rib is estimated to be 0.5-2% and the incidence of, true neurologic TOS is approximately 1 per million; then, for every 20,000-80,000 individuals with a cervical rib, 1 will have true neurologic TOS. True neurogenic TOS may often be confused with carpal tunnel syndrome. Progressive inability to use the hand

and loss of dexterity are other common complaints. On examination, upper extremity weakness and wasting in a lower trunk distribution is apparent. The weakness and wasting involve the thenar eminence to the greatest degree, the ulnar hand intrinsic muscles less, and the medial forearm muscles even less.

Nonspecific TOS has an adult onset, is more common among females, and, unlike the other four TOS disorders, is frequently bilateral. This type of TOS is by far the most common and accounts for up to 95% of cases of diagnosed TOS. Trauma is considered by some to be the most common cause of this disorder.

Several theories have been proposed regarding additional underlying causes of disputed TOS, including congenital anomalies or postural abnormalities. The most prominent symptoms of disputed TOS are pain, paresthesia (numbness or tingling), and limb weakness (up to 95% of patients);

however, extensive clinical examination often fails to detect any objective evidence of an underlying problem or cause.

Disputed thoracic outlet syndrome can present either as:

- *Upper plexus TOS*, which involves the nerve roots arising from the fifth, sixth, or seventh vertebrae (C5, C6, or C7).
- *Lower plexus TOS*, which involves nerve roots arising from C8-T1 (first thoracic vertebra).

Vascular Thoracic Outlet Syndrome

Vascular TOS involves compression of the subclavian artery or vein and usually occurs secondary to strenuous repetitive arm activity, though it can also occur spontaneously. Vascular TOS usually occurs in people younger than those with neurogenic TOS who have a history of strenuous work or vigorous arm activity.

Arterial vascular TOS is more common among young adults and is almost always unilateral. This is the rarest form of TOS, accounting for less than 1% of cases. It is typically associated with compression from a cervical rib on the subclavian artery. Symptoms result from chronic (long-term), intermittent vascular compression due to repetitive trauma to the artery. An anatomic obstruction to arterial flow reflects compression of the vessel between the anterior scalene muscle and a large bony anomaly, either a fully formed cervical rib (the most common anomaly), a protuberant supernumerary bony process, or a deformed first thoracic rib. Symptoms may initially be ignored since they are often mild (aching arm or fatigue after exercise). Early arterial compression is asymptomatic and is typically recognized only when it is more chronic and has led to changes in the arterial wall. In the setting of minor compression, vague pain, easy fatigability, coolness, loss of color, and the Raynaud phenomenon may be observed.

Venous vascular TOS is a rare, unilateral disorder with a primarily adult onset in either gender. Venous TOS usually develops as a result of compression of the subclavian vein by the subclavius muscle and it occurs in the costoclavicular space. This can lead to spontaneous thrombosis of the subclavian or axillary vein, the exact cause of which is unknown, although it frequently begins in a scarred segment near the origin of the subclavian vein. Some people develop Paget-Schroetter Syndrome (PSS) which is a condition where a thrombus (clot) develops in the subclavian vein which results in pain, swelling, blue discoloration, and congestion of the arm. It is most commonly caused by compression of the vein between the collarbone and the first rib, and is considered one of the venous manifestations of TOS.

Incidence of TOS

it is difficult to estimate with any degree of accuracy how many people suffer from this condition because it is thought by some experts to be underdiagnosed and in some cases misdiagnosed. The incidence of TOS in the U.S. population has been broadly estimated to range from 0.3% to 8% with the most common age at onset between 25 and 40 years old. Approximately 95% of cases are diagnosed as neurogenic TOS, and up to 15% of cases may also have an arterial component. Approximately 70% of cases of neurogenic TOS occur in women between the ages of 20-50. Women are 3-4 times more likely than men to develop neurogenic TOS. Less

than 1% of cases are diagnosed as arterial TOS. Approximately 3-5% of cases are diagnosed as venous TOS.

Risk Factors for Thoracic Outlet Syndrome

Risk factors for TOS include:

- *Occupation.* Epidemiologic studies have shown that thoracic outlet syndrome is associated with certain occupations that involve positioning the arm in such a way that can cause compression of the space between the neck and shoulder. Occupations involving heavy lifting, working in a static position for an extended period of time, or prolonged raising of the arm above the head, are a risk factor for development TOS. Examples: secretary, computer operator, bench worker, jackhammer operator, electrician, carpenter, assembly line worker, sports players (tennis, volleyball...).
- *Trauma:*
 - fracture of the clavicle;
 - trauma to the shoulder;
 - hyperextension injuries of the neck (whiplash)
 - jerking injury to the neck/shoulder area (results in chronic muscle spasm and pain).
- *Congenital anomalies.*
- *Postural distortions*, such as drooping or sagging shoulders.
- *Specific daily activities*, including holding the phone between the shoulder and neck, that may lead to compression and muscular imbalance.

References

1. Roos DB. Historical perspectives and anatomic considerations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8:183-9.
2. Gruber W, editor. Ueber die Halsripen des menschen mitvergeleichend: anatomischen bemerkungen [in German]. *Bemerkungen*: St Petersburg, Russia; 1869.
3. Thomas HM, Cushing HG. Exhibition of two cases of radicular paralysis of the brachial plexus. One from the pressure of a cervical rib with operation. The other of uncertain origin. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1903;14:315-9.
4. Wilbourn AJ. Thoracic outlet syndromes. In: Dawson DM, Hallett M, Wilbourn AJ, editors. *Entrapment neuropathies*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p 227-50.
5. Peete RM, Heriksen MD, Anderson TP. Thoracic outlet syndrome: evaluation of a therapeutic exercise program. *Mayo Clinic Proc* 1956;31:281-7.
6. Wilbourn AJ. Ten most commonly asked questions about thoracic outlet syndrome. *Neurologist* 2001;7:309-12.
7. Ferrante MA. Brachial plexopathies: classification, causes, and consequence. *Muscle Nerve* 2004;30:547-68.
8. Mustafa BO, Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Arch Int Med* 2002;162: 401-4.
9. Melby SJ, Vedantham S, Narra VR, Paletta GA Jr, Khoo-Summers L, Driskill M *et al.* Comprehensive surgical management of the competitive athlete with effort thrombosis of the subclavian vein (Paget-Schroetter syndrome). *J Vasc Surg* 2008;47: 809-20.

Sindrome dello stretto toracico superiore: complicanze arteriose e neurologiche

R. PEPE

La Sindrome dello Stretto Toracico (TOS) è una condizione patologica algico-disfunzionale dell'arto superiore nosologicamente tutt'altro che ben definita, anzi da alcuni negata, dai confini indistinti e dalla diagnosi incerta e per la cui terapia si è ben lungi dall'aver individuato posizioni univoche. I dubbi che ancora esistono sono evidenziati dalla letteratura recente che distingue fra "non disputed-TOS" (TOS indiscutibile, ovvero classica, ovvero con documentata presenza di strutture anatomiche comprimenti le componenti vascolari o nervose) e "disputed-TOS" (TOS discutibile, ovvero controversa, cioè in assenza di dati obiettivi capaci di documentarne l'origine compressiva sui vasi o sul plesso, di tipo quindi canalicolare). La confusione aumenta in questo campo se si tiene conto delle difficoltà che si incontrano a distinguere queste due forme cliniche, delle quali quella "discutibile" (disputed-TOS) risulta di gran lunga la più frequente nella pratica clinica corrente, dalle vere e proprie TOS e dalle sindromi da compressioni multiple (multiple crush syndromes), cioè dovute a più fattori compressivi operanti contemporaneamente a diversi livelli quali quello discale, cervicale, all'egresso toracico, al gomito, all'avambraccio, al tunnel carpale 7. La TOS può manifestarsi con diversi sintomi: parestesie, affaticabilità e crampi muscolari, torpore, edema, fenomeno di Raynaud, cervicobrachialgie. Nella valutazione clinica del paziente si ricorre comunemente a test clinici (Wright, Roos, Tinel, Adson) che consistono in manovre aventi lo scopo di evocare la sintomatologia o di sopprimere il polso radiale. Purtroppo queste manovre di stress possono risultare positive anche in individui normali.

La compressione può avvenire in tre punti:

- nello spazio interscalenico (sindrome dello scaleno anteriore);
- tra la prima costa e la clavicola (sindrome clavicolo-costale);
- sotto il muscolo piccolo pettorale (sindrome del piccolo pettorale).

La sintomatologia di tipo venoso si presenta cronicamente con tumefazione, con sensazione di pesantezza della mano e/o dell'avambraccio, cianosi e dilatazione delle vene superficiali della mano ed impotenza funzionale.

I sintomi arteriosi sono in genere dovuti ad una costa cervicale palpabile nella fossa sovraclaveare o ad una banda fibrosa dal processo trasverso di C7 e si manifestano con affaticabilità o claudicatio intermittens dell'arto, pallore, raffreddamento e parestesie dell'arto. L'iperattività del simpatico presente

*U.O.S.D. Angiologia, Ospedale S. Eugenio,
ASL RmC, Roma*

in questi casi può produrre il fenomeno di Raynaud e una ipersensibilità al freddo.

I sintomi nervosi sono i più frequenti: 70-80% dei casi. Si distinguono in sensitivo-motori, parestesie (dal 19% al 70%), e torpore nella regione del collo, della spalla, lungo il lato mediale dell'avambraccio (territorio di T1) e più raramente fino alla mano (territorio di C8), sia come formicolio sia come scarica elettrica (formicolio e sensazione di addormentamento presenti dal 28% al 87%) con dolore intermittente di avambraccio e mano, talora con ipoatrofia dei muscoli dell'eminanza tenar, dei muscoli intrinseci della mano e dei flessori lunghi del polso e delle dita con impotenza funzionale specie nei movimenti fini della mano (paresi della muscolatura dipendente dal nervo ulnare e dal nervo mediano dal 10 al 73%) - e simpatici - fenomeno di Raynaud, cefalea iperidrosi. La sintomatologia [4] è caratteristicamente esacerbata dall'attività fisica e da alcune posture.

La diagnosi è spesso difficile per la natura ambigua della sintomatologia spesso larvata e fluttuante e per la concomitante presenza di una seconda causa di neuropatia che da luogo alla cosiddetta "double crush syndrome" e complica ulteriormente il quadro. La diagnosi è comunque prevalentemente clinica e richiede:

- valutazione dei nervi periferici nelle loro componenti sensitive e motorie;
- valutazione della sensibilità pallestesica e della discriminazione tattile epicritica;
- valutazione dei polsi periferici e di eventuali cianosi o alterazioni trofiche;
- test provocativi.

Bibliografia

- Davidovic LB, Kostic DM, Jakovljevic NS *et al.* Vascular thoracic outlet syndrome. *World J Surg* 27(5):545-550, 2003.
- Nannapaneni R, Marsk SM. Neurogenic thoracic outlet syndrome. *Br J Neurosurg* 2003;17:144-8.
- Mayoux-Benhamou MA, Benhamou M, Mignon E *et al.* Aspetti diagnostici e terapeutici delle sindromi da compressione nello stretto toracobrachiale. Ruolo della rieducazione. *Encycl Med Chir, Medicina Riabilitativa* 2003;26-212-A-10.

Approccio riabilitativo nel paziente con sindrome da egresso toracico

E. ANDREOLI, C. BERNUCCI

La sindrome dello stretto toracico superiore, detta anche sindrome dello sbocco o dell'egresso toracico (Thoracic Outlet Syndrome, TOS) è una patologia apparentemente rara che colpisce lo 0,3-2% della popolazione, prevalentemente giovanile, derivante dalla compressione del fascio vascolo-neroso dell'arto superiore nel suo passaggio dalla regione anatomica detta *egresso toracico* caratterizzato dalla commistione di sintomi nervosi e/o vascolari.

La causa è spesso congenito-costituzionale dei tessuti duri (costa cervicale sopranumeraria oppure un processo trasverso della settima vertebra cervicale eccessivamente sviluppato); dei tessuti molli (alterazioni dei muscoli scaleni). Altre volte si tratta di patologia acquisita in genere legata ad una eccessiva contrattura o fibrotizzazione della muscolatura locale a seguito di traumi, attività sportive mal condotte o cattive posture protratte nel tempo.

Materiali e metodi

La sintomatologia può essere vaga e mutevole. Spesso i primi disturbi sono i formicolii al mignolo e all'anulare ma possono essere presenti, come il dolore, dalla spalla fino alle dita, simulando una cervicobrachialgia. I disturbi circolatori si manifestano con un pallore intermittente all'estremità distali in rapporto alla posizione dell'arto, accentuandosi quando questo viene mantenuto al di sopra della testa. Spesso viene riferita debolezza all'arto superiore interessato e perdita della coordinazione.

La diagnosi clinica si avvale di numerose *manovre provocative* che sollecitano funzionalmente una ulteriore riduzione dello spazio anatomico ed in caso di TOS si accompagnano alla comparsa dei segni tipici neurologici (parestesie, rapido esaurimento della forza muscolare) e circolatori (riduzione/scomparsa del polso radiale). La diagnosi strumentale, a parte l'esame radiologico diretto del tratto cervicale della colonna vertebrale, è prevalentemente e prioritariamente angiologica (eco-color-Doppler, pletismografia arteriosa delle dita delle mani eventualmente seguiti da AngioTC ed Angio RM).

U.O. Medicina Fisica e Riabilitazione,
Azienda Ospedaliero-Universitaria,
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Conclusioni

Il trattamento di prima scelta è di tipo conservativo-fisioterapico, finalizzato all'aumento del tono dei muscoli sospensori dell'articolazione acromion-clavicolare, aumentando lo spazio omonimo, ed al ripristino di una postura normale correggendo la tendenza della caduta di spalla. Allo stesso tempo, deve esserci un'adeguata informazione del paziente sui meccanismi che causano i disturbi, sugli atteggiamenti posturali (diurni e notturni) da osservare e sui cambiamenti delle abitudini di vita professionali e sportive da attuare.

Il trattamento chirurgico è riservato ai casi più severi o che non rispondono significativamente al trattamento riabilitativo, con persistenza di importanti limitazioni funzionali che riducono la qualità di vita del paziente. L'intervento chirurgico d'elezione è la decompressione del fascio neuro-muscolare all'interno del TOS mediante resezione della prima costa e l'eventuale resezione o disinserzione muscolare.

Bibliografia

1. Anthony MS. Thoracic outlet syndrome. In: Clark GL, Wilgis EFS, Aiello B *et al*, editors. Hand rehabilitation: a practical guide. New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 171-86.
2. Carla A. Crosby, PT, CHT, Marwan A. Wehbé, MD Conservative treatment for thoracic outlet syndrome Hand Clin 20 (2004) 43-9.
3. Jackson P. Thoracic outlet syndrome: evaluation and treatment. Clin Manage 7:6-10.
4. Kenny RA, Traynor Gary B, Withington D, Keegan DJ. Thoracic outlet syndrome: a useful exercise treatment option. Am J Surg 1993;165:282-4.
5. Leffert RD. Thoracic outlet syndrome. J Am Acad Orthop Surg 1994;2(6):317-25.
6. Povlsen B, et al. "Treatment for thoracic outlet syndrome" Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD007218.

PFO

P. LIMONI

Il forame ovale è un residuo della vita fetale che consente il passaggio del sangue fetale alla circolazione sistemica materna, saltando il filtro polmonare. È una comunicazione (*sbunt*) fra atrio destro e atrio sinistro. Nel 1564 Leonardo Botallo, per primo, identificò questo passaggio ma la sua funzione rimase oscura. Julius Cohnheim, patologo tedesco, nel 1877 ipotizzò che la comunicazione fra atrio destro e sinistro fosse responsabile dell'embolia cerebrale. Questa ipotesi rimase una curiosità fino alla fine degli anni ottanta, allorché i progressi tecnologici dell'ecocardiografia dimostrarono che la pervietà del forame ovale (PFO) era almeno tre volte più frequente nei pazienti con stroke ischemico da causa non ora (stroke criptogenico) rispetto a controlli sani o a pazienti con stroke ischemico da causa accertata¹.

Epidemiologia

Analizzando gli studi autoptici disponibili nella letteratura medica internazionale, emerge una frequenza del PFO che oscilla attorno al 26% (min. 17% max. 35%)².

Originariamente si riteneva che il PFO fosse più frequente negli individui sotto i 55 anni, ma uno studio autoptico del 1984 dimostrò che tale anomalia si rilevava nel 34% nelle prime tre decadi, fino al 20% nella nona decade e quindi non esclusiva della giovane età³. Il PFO possiede anche una spiccata familiarità, essendo tre volte più frequente nei fratelli che avevano avuto uno stroke ischemico rispetto a chi non lo aveva avuto⁴.

Patologie e condizioni associate

Il PFO può essere associato:

- Ictus ischemico criptogenico (cioè senza causa apparente).
- Eemicrania (prevalentemente ma non esclusivamente con aura).
- Malattia da Decompressione dei subacquei.
- Apnea ostruttiva del sonno e malattia cronica Ostruttiva polmonare.
- Interventi chirurgici (ortopedia, neurochirurgia..).

Ictus ischemico criptogenico

Fin dal 1988 l'associazione era ben nota pur se evidenziata nella letteratura internazionale con serie caso-controllo e

*Segretario Società Italiana
di NeuroSonologia ed Emodinamica Cerebrale –SINSEC
Specialista Neurochirurgia e Neurologia, Bologna*

quest'associazione era più evidente nelle decadi di età più giovani rispetto a quelle più avanzate. La probabilità globale di presentare un PFO nell'ictus ischemico criptogenico è 2.9 più frequente rispetto a un ictus da causa nota⁵.

Pur essendoci pochi studi che hanno incluso analisi fondate su altri dati demografici, come la presenza di fattori di rischio convenzionali (ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, fumo), il PFO è stato associato allo stroke criptogenico quando i pazienti sono giovani e senza fattori di rischio convenzionali.

L'associazione con un aneurisma del setto interatriale (ASA) è un'evenienza più frequente nei pazienti in stroke criptogenico con una probabilità di 8.9 rispetto ai pazienti con stroke da causa nota⁶. La semplice presenza del PFO non è stata associata con lo stroke ischemico in popolazioni senza un precedente clinico, ma poiché tale associazione diventa forte allorché lo stroke è criptogenico, molti ricercatori sono stati spinti a considerare la chiusura del PFO necessaria come prevenzione secondaria allo stroke.

Una recente meta-analisi su 15 studi che hanno considerato il rischio di recidiva di stroke, ha evidenziato una forte eterogeneità che ha portato alla conclusione che la chiusura del PFO non agisce sulla probabilità di recidiva dello stroke *per se* ma solo sul rischio di embolia paradossa⁷.

Il 25 ottobre u.s. sono stati presentati i risultati dello studio RESPECT e PC: in entrambi non è stato raggiunto l'endpoint primario, cioè la dimostrazione che la chiusura del PFO ha efficacia nella prevenzione dello stroke.

Un interessante dibattito è attualmente in corso fra gli esperti e può essere seguito online sul sito www.heart.com/heartwire.

Eemicrania

L'incidenza del forame ovale pervio si aggira attorno al 48% dei soggetti che presentano eemicrania con aura, mentre questa percentuale si abbassa al 23% nei soggetti senza aura⁸.

I dati della letteratura riportano un 52% di stroke criptogenico nei soggetti con emicrania con aura⁹ e una probabilità 13 volte superiore di presentare lesioni iperintense alla RMN cerebrale¹⁰. In uno studio del 2002 è segnalato che il 71% di soggetti emicranici sottoposti a chiusura del PFO, aveva presentato una scomparsa della cefalea¹¹.

Nonostante questi dati della letteratura, un solo trial clinico (MYST) ha affrontato il problema della chiusura del PFO nei soggetti emicranici, ma tale studio non ha dimostrato alcun effetto e uno successivo (MYST II) non è neppure iniziato a causa di una denuncia sulla diffusione ed interpretazione dei dati, sollevata da uno dei ricercatori contro la ditta produttrice dei sistemi di chiusura del PFO^{12,13}.

Le più recenti ipotesi sui meccanismi di insorgenza dell'emicrania sono le seguenti: l'emicrania può essere scatenata da sostanze chimiche (forse aminoacidi) o steroidi/prostaglandine (prevalenti nel sesso femminile e nel periodo peri mestruale) che di solito non superano il filtro polmonare; la presenza del PFO aumenta la concentrazione di queste sostanze nel cervello e quindi spiega la associazione PFO/emicrania¹⁴.

Malattia da decompressione dei subacquei

È stata documentata la presenza di lesioni iperintense alla RMN nei subacquei, anche in assenza di documentata malattia da decompressione, e tali lesioni erano statisticamente più frequenti in coloro nei quali era stata dimostrata la presenza di un PFO¹⁵.

Il DAN Europe (www.daneurope.org) (Divers Alert Network Europe) è un'organizzazione internazionale senza scopo di lucro che si occupa di medicina e ricerca scientifica con lo scopo di promuovere la sicurezza dei subacquei. L'associazione tra PFO e Malattia da decompressione è uno dei progetti di ricerca che quest'organizzazione ha promosso. Solo di recente, però il problema PFO e malattia da decompressione ha iniziato ad essere affrontato con impegno.

Altre patologie o condizioni associate

Il rischio di un PFO nel periodo peri operatorio non è stato affrontato sistematicamente, essendo però stato riconosciuto come fattore di rischio per embolia paradossa nella chirurgia ortopedica e nella neurochirurgia in posizione seduta. Pochi centri ancora effettuano uno screening preoperatorio per il PFO¹⁶.

In casi di embolia polmonare è stata rilevata una probabilità cinque volte superiore di mortalità o di embolia sistemica nei soggetti portatori di PFO¹⁷.

Le condizioni che provocano un aumento della pressione polmonare possono favorire l'apertura di una valvola virtuale interatriale e pertanto promuovere il passaggio di sangue nelle cavità cardiache di sinistra: è pertanto frequente (circa 70%) reperire uno shunt destro-sinistro nelle malattie polmonari croniche ostruttive e, nella stessa proporzione, nell'Apnea Ostruttiva del Sonno, condizione nella quale si realizza una ipertensione polmonare^{18,19}.

Conclusioni

Alla luce dei risultati degli studi cooperativi (Closure I, Respect, PC) non vi è una forte significatività statistica che la

chiusura del PFO abbia un'azione protettiva contro lo stroke, ma per quanto riguarda gli ultimi, la presentazione dei risultati (25 ottobre 2012) ha innescato una vivace discussione sulla loro interpretazione.

Nel frattempo le linee guida SPREAD consigliano la chiusura del PFO nei casi di ictus o TIA criptogenico associato a PFO o diatesi trombofilica e controindicazioni alla TAO e nei casi di recidiva di ictus o TIA associato a FOP, in presenza di trattamento con ASA o con TAO²⁰.

Bibliografia

1. Anzola GP *et al.* Patent foramen ovale(PFO) and cryptogenic stroke. *J Tromb & Haemost.* 2010;8:1675-1677
2. Windecker S *et al.* Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: when and how should be treated - ACC Curr J Rev 2002;11:97-101.
3. -Hagen PT *et al.* Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life : an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.
4. Arquizan C *et al.* Is patent foramen ovale a family trait? a transcranial doppler sonography study. *Stroke* 2001;32:1563-6.
5. Thaler DE Patent foramen ovale : rethinking trial strategies and treatment options. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:73-8.
6. Alsheikh-Ali AA *et al.* Patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40:2349-55.
7. Kent DE *et al.* Patent foramen ovale: rethinking trial strategies and treatment options. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:73-78
8. Anzola GP *et al.* Potential source of cerebral embolism in migraine without aura: a transcranial doppler study *Neurology* 1999;52:1622-5.
9. Sztajzel R *et al.* Patent foramen ovale a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc.Dis.* 2002;13:102-6.
10. Kruit MC *et al.* Migraine as a Risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA.* 2004;291:427-33.
11. Wilmshurst PT *et al.* Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for hemodynamic reasons. *Lancet* 2000;356: 1649-51.
12. www.swjpc.co/general-medicine/2012/4/27/profile-in-medical-courage-poter-wilmshurst-the-physician-f.html
13. <http://headacheandmigrainenews.com/mist-ii-trial-cancelled>
14. Tobis JM *et al.* Does patent foramen ovale promote cryptogenic stroke and migraine headaches? *Curr Issues Cardiology.* 2005;3 2:362-5.
15. Schwerzmann M *et al.* Recreational scuba diving, patent foramen ovale and their associated risks. *Swiss Med Wkly* 2001;131: 365-74.
16. Sukernik MR *et al.* Patent foramen ovale and its significance in the perioperative period. *Anesthes Analg* 2001;93:1137-46.
17. Kostantinides S *et al.* Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients without major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946-51.
18. Soliman A *et al.* Increased prevalence of patent foramen ovale in patients without severe chronic obstructive pulmonary disease. *J.Am Soc. Echocardiogr.* 1999;12:99-105.
19. Guchlerner M *et al.* PFO and right-to-left shunting in patients with obstructive Sleep apnea *J.Clin Sleep Med* 2012;15:375-80.
20. www.spread.it/files/Raccomandazioni_Sintesi_SPREAD2012.pdf

L'angiologo nel percorso TIA-minor stroke

E. FAVARETTO

Il rischio di ictus dopo un TIA o un minor stroke è del 15-22% entro 3 mesi e la metà dei casi si verifica entro 48 ore. Il rischio di patologia cardiaca dopo TIA è del 2-4% a 3 mesi e la mortalità globale a 3 mesi è del 10-25%. Negli anni passati i modelli assistenziali (in particolare lo Studio Express e il modello francese SOS TIA) improntati sulla rapidità degli interventi hanno portato ad una riduzione dell'80% del rischio di ictus a 3 mesi^{1,2}.

È noto come il 20% degli eventi ischemici cerebrali sia di origine aterotrombotica a partire dai grossi vasi cerebroaffendenti e il 7-8% potrebbe essere di origine dai grossi vasi intracranici. Inoltre le steno-ostruzioni del circolo arterioso intracranico sono risultate associate ad un maggior rischio di recidiva cerebrovascolare e di eventi cardiovascolari nei pazienti con TIA³.

Con queste premesse un percorso dedicato deve prevedere una diagnosi precoce da parte di uno specialista Neurologo, una prima serie di test diagnostici eseguiti ancora in fase di Pronto Soccorso (TC cerebrale, esami ematochimici, ECG) e quindi un sollecito coinvolgimento dello specialista Angiologo per la diagnostica vascolare.

L'angiologo diviene fondamentale per porre l'eventuale indicazione all'intervento di rivascolarizzazione carotidea e anche per individuare quei pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare sfavorevole (ateromasia dell'asse carotideo, stenosi a livello delle arterie intracraniche).

Nei nostri pazienti con TIA l'ecocolorDoppler TSA è risultato patologico nel 17,6% dei casi. Il TCD ha documentato stenosi o occlusioni intracraniche nel 12,7% dei casi. La presenza di stenosi carotidee si associava ad un elevato rischio di steno-occlusione intracranica con un O.R. di 11 (CI95% 2,2-58, p:0,04) per le placche considerate a rischio e un OR di 5,8 (CI95% 1,3-27, p:0,025) per le altre placche.

Una volta completati gli accertamenti di primo livello, il ruolo dell'angiologo diviene importante per valutare il pro-

U.O. Angiologia e Malattie della Coagulazione "Marino Golinelli", Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S.Orsola-Malpighi

guimento diagnostico in casi selezionati nei quali può essere posta l'indicazione alla ricerca del PFO (Patent Foramen Ovale) e allo studio trombofilico.

Una gestione ottimale di questi pazienti deve infine prevedere un follow-up in un ambulatorio neurovascolare dedicato per il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare e per la gestione della terapia antiaggregante o anticoagulante.

In conclusione un percorso per i pazienti con TIA o Minor Stroke deve prevedere una stretta collaborazione tra più figure professionali tra le quali medico di Medicina d'Urgenza, Neurologo, Cardiologo e Angiologo sia nella fase acuta che nel follow-up al fine di ridurre il rischio di recidiva cardiaca e cerebrovascolare.

Bibliografia

1. Rothwell PM, Gilles MF, Chandratheva A, Marguard L, Gerghty O, Reddgrave JN, Lovelock CE, Binney LE, Mehta Z. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-42.
2. Lavallée PC, Mesenguer E, Abboud H *et al*. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
3. Meseguer E, Lavallée PC, Mazighi M, Labreuche J, Cabrejo L, olivot JM, Abboud H, Slaoui T, Laperque B, Guidoux C, Klein IE, Touboul PJ, Amarenco P. Yield of Systematic transcranial Doppler in Patients with transient ischemic attack. *Ann Neurol* 2010;68:1-2.

Complicanze tromboemboliche venose in stroke care

A. GHIRARDUZZI

Introduzione

I pazienti con patologia neurologica acuta, in particolare l'ictus ischemico e emorragico con emiplegia, hanno un aumentato rischio di eventi tromboembolici venosi (ETV). La trombosi venosa profonda sintomatica (TVP) è descritta nel 5% dei pazienti con ictus¹, ma ricorrendo a tecniche diagnostiche per ricercare le TVP asintomatiche e/o distali la prevalenza di TVP sintomatica e asintomatica sale al 53% dei pazienti emiplegici non sottoposti a trattamento profilattico. Il 5% di questi pazienti decede per embolia polmonare. Il rischio di TVP sintomatica (e quindi di embolia polmonare) è particolarmente alto dal 7 al 21 giorno dopo l'evento acuto cerebrale. Esistono ancora incertezze sul timing e sulla sicurezza della profilassi antitrombotica nel paziente con ictus ischemico o emorragico e sulla effettiva utilità della profilassi con mezzi meccanici^{2,3}.

Ictus Ischemico

Le evidenze disponibili mostrano che le eparine a basso peso molecolare sono efficaci nel prevenire sia la TVP che l'EP^{2,4}. Lo studio PROTECT ha randomizzato 545 pazienti con paresi di un arto inferiore e punteggio NIHSS fra 4 e 30, a trattamento con certoparina 3000 UI/die s.c. o eparina non frazionata 5-000 UI x 2 s.c. entro 24 ore dall'esordio dei sintomi e per 12-16 giorni. L'endpoint primario composito (TVP, EP o morte da ETV) si è verificato nel 7% dei pazienti trattati con certoparina e nel 9,7% di quelli trattati con eparina (P=0,0011). Emorragie maggiori si sono verificate nell'1,1% dei pazienti trattati con certoparina e nell'1,8% di quelli trattati con eparina⁵. Lo studio PREVAIL⁶ ha randomizzato 1762 pazienti con ictus ischemico acuto a trattamento in aperto con enoxaparina 40 mg s.c./die o con eparina non frazionata s.c. 5000 UI x 2, entro 48 ore dall'esordio dei sintomi e per 10 giorni (range 6-14). Il trattamento con enoxaparina ha comportato una significativa riduzione di ETV rispetto a quello con eparina (10% vs 18%, RR: 0,57; IC95: 0,44-0,76). Tuttavia, la significatività è data dalla riduzione di trombosi venose profonde asintomatiche (10% vs 17%, RR 0,57; IC95: 0,43-0,75), diagnosticate tramite venografia o ultrasonografia, e non di trombosi venose profonde sintomatiche (<1% vs 1%; RR 0,25; IC95: 0,03-2,24), né di

SSD di Angiologia – Azienda Ospedaliera, IRCCS Reggio Emilia

embolia polmonare (<1% vs 1%, RR 0,17; IC95: 0,02-1,39). L'incidenza di eventi emorragici ed in particolare di emorragia cerebrale sintomatica (1% vs 1%, RR 0,66, IC95: 0,19-2,34) è risultata sovrapponibile nei due gruppi, mentre l'incidenza di emorragie sistemiche maggiori è risultata maggiore con enoxaparina (1% vs 0%, p=0,015).

I farmaci maggiormente studiati sono dalteparina (5000 UI die), enoxaparina (4000 UI die) e nadroparina (0,4 ml die) e con queste dosi non sembra esservi un significativo incremento degli eventi emorragici⁴. Il trattamento dovrebbe essere iniziato, se possibile (assenza di evidenza TAC di infarctimento emorragico), entro 48 ore dall'evento acuto e protratto per circa 14 giorni. Le evidenze relative alla utilità dell'uso delle calze elastiche e/o della compressione pneumatica intermittente (CPI) sono limitate. I recenti risultati dello studio CLOTS hanno dimostrato che in pazienti a rischio tromboembolico venoso molto elevato, le sole calze elastiche non sono sufficienti. L'end point principale, rappresentato dalle TVP prossimali sintomatiche o asintomatiche evidenziate all'esame ecografico si è verificato nel 10,0% dei pazienti che indossavano le calze elastiche e nel 10,5% dei pazienti che non le indossavano. Queste metodiche di profilassi con mezzi meccanici diventano in ogni caso una risorsa strategica da sole o in associazione, in caso di controindicazione alla profilassi farmacologica. Nel caso si opti per questa soluzione, le calze elastiche dovrebbero essere applicate il più precocemente possibile e mantenute per il periodo dell'allettamento^{7,8}.

Ictus Emorragico

L'incidenza di ETV nel paziente affetto da ictus emorragico è probabilmente simile a quanto riportato per l'ictus ischemico. Le incertezze riguardo ai diversi aspetti della profilassi antitrombotica sono ovviamente ancora più elevate. Non sono presenti in letteratura studi che abbiano valutato l'effi-

cacia e la sicurezza della prevenzione farmacologica degli ETV nell'ictus emorragico. Altresì non esistono nemmeno chiare evidenze relative all'aumento del rischio emorragico in questo contesto. Le eparine a basso peso molecolare pertanto sono suggerite nei pazienti con ictus emorragico solo dopo che è stata dichiarata una stabilizzazione clinico-strumentale del focolaio emorragico. In questo contesto potrebbero pertanto essere utili tecniche di screening e diagnosi precoce della TVP. Purtroppo non esistono dati esplicitamente in favore di indagini diagnostiche di laboratorio o strumentali nel paziente allettato e asintomatico (assenza segni/sintomi di TVP ed EP). Il dosaggio del d-dimero non è utile come test di screening in questo contesto⁹. Non esistono evidenze sufficienti per considerare utile anche un ampio studio eco-Doppler come test di screening nella prevenzione precoce degli ETV^{2,3}. La metodica potrebbe tuttavia risultare utile in un sottogruppo di pazienti con espressione clinica maggiore (rischio emorragico protratto nel tempo, necessità di interventi neurochirurgici) e con simultaneo rischio tromboembolico venoso particolarmente elevato (pregresse TVP-EP, trombofilia nota, concomitante patologia neoplastica...) come per esempio nel set assistenziale di rianimazione anche per fornire indicazioni utili per la riabilitazione o per scelte terapeutiche alternative (inserimento filtri cavali).

Conclusioni

La gestione del rischio tromboembolico venoso nel paziente con stroke ischemico e/o emorragico richiede un approccio personalizzato: è utile disporre di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi e multidisciplinari che consentano di utilizzare al meglio le risorse disponibili.

Bibliografia

1. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications after acute stroke. *Stroke* 1996;27:415-20.
2. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Hunynh MN, Scgwartz NE, Sonnenberg FA, Schulman s, Vandvik PO, Spencer FA, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Akl EA. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e601S-e636S.
3. Khan SR Prevention of VTE in Nonsurgical patients: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-e226S.
4. Sandercock P, Coumssell C, Stobbs SL. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke, *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, CD000119.
5. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Landgraf H, Koppenhagen K, Harenberg J, Rektor I, Csanyi A, Schneider D, Klingelhofer J, Brom J, Weidinger G, for the PROTECT Trial Group Prophylaxis of Thrombotic and Embolic Events in Acute Ischemic Stroke With the Low-Molecular-Weight Heparin Certoparin Results of the PROTECT Trial. *Stroke* 2006;37:139-44.
6. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA, Kase CS, O'Riordan W, Pineo GF; PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:1347-55.
7. Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, Miccio M, Salvi R. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001922.
8. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, Rudd A, Bowler G. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1958-65.
9. Kelly J, Rudd A, Lewis RR *et al*. Screening for proximal deep vein thrombosis after acute ischemic stroke: a prospective study using clinical factors and plasma D-dimers. *J Thromb Haemost* 2004;2:1321-26.

La ricerca clinica indipendente in Italia

G. GUSSONI¹, C. BALDO¹, S. FRASSON¹, D. GHILARDI¹, M.G. RICIPUTI¹, A. VALERIO¹,
I. ZARATTI¹, G. VESCOVO^{1,2}

Con il termine di “ricerca clinica indipendente” (o “non-profit”) si intende generalmente la parte di ricerca promossa da operatori sanitari o istituzioni non di natura industriale. In Italia questa forma di ricerca ha trovato uno specifico riconoscimento normativo attraverso il Decreto Ministeriale del 17.12.2004 “*Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria*”¹. Obiettivo di questo Decreto era dettare alcune condizioni e prescrizioni di carattere generale relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche non dirette a fini industriali, creando condizioni di contesto che potessero essere favorevoli alla realizzazione degli studi cosiddetti non-profit. Il Decreto 17.12.2004 ha stabilito i criteri che definiscono un Promotore di ricerca non-profit

- deve trattarsi di struttura o ente o istituzione pubblica o ad essa equiparata o fondazione o ente morale, di ricerca e/o sanitaria, o associazione/società scientifica o di ricerca non a fini di lucro o Istituto di ricovero e cura a carattere scientifico o persona dipendente da queste strutture;
- non deve essere proprietario del brevetto del farmaco in studio o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, né avere interessenze di carattere economico con l'azienda produttrice del farmaco in sperimentazione.

Fra i requisiti generali che caratterizzano una sperimentazione come non-profit, il Decreto sottolinea che la proprietà dei dati deve appartenere al Promotore come sopra definito, che la sperimentazione non sia finalizzata né utilizzata allo sviluppo industriale di farmaci o comunque a fini di lucro, bensì al miglioramento della pratica clinica come parte integrante dell'assistenza sanitaria.

Come sopra detto, obiettivo del Decreto era fra gli altri quello di offrire alla ricerca non-profit più favorevoli elementi di contesto, quali:

- esenzione dal pagamento della tariffa prevista dal Comitato Etico per il rilascio della autorizzazione all'esecuzione dello studio;
- i farmaci usati nella ricerca e nell'ambito delle indicazioni registrate sono da ritenersi a carico del Servizio Sanitario Nazionale;

¹Dipartimento per la Ricerca Clinica “Centro Studi”,
Fondazione FADOI, Milano e Roma

²Medicina Interna, Ospedale “S. Bortolo”, Vicenza

- le Aziende Sanitarie e le Aziende Ospedaliere dovrebbero provvedere, tramite fondi ad hoc, a sostenere le iniziative di ricerca indipendente;
- per le ricerche non-profit le assicurazioni per i pazienti dovrebbero essere ricomprese nell'ambito della copertura assicurativa prevista per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura (es. Azienda Ospedaliera).

Inoltre, ferma restando l'autonomia scientifica e procedurale dei Promotori di ricerca non-profit, per la realizzazione di quest'ultima è ammesso l'utilizzo di fondi, attrezzature, farmaci messi a disposizione da Aziende farmaceutiche o comunque da terzi, purché tali disponibilità vengano dichiarate all'Autorità Competente (in particolare Comitato Etico) all'atto della richiesta di autorizzazione allo svolgimento dello studio.

La situazione generale

Anche e probabilmente soprattutto in forza alla pubblicazione di questo Decreto, a partire dal 2005 la quota percentuale di ricerca indipendente in Italia è progressivamente cresciuta, fino a raggiungere nel 2009 una proporzione intorno al 40% del totale (a livello europeo tale percentuale si colloca a circa il 20%). I dati riportati in Figura 1, desumibili dall'Osservatorio Nazionale AIFA per la sperimentazione clinica sui medicinali², pur riflettendo una logica farmacocentrica e quindi limitativa della realtà della ricerca clinica nazionale, permettono di apprezzare questo andamento, ma anche la preoccupante tendenza osservata negli ultimi anni verso una sensibile riduzione del numero di ricerche non-profit condotte nel nostro Paese.

Le criticità

Le ragioni di questo fenomeno sono probabilmente molteplici. In primo luogo, va ricordato come, di fatto, anche la ricer-

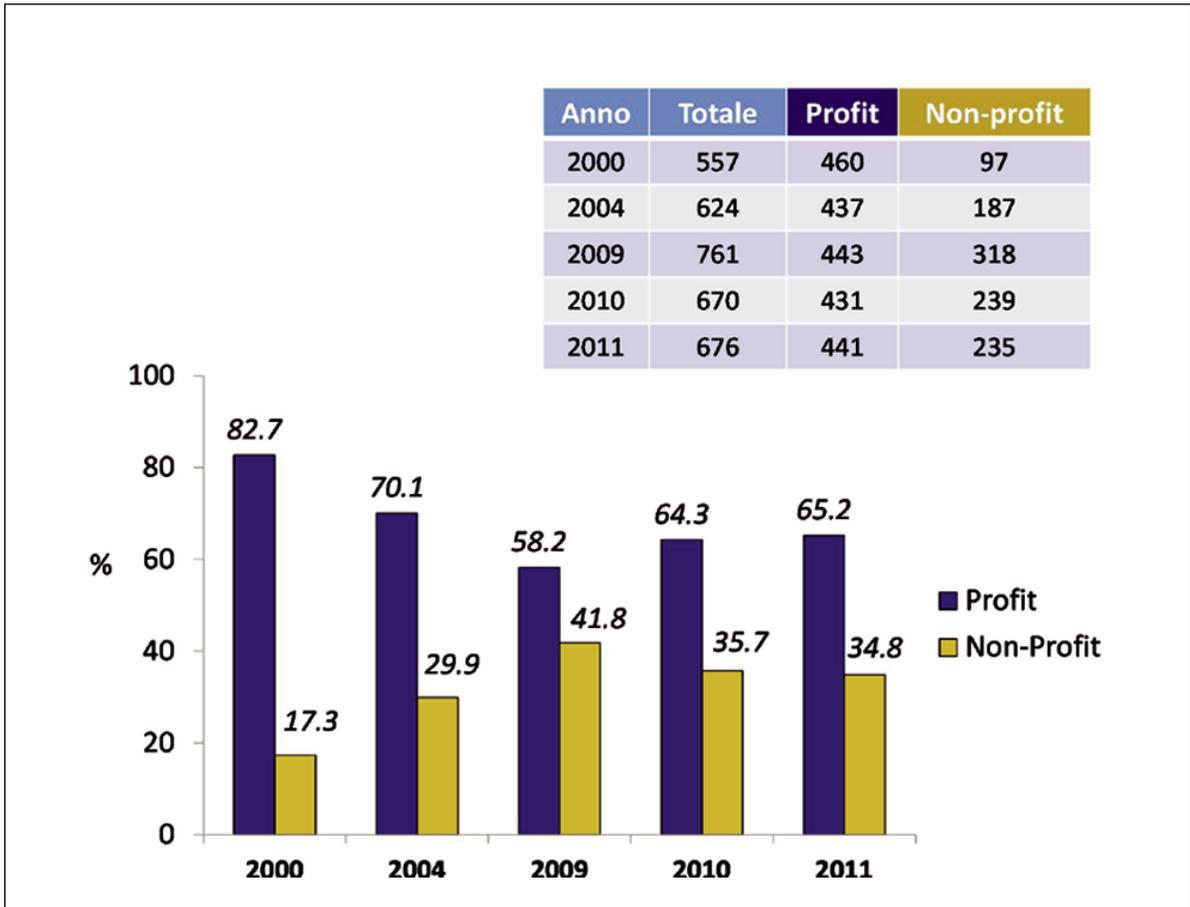


Figura 1. – Evoluzione di numero assoluto nel riquadro e percentuali relative per la ricerca non-profit e profit in Italia (anni 2000-2011, dati raccolti attraverso l'Osservatorio AIFA per la sperimentazione clinica dei medicinali).

ca indipendente usufruisca delle risorse messe a disposizione dal settore industriale, e queste ultime tendono ad essere ridimensionate in una condizione di congiuntura economica sfavorevole, e ridistribuite verso differenti aree geografiche in una crescente logica di globalizzazione del mercato farmaceutico e della ricerca.

Le difficoltà della ricerca indipendente in Italia sono peraltro in parte ascrivibili anche a condizioni di contesto locale, meno favorevoli, nella realtà, rispetto a quanto prospettato dal Decreto 17.12.2004. Fra di esse possiamo elencare:

- i percorsi di autorizzazione etico-amministrativa per la realizzazione degli studi continuano ad essere *time- and money-consuming*, sia per persistenti lentezze burocratiche che per le eterogeneità procedurali;
- la pubblicazione nel 2009 di un Decreto riguardante le assicurazioni per gli studi clinici³ ha fissato alcuni requisiti delle polizze (es. copertura assicurativa anche per danni accidentali o non riconducibili direttamente alla sperimentazione, estensione della copertura postuma) che non sono praticamente mai comprese nelle polizze stipulate per l'attività clinica generale. Ciò rende di fatto non applicabile una delle agevolazioni previste dal

Decreto 17.12.2004 e impone ai Promotori non-profit costi che possono risultare proibitivi;

- alcuni interventi normativi del Garante della Privacy⁴ hanno reso molto difficilmente praticabile un tipo di studi, quelli osservazionali retrospettivi, di elevato carattere informativo e particolarmente adatti alla ricerca indipendente in quanto aderenti all'attività assistenziale, oltre che essere a basso costo;
- anche l'applicazione del criterio di copertura dei costi per il farmaco sperimentale da parte del Sistema Sanitario è a volte disatteso su base locale/regionale, rendendo problematica l'esecuzione di studi che riguardano farmaci ad alto costo, per esempio in ambito oncologico
- permangono carenze normative, che di conseguenza si riflettono sulla *feasibility*, per quanto riguarda alcune tipologie di studio quali le ricerche osservazionali con procedure diagnostiche e valutative aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica, o gli studi osservazionali di farmacogenomica/farmacogenetica;
- i finanziamenti pubblici rimangono carenti, o comunque limitati rispetto alle potenzialità del sistema della ricerca sanitaria italiana;

- permane una generale carenza culturale se considerato che la metodologia della ricerca clinica trova pochissimo spazio nei percorsi universitari e post-universitari dei professionisti della sanità;
- mancano alcune figure professionali, come le *research nurses*, che potrebbero dare un notevole impulso sia quantitativo che qualitativo all'attività di ricerca.

Le prospettive

La ricerca da Promotori non-profit rappresenta una dimensione importante nel panorama scientifico italiano, e sono necessari sforzi normativi, strutturali e organizzativi per permetterle di superare le attuali difficoltà e creare le condizioni per un suo consolidato sviluppo.

Un passaggio critico è comunque rappresentato dalla necessità di configurare un quadro generale nel quale venga superato il bipolarismo pregiudiziale che divide la ricerca industriale e quella da Promotori non-profit, a vantaggio di un sistema nel quale prevalga una partecipazione collaborativa. La ricerca indipendente deve assolvere a una *mission* che integra quella tipica della ricerca industriale, privilegiando linee di lavoro che riguardino le strategie terapeutiche più che i singoli farmaci, promuovendo le valutazioni di efficacia e sicurezza dei trattamenti nel mondo reale, rivolgendo la propria attenzione a patologie e farmaci orfani ecc. In una fase storica caratterizzata da risorse limitate, respon-

sabilità dei ricercatori sarà quella di concentrare i propri sforzi verso progetti dai quali possa derivare un significativo miglioramento dell'assistenza agli ammalati. La realizzazione di questo obiettivo deve prevedere un miglioramento anche qualitativo degli standard di conduzione degli studi, e probabilmente una maggiore tendenza verso i progetti collaborativi, generalmente in grado di produrre evidenze con maggiore impatto sulla comunità scientifica.

Bibliografia

1. Decreto del Ministero della Salute 17.12.2004 "Prescrizioni e condizioni di carattere generale, relative all'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, con particolare riferimento a quelle ai fini del miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria". Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n.43 del 25.02.2005
2. Agenzia Italiana del Farmaco. La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia – 11° Rapporto nazionale 2012. www.agenziafarmaco.it.gov
3. Decreto Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali 14 luglio 2009 "Requisiti minimi per le polizze assicurative a tutela dei soggetti partecipanti alle sperimentazioni cliniche dei medicinali". Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n.213 del 14.09.2009
4. Garante per la Protezione dei Dati Personali. Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 72 del 26.03.2012

Ischemia critica degli arti inferiori (CLI): trattamento chirurgico

M. CASTAGNOLA, F. NAVARRETTA, F. PEINETTI

Introduzione

L'ischemia critica degli arti inferiori (CLI) è caratterizzata dalla presenza di dolore a riposo persistente da almeno 15 giorni e che richieda un regolare trattamento analgesico, associata o meno alla presenza di lesioni cutanee ischemiche e con pressione sistolica alla caviglia ≤ 50 mmHg. L'incidenza annua in Europa è di circa 450 casi/10⁶ abitanti. Si tratta di un quadro clinico complesso, caratterizzato da un elevato rischio di amputazione e di morte e da indici di qualità di vita simili a quelli dei pazienti con malattia neoplastica in fase terminale. Il rischio relativo di amputazione dell'arto è del 50% nei pazienti non rivascolarizzati e del 26% in coloro che ricevono una procedura di rivascolarizzazione, mentre il rischio relativo di morte è rispettivamente del 50% e del 18%.

Secondo le linee guida pubblicate in letteratura la rivascolarizzazione chirurgica endovascolare è applicabile nel 42% dei pazienti e la rivascolarizzazione chirurgica open nel 47%, mentre il trattamento ibrido si attesta all'11%.

Nel nostro Centro la tendenza attuale è di procedere, in casi selezionati, al trattamento di tipo ibrido; la revisione dei risultati relativi a 40 pazienti affetti da CLI e sottoposti a trattamento ibrido mostra risultati pressoché sovrapponibili a quelli della letteratura.

Materiale e metodi

Sono stati analizzati i dati relativi a 40 pazienti sottoposti presso il nostro Centro a trattamenti ibridi per CLI; i risultati sono stati confrontati con quelli pubblicati in letteratura. Sono stati considerati come end-points il successo tecnico immediato, la pervietà primaria ed il salvataggio d'arto.

Risultati

Nel periodo compreso tra gennaio 2009 e dicembre 2011 sono stati sottoposti a trattamento ibrido per CLI 40 pazienti (48% dei pazienti ricoverati per CLI), 32 di sesso maschile (80%) e 8 di sesso femminile (20%). Le procedure eseguite sono state le seguenti: chirurgia del tripode femorale + ricanalizzazione/PTA distale (14 casi, 35%), chirurgia del tripode femorale + ricanalizzazione/PTA prossimale (2 casi, 5%), bypass femoro-popliteo sovra-articolare + ricanalizzazione/PTA distale (10 casi, 25%), bypass femoro-popliteo sovra-

*Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare,
S.C. Chirurgia Vascolare ed Angiologia,
Ospedale Regionale "U. Parini", Aosta*

articolare + ricanalizzazione/PTA prossimale (2 casi, 5%), redo-surgery (12 casi, 30%).

La mortalità perioperatoria è risultata del 3%. Il tasso di successo tecnico/emodinamico è risultato prossimo al 90%; tassi di pervietà del 70% a 3 mesi e del 60% a 6 mesi; tasso di salvataggio d'arto a 10 mesi del 90%.

I risultati del trattamento ibrido pubblicati in letteratura sono i seguenti: mortalità perioperatoria 3%; tasso di successo tecnico prossimo al 100% e di successo emodinamico al 90%; pervietà primaria 70%; pervietà primaria assistita 80%, pervietà secondaria 90%; tasso di salvataggio d'arto a 24 mesi, compreso tra il 90 ed il 100%; sopravvivenza a 12 mesi 80%.

Discussione

La strategia chirurgica nel paziente affetto da CLI deve tenere conto di diversi fattori: comorbilità e stato nutrizionale del paziente, estensione delle aree necrotiche, "anatomia" delle lesioni arteriose (in particolare numero e sede delle ostruzioni vascolari e pervietà dell'arcata plantare) e tipo di "graft" disponibile. La maggioranza dei pazienti presenta un interessamento vascolare plurisegmentario, in special modo a carico delle arterie infra-poplitee.

Nei pazienti con anatomia favorevole alla rivascolarizzazione e senza particolari controindicazioni anestesologiche la chirurgia "open" garantisce buoni risultati in termine di salvataggio d'arto e di pervietà a distanza, a condizione di poter disporre, per i bypass sottogenicolari, di materiale venoso autologo (in particolare la vena grande safena "in situ"). Il trattamento chirurgico endovascolare ha un ruolo ben consolidato nel trattamento delle lesioni iliache, con ottimi risultati a distanza e basso rischio procedurale. Per quanto riguarda le lesioni steno/ostruttive del distretto femoro-popliteo-tibiale, in genere preponderanti nei pazienti con CLI, le procedure di rivascolarizzazione percutanea trovano indicazioni per il salvataggio d'arto: prendendo in considerazione questo

end-point, a condizione che vengano rispettati i criteri di fattibilità (lesioni focali e corte: TASC A e B), i risultati sono simili a quelli della chirurgia "open", mentre non sono dimostrati i medesimi risultati in termine di pervietà a distanza, neppure con l'utilizzo di dispositivi come gli aterotomi o il laser. Inizialmente riservato a pazienti di età avanzata ed a rischio elevato, il trattamento endovascolare è attualmente diventato in molti centri la procedura di prima scelta in quanto comporta minor stress e rischio per il paziente, minori costi per la struttura ospedaliera, è facilmente ripetibile e non preclude un' eventuale successiva rivascolarizzazione chirurgica "open".

Le tecniche "open" ed endovascolare non sono da considerarsi necessariamente alternative una all'altra; in considerazione della multisegmentarietà delle lesioni arteriose, risulta spesso vantaggioso abbinarle nel corso dello stesso intervento (procedure ibride). Il controllo angiografico intra-operatorio permette di confermare il buon risultato della rivascolarizzazione; eventuali difetti tecnici o lesioni residue prossimali o distali possono essere suscettibili di trattamento associato endovascolare al fine di migliorare l'in-flow o l'out-flow.

I pazienti che, per condizioni generali o anatomia sfavorevole, non sono suscettibili di trattamento chirurgico né endovascolare fanno parte della categoria delle "ischemie critiche non rivascolarizzabili" e rientrano di conseguenza nell'ambito della terapia medica. In pazienti selezionati e complianti, la rivascolarizzazione indiretta attraverso l'impianto di uno stimolatore midollare può essere un valido supporto alla terapia medica, in particolare per il controllo del dolore e per la demarcazione delle lesioni.

Conclusioni

La CLI, in considerazione degli elevati rischi di morte e di amputazione ad essa correlati, richiede la messa in atto in tempi brevi ed in ambiente specialistico di tutte le misure diagnostico-terapeutiche volte al salvataggio d'arto. Un approccio multidisciplinare è indispensabile in considerazione della tipologia dei pazienti, polivascolopatici e con multiple patologie associate. Una volta stabilizzato il quadro clinico ed eseguite le opportune indagini di imaging, il Chirurgo Vascolare deve valutare le possibilità di rivascolarizzazione sulla base delle condizioni del paziente, dell'estensione delle aree necrotiche, dell'anatomia delle lesioni arteriose e del materiale protesico disponibile. I trattamenti chirurgici open ed endovascolare garantiscono buoni risultati in termine di salvataggio d'arto. Nei frequenti casi con coinvolgimento di plurimi distretti arteriosi (aorto-iliaco, femoro-popliteo, vasi tibiali) l'approccio ibrido appare vantaggioso. Casi selezionati di CLI non rivascolarizzabili possono essere trattati con tecniche di rivascolarizzazione indiretta, quali la simpaticectomia (oggi eseguita raramente) o il posizionamento di uno stimolatore midollare.

Bibliografia

- Verzini F, De Rango P, Isernia G, Simonte G, Farchioni L, Cao P. Results of the "endovascular treatment first" policy for infra-popliteal disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53(1 Suppl 1):179-88.
- Setacci C, de Donato G, Teraa M, Moll FL, Ricco JB, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Diehm N, Schmidl J, Dick F, Davies AH, Lepäntalo M, Apelqvist J. Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42 Suppl 2:S43-59.
- Egorova NN, Guillerme S, Gelijns A, Morrissey N, Dayal R, McKinsey JF, Nowygrod R. J. An analysis of the outcomes of a decade of experience with lower extremity revascularization including limb salvage, lengths of stay, and safety. *Vasc Surg*. 2010; 51:878-85, 885.e1. Epub 2010 Jan 4.
- Lumsden AB, Davies MG, Peden EK. Medical and endovascular management of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther*. 2009;16(2 Suppl 2):II31-62.
- Marston WA, Davies SW, Armstrong B, Farber MA, Mendes RC, Fulton JJ, Keagy BA. Natural history of limbs with arterial insufficiency and chronic ulceration treated without revascularization. *J Vasc Surg*. 2006;44:108-14.
- Melillo E, Nuti M, Buttitta F, Balbarini A. Medical therapy in critical lower limb ischemia when immediate revascularisation is not feasible. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2006; 7: 317-35.
- Brass EP, Anthony R, Dormandy J, Hiatt WR, Jiao J, Nakanishi A, McNamara T, Neheler M; Circulase investigators. Parenteral therapy with lipo-ecraprost, a lipid-based formulation of a PGE1 analog, does not alter six-month outcomes in patients with critical leg ischemia. *J Vasc Surg*. 2006;43:752-9.
- Andreozzi GM *et al*. Consensus on Intermittens Claudication; Wolters Kluwer Health ed. 2006.
- Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, De Luccia N, Pereira CA. Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia. *J Vasc Surg*. 2006;43:498-503.
- Lauterbach SR, Torres GA, Andros G, Oblath RW. Infragenicular polytetrafluoroethylene bypass with distal vein cuffs for limb salvage: a contemporary series. *Arch Surg*. 2005 May; 140(5): 487-93; discussion 493-4.
- Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. The effectiveness of percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of critical limb ischemia: a 10-year experience. *J Vasc Surg*. 2005;41:423-35; discussion 435.
- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T *et al*. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1925-34.
- Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, Gabrielli L, Losa S, Stella A, Gargiulo M, Mantero M, Caminiti M, Ninkovic S, Curci V, Morabito A. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularisation procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:620-7. Epub 2005 mar 28.
- Hughes K, Domenig CM, Hadman AD, Schermerhorn M, Aulivola B, Blattman S, Campbell DR, Scovell SD, LoGerfo FW, Pomposelli FB Jr. Bypass to plantar and tarsal arteries: an acceptable approach to limb salvage. *J Vasc Surg*. 2004;40:1149-57.
- SICVE - Linee Guida. Pubblicato da B. Gossetti, 2003.
- Darling RC 3rd, Roddy SP, Chang BB, Paty PS, Kreienberg PB, Maharaj D, Shah DM. Long-term results of revised infrainguinal arterial reconstructions. *J Vasc Surg*. 2002;35:773-8.
- A. Matarazzo, A. Giordano, O. Sassi, A. Florio, V. Rosati Tarulli, D. Razzano. La stimolazione elettrica del midollo spinale: trattamento delle sindromi ischemiche croniche severe degli arti. *Minerva Cardioangiol* 2002;50:691-4.
- Andreozzi GM, Martini R, Cordova RM, D'Eri A, Todini AR, Di Salvo MM. Il Management intensivo dell'arteriopatia periferica in fase avanzata. *Minerva Cardioangiol*. 2001;49(suppl 1 al n. 6):67-70.
- Schainfeld RM, Isner JM. Critical Limb Ischemia: Nothing to give at the office? *Annals of Internal Medicine*: 1999;130, issue 5:442-424.
- Pedrinì L, Spartera C, Ponzio F *et al*. Definition of the diagnostic-therapeutic procedures in chronic peripheral obstructive arteriopathy. Guidelines of the Italian Society of Angiology and Vascular diseases (SIAPAV). *Minerva Cardioangiol*. 2000;48: 277-302.

21. Transatlantic Intersociety Consensus. Management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2000;31(1 part 2).
22. Biancari F, Kantonen I, Alback A, Ihlberg L, Lehtola A, Lepantalo M. Popliteal-to-distal bypass grafts for critical leg ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2000;41:281-6.
23. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26:517-38.
24. Hunink MG, Wong JB, Donaldson MC, Meyerovitz MF, de Vries J, Harrington DP. Revascularization for femoropopliteal disease. A decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 1995; 274:165-71.
25. Giuffrida GF, Longhi F, De Monti M, Boneschi M, Miani S, Giordanengo F. Critical ischemia of the lower limbs: pathogenesis, clinical course and therapy. Results of authors' experience in 337 cases. *Minerva Cardioangiol*. 1993;41:239-47.
26. Dormandy J, European Working Group on Critical Chronic Ischemia. Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischemia. *Circulation*. 1991;84(4 suppl):1-26.

Valutazione del rischio cardiovascolare nel paziente con stenosi carotidea asintomatica

E. AROSIO

In Italia, viene colpito da ictus circa il 6,5% della popolazione sopra i 65 anni, ed una percentuale compresa tra il 20% e il 40% degli ictus ischemici è correlata alla presenza di stenosi a carico delle arterie carotidi nel distretto extracranico¹, che spesso non avevano determinato in precedenza alcuna patologia (stenosi asintomatiche), con un rischio progressivamente maggiore in base all'entità della stenosi. Va sottolineato che il riscontro di una stenosi carotidea asintomatica sta diventando sempre più frequente in seguito all'esteso ricorso, più o meno appropriato, ad una diagnostica non invasiva come l'ecodoppler. Si stima infatti che la sua incidenza nella popolazione generale sia tra il 2% e l'8%², con un incremento età correlato e una prevalenza per il sesso maschile.

Alcuni grandi studi hanno pertanto negli anni scorsi affrontato il problema di quale fosse il miglior approccio per la gestione delle stenosi carotidee asintomatiche evidenziando che, per le stenosi superiori al 60%, l'intervento chirurgico di endarterectomia risulterebbe superiore al trattamento medico. Tuttavia tali benefici sembrerebbero, in diverse situazioni, marginali se non addirittura nulli, in seguito alla netta riduzione della mortalità cardiovascolare che si è ottenuta negli ultimi anni con l'intervento intensivo sui fattori di rischio. La valutazione di tale rischio è divenuta quindi attualmente di fondamentale importanza per identificare i gruppi di pazienti da indirizzare all'intervento chirurgico o endovascolare.

Valutazione del rischio cardiovascolare

Lo stroke ischemico è stato messo in relazione con numerosi fattori di rischio, modificabili o meno³. Fra i fattori di rischio modificabili ben documentato è il ruolo di ipertensione arteriosa, diabete, fumo di sigaretta, abuso di alcool, cardiopatie valvolari, fibrillazione atriale e cardiopatia ischemica, mentre le evidenze sono più modeste per dislipidemie, obesità, sindrome metabolica e ipercoagulabilità acquisite. Per quanto riguarda i fattori di rischio non modificabili vi è senza dubbio l'età, con l'aumentare della quale si evidenzia un forte aumento di incidenza della patologia e il sesso, con una maggior incidenza nei maschi. Pregressi episodi ischemici cerebrali e la presenza di stenosi carotidea sono altre condizioni di incremento del rischio di ictus ischemico. In particolare la

*U.O.C. di Riabilitazione Vascolare,
D.A.I. Cardio-Vascolare e Toracico,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

presenza di una placca carotidea, anche in assenza di una progressiva sintomatologia (stenosi carotidea sintomatica), si associa ad incremento del rischio di ictus, rischio che appare presentare una correlazione lineare con il grado di stenosi, diventando significativo per stenosi superiori al 60%. In base a tali dati, negli anni 90, sono stati eseguiti dei grossi studi sul ruolo dell'intervento chirurgico di endarterectomia nel modificare il rischio legato ad una stenosi asintomatica.

Lo studio ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)⁴, è stato il primo grande studio randomizzato che ha paragonato il trattamento medico verso il trattamento chirurgico per le stenosi carotidee asintomatiche superiori al 60%. In tale studio si è dimostrato un rischio di ictus ipsilaterale a 5 anni rispettivamente del 5,1% nel braccio chirurgico e dell'11% nel braccio di terapia medica ($p=0,004$), con una riduzione del rischio relativo del 53%, con un maggior beneficio nel sesso maschile (66%) rispetto al sesso femminile (17%). L'ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial)⁵ ha successivamente confermato il ruolo di superiorità della chirurgia nel trattamento della patologia carotidea asintomatica. In tale studio randomizzato il rischio di ictus a 5 anni è stato del 6,4% nel braccio trattato con endarterectomia carotidea contro l'11,8% nel gruppo trattato con sola terapia medica ($p<0,0001$).

Poiché negli anni successivi altri studi non hanno confermato un rischio di ictus così elevato, verosimilmente per il miglioramento del trattamento medico intensivo sui fattori di rischio, si è cercato di individuare altre variabili clinico-strumentali che fossero in grado di influenzare la reale prognosi di una placca carotidea asintomatica, in particolare sono state studiate le caratteristiche di ecogenicità di placca, la riserva vascolare cerebrale e l'ischemia cerebrale silente o microembolizzazione.

La ridotta ecogenicità della placca è ritenuta un marker di instabilità di placca (placca ipo o anecogena) ed è stata associata ad una maggiore incidenza di ictus⁶. In pazienti con ste-

nosi carotidea asintomatica, la placca ipoecogena era associata ad un rischio di ictus 5 volte maggiore rispetto alla placca ad alta componente fibrotica. Da notare inoltre che l'incremento di rischio era indipendente dalla severità di stenosi e dai fattori di rischio cardiovascolare. Anche la presenza di eterogeneità dell'ecogenicità di placca (possibile indizio di ulcerazioni, erosioni, o emorragie intrapacca) viene considerata correlata ad una prognosi più sfavorevole. È stato infatti dimostrato come i pazienti in cui viene riscontrata una placca ad alta complessità morfo-istologica abbiano un rischio di eventi neurologici a 5 anni nettamente superiore rispetto a quelli con placca omogenea⁷.

Un'altra caratteristica legata all'incidenza di ictus sembra essere la riserva cerebrovascolare, intesa come capacità di vasoregolazione intracerebrale attraverso la quale è possibile mantenere un volume di flusso costante in situazioni di bassa pressione di perfusione. Una minore vasoreattività cerebrale, che può associarsi ad una stenosi carotidea asintomatica, potrebbe rappresentare un ulteriore fattore di rischio indipendente di ictus e attacco ischemico transitorio, come evidenziato in uno studio prospettico su 94 pazienti asintomatici con stenosi carotidea superiore al 70%. In tale studio⁸, il rischio di eventi ischemici cerebrali era del 4% annuo nei pazienti che presentavano una normale riserva vascolare cerebrale mentre saliva al 14% in quelli nei quali quest'ultima risultava compromessa.

Infine, anche l'embolizzazione cerebrale silente si è dimostrata un parametro predittivo aggiuntivo per il rischio di ictus. In uno studio prospettico osservazionale⁹ l'analisi della microembolizzazione cerebrale mediante Doppler transcranico ha consentito di identificare un gruppo di pazienti con ridotto numero di segnali nei quali il rischio annuo di ictus era solo dell'1%, contro il 15% di quelli che evidenziavano embolizzazione cerebrale silente.

Conclusioni

Nella scelta del miglior trattamento per il paziente con stenosi carotidea asintomatica risulta difficile disporre di criteri definitivi, anche perché se da un lato il miglioramento della tecnica chirurgica e l'affermarsi delle metodiche endovascolari hanno progressivamente ridotto il rischio chirurgico, dall'altro il ricorso a metodiche di trattamento intensivo dei fattori di rischio vascolari ha determinato una modificazione della storia naturale della malattia aterosclerotica carotidea, favorendo verosimilmente fenomeni di stabilizzazione della

placca con conseguente riduzione degli eventi ischemici cerebrali. Considerando pertanto che la finalità di una strategia terapeutica interventistica è quella di ridurre la mortalità e morbilità legata alla patologia ischemica cerebrale è indispensabile che vi sia una chiara dimostrazione che il rischio della procedura sia inferiore a quello attribuibile ad una placca aterosclerotica che sia però sottoposta ad un adeguato trattamento medico. In attesa pertanto che i prossimi studi, possibilmente basati su nuovi criteri di stratificazione del rischio del paziente, possano dare indicazioni più sicure, rimane importante effettuare in ogni singolo caso una accurata valutazione del rischio cardiovascolare.

Bibliografia

1. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke* 1988;19:547-54.
2. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-92.
3. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, Degraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006;37:1583-633.
4. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-8.
5. Halliday A, Mansfield A, Marro J *et al*, for the MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
6. Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromsø study. *Circulation* 2001;103:2171-5.
7. Aburahma AF, Thiele SP, Wulu JT Jr. Prospective controlled study of the natural history of asymptomatic 60% to 69% carotid stenosis according to ultrasonic plaque morphology. *J Vasc Surg* 2002;36:437-42.
8. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, *et al*. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283:2122-7.
9. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2005;36:2373-8.

Stenosi carotidea asintomatica: appropriatezza nello screening e nella diagnosi

G. LEONARDO, L. MARESCA

L'esame Eco-Color-Doppler è largamente utilizzato per la valutazione delle arteriopatie carotidiche, ma non vi è completo accordo sulle modalità di esecuzione, sui criteri diagnostici e sulle modalità di validazione dei risultati.

Per finalità cliniche bisogna distinguere due tipi di esame: 1) lo screening delle stenosi carotidiche asintomatiche, con criteri di alta sensibilità ed accettabile specificità, che dovrebbe essere effettuato sul territorio in strutture sanitarie a bassa complessità specialistica e 2) l'esame diagnostico con criteri di elevata specificità per le stenosi carotidiche ad alto rischio, da indirizzare direttamente al trattamento più appropriato e che dovrebbe essere eseguito da centri ospedalieri ad alta complessità¹. Tuttavia tale distinzione raramente si riscontra nell'ambito del SSN italiano.

Yin e Carpenter hanno documentato che lo screening della stenosi carotidea asintomatica può avere favorevole rapporto costo/effettività se la prevalenza di stenosi da 60% a 99% sia di almeno il 5% e quando sia la diagnosi che il trattamento chirurgico sono effettuati in centri di eccellenza².

Tutte le evidenze scientifiche risultano contrarie allo screening sulla popolazione adulta generale³⁻⁶ e favorevoli all'impiego di strategie individuali sul rischio elevato, ma non vi è accordo su criteri di arruolamento e setting assistenziale.

In questo lavoro noi abbiamo effettuato una valutazione prospettica dell'appropriatezza di due diverse strategie di screening, a bassa⁴ ed ad alta selettività⁵.

Materiali e metodi

Abbiamo analizzato la nostra casistica di indagini eco-color-Doppler della carotidi eseguiti consecutivamente nel quinquennio 2007-2011, valutando per ciascun esame il quesito diagnostico riportato nella richiesta, la presenza di fattori di rischio per stenosi carotidea, i risultati dell'esame in termini di percentuale di stenosi più elevata riscontrata nelle due carotidi interne. In caso di occlusione di una carotide, è stata considerata la stenosi della carotide controlaterale.

Sono stati selezionati i primi esami in pazienti asintomatici per evento ischemico cerebrale omolaterale alla stenosi carotidea. Sono state escluse stenosi carotidiche sintomatiche, secondo la definizione fornita dalle linee guida SPREAD⁷. Sono stati esclusi gli esami di controllo successivi al primo eseguito nella nostra stessa struttura.

U.O.D. di Angiologia, A.O.R.N. dei Colli, Napoli

Tabella I. – Criteri A. Screening selettivo allargato.

- Pseudoasintomatici TC+
- Soffio cervicale
- Positività di precedenti esami eco-Doppler o angiografici per stenosi carotidea in pazienti non in followup
- Indicazione al by-pass aorto-coronarico
- Arteriopatia ostruttiva periferica - Aneurisma aorta addominale - Stenosi arteria renale
- Pazienti sottoposti ad irradiazione del collo per cancro
- Età \geq 65 anni con un FR (ipertensione, malattia coronarica, fumo, iperlipidemia, diabete)
- Età \geq 55 anni con almeno tre FR associati

Secondo i correnti criteri quantitativi per l'indicazione chirurgica carotidea⁷, gli esami sono stati definiti negativi (stenosi 0-59% o occlusione bilaterale) o positivi (stenosi 60-99%).

L'appropriatezza prescrittiva è stata valutata secondo due distinte strategie di reclutamento: A. Criteri di screening selettivi allargati (riportati in Tabella I e riferibili alle raccomandazioni AHA/ASASC⁵); B. Criteri di screening selettivi ristretti (riportati in Tabella II e riferibili alle raccomandazioni ASN⁵). Le motivazioni delle richieste sono state classificate come:

- Inappropriate allo screening secondo i Criteri A.
- Appropriate allo screening secondo i Criteri A.
- Appropriate allo screening secondo i Criteri A ma inappropriate allo screening secondo i Criteri B.
- Appropriate allo screening secondo i Criteri B.

Per il totale dei casi e per ciascuna categoria di appropriatezza è stato contato il numero e la prevalenza percentuale (RA) di esami positivi per stenosi carotidea 60-99%. È stata calcolata la probabilità relativa (RR) di ottenere un esame positivo con i criteri appropriati A. e B. al confronto con i rispet-

Tabella II. – Criteri B. Screening selettivo ristretto.

- Positività di precedenti esami eco-Doppler o angiografici per stenosi carotidea $\geq 50\%$ in pazienti non in followup
- Popolazione subselezionata con indicazione al by-pass aortocoronarico o con aneurisma dell'aorta ad indicazione chirurgica (≥ 65 anni, storia remota di stroke o TIA, stenosi del tronco comune, arteriopatia ostruttiva con ABI < 0.90 , fumo, precedente chirurgia carotidea, diabete mellito, pseudoasintomatici TC+, soffio cervicale)
- Tutti i pazienti con arteriopatia ostruttiva periferica sintomatica
- Pazienti con stenosi arteria renale $\geq 60\%$
- Tutti i pazienti sottoposti ad irradiazione del collo per cancro 10 anni dopo il trattamento
- Popolazione subselezionata con età ≥ 65 anni ed almeno tre FR associati (ipertensione, malattia coronarica, fumo, iperlipidemia, diabete, aneurisma dell'aorta addominale, arteriopatia ostruttiva con ABI < 0.90 , stenosi arteria renale)

Tabella III. – Risultati.

Categoria	N° casi	N° positivi	RA	RR (CI 95%)	Risparmio in NNT	p
Totale	5210	201	3,86/100	7,2	-21	<0,0001
Inappropriati A	1875	14	0.75/100	(4,2±12,3)	(-17±25)	
Appropriati A	3335	187	5.61/100			
Inappropriati B (Appropriati A)	2704	67	2.48/100	7,7	-6	<0,0001
				(5,7±10,2)	(-5±-7)	
Appropriati B	631	81	19.02/100			

tivi criteri di inapproprietezza e le variazioni di NNT (numero di esami risparmiati per ottenere un esame positivo). I livelli di significatività sono stati calcolati con statistica z.

Risultati

Sono stati analizzati 16940 esami consecutivi. Di questi 5210 hanno soddisfatto i criteri di inclusione (asintomatici alla prima valutazione). Stenosi carotidea 60-99% è risultata presente in 201/5210 casi, con una prevalenza del 3,9%. La tabella III riporta i risultati delle analisi delle categoria di appropriatezza generata dalla suddivisione secondo i criteri di selezione A e B.

Conclusioni

Le tendenze di lungo periodo della spesa sanitaria risentono di alcuni fattori di fondo che la rendono poco flessibile e sensibile alle congiunture economiche strutturali: l'invecchiamento della popolazione e l'aumento delle patologie croniche, l'aumento dei costi. In questo ambito si possono riscontrare anche inefficienze e inapproprietezze. Gradi sempre più elevati di appropriatezza clinica ed organizzativa possono essere conseguiti mantenendo e migliorando qualità ed efficacia dei servizi sanitari e al tempo stesso contenendo la dinamica della spesa nell'ambito dei vincoli della finanza pubblica. Il presente studio conferma che lo screening della stenosi carotidea asintomatica sulla popolazione adulta generale è inaccettabile³⁻⁶ per la sua scarsa efficacia, poiché può condurre a prevalenze di positività $< 1\%$, insostenibili sul piano dei costi. I risultati confermano che strategie di screening individuale basate sul rischio moderatamente elevato possono essere utilizzate, conducendo a prevalenze di positività maggiori del 5%, ma il loro beneficio è modesto in termini di una intercettazione di stenosi carotidiche finalizzata al trattamento chirurgico. Il vantaggio maggiore consiste nell'inquadramento clinico-diagnostico di primo livello del paziente con fattori di rischio cardiovascolari. Pertanto si può ritenere che il miglior setting assistenziale sia quello della specialistica territoriale (centri spoke) ed i migliori criteri diagnostici per la stenosi carotidea siano quelli ad alta sensibilità, i più adatti allo

screening^{1,2}. Centri ad alta complessità (centri hub) per la diagnosi ed il trattamento chirurgico della stenosi carotidea devono contenere, senza perdere di efficacia, costi ed allungamento delle liste di attesa, adottando criteri diagnostici Eco-color-Doppler di alta specificità e strategie di screening individuale basate sul rischio fortemente elevato. Quella da noi valutata in questo lavoro ha condotto a percentuali di positività di circa il 20% con un cospicuo risparmio sul numero di indagini necessarie per una singola diagnosi di stenosi carotidea 60-90%, congrue con la letteratura internazionale⁵. Il raggiungimento di elevati livelli di appropriatezza diagnostica per la patologia dell'arteria carotide è reso oggi ancor più necessario dalle posizioni fortemente restrittive della comunità scientifica internazionale sul reale beneficio della chirurgia diretta ed endovascolare dei pazienti con stenosi asintomatica. Per la vasta maggioranza di essi, i migliori risultati di cura possono essere ottenuti dalla terapia medica ottimale più che dalla chirurgia⁸.

Bibliografia

1. Beach, *et al.* Standardized ultrasound evaluation of carotid stenosis for clinical trials: University of Washington Ultrasound Reading Center. Cardiovascular Ultrasound 2010;8:39.
2. Yin P, Carpenter JP. Cost-effectiveness of screening for asymptomatic carotid stenosis J Vasc Surg 1998;27:245-55.
3. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Carotid Artery Stenosis: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2007;147:854-9.
4. Goldstein LB, *et al.* Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. Stroke. 2006;37:1583-633.
5. Qureshi AI, *et al.* American Society of Neuroimaging. Guidelines for screening of extracranial carotid artery disease. J Neuroimaging. 2007;17:19-47.
6. Society for Vascular Surgery. SVS Position Statement on Vascular Screenings, 2007. Accessed at www.vascularweb.org
7. SPREAD VII Edizione. Ictus cerebrale: linee guida italiane di prevenzione e trattamento. Raccomandazioni e Sintesi. Stesura del 14 marzo 2012.
8. Spence DJ, *et al.* Asymptomatic Carotid Stenosis: Identifying Patients at High Enough Risk to Warrant Endarterectomy or Stenting. Stroke. 2011;42:1-3.

Le acropatie ulcero-mutilanti

S. BILANCINI

Le acropatie ulcero mutilanti sono patologie rare, che appartengono alle acrosindromi vascolari angiodistrofiche, perché le alterazioni microcircolatorie che le caratterizzano insorgono come alterazioni funzionali che con il tempo diventano organiche.

Classificazione

Possiamo distinguere due tipi di acropatie ulcero mutilanti (AUM):

- AUM primitive, in cui la manifestazione clinica è essa stessa la malattia, e le AUM secondarie, in cui il fenotipo ulcero-mutilante è il sintomo di una malattia sottostante.
- AUM primitive: Malattia di Thevenard, Malattia di Bureau e Barriere, Malattia di Corino Andrade.
- AUM secondarie: diabetiche, da intossicazione da metalli pesanti, da intossicazione da cloruro di vinile, da mielopatie, da polineuropatie, da radicolopatie, da lebbra, da tabe, da assenza congenita del dolore.

Etiopatogenesi

Malattia di Thevenard: è ereditaria, caratterizzata da alterazioni delle radici nervose lombo sacrali e dei nervi periferici, che provoca vasodilatazione massiva con apertura delle Anastomosi Artero Venose (AVA) a livello del microcircolo con conseguente impoverimento del letto capillare nutritizio. Queste alterazioni microcircolatorie, insieme alle ipo-anestesia dei piedi provocano le manifestazioni ulcero-mutilanti.

Malattia di Bureau e Barriere: è acquisita, colpisce solo gli etilisti cronici in stato di malnutrizione. È caratterizzata da una grave polineuropatia sensitiva e da una caratteristica microangiopatia (Bilancini, Lucchi, Curri) che provoca fibrosi delle AVA con apertura massiva delle stesse, fibrosi dei dispositivi endoarteriolarli di blocco e di tutte le strutture che regolano il flusso nel microcircolo. Ne consegue un impoverimento del letto capillare che, insieme alla grave ipoestesia termo-dolorifica dei piedi, provoca ulcerazioni ad andamento acromutilante.

Malattia di Corino Andrade: è ereditaria, legata ad una amiloidosi primitiva che provoca una grave polineuropatia che determina da un lato una ipoestesia termodolorifica e dall'al-

Centro Studi Malattie Vascolari J.F. Merlen, Frosinone

tro una apertura secondaria delle AVA che determinano le lesioni cutanee tipiche della AUM.

Le forme secondarie sono determinate dalle alterazioni neurologiche tipiche delle diverse patologie che le generano.

Clinica

Malattia di Thevenard: Insorge in età giovanile ed è caratterizzata da una grave anestesia tattile e termodolorifica distale e dolori lancinanti episodici a livello dei piedi. Le ulcere si formano sui punti di appoggio dei piedi (mal perforante plantare) o in altre sedi per microtraumatismi ripetuti secondari ai disturbi sensitivi. Le ulcere tendono ad approfondirsi fino a determinare l'autoamputazione delle dita. L'infezione complica spesso il quadro clinico. Il piede si deforma per lussazione delle ossa e prende un caratteristico aspetto cubico. È bilaterale e simmetrica.

Malattia di Bureau e Barriere: Insorge in età adulta o matura, è caratterizzata da perdita della sensibilità termodolorifica con conservazione di quella tattile (dissociazione pseudo siringomielia). Le ulcere si formano soprattutto sui punti di attrito con la calzatura. Le ulcere si approfondiscono fino all'automutilazione delle dita. Il piede si deforma (piede cubico): L'infezione è estremamente frequente e grave. Può essere monolaterale per quanto riguarda le ulcere e quando è bilaterale vi è sempre un piede più colpito.

Malattia di Corino Andrade: presenta il quadro clinico di una polineuropatia sensitiva con ulcerazioni ed autoamputazioni: presenta i piedi cubici. Insorge in età giovanile ed è assente in Italia mentre è presente in Portogallo.

La prognosi è grave per la frequenza e la gravità delle recidive che portano spesso all'amputazione.

La terapia consiste nello scarico totale del piede, medicazioni locali e, nel caso della M. di Bureau e Barriere, vitamine del gruppo B, astensione dall'alcol e dieta ricca e varia.

Acrocianosi

M. LUCCHI

Frosinone

L'Acrocianosi è una Acrosindrome Vascolare di tipo Angiodistonico (assenza di lesioni organiche del microcircolo) e del tipo Forma Permanente. La prevalenza è maggiore nella donna (16,3%) rispetto all'uomo (7,1%). Tuttavia esistono variazioni importanti da regione a regione secondo le condizioni climatiche. La prevalenza inoltre si riduce progressivamente con l'età. Fattori di rischio principale sono: il sesso femminile, la giovane età, il clima freddo, il lavoro all'aperto di inverno e l'insufficienza ponderale. Quattro sono i segni clinici fondamentali per la diagnosi di Acrocianosi essenziale (o primitiva) A-Cianosi permanente ed indolore delle estremità B-Ipotermia locale C-Infiltrazione elastica dei tessuti D-Cute umidiccia:

A) La cianosi si localizza soprattutto al dorso delle mani e a quello dei piedi, più raramente alle orecchie ed al naso; interessa maggiormente le mani e dalle dita può risalire fino ai polsi, raramente fino all'avambraccio. Le palme assumono invece un colore che tende di più o al rosso. La colorazione è permanente e uniforme e può andare dal blu scuro ad un rosso violaceo: le variazioni seguono le variazioni stagionali con colorito più scuro durante l'esposizione alle basse temperature nei mesi freddi e colore meno intenso e virante maggiormente verso la eritrosi con l'aumento della temperatura ambiente. Nelle forme meno pronunciate nei mesi caldi si può arrivare anche ad una normalizzazione del colorito cutaneo. Uno stato di marcata emotività può accentuare la colorazione violacea. Le variazioni di colore sono lente nel tempo. La acrocianosi essenziale non contempla un parossismo vero e proprio. Classicamente la cianosi si modifica poco o nulla sollevando gli arti. Se si comprime con il dito una zona di cute interessata la cianosi scompare e si forma una zona bianca, esangue, che si colora poi lentamente dall'esterno verso l'interno (segno di Laignel-Lavastine e fenomeno dell'Iride). La cianosi è indolore anche nelle forme più marcate. Tuttavia nelle forme severe è ammessa, come complicanza, una sintomatologia algica delle articolazioni delle dita denominata " poliartralgia vasomotoria ". Le algie vengono attribuite a fenomeni vaso motori a livello della membrana sinoviale articolare. È prudente comunque porre questa diagnosi solo dopo avere escluso una patologia infiammatoria.

B) L'ipotermia locale è avvertita dal(la) paziente spesso come sgradevole, sia per la sensazione soggettiva che per l'imbarazzo che ne deriva in occasione di una stretta di mano. Alla palpazione della cute interessata si rileva la netta riduzione di temperatura (3-5 gradi) in ambiente termico normale, con sensazione di mano " ghiacciata ". Risalendo dal dorso delle dita (o dei piedi) verso l'alto si noterà ad un livello variabile ma spesso localizzato al polso e alla caviglia una repentina variazione della temperatura (gradino termico) che risale nell'arco di 1-2 centimetri di alcuni gradi.

In caso di esposizione più o meno prolungata al freddo intenso possono comparire, come complicanza, disestesie delle dita. Sono attribuite alla ipovascolarizzazione delle terminazioni neurologiche più distali; regrediscono con il riscaldamento. L'ipotermia è ben nota ai mariti delle donne acrocianotiche che la sera a letto intrufolano i loro piedi gelati fra le gambe del marito per riscaldarsi, ma facendolo passare come manifestazione d'affetto (mani fredde e cuore caldo ?).

C) Già all'ispezione si può notare spesso una cute con aspetto a " imbottitura di cotone " e la palpazione fa rilevare una consistenza elastica meglio apprezzabile alla base delle dita. Talora si estende anche al dorso della mano.

D) La cute del palmo delle mani e/o della pianta dei piedi è umidiccia e talora si giunge ad una franca iperidrosi, marcatamente accentuata nei momenti di emotività e fonte di imbarazzo nelle relazioni sociali. La iperidrosi inoltre, a causa della evaporazione, è causa di ulteriore riduzione della temperatura cutanea.

Accanto al quadro della acrocianosi essenziale o primitiva, relativamente monotono e ripetitivo nella sua presentazione, sono state descritte in letteratura altre forme considerate come varianti del quadro principale ovvero facenti parte di un quadro nosologico che comprende (accanto alla acrocianosi essenziale):

- A) Eritrocianosi Sopramalleolare: è la variante più frequente. Consiste in una eritrocianosi che colpisce la zona sopramalleolare in maniera simmetrica nei due arti, potendo risalire talvolta fino alla coscia. Si riscontra in due forme cliniche:
- Rusticanus (di Moncorps) in cui le gambe appaiono voluminose per l'adipe, infiltrate e di colore cianotico uniforme.
 - Gracilis in soggetti con gambe sottili in cui l'eritrocianosi interessa i follicoli piliferi (cianosi follicolare). In entrambi queste varianti possono comparire delle "chiazze cinabro" di Mendez da Costa; se numerose conferiscono un aspetto "arlecchino" alle gambe. La diversità di colore è attribuita ad una inomogeneità delle velocità di flusso al livello dermico superficiale. È facile notare clinicamente la comparsa di chiazze cinabro in sedi di appoggio (iperemia reattiva?).
- B) Adipocianosi: si tratta di depositi adiposi associati a cianosi e si presenta in due varietà:
- Circoscritta: la cianosi si limita a zone di depositi adiposi alla faccia interna e talora quella anteriore delle ginocchia, ai glutei, alla parte inferiore dei seni, alla parte postero-esterna delle braccia.
 - Diffusa: la cianosi si estende a tutto o gamba e può risalire talora fino ai glutei; gli arti inferiori presentano una lipomatosi diffusa con caviglia relativamente sottile che configura l'aspetto di una "colonna egizia" evocante la sindrome di Barraquer-Simmons. Da notare che nella adipocianosi il colore cianotico non è uniforme come quello della eritrocianosi sopramalleolare, ma irregolare e mazzettato.
- C) Dermopatia cianotica di Rost: si presenta a carico delle gambe sotto forma di placche cianotiche, infiltrate, ipercheratosiche e talora essudanti; possono associarsi varici che complicano la diagnosi. È appannaggio esclusivo delle donne e spesso unilaterale.
- D) Eritrocianosi facciale permanente (o Rubrosis faciei per-

stans vasomotoria di Klukken): le eritrocianosi interessa il naso, i pannelli e le orecchie, percorsa spesso da fini teleangectasie, con l'esclusione dei contorni del naso e della bocca. Più cianotica e fredda con l'esposizione alle basse temperature, diviene facilmente più eritrosica e calda passando in ambiente riscaldato. Queste varianti, ad eccezione della eritrocianosi sopramalleolare, sono poco frequenti ed addirittura rarissima e la forma di Rost. Tutti gli aspetti clinici possono insorgere isolatamente o presentarsi in associazione fra di loro.

L'evoluzione della acrocianosi primitiva è benigna e frequentemente migliora spontaneamente con il passare degli anni. Tuttavia il decorso clinico, soprattutto in chi si espone molto freddo, sovente per motivi professionali, può essere costellato da complicazioni che divengono quindi il motivo della richiesta di vista.

La acrocianosi primitiva deve essere distinta dalle acrocianosi secondarie da alcuni definite pseudo acrocianosi. La Acrocianosi secondaria, sintomatica di una altra malattia che deve essere ricercata se il quadro si presenta con:

- esordio dopo i 30 anni -espressione unilaterale;
- presenza di turbe trofiche -esame clinico anormale;
- capillaroscopia anormale.

Partendo dal presupposto che l'acrocianosi è una malattia benigna con problemi di tipo estetico se ne deduce che il trattamento deve essere meno fastidioso della malattia. Il primo obiettivo è quindi quello di rassicurare il o la paziente ed i suoi familiari o il suo medico. Vanno consigliate le misure preventive per la protezione dal freddo, soprattutto umido. Dal punto di vista farmacologico possono essere prescritti Ca-antagonisti o alfa-litici (miglior effetto sulla ipotermia), Ginkgo Biloba (migliore effetto sulla cianosi) o pomate di nitroderivati al bisogno. La iontoforesi agisce soprattutto nella iperidrosi. Il riadattamento al freddo ottiene buoni risultati globali ma l'aderenza completa al protocollo è scarsa.

Le livedo

B. CARIOTI

Hebra nel 1860 fu il primo ad usare il termine livedo per descrivere una alterazione della coagulazione cutanea dovuta ad un locale disturbo della circolazione ed una livedo calorica che si manifesta con colore bluastro della cute, dovuta al freddo e che scompare con la digitopressione. Nel 1965 nella letteratura inglese la livedo racemosa era sinonimo di reticolare, mentre la distinzione rimaneva per autori francesi e tedeschi. Si è creata molta confusione con autori che utilizzavano i due termini come sinonimi, altri che li distinguevano, altri che definivano *cutis marmorata* come una reticolare fisiologica e la reticolare come una forma patologica, tuttora esiste comunque confusione nell'uso dei due termini.

Il termine livedo descrive una affezione cutanea indolore caratterizzata da comparsa di una colorazione cianotica venulare permanente, disegnando una rete cutanea violacea a maglie con l'interno di colore normale, si presenta prevalentemente alle gambe ed alle braccia mentre i vasi arteriosi tronculari sono nella norma. In particolare la livedo reticularis e la livedo racemosa identificano le condizioni più frequenti di colorazioni cianotiche della cute con un pattern caratteristico che sottintende un diverso numero di cause sia funzionali che patologiche, da danno focale o diffuso e da alterazioni della viscosità. Le diverse eziologie possono spiegare le diversità delle manifestazioni cliniche che si associano o meno con lesioni purpuriche, ulcerative o atrofiche e giustificano la confusione nella classificazione.

Secondo Williams e Goodman esistono 3 gruppi

- 1) *Cutis marmorata*: cute marmorata quando è esposta al freddo, nella norma quando è esposta al caldo, non è associata ad altre patologie
- 2) *Livedo reticularis idiopatica*: la cute marmorata più intensamente e meno sensibile ai cambiamenti della temperatura, non è associata ad altre patologie
- 3) *Livedo reticularis sintomatica*: la marmoratura è persistente ed è associata ad altre patologie quali malattie infettive, infiammatorie, autoimmuni, neoplastiche.

Un'altra classificazione delle manifestazioni reticolari cutanee le suddivide in :

- vascolari;
- non vascolari:
 - vasospastiche o da venocongestione; congenite;
 - vaso-infiammatorie o vaso-occlusive, acquisite.

UOC Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Livedo reticularis vasospastica

È dovuta a ridotto flusso arteriolare e si manifesta con esagoni cianotici con pallore centrale. Questa condizione può essere associata con una instabilità vasomotoria cutanea o generalizzata e questi pazienti possono presentare contemporaneamente un F.di Raynaud, acrocianosi, rosacea con iperidrosi, normalmente è più comune nelle donne.

Un'altra causa, non usuale, del ridotto flusso può essere un aumento della viscosità ematica e la sindrome da decompressione.

La Livedo Reticularis è il segno più importante della sindrome da decompressione nella medicina dell'aviazione e dei sommozzatori, dove è indicato come *Cutis Marmorata* per indicare la natura fisiologica e transitoria. La causa sottostante è l'embolizzazione da gas della rete arteriosa cutanea. Questa condizione si evidenzia anche con l'uso della camera iperbarica o ipobarica.

Livedo reticularis da venocongestione

La livedo reticularis da venocongestione è dovuta a flusso venoso rallentato o ostruito. Le maglie sono cianotiche. La venocongestione può essere secondaria a ridotto flusso arterioso o a ridotto deflusso venoso. Quando è secondaria a ridotto arterioso si vede un pallore centrale, quando è secondaria a ridotto deflusso venoso le maglie seguono il decorso delle vene e sono meno regolari rispetto al ridotto flusso arterioso. Le cause della venocongestione è dovuta ad aumento della viscosità ematica, a farmaci come l'amantidina, infezioni da parvovirus, micoplasma, epatite C.

Livedo racemosa da condizioni vaso-occlusive

L'occlusione dei vasi cutanei può essere primitiva o secondaria ad infiammazione. Le condizioni vaso-occlusive si presentano inizialmente con una livedo racemosa che poi progredisce in porpora, necrosi ed ulcerazione. Istologicamente si

possono evidenziare diversi quadri: occlusione trombotica capillare e venulare, vasculite leucocitoclasica, ialinizzazione segmentale della parete vascolare, endoarteriti con ispessimento intimale

Spesso i riscontri istologici dimostrano trombosi capillare e venulare suggerendo che la occlusione vascolare è l'evento primario di queste condizioni cliniche producendo una combinazione di livedo racemosa, porpora palpabile, porpora reticolare, pigmentazione reticolare, ulcerazione, atrofia bianca. Le occlusioni vascolari possono essere causate da cellule, componenti ematici, anticorpi, farmaci, cristalli. Si evidenziano trombi piastrinici nella trombocitemia, trombi di fibrina nella necrosi da warfarin, emboli di colesterolo, immunoglobuline nelle crioglobulinemie.

Una associazione particolare si ritrova nella sindrome di Sneddon, che colpisce donne giovani o di media età e si manifesta con livedo racemosa associata a patologie cerebrovascolari.

Livedo vasculopatia

È una malattia trombo-occlusiva (non una vasculite) istologicamente si evidenziano trombi di fibrina endoluminali nei vasi interessati ma non si evidenzia una vera vasculite. C'è una forte

evidenza di una patogenesi procoagulante. Diverse condizioni sono associate a livedo vasculopatia: mutazione del gene per la protrombina (fattore II), mutazione fattore V Leiden, deficit proteina C, iperomocisteinemia ed altre trombofilie. L'attivatore tissutale del Plasminogeno (tPA) appare più basso mentre il PAI-1, inibitore dell'attivatore del plasminogeno è aumentato. Si rileva una alta incidenza di anticorpi antifosfolipidi. Il trattamento con anticoagulanti, antiplastrinici o eparina a basso PM, aspirina, porta a miglioramento clinico.

È caratterizzata da ulcerazioni associate con livedo racemosa e atrofia bianca. Si evidenziano principalmente alle gambe e caviglie di donne giovani o di mezza età ma può iniziare anche in età infantile. Le manifestazioni dermatologiche includono porpora reticolare, pigmentazione ed ulcerazione. L'eruzione può cominciare con piccole macule purpuriche o anche con bolle emorragiche. Alcune lesioni guariscono senza altra progressione ma altre diventano necrotiche e coalescenti formando ulcere reticolari. Le lesioni possono diven-

tare molto dolorose e le caratteristiche cliniche somigliano molto al pioderma gangrenoso. La guarigione avviene dopo diverse settimane o mesi e possono lasciare una atrofia bianca circondata da eritema ed iperpigmentazione

Cutis marmorata teleangectasica congenita (CMTC) o sindrome di Van Lohvizenés

È un malformazione congenita complessa costituita prevalentemente da vene capillari. All'inizio può sembrare una cutis marmorata ma differisce perché non si risolve con il riscaldamento, è asimmetrica, localizzata e segmentaria. Compare alle estremità è meno comunemente al tronco ed al viso, può essere generalizzato. Il centro delle maglie è pallido e può andare incontro ad atrofia ed ulcerazione. La livedo racemosa è spesso accompagnata da telengectasie e flebectasie, l'arto diventa ipoplastico. Nella prima settimana di vita le lesioni da CMTC sono meno reticolari e sembrano malformazioni capillari, ma diversamente dalle malformazioni capillari che tendono a sparire, peggiorano nel primo anno di vita.

CMTC ha delle caratteristiche cliniche simili e sovrapponibili alla Klippel-Trenaunay o alla sindrome di Strurge-Weber. Queste 3 entità formano un gruppo di malformazioni associate a difetti di sviluppo del mesoderma durante la vita embrionale.

La terapia delle livedo dipende dal tipo di forma funzionale od organica poiché la forma funzionale regredisce semplicemente con il riscaldamento mentre le forme organiche rispondono alla terapia della malattia di base.

Bibliografia

1. Gibbs MB, English JC 3d, Zirwas MJ. Livedo reticularis. J. Am. Acad. Dermatology 2005;52:1009-19.
2. Champion RH Livedo reticularis, a review. The British Journal of dermatology 1965;77:167-79.
3. Jorizzo JL. Livedoid Vasculopathy, what is it? Archives of dermatology 1998;134:491-3.
4. Parsi K. Dermatological Manifestations of Diseases. Part I, Aust NZJ of Phleb 2007;10:11-9.
5. Dean SM. Livedo Reticularis and related disorders. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2011;13:179-91.
6. Duval Livedo: From pathophysiology to diagnosis Med Intern 2008;29:380-92.

L'eritromelalgia

P. E. MOLLO¹, S. CHERUBINI¹, G. ACETO¹, F. POMELLA²

Introduzione e definizione

Si definisce "eritromelalgia" un quadro nosografico raro, determinato dalla comparsa accessoriale di dolore urente, calore e arrossamento distrettuale a livello delle porzioni acrali degli arti, prevalentemente quelli inferiori, talora con associato modesto edema.

La malattia, classificabile tra le acrosindromi vascolari come quadro angiostatico parossistico, fu descritto per la prima volta nel 1834 dal fisiologo irlandese Robert James Graves e, successivamente dal neurologo americano di origini scozzesi Silas Weir Mitchell tra il 1872 e il 1878. Tale quadro fu oggetto di ulteriori studi e relative descrizioni ad opera di Cassirer nei primi anni del secolo scorso e, successivamente, da Lewis che usò la definizione di eritralgia per enfatizzare la componente sintomatologica dolorosa mentre Smith e Allen predilessero la locuzione "eritromelalgia" per sottolineare la manifestazione termica distrettuale. Più recentemente è stato ufficializzata la denominazione di "eritromelalgia" nel Dictionary of Vascular Diseases in quanto appare la più corretta sotto il profilo terminologico. L'eritromelalgia è descritta anche con i sinonimi di eritromelalgia, malattia di Gerhardt, malattia di Mitchell, malattia di Weir-Mitchell. In letteratura sono descritti rari casi di manifestazioni cliniche localizzate al volto, per i quali è stata proposta l'eponimo di "eritroposopalgia". È possibile distinguere due forme di eritromelalgia: una idiopatica o primaria o Malattia di Weir Mitchell, funzionale, non associata a patologia organica, insorgente prevalentemente in età adolescenziale e giovanile e una secondaria o subalterna prevalente nell'età adulta, senza predominanza di genere e a localizzazione mono- o bilaterale, frequentemente associata a sindromi mieloproliferative (poliglobulia essenziale, trombocitemia), malattie dismetaboliche (diabete, gotta, connettivopatie, intossicazione da metalli pesanti). A documentare in letteratura l'epidemiologia di questo quadro nosografico vi è solo lo studio norvegese di Oslo, dal quale emerge una incidenza di 2,5-3,3 casi per milione, casi che salgono a 18-20 per milione nella sola popolazione norvegese. L'Autore di questo studio sottolinea che nella ricerca sono state escluse tutte le forme borderline di questa acrosindrome.

¹*Servizio di Angiologia Medica, U.O. di Cardiologia, UTIC P.O. Anagni ASL Frosinone*

²*Poliambulatorio Specialistico SUMAI, Branca Angiologia, ASL Frosinone*

Fisiopatologia

Nella famiglia delle acrosindromi angiostatiche parossistiche l'eritromelalgia viene considerata affezione "antitetica" alla malattia di Raynaud in quanto l'esposizione al freddo dell'arto eritromelalgico risolve il quadro sintomatologico. Alla base di questo quadro sembra esservi una alterata reattività termica, per la quale un aumento minimo della temperatura ambientale può scatenare la manifestazione a carico dei piedi e preferenziali distretti quali la pianta dei piedi e la superficie palmare. Gli episodi accessoriali, parossistici possono essere intensi e talora violenti fino a causare sintomatologia dolorosa molto severa. Lewis ha descritto tale "disreattività" come "tempesta vasomotoria transitoria" scatenata da un "livello termico critico". Il meccanismo patogenetico è ancora poco noto e ogni tentativo di interpretazione è risultato del tutto ipotetico. Nelle manifestazioni cliniche distrettuali compaiono tutti i segni classici della infiammazione: rubor, calor, dolor e tumor, indotti da una semplice stimolazione termica del tutto inoffensiva per soggetti normali. Merita attenzione l'ipotesi patogenetica di Pratesi che chiama in causa le anastomosi arteriolo-venulari. A sostegno di questa ipotesi vi sono alcune osservazioni cliniche e fisiopatologiche sintetizzabili nelle seguenti: L'iperstomia arteriolo-venulare cutanea induce ipertermia mentre l'ipostomia provoca ipotermia. Durante le crisi si osserva turgore venoso in clinostatismo, segno indiretto di iperstomia arteriolo-venulare. Sempre durante la crisi il sangue refluo dal distretto cutaneo interessato presenta elevata tensione parziale di O₂, espressione di attivazione di anastomosi arteriolo-venulari. Infine il grande numero di anastomosi arteriolo-venulari nei distretti palmari e plantari che sono le sedi di localizzazione tipica delle crisi eritromelalgiche.

Si tratta di ipotesi la cui dimostrazione sperimentale diretta risulta ardua ma sicuramente appare più accettabile rispetto alle ipotesi che tendono a spiegare la fenomenologia eritro-

melalgica come un evento di tipo infiammatorio. Più recentemente Mork ha proposto una nuova classificazione che tiene conto oltre che della eziologia anche del decorso clinico. Riserva il termine di sindrome ai casi ad esordio familiare, in età infantile e giovanile, mentre utilizza la definizione di "fenomeno" nei restanti casi

Clinica

La diagnosi di eritromelalgia spesso è difficile in quanto i pazienti non presentano sintomi e segni all'esame clinico condotto al di fuori delle crisi. Il sintomo dolore risulta estremamente variabile per insorgenza, durata ed intensità così come la durata delle crisi stesse può variare da alcuni minuti a molte ore fino all'instaurarsi di un condizione dolorosa eritralgica persistente. Naturalmente il periodo estivo determina un incremento della frequenza e della intensità delle crisi. L'iconografia classica rappresenta un paziente che dorme con le gambe e i piedi scoperti e che, svegliatosi per il dolore urente, poggia i piedi sul pavimento alla ricerca di refrigerio. Molti pazienti modificano radicalmente le proprie abitudini di vita in rapporto alle variazioni termiche ambientali e stagionali fino a descritti casi in cui alcuni pazienti dormivano con i piedi immersi in acqua fredda o davanti a ventilatori o condizionatori o addirittura infilati nel frigorifero. Mork descrive il caso di un paziente che per oltre venti anni ha immerso periodicamente i piedi in un contenitore con acqua ghiacciata tenuto costantemente vicino. L'Autore segnala l'esperienza personale di un paziente seguito da oltre 15 anni presso l'Ambulatorio di Angiologia Medica che affetto dalla primavera all'autunno da crisi eritromelalgiche intense e frequentissime (a cadenza giornaliera nelle ore notturne nei mesi estivi), era solito addormentarsi con i piedi infilati nelle comuni borse termiche in distribuzione nei supermercati, ripiene di bustine contenenti cubetti di ghiaccio. Le crisi sono scatenate dalla esposizione al caldo, dall'attività fisica prolungata, dal protratto ortostatismo, da calzature incongrue, dal consumo eccessivo di alcoolici. Il dolore, sovente intenso è di tipo urente (talora puntorio), con esacerbazioni critiche e si attenua con il sollevamento dell'arto e con il raffreddamento in acqua. Il paziente dorme con le estremità scoperte e, sovente risvegliato dal dolore, cammina sul pavimento a piedi nudi per refrigerio e sollievo sintomatologico. La temperatura distrettuale può aumentare significativamente fino a 10 gradi rispetto alle zone cutanee non interessate. Il colorito appare rosso vivo o talora cianotico. Mediamente le crisi durano da 30 a 60 minuti anche se vi sono variazioni temporali estreme. I polsi arteriosi, nelle forme idiopatiche non subalterne ad arteriopatie, si rilevano iperpulsanti. Non vi sono di norma turbe trofiche. Le forme secondarie o subalterne riconoscono numerose patologie e/o condizioni peculiari alla loro origine. Le patologie più frequentemente associate all'eritromelalgia sono la policitemia, la trombocitemia, la porpora trombocitopenica, la sferocitosi, l'arteriopatia obliterante degli arti inferiori, la malattia post flebitica, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la gotta, l'artrite reumatoide, il LES, l'AIDS, alcune infezioni batteriche e virali, le neoplasie addominali, le neoplasie del colon, gli astrocitomi, la sclerosi multipla, le neoplasie cerebrali, alcuni farmaci come la nifedipina, il verapamil, la felodipina, alcuni vaccini (epatite B, antiinfluenzale), i mezzi ionici di contrasto. Infine alcune condizioni come il congelamento e le intossicazioni da metalli pesanti.

Criteri diagnostici

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi criteri per la conferma diagnostica (Brown 1932, Davis 2000). I criteri di Thompson proposti nel 1979 costituiscono oggi gli elementi valutativi più affidabili e quindi la maggior parte degli Autori ne raccomanda l'applicazione. Tali criteri sono:

1. Dolore urente a carico delle estremità
2. Dolore esacerbato dal calore
3. Dolore attenuato dal freddo
4. Arrossamento cutaneo della regione interessata
5. Aumento della temperatura distrettuale

Richiamando il concetto della difficoltà diagnostica di un quadro nosografico sintomatologicamente e obiettivamente "muto" al di fuori delle crisi anche la diagnosi differenziale pone qualche difficoltà.

Alcuni quadri di neuroradiculopatia sensitiva possono creare dubbi diagnostici quando la componente parestesica si estrinseca con bruciore e dolori puntorio. L'acrocolosi condizione di permanente incremento della temperatura cutanea a livello delle estremità è altro quadro che pone problemi di diagnostica differenziale. L'eritromelalgia va differenziata inoltre dalla disritmia vasomotoria di Merlen, acrosindrome intricata in cui si realizza la coesistenza di una acrocianosi in associazione all'eritromelalgia. Questo quadro raro (6% di tutte le acrosindromi) è appannaggio quasi esclusivo del sesso femminile (93% donne) e si associa a cefalea nel 90% circa dei casi. Caratteristica clinica e anamnestica è la comparsa delle crisi nel passaggio brusco da temperature elevate a temperature più fredde e anche dal permanere in ambienti caldi. Infine va ricordata la sindrome delle palme rosse di Lane in cui la colorazione purpura o vermiglia è costante e indipendente dalle variazioni termiche. Trattati in ogni caso di acrosindrome permanente.

Terapia

Sono stati proposti nel corso degli anni numerosi protocolli farmacologici sia sistemici che topici molti dei quali del tutto deludenti. A tutt'oggi non risulta validato alcun protocollo terapeutico.

Naturalmente nelle forme secondarie occorre intervenire con i razionali terapeutici della patologia di base primitiva o associata (mielo-emopatie, artrite reumatoide, crioglob., gotta, aocp, alcoolismo, AIDS, neoplasie intestinali ecc.). Per le forme primitive e per il trattamento delle crisi accessionali, secondo lavori ed esperienze riportate in letteratura, sembrano doversi privilegiare alcuni anticonvulsivanti (gabapentin) alcuni antidepressivi (venlafaxina) e l'associazione (asa - b-bloccante).

Tra i farmaci impiegati con risultati estremamente variabili vanno citati:

- Ac. acetilsalicilico (aspirina 50-100 mg.).
- β -bloccanti (inderal).
- Stimolanti β -recettori (isosuprina).
- Antidepressivi (sertralina/serad, venlafaxina/efexor).
- Anticonvulsivanti (gaba-agonista neurontin, carbamazepina).
- Piroxicam (feldene).
- Prostaglandine (PGE1) ed anal. (misoprostolo/cytotec).
- Lidocaina e.v. - Mexiletina cloridrato (mexitil).
- Capsaicina per uso topico (nonostante azione revulsivante).

Da citare anche trattamenti invasivi come il blocco simpatico e le simpaticectomie e la stimolazione cordale spinale (quest'ultima indicata soprattutto nei casi con grave componente dolorosa in considerazione della nota azione antalgica di tale presidio)

Conclusioni

La difficoltà diagnostica di questo quadro acrosindromico, legata alla scarsa o nulla sintomaticità e obiettività al di fuori delle manifestazioni critiche, la incompleta conoscenza della eziopatogenesi e dei meccanismi fisiopatologici, rendono ragione anche degli scarsi e deludenti risultati terapeutici. Una migliore conoscenza della fisiopatologia di questa e di altre acrosindromi parossistiche e/o permanenti contribuirà alla comprensione degli eventi di "maldistribuzione" del flusso cutaneo nel distretto microvascolare e conseguente-

mente alla adozione di protocolli terapeutici sistemici e topici di maggiore efficacia.

Bibliografia

1. Bilancini S, Izzo M, Lucchi M: Acrosindromi vascolari. Torino Ed. Minerva Medica, 2004.
2. Del Guercio R, Piovella C.: Manuale di microcircolazione per la clinica Torino Ed. Minerva Medica, 1995;322-3.
3. Mork C *et al.* Microvascular arteriovenous shunting is a probable pathogenetic mechanism in erythromelalgia. *J Invest Dermatol* 2000;114:643-6.
4. Pratesi F. Microcircolazione e microangiologia. Torino Ed Minerva Medica 1990;335-7.
5. Ratschow M. Angiologia. Milano Casa Ed. Ambrosiana 1952; 1049-53.
6. Thompson GH, Hahn G, Rang M. Erythromelalgia *Clin Orthop* 1979; 144: 249-54.

Percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per il fenomeno di Raynaud

M. PRIOR

Il fenomeno di Raynaud consiste essenzialmente in una esagerata risposta vasospastica delle estremità al freddo o ad altri tipi di stress, specie emotivi. Nella classica sequenza trifasica, a bandiera francese, le dita delle mani o dei piedi o talora le orecchie o il naso, diventano dapprima bianche (ischemia), poi blu (deossigenazione), e poi rosse (riperfusion).

Nelle forme lievi, le più frequenti, il fenomeno di Raynaud può risultare fastidioso ma ha un impatto minimo sulla qualità della vita. Questo è il caso dei pazienti con fenomeno di Raynaud primario (o idiopatico¹), cioè di quella forma in cui viene esclusa la presenza di altre patologie o cause che lo possano determinare.

All'altro estremo, il fenomeno di Raynaud può progredire in forme molto severe, con danno tissutale irreversibile, che si manifesta con ulcerazioni e talvolta gangrena². Ciò si verifica in una percentuale significativa di pazienti con sottostante malattia del tessuto connettivo, in particolare con sclerosi sistemica, e rappresenta i quadri di Raynaud secondario o sindrome di Raynaud.

Il problema fondamentale è distinguere prima possibile le due forme, per identificare i pazienti con fenomeno di Raynaud che sono a rischio di progressione verso l'ischemia digitale irreversibile. Per questo motivo è indispensabile ricorrere ad un corretto inquadramento diagnostico per poi impostare un adeguato approccio terapeutico.

Percorso diagnostico

Il primo passo di un percorso diagnostico per il fenomeno di Raynaud è la valutazione clinica. L'anamnesi approfondita e un esame obiettivo accurato sono basilari per l'identificazione e la ricerca di una causa secondaria. Vanno ricercati con attenzione i segni e i sintomi di una connettivite (sclerodattilia, edema duro delle dita, disfagia, artralgie e/o artriti ecc.)³. Molto importante è anche l'anamnesi farmacologica per identificare i farmaci che sono potenzialmente capaci di provocare una sindrome di Raynaud. Va infine indagata anche l'anamnesi lavorativa alla ricerca di motivi di macro e microtraumi a livello di mano e del polso, ad esempio connessi all'uso prolungato di utensili vibranti.

Per quanto riguarda la diagnostica di laboratorio e strumentale va distinta tra indagini di primo livello, da impostare in

*U.O.C. di Riabilitazione Vascolare,
D.A.I. Cardio-Vascolare e Toracico,
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*

tutti i pazienti con fenomeno di Raynaud, finalizzate a svelare una eventuale secondarietà, e quelle di secondo livello, da impostare per la definizione della patologia scatenante, solitamente una connettivopatia.

Il percorso diagnostico per il fenomeno di Raynaud dovrebbe quindi comprendere, dal punto di vista laboratoristico, l'esame emocromocitometrico e gli indici di flogosi (VES e PCR), eventualmente completati dal dosaggio degli ormoni tiroidei e da una elettroforesi proteica, ma soprattutto la ricerca degli anticorpi antinucleo (ANA)⁴.

Tra le indagini strumentali, fondamentale è la capillaroscopia periungueale che permette lo studio morfo-funzionale del microcircolo in vivo e di identificare le alterazioni caratteristiche e indicative di un sottostante quadro sclerodermico in una fase molto precoce, spesso precedente di anni la manifestazione clinica della malattia⁵. Pertanto la negatività dell'esame capillaroscopico, associata al mancato riscontro di anticorpi antinucleo consente di definire il fenomeno di Raynaud come primitivo, essendo molto ridotto (ma non del tutto assente) il rischio di una evoluzione verso una connettivite. La presenza di anomalie capillaroscopiche (megacapillari, ectasie irregolari, riduzione del numero dei capillari) rende invece necessario un approfondimento delle indagini ad un secondo livello.

Tra le indagini di primo livello possono essere inserite anche la radiografia del torace, nel sospetto clinico di una costa accessoria, e l'ecodoppler arterioso degli arti superiori, quando l'esame clinico non riesca a valutare con sicurezza la presenza dei polsi periferici.

Altre indagini strumentali utilizzate nello studio del fenomeno di Raynaud, ma che non sono idonee all'impiego di screening, sono la flussimetria Laser Doppler, la pletismografia, la misurazione della pressione arteriosa digitale e la termografia o la teletermografia digitale.

Approccio terapeutico

A parte le forme secondarie in cui è fondamentale il trattamento della patologia di fondo, l'obiettivo principale della terapia del fenomeno di Raynaud idiopatico è la prevenzione degli episodi vasospastici e quando ciò non è possibile, l'attenuazione della loro espressività clinica in termini sia di durata che di intensità. Per raggiungere questi obiettivi vanno considerati diversi approcci sia di tipo non farmacologico, sia farmacologici.

L'inizio di una terapia farmacologica va preso in considerazione quando le fasi di vasospasmo provocano intenso dolore o tali episodi siano particolarmente frequenti e disabilitanti o, a maggior ragione se compaiono lesioni trofiche alle dita. La relativa benignità delle forme primarie tuttavia impone cautela nell'attuare schemi aggressivi.

Tra gli interventi non farmacologici le norme igienico-comportamentali contribuiscono spesso ad alleviare la sintomatologia. Il primo provvedimento è ovviamente evitare l'esposizione alle basse temperature non solo delle mani ma di tutto il corpo e quindi coprirsi adeguatamente nelle stagioni invernali. A tutti i soggetti con fenomeno di Raynaud va raccomandata innanzitutto l'astensione dal fumo di sigaretta. Vanno inoltre evitati caffeina e teina, farmaci come i beta-bloccanti, i derivati ergotamini, i triptani e i vasocostrittori nasali. Evitare situazioni di stress psicologico rilevante deve ritenersi parte integrante della terapia. Per coloro che lavorano con strumenti vibranti, la comparsa di manifestazioni di natura ischemica impone un cambiamento di mansioni.

Per quanto riguarda gli interventi farmacologici, i calcioantagonisti sembrano ridurre sia la frequenza che la severità degli episodi vasospastici⁶. Talora anche farmaci come la pentossifillina possono essere impiegati in quei pazienti che non rispondono alle sole misure generali di protezione al freddo. I prostanoidei somministrati per via endovenosa risultano efficaci nei pazienti con sindrome di Raynaud (o fenomeno di Raynaud secondario) con alterazioni trofiche⁷, e possono essere presi in considerazione anche per le forme primarie particolarmente severe e invalidanti.

Conclusioni

Il fenomeno di Raynaud primitivo è una esagerata risposta vasospastica delle estremità al freddo o ad altri tipi di stress, specie emotivi, di riscontro relativamente frequente, specie nelle giovani donne, che solitamente non determina rilevanti problemi, a differenza dei più rari casi di fenomeno di Raynaud secondario a connettivopatie che, oltre alle complicanze sistemiche, si può associare a turbe trofiche cutanee irreversibilmente progressive sino alla gangrena. La distinzione tra le due forme è quindi di fondamentale importanza per indirizzare il paziente ad un efficace approccio terapeutico. Considerate quindi, da un lato la relativa frequenza nella popolazione del fenomeno di Raynaud primitivo, dall'altra le severe complicanze delle forme secondarie, è indispensabile l'attuazione di un corretto percorso diagnostico terapeutico, anche al fine di ottenere il miglior rapporto possibile costo-beneficio.

Bibliografia

1. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1992;10:485-8.
2. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:1001-8.
3. Chikura B, Moore T, Manning J, Vail A, Herrick AL. Thumb involvement in Raynaud's phenomenon as an indicator of underlying connective tissue disease. *J. Rheumatol.* 2010;37:783-86.
4. Koenig, M *et al.* Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3902-12.
5. Ingegnoli, F *et al.* Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:797-805.
6. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:145-50.
7. Wigley FM *et al.* Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann. Intern. Med.* 1994;120:199-20.

Sindrome da APA ed acrosindromi vascolari

G.LE ALARI¹, G.IA ALARI¹, R. CACCIA¹, M. FUMAGALLI¹, E. IPPOLITO¹, P. BONADEO¹, A. GIANATTI²

La Sindrome da Antifosfolipidi (APA) (Eponimo: Sindrome di Hughes)¹ si manifesta clinicamente nella sua presentazione classica con trombosi recidivanti sia venose che arteriose o del microcircolo e/o aborti ripetuti, ed è caratterizzata da un punto di vista laboratoristico da elevati livelli di anticorpi diretti contro fosfolipidi anionici di membrana (es. anticardiolipina (ACA), antifosfatidilserina, etc.) o verso proteine plasmatiche associate ai fosfolipidi di membrana, prevalentemente la beta-2 glicoproteina I (apolipoproteina H) o dalla presenza di un anticoagulante circolante (LAC). In realtà il termine sindrome da anticorpi antifosfolipidi è improprio, infatti si ritiene che i maggiori effetti patologici siano mediati dal legame degli autoanticorpi ad epitopi su proteine plasmatiche (es. Protrombina) indotte o rivelate dai fosfolipidi. In vivo, gli autoanticorpi inducono uno stato di ipercoagulabilità causando danno endoteliale, tramite l'attivazione piastrinica e dei componenti del complemento in via diretta, e tramite l'interazione con i domini catalitici di certi fattori della coagulazione². Invece, in vitro (in assenza di piastrine e cellule endoteliali), gli autoanticorpi interferiscono con i fosfolipidi e perciò inibiscono la coagulazione. Gli anticorpi antifosfolipidi danno frequentemente un test falsamente positivo per la sifilide dato che l'antigene nel test standard è incluso in cardiolipina. Una forma particolarmente aggressiva (Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi catastrofica) caratterizzata da trombosi massiva e diffusa dei piccoli vasi ed insufficienza multi-organo è gravata dal 50% di mortalità³.

La presentazione della sindrome può essere molto varia. Alcuni pazienti non presentano evidenza di alcuna definita associata malattia, in altri invece la Sindrome da APA appare in chiara associazione con il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) od altre patologie reumatiche e/o autoimmuni, tanto da far coniare la distinzione tra sindromi APA primarie o secondarie. La terminologia attualmente accettata è Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi con o senza associate malattie reumatiche. Sebbene la presenza degli Anticorpi Antifosfolipidi circolanti (aPL) sia chiaramente associata da un punto di vista clinico con la diatesi trombotica, essi sono stati identificati nel 5-15% di individui apparentemente normali, il che comporta che essi siano necessari ma non sufficienti a causare la sindrome in piena regola.

¹Dipartimento di Angiologia,
Casa di Cura Beato Luigi Palazzolo, Bergamo
²USC di Anatomia Patologica, Ospedali Riuniti di Bergamo

La presenza degli Anticorpi Antifosfolipidi circolanti (aPL) appare pertanto chiaramente associata da un punto di vista clinico alla Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi, ma se essi siano coinvolti nella patogenesi o siano soltanto l'espressione di un epifenomeno, non è ancora chiarito.

Fisiopatologia

Il meccanismo con cui gli Anticorpi Antifosfolipidi interagiscono con la regolazione della coagulazione non è ancora ben conosciuto. L'ipotesi più recente ritiene che un difetto dell'apoptosi cellulare determini l'esposizione dei fosfolipidi di membrana al legame con varie proteine plasmatiche tra cui la più frequentemente coinvolta risulta essere la beta-2 glicoproteina I. Dalla formazione del complesso fosfolipide-proteina viene esposto un neoepitopo che diviene il bersaglio degli autoanticorpi. Recenti evidenze suggeriscono che la beta-2 glicoproteina I ossidata sia in grado di legarsi ed attivare cellule dendritiche in maniera simile all'attivazione innescata dal Toll-like receptor 4 (TLR-4), che potrebbe amplificare la produzione di autoanticorpi^{4,5}. Altri meccanismi proposti per spiegare gli effetti protrombotici degli aPL possono essere: la produzione di anticorpi contro fattori della coagulazione, come Protrombina, Proteina C, Proteina S ed annessine, l'attivazione ed adesione piastrinica all'endotelio, l'attivazione dell'endotelio vascolare favorente il legame di piastrine e monociti, reazione degli anticorpi con le lipoproteine a bassa densità (LDL) ossidate, predisponente all'aterosclerosi e all'infarto del miocardio (MI). Anche all'attivazione del complemento è stato riconosciuto un possibile ruolo significativo nella patogenesi dell'APS. In modelli murini emergenti evidenze suggeriscono che l'attivazione del complemento APL-mediata può svolgere un ruolo primario nell'evento abortivo⁶. L'abortività è, peraltro, attribuibile all'inibizione anticorpo-mediata dell'attività del t-PA necessaria all'invasione trofoblastica dell'utero⁷.

Clinica

Clinicamente, la serie di eventi che conducono allo stato di ipercoagulabilità e ricorrenti trombosi può coinvolgere virtualmente ogni organo e sistema, inclusi i seguenti: il sistema venoso periferico (trombosi venose profonde: TVP), il sistema nervoso centrale (accidenti cerebrovascolari: CVA, trombosi dei seni encefalici), ematologico (trombocitopenia, anemia emolitica), ostetrico (abortività, eclampsia), polmonare (embolia polmonare: PE, ipertensione polmonare), dermatologico (livedo reticularis, porpora, infarti/ulcerazioni), cardiaco (valvulopatia di Libman-Sachs, infarto del miocardio: IM), oculari (amaurosi, trombosi retiniche), surrenalico (infarti/emorragie), muscolo scheletrico (necrosi ossea avascolare). Nel 2006 sono stati rivisti i criteri per la diagnosi di Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi e pubblicati in un Documento di Consenso Internazionale⁸. Almeno un criterio clinico ed uno di laboratorio devono essere presenti in un paziente per essere classificato come affetto da APS. I criteri clinici sono i seguenti: a) Uno o più episodi di trombosi arteriosa, venosa o dei piccoli vasi in ogni tessuto od organo confermato da tecniche di immagine, ultrasonografiche od istopatologiche. (la trombosi può interessare il sistema vascolare cerebrale, le arterie coronarie, il sistema polmonare (embolia o trombosi), il sistema arterioso o venoso delle estremità, le vene epatiche, le vene renali, le arterie o vene oculari, le ghiandole surrenali). b) uno o più aborti spontanei tardivi oltre le 10 settimane di gestazione, uno o più parti prematuri alle 34 settimane di gestazione, tre o più aborti spontanei precoci entro le prime 10 settimane di gestazione. Per quanto riguarda i criteri di laboratorio i pazienti devono avere (a) medi od alti livelli di immunoglobuline G (IgG) ed immunoglobuline M (IgM) anticardiolipina (aCL), (b) positività degli anticorpi anti-beta-2 glicoproteina I, o (c) LA positività in almeno due determinazioni a distanza di 12 settimane l'una dall'altra. Altre manifestazioni cliniche associate agli antifosfolipidi (aPL) riconosciute dal documento di consenso del 2006 ma non incluse nei criteri comprendono le malattie valvolari cardiache, la livedo reticularis, la trombocitopenia, la nefropatia e manifestazioni neurologiche. Le manifestazioni cliniche di preminente interesse angiologico sono a livello cutaneo: la livedo reticularis, le tromboflebiti superficiali, le ulcere cutanee distali, la porpora dolente, le soffiusioni emorragiche.

Eziopatologia

APS è un disordine autoimmune a causa sconosciuta. La ricerca di possibili fattori scatenanti ha scoperto un ampio spettro di patologie autoimmuni o reumatiche, infezioni e sostanze che sono associate ad anticorpi LAC o aCL. Una considerevole percentuale di pazienti con alcune malattie autoimmuni o reumatiche presentano anticorpi aPL. È da notare che queste rappresentano percentuali di pazienti con anticorpi aPL, piuttosto che sindrome clinica di APS⁹. Le percentuali di associazione delle comuni malattie autoimmuni o reumatiche alla presenza di aPL, sono le seguenti: LES - 25-50%, Sindrome di Sjögren - 42%, Artrite Reumatoide - 33%, Porpora trombocitopenica autoimmune - 30%, Anemia emolitica autoimmune - non nota, Artrite psoriasica - 28%, Sclerosi Sistemica - 25%, Connettivite mista - 22%, Polimialgia Reumatica o Arterite gigante-cellulare 20%, Sin-

drome di Behçet - 20%. Le infezioni più frequentemente associate con la presenza di aPL sono: Sifilide, Epatite C, l'infezione da HIV, l'infezione da Virus dei linfociti-T di tipo 1, la Malaria, la Setticemia batterica. Numerosi farmaci sono risultati associati agli anticorpi aPL: procainamide, chinidina, propranololo, idralazina, fenitoina, clorpromazina, interferon alfa, chinina, amoxicillina ed è stata rilevata anche una predisposizione genetica manifestantesi con associazione familiare o con alcuni antigeni di istocompatibilità del sistema HLA.

Laboratorio

Oltre ai criteri clinici summenzionati, almeno uno dei criteri di laboratorio seguenti è necessario per la classificazione della APS: a) presenza di LA nel plasma in 2 o più occasioni a distanza di almeno 12 settimane; b) presenza di moderati od alti livelli di anticardiolipina (aCL) (IgG o IgM) nel siero o plasma (ie, >40 IgG unità fosfolipidiche (GPL)/mL or IgM unità fosfolipidiche (MPL)/ml or >99° percentile) in 2 o più occasioni a distanza di almeno 12 settimane; c) presenza di moderati od alti livelli di anticorpi anti-beta-2 glicoproteina I (IgG o IgM) (>99° percentile) nel siero o plasma in 2 o più occasioni a distanza di almeno 12 settimane. Gli anticorpi aCL reagiscono primariamente con i fosfolipidi di membrana, come la cardiolipina e la fosfatidilserina. Dei tre isotipi conosciuti di aCL (IgG, IgM, IgA), le IgG correlano più strettamente con gli eventi trombotici¹⁰. La Cardiolipina è l'antigene dominante usato nella maggior parte dei tests sierologici per la sifilide, conseguentemente questi pazienti possono avere un risultato falsamente positivo al test per la sifilide. La letteratura suggerisce che un risultato LA anormale è il test di laboratorio che rivela il maggior rischio per trombosi¹¹. LA è diretto contro molecole della coagulazione plasmatica. In vitro tale interazione determina un prolungamento paradossale dei tests di coagulazione, come il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di coagulazione al caolino (KCT), il tempo di veleno di vipera di Russel diluito (drVVT). La trombocitemia è abbastanza comune in persone con APS (22% alla presentazione, 30% cumulativamente) ed è peraltro associata a trombosi paradossa. Tuttavia, pazienti con conte piastriniche al di sotto di 50.000/μl possono presentare un aumentato rischio emorragico. L'anemia emolitica è stata descritta in pazienti con APS ed è associata alla presenza di anticorpi IgM aCL. A differenza delle malattie autoimmuni infiammatorie, studi istologici della pelle od altri tessuti coinvolti nella APS primaria rivelano un blanda trombosi non infiammatoria senza segni di infiammazione perivascolare o vasculite leucocitoclastica. Similmente campioni biotici di reni affetti dimostrano microtrombi glomerulari e delle piccole arterie.

Terapia

Individui asintomatici positivi ai tests ematici non richiedono specifico trattamento, ma solo terapia profilattica volta ad eliminare altri fattori di rischio, come contraccettivi orali, fumo, ipertensione, iperlipidemia. Basse dosi di aspirina sono ampiamente usate in questo contesto anche se l'efficacia dell'ASA in prevenzione primaria per l'APS resta non provata. In pazienti con LES può essere considerata l'idrossiclorochina, che può avere intrinseche proprietà antitrombo-

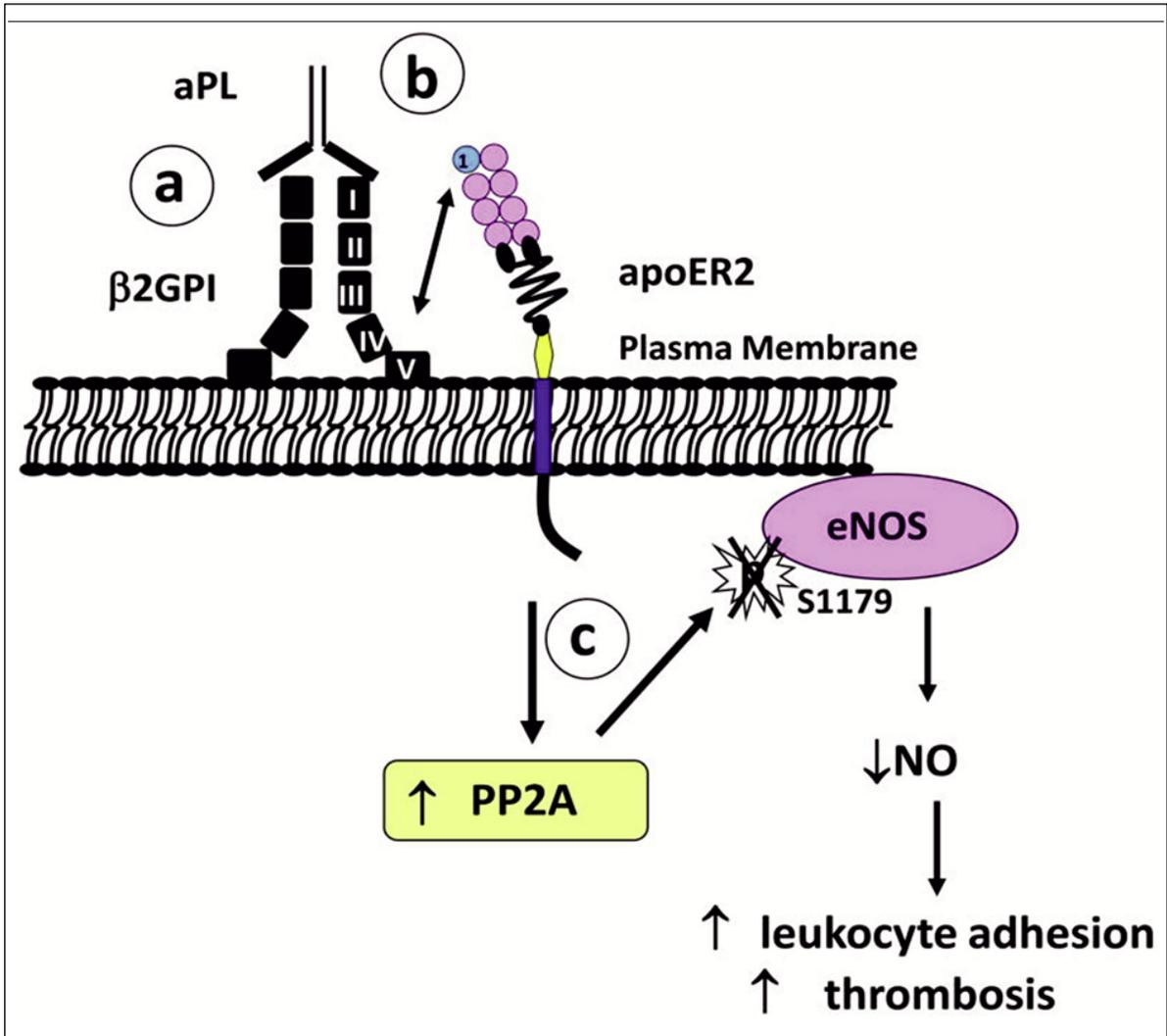


Figura 1. – Il legame degli aPL al dominio I della β 2GPI induce β 2GPI dimerizzazione e (b) interazione tra il dominio V della β 2GPI ed il primo dominio legante le LDL dell'apoER2. Tramite tale non ancora ben determinato meccanismo (s), l'interazione della β 2GPI con l'apoER2 causa (c) aumentata attivazione della PP2A. Ciò promuove la defosforilazione della Ser1179 della eNOS determinando riduzione dell'attività enzimatica e minor biodisponibilità di NO, con il risultato di un'aumentata adesione leucocitaria e predisposizione alla trombosi.

tiche. In caso di trombosi acclarata con metodiche di immagine come la TAC o la MRI dell'encefalo (CVA), del torace (PE) o dell'addome (Sindrome di Budd-Chiari) o studi ultrasonografici Doppler per la diagnosi di TVP è mandatorio effettuare piena anticoagulazione con eparina intravenosa o sottocutanea seguita da terapia anticoagulante orale. Sulla base delle più recenti evidenze, un target ragionevole per l'INR è 2-3 per le trombosi venose e 3 per le trombosi arteriose. Pazienti con eventi trombotici ricorrenti in terapia anticoagulante ben condotta secondo il suddetto regime, possono richiedere un INR tra 3,0- 4,0. Per casi severi o recidivanti si può considerare la combinazione di Warfarin ed ASA. La terapia per significativi eventi trombotici in pazienti con APS è generalmente "sine die"¹²⁻¹⁴.

Nuove acquisizioni

Recenti acquisizioni indicano un nuovo meccanismo con il quale gli aPL antagonizzano la produzione da parte delle cellule endoteliali di ossido nitrico (NO) e pertanto promuovono la trombosi. Studi in vivo ed in vitro in colture cellulari e modelli animali indicano che l'azione degli aPL sulle cellule endoteliali probabilmente gioca un importante ruolo sulla determinazione dei fenotipi delle malattie vascolari in APS^{15,16}. Nei pazienti APS vi è evidenza di attivazione cellulare endoteliale, con livelli plasmatici di molecole solubili di adesione come la molecola di adesione cellulare vascolare-1 (VCAM-1), la molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1) ed il fattore di von Willebrand (vWF), incrementati in pazienti APS, rispetto ai controlli sani^{17,18}. Inoltre, elevazio-

ne in circolo di microparticelle circolanti endoteliali nonché di cellule endoteliali mature, che sono markers di attivazione e danno endoteliale, sono state osservate in pazienti APS^{19,20}. Alcuni studi indicano anche che la vasodilatazione flusso-mediata è ridotta in pazienti APS rispetto ai controlli sani^{17,18,20}. Coerentemente con queste rilevazioni in vivo, l'esposizione di colture di cellule endoteliali ad aPL isolate da pazienti APS causa iperincrescenza di VCAM-1, ICAM-1 e E selectina e incrementa anche l'espressione di fattore tissutale (TF). Similmente in modelli murini la somministrazione di aPL determina aumentata espressione di molecole di adesione e ciò accresce l'interazione tra cellule endoteliali e leucociti^{21,22}. Recenti acquisizioni indicano un nuovo meccanismo con cui gli aPL antagonizzano la produzione di ossido nitrico (NO) e pertanto promuovono la trombosi^{23,24}. La sorgente primaria di NO nella parete vascolare in condizioni normali è l'isoforma endoteliale della NO sintetasi (eNOS). L'NO generato dalla eNOS riduce l'espressione di molecole di adesione, ed inoltre inibisce l'aggregazione delle piastrine determinando l'aumento della produzione piastrinica di cGMP. Studi in modelli murini ed umani hanno suggerito che vi è un potenziale rapporto tra aPL e variazioni nell'NO biodisponibile^{25,26}. Perciò, vi sono dati che supportano un potenziale ruolo per la ridotta produzione di NO nella patogenesi della APS. Studi di Ramesh et al. hanno dimostrato che aPL promuove l'adesione dei leucociti e la trombosi antagonizzando l'eNOS via β_2 GPI, apoER2 e fosfatasi PP2A (Fig. 1)²⁷.

Conclusioni

Queste nuove acquisizioni fisiopatogenetiche molecolari rendono ragione non solo delle manifestazioni macrotrombotiche della APS ma anche delle manifestazioni microtrombotiche e conseguentemente microangiopatiche della sindrome stessa. In un ampio retrospettivo studio della Clinica Mayo, il 41% dei pazienti con anticoagulante lupico avevano lesioni cutanee microangiopatiche come primo segno della sindrome da antifosfolipidi²⁸. Le manifestazioni microangiopatiche cutanee includevano livedo reticularis, vasculite necrotizzante, livedo vasculitico, microtromboflebiti, ulcerazioni e necrosi cutanee, macule eritematose, porpora, ecchimosi, noduli cutanei dolenti, ed emorragie "a scheggia" subungueali. La cute è spesso sede di lesioni necrotizzanti o gangrenose ad evoluzione ulcerativa o, talvolta, di manifestazioni meno eclatanti caratterizzate da piccole ulcerazioni irregolari e ramificate che esitano in aree atrofico-cicatrizziali che assomigliano all'atrofia bianca^{29,30}. Una trombosi vascolare non infiammatoria con un quadro di microangiopatia trombotica dei vasi dermici e sottocutanei in assenza di vera vasculite è il più frequente aspetto istopatologico nelle lesioni cutanee dei pazienti con sindrome da antifosfolipidi³¹. La diagnostica differenziale include la crioglobulinemia, la necrosi cutanea warfarin-indotta, la porpora fulminante, l'embolizzazione cutanea, la trombocitemia, la deficienza di Proteina C, la Sindrome di Sneddon (livedo, ischemia cerebrale, ipertensione ed APA)^{32,33}, e ulcere cutanee in pazienti con anemia falciforme od emolitica. In alcune lesioni della APS, la deposizione di emoderina può rendere difficoltosa la differenziazione con il Sarcoma di Kaposi.

Interessante notare che la prevalenza degli aPL in caso di porpora trombocitopenica su base autoimmune varia dal 22 al 75% ed è stato discusso il rischio trombotico consideran-

do questo sottogruppo. Parallelamente, il 22-42% delle sindromi APA si associano a trombocitopenia. Sono state confrontate le quote di anticoagulanti lupici in circolo, di aCL e di anticorpi anti-beta2GPI-1 in un gruppo di portatori di porpora trombocitopenica autoimmune ed in uno di pazienti con sindrome APA. Secondariamente si è valutato il rischio di trombosi nella porpora trombocitopenica a seconda della presenza di aPA. Infine si è comparato il profilo degli aPA e si è determinata l'evenienza del Lupus in portatori di sindrome APA con simultanea trombocitopenia. I risultati hanno evidenziato una prevalenza di aPA nel 25% dei portatori porpora trombocitopenica autoimmune ma meno frequenti che negli affetti da sindrome APA. Gli aCL e gli anti-beta2GPI-1 sono stati sovrapponibili nei due gruppi mentre sono intervenute due sole trombosi venose nei trombocitopenici senza connessione con gli aPA. Una trombocitopenia, sempre moderata, asintomatica e talvolta intermittente, era presente nel 26% dei portatori di sindrome APA. Nessun profilo degli aPA (anticoagulante lupico, aCL, anti-beta2GPI-1) si associava a trombocitopenia; soltanto un paziente trombocitopenico sviluppò un Lupus sistemico ma non si potè stabilire alcuna relazione col profilo degli aPA ad un follow up di 48 mesi. Le conclusioni sono che i trombocitopenici su base autoimmune con associati aPL meno frequentemente si correlano alla presenza di più aPL, questi ultimi essendo molto più legati ad una sindrome APA per cui nella trombocitopenia autoimmune il rischio trombotico e relativamente basso³⁴.

Bibliografia

1. Hughes GR. "Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant". *Br. Med. J. (Clin Res Ed)* 1983;287: 1088-9.
2. Pierangeli S *et al.* Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006;13:366.
3. Merrill J, Asherson R. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:81.
4. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2007;109:422-30.
5. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376:1498-509.
6. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*. Nov 2004;10:1222-6.
7. Kumar *et al.* Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 8E. Antiphospholipid antibody syndrome.
8. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295-306.
9. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010;340:c2541.
10. Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, Nuzzo M, Rampudda M, Bertero MT *et al.* Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis*. Mar 2009;68(3):397-9.
11. Galli M, Luciani D, Bertolini G. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101:1827-32.
12. Raccomandazioni FCSA. Guida alla terapia con anticoagulanti orali. X edizione 2011;3:16.

13. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio *et al.* A randomized clinical trial of high-vs.conventional-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent thrombosis inpatients with the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3:848-53
14. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C *et al.* Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2010;8:237-42.
15. Giannakopoulos B, Passam F, Rahgozar S, Krilis SA Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2007;109:422-30. Epub 2006 Sep 19.
16. Pierangeli SS, Chen PP, Raschi E, Scurati S, Grossi C, Borghi MO, Palomo I, Harris EN, Meroni PL. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34:236-50.
17. Cugno M, Borghi MO, Lonati LM, Ghiadoni L, Gerosa M, Grossi C, De Angelis V, Magnaghi G, Tincani A, Mari D, Riboldi P, Meroni PL. Patients with antiphospholipid syndrome display endothelial perturbation. *J Autoimmun.* 2010;34:105-10. Epub 2009 Aug 4.
18. Stalc M, Poredos P, Peternel P, Tomsic M, Sebestjen M, Kveder T. Endothelial function is impaired in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2005 Nov 4.
19. Pericleous C, Giles I, Rahman A. Are endothelial microparticles potential markers of vascular dysfunction in the antiphospholipid syndrome? *Lupus.* 2009;18:671-5.
20. Bilora F, Sartori MT, Zanon E, Campagnolo E, Arzenton M, Rossato A. Flow-mediated arterial dilation in primary antiphospholipid syndrome. *Angiology.* 2009 Feb;60(1):104-7.
21. Meroni PL, Raschi E, Testoni C. Endothelium as a target for anti-phospholipid antibodies and for therapeutical intervention. *Autoimmun Rev.* 2002;1:55-60.
22. Pierangeli SS, Vega-Ostertag M, Harris EN. Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies. *Thromb Res.* 2004;114:467-76.
23. Voetsch B, Jin RC, Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency and atherothrombosis. *Histochem Cell Biol.* 2004;122:353-67.
24. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res.* 2001 Apr 27;88(8):756-62.
25. Belizna C, Lartigue A, Favre J, Gilbert D, Tron F, Levesque H, Thuillez C, Richard V. Antiphospholipid antibodies induce vascular functional changes in mice: a mechanism of vascular lesions in antiphospholipid syndrome? *Lupus.* 2008;17:185-94.
26. Ames PR, Batuca JR, Ciampa A, Iannaccone L, Delgado AJ. Clinical relevance of nitric oxide metabolites and nitrate stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 2010 ;37:2523-30.
27. Ramesh S, Morrell CN, Tarango C, Thomas GD, Yuhanna IS, Girardi G, Herz J, Urbanus RT, de Groot PG, Thorpe PE, Salmon JE, Shaul PW, Mineo C. Antiphospholipid antibodies promote leukocyte-endothelial cell adhesion and thrombosis in mice by antagonizing eNOS via beta2GPI and apoER2. *J Clin Invest.* 2010 Dec 1.
28. Alegre VA, Gastineau DA, Winkelmann RK. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. *Br J Dermatol.* Mar 1989;120:419-29.
29. Papi M, Didona B, Campana C *et al.* Unusual presentation of cutaneous necrotizing vasculitis. *Intern. Angiol* 1995.
30. Grob JJ, Bonerandi JJ. Cutaneous manifestations associated with the lupus anticoagulant. *J Am Acad Dermatol* 1986;122:1194-1198
31. Bilancini S, Izzo M, Lucchi M. Acrosindromi vascolari.. Edizioni Minerva Medica 2004. Pag.194.
32. Kraemer M, Linden D, Berlit P. Kraemer M, Linden D, Berlit P. The spectrum of differential diagnosis in neurological patients with livedo reticularis and livedo racemosa. A literature review. *J Neurol* 2005; 252:1155-66.
33. Aladdin Y, Hamadeh M, Butcher K. Aladdin Y, Hamadeh M, Butcher K. The Sneddon syndrome. *Arch Neurol.* 2008;65:834-5.
34. Moulis G, Delavigne K, Huguet F, Fortenfant F, Beyne-Rauzy O, Adoue D. Profil des anticorps antiphospholipides et risque de thrombose: étude comparative entre thrombopénie immunologique chronique et syndrome des antiphospholipides primaires. *Rev Med Int* 2011;32:724-9.

La recidiva trombotica e sui criteri ultrasonografici

R. PARISI

Venezia

Dopo aver sospeso l'anticoagulante tra i pazienti (pz) con trombosi venosa profonda (TVP) e / o embolia polmonare (EP) si svilupperanno delle recidive di eventi tromboembolici venosi (TEV).

Si può calcolare che una percentuale attorno al 40% di tutti i pz andrà incontro a recidiva.

Questa cifra sarà notevolmente maggiore nei pazienti con TVP idiopatica rispetto a quelli con TEV provocata, a condizione che i fattori che hanno causato il primo episodio siano transitori^{1,2}.

In particolare i pz nei quali la trombosi è provocata da uno dei principali fattori di rischio reversibili, come la chirurgia o trauma maggiore, hanno un rischio di recidiva molto basso.

Il rischio aumenta sensibilmente se la trombosi è provocata da un fattore di rischio minore reversibile, come ad esempio traumi alla gamba minori, terapia estrogenica, gravidanza o puerperio, o lunghi viaggi in aereo³.

È noto che il rischio di recidiva è particolarmente alto nei pz con cancro attivo, in particolare quelli con neoplasia metastatica e quelli sottoposti a chemioterapia⁴, come pure è alto il rischio in caso di malattie croniche che richiedono immobilizzazione prolungata^{5,6}.

I pz con un primo episodio di TEV idiopatica hanno un rischio di recidiva dopo la sospensione del trattamento che si avvicina al 50 per cento di tutti i pazienti, in circa 10 anni^{1,2}.

Da qui la necessità di identificare i gruppi a maggior rischio. Sono stati adoperati più metodi sia per l'identificazione dei soggetti maggiormente a rischio sia avere indicazioni sulla durata ottimale della terapia.

Tra queste figurano la valutazione ecografica del circolo venoso profondo, volta a stabilire se permane un residuo trombotico⁷, e la determinazione del D-dimero⁸.

Studi clinici randomizzati e revisioni sistematiche di studi disponibili hanno dimostrato che modulare la durata della terapia anticoagulante in base alla persistenza di trombosi residua riduce il rischio di recidiva del 40%^{7,9,10}.

Per quanto riguarda il D dimero Palareti e coll. hanno dimostrato che nei pazienti che hanno sospeso la terapia anticoagulante a seguito di un D-dimero negativo ad un mese dalla sospensione l'hazard ratio per le recidive tra quelli che avevano un d dimero positivo e quelli con d dimero negativo era 2.3. Questi studi hanno dato un'indicazione favorevole alla

sospensione della terapia anticoagulante, nei pazienti in cui le vene si sono ricanalizzate o il D-dimero si è negativizzato; ciononostante la frequenza delle recidive nel follow-up dei pazienti rispondenti a tali caratteristiche è risultata ancora alta^{7,8}. Vi sono attualmente in corso studi che adoperano la combinazione del D dimero e del residuo della CUS nella decisione sul proseguo o meno della terapia anticoagulante (Morgagni e Dulcis).

Oltre alla necessità di definire i gruppi di pazienti più a rischio di recidiva vi è anche difficoltà della diagnosi. L'ecografia è il primo esame da prendere in considerazione nella diagnosi di recidiva di trombosi venosa profonda. Teoricamente è il metodo di scelta in pazienti con sospetta recidiva controlaterale. Per quanto riguarda la recidiva omolaterale in uno studio del 2002, su 205 pz con sospetta recidiva quelli con diametro stabile o ridotto rispetto al baseline venivano sottoposti a controllo dopo 2 (± 1) e 7 (± 1) giorni. 3/153 che avevano diametro invariato rispetto alla baseline mostravano CUS positiva a 2/7 giorni (conferma flebografica). In 150 con CUS normale a 6 mesi avevano un'incidenza TEV dell'1,3% (95%CI 0-4,7%)¹¹. Anche il d dimero può essere adoperato per stabilire se vi è una recidiva: Rathbun e collaboratori hanno dimostrato che in 300 pazienti sintomatici con sospetta recidiva 134 (45%) con DD negativo avevano una incidenza di TEV a 3 mesi del 6,0% (95%CI 2,6-11,4%)¹². L'unione delle due metodiche, definendo recidiva positiva un residuo trombotico maggiore di 4 mm e se d dimero positivo controllo a 7 gg ed escludendo gli altri ha dato ottimi risultati con Incidenza di TEV 3 mesi di 0% (95%CI, 0-4,8%).

Bibliografia

1. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:1-7.
2. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A pro-

- spective cohort study in 1626 patients. *Haematologica*. 2007; 91:199-205.
3. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003; 362:523-6.
 4. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005;6:401-10
 5. Kearon C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation*. 2004;110(Suppl 1):10-8.
 6. Prandoni P, Villalta S, Tormene D, Spiezia L, Pesavento R. Immobilization resulting from chronic medical diseases: a new risk factor for recurrent venous thromboembolism in anticoagulated patients. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1786-7.
 7. Prandoni P, Prins MH, Lensing AWA, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, Scannapieco G, Ambrosio GB, Pesavento R, Cuppini S, Quintavalla R, Agnelli G. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:577-85.
 8. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-9
 9. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the "DACUS" study. *Blood*. 2008;112:511-5.
 10. Tan M, Mos ICM, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol*. 2011;111:1365-2141
 11. Prandoni P, Lensing AW, Bernardi E, Villalta S, Bagatella P, Girolami A. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2002;88:402-406.
 12. Rathbun SW, Whitsett, TL, Raskob, GE. *Ann Intern Med* 2004;141:839-845.
 13. P Prandoni, D. Tormene, F. Dalla Valle, A. Concolato, R. Pesavento. *J Thromb Haemost* 2007;5:1076-7.

TVP: indicazioni alla diagnosi nell'ACCP 2012

R. PESAVENTO

Fra le novità dell'ultima edizione delle Linee Guida sul tromboembolismo venoso (TEV) dell'American Association of Chest Physicians, pubblicata nel 2012, è la pubblicazione di un capitolo dedicato alla diagnosi della trombosi venosa profonda (TVP)¹. L'obiettivo dichiarato dagli estensori della linea guida sulla diagnosi della TVP è stato quello di identificare le migliori strategie diagnostiche per i soggetti adulti con sospetto clinico di TVP, prevalentemente intesa come trombosi degli arti inferiori. Sono stati pertanto considerati alcuni "set clinici" specifici, quali il sospetto di primo episodio di TVP, di recidiva di TVP, di TVP degli arti superiori e di TVP durante la gravidanza. Le evidenze scientifiche a supporto delle raccomandazioni sono quasi esclusivamente scaturite da studi sui pazienti cosiddetti "ambulatoriali" o "out-patients" e pertanto non dovrebbero essere considerate sistematicamente applicabili ad altri contesti clinici (es. pazienti già ospedalizzati, pazienti critici ecc.). La metodologia adottata nella preparazione delle raccomandazioni si è basata sui risultati dell'applicazione di un modello Bayesiano di rischio basato su un set predefinito di quesiti relativi alle conseguenze di una specifica scelta diagnostica; per ogni quesito è stata condotta una analisi sistematica delle relative evidenze scientifiche. I criteri di valutazione delle evidenze scientifiche e, più in generale, quelli del processo decisionale si sono basate sul sistema GRADE. Di regola una determinata strategia diagnostica è stata considerata accettabile per una buona pratica medica se l'esclusione della TVP, negli studi di riferimento, si accompagnava ad un'incidenza di eventi tromboembolici venosi a distanza di 3 mesi non superiore al 2%, valore di riferimento proveniente dagli studi con flebografia, incidenza di embolia polmonare fatale inferiore allo 0,1% e incidenza di emorragia fatale (trattamento in falso positivo) inferiore allo 0,1%. Allo scopo di verificare in qualche modo anche l'impatto di diagnosi falsamente positive è stato stimato, accettando un ovvio limite metodologico, il rischio emorragico a 3 mesi associato all'uso di una determinata strategia diagnostica. Quali sono le principali considerazioni fatte dal gruppo di esperti? Confermata la necessità di una diagnosi oggettiva di TVP, poiché la sola diagnosi clinica non è ovviamente accettabile, questa deve avvalersi di una metodica che consenta di minimizzare sia le diagnosi falsamente negative sia quelle falsamente negative. Le metodiche considerate utili

*Dipartimento di Scienze Cardiologiche,
Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova,
Padova*

per determinare la probabilità di TVP sono sostanzialmente tre: la determinazione della probabilità clinica basata su sintomi, segni clinici e dati anamnestici; il dosaggio plasmatico del D-dimero; un'indagine strumentale per immagini, prevalentemente di tipo ecografico. In molti casi il processo diagnostico richiede che queste metodiche siano opportunamente combinate fra loro (strategia diagnostica). Esistono diversi tipi di combinazioni possibili e il clinico dovrebbe scegliere quella più "efficiente", nel senso della migliore resa clinica contestualmente alle risorse disponibili.

Volendo sintetizzare quanto raccomandato in queste linee guida, sembra di cogliere il tentativo di offrire al clinico la possibilità, entro certi limiti, di "personalizzare" il percorso diagnostico rappresentato dall'uso appropriato di un numero e tipo ben definito di metodiche diagnostiche accettate e validate. Ciò ha d'altra parte condotto ad emettere una serie molto articolata di raccomandazioni, di non immediata lettura e con alcuni aspetti controversi.

La prima raccomandazione, di basso grado (2B), afferma che tutti i pazienti dovrebbero essere inizialmente stratificati in base alla probabilità clinica pre-test (bassa, intermedia, elevata). Non è stata dunque considerata sufficiente la semplificazione dello score di Wells, formalmente validata alcuni anni orsono in due sole categorie di rischio. I pazienti con probabilità clinica bassa dovrebbero essere sottoposti al test di laboratorio con D-dimero a moderata sensibilità (1B) oppure ad elevata sensibilità (1B) oppure ad una ecografia compressiva semplificata (CUS) (1B). Viene data una lieve preferenza al D-dimero come primo test. In caso di test negativo (D-dimero o CUS) la diagnosi dovrebbe essere definitivamente esclusa. In caso di D-dimero positivo, viene suggerita la CUS piuttosto che la CCUS (2C) o la flebografia (1B). La scelta di uno dei test proposti viene lasciata a discrezione del medico, che dovrebbe basarsi su una serie di considerazioni quali la presenza di comorbilità, la difficoltà di eseguire un'ecografia o un risultato ecografico dubbio, magari considerando una

RM o una TC prima di eseguire una flebografia. Nei pazienti con probabilità intermedia viene raccomandata uno dei seguenti test: D-dimero ad elevata sensibilità (1B), CUS (1B), CCUS (1B). Anche in questo caso si dà una lieve preferenza al dosaggio preliminare del D-dimero e vengono fatte sostanzialmente le stesse considerazioni relativamente alla scelta preferenziale di uno dei metodi, aggiungendo la scelta preferenziale della CCUS in caso di difficoltà ad eseguire una seconda CUS o in caso di dolore importante al polpaccio. In presenza di D-dimero positivo, sono raccomandate la CUS e la CCUS (1B). In presenza di CUS negativa, si raccomanda di ripetere l'ecografia dopo una settimana oppure di dosare il D-Dimero (1C). Una CCUS negativa esclude ogni ulteriore accertamento (1B); in caso di diagnosi di TVP distale isolata si suggeriscono esami seriati di controllo piuttosto che un trattamento anticoagulante (2C), pur rimarcando, nella sezione dei commenti alla raccomandazione, la possibilità di trattare in caso di elevato rischio di estensione prossimale della TVP distale. Nei pazienti con elevata probabilità clinica sono raccomandati la CUS (1B) o la CCUS (1B) e la scelta di una specifica metodica si basa sulle stesse considerazioni già citate. In caso di edema importante, ecografia negativa e D-Dimero positivo si segnala l'importanza di esplorare la vena iliaca. In ogni caso dopo una CUS negativa è raccomandato il dosaggio di un D-Dimero ad elevata sensibilità (1B), CCUS (1B) o CUS dopo una settimana (1B). Nei pazienti con elevata probabilità clinica si raccomanda di evitare il dosaggio del D-Dimero come unica metodica per escludere la TVP (1B). Gli estensori delle linee guida contemplano anche la possibilità che non venga effettuata alcuna stratificazione del rischio in classi di probabilità clinica; in tal caso raccomandano, in caso di mancata stratificazione della probabilità clinica, di eseguire una CUS (1B) o una CCUS (1B). Una CUS negativa non è sufficiente ad escludere una TVP e bisognerebbe eseguire un dosaggio di D-Dimero (a moderata o elevata sensibilità), CCUS o CUS ripetuta dopo una settimana, con una lieve preferenza per la determinazione del D-Dimero. In caso di D-dimero positivo, vengono raccomandati CUS seriata o CCUS. Il complesso di raccomandazioni emesso per gli "outpatients" con sospetto di primo episodio di TVP si basano sostanzialmente sugli studi che hanno proposto strategie diagnostiche basate sulla sequenza: probabilità clinica- D-dimero-ecografia oppure: probabilità clinica-ecografia-D-dimero. La natura di linee guida "aperte" non facilita il compito del medico pratico il quale, dopo aver scelto le strategie che meglio si adatta alla propria realtà locale, dovrebbe renderle immediatamente disponibili mediante algoritmi decisionali più semplici di quelli presentati nel capitolo sulla diagnosi. Sorprende l'inserimento della ecografia estesa (CCUS o EcocolorDoppler) in algoritmi che prevedono probabilità clinica e D-dimero perché soprattutto la CCUS è stata sviluppata allo scopo di semplificare massimamente l'iter diagnostico, evitando altri "steps" diagnostici, per essere cioè l'esame diagnostico "tout court" e non sembrano disponibili studi formali che hanno implementato la CCUS in una strategia dia-

gnostica più complessa. Una raccomandazione rilevante, ma credo soprattutto per i paesi anglosassoni, è quella che scoraggia l'uso routinario di TAC o RM nei pazienti con sospetto di primo episodio di TVP agli arti inferiori. Un tale approccio non sembra essere stato preso in considerazione nel nostro paese ma i risultati dello studio PIOPED II avevano sicuramente ingenerato un certo entusiasmo nell'eseguire indiscriminatamente la flebografia TAC. Nei pazienti con sospetta recidiva si raccomanda l'esecuzione iniziale della CUS o D-Dimero ad elevata sensibilità. In caso di D-Dimero positivo si preferisce l'esecuzione di CUS. In caso di CUS negativa si suggerisce CUS seriata oppure dosaggio del D-Dimero. È di rilievo l'accettazione in queste linee guida del criterio di recidiva mediante misurazione ecografica del residuo trombotico, nei casi in cui è presente: la soglia è l'aumento maggiore o uguale a 4 mm, ciò che in qualche modo implica la ragionevolezza di eseguire controlli ecografici seriati nei pazienti con TVP.

Nelle donne in gravidanza con sospetta TVP si raccomanda la CUS rispetto ad altre procedure compresa la CCUS ed in caso di esame negativo si suggerisce CUS seriata o dosaggio del D-Dimero, che se positivo, dovrebbe condurre all'esecuzione di CUS seriata. In questo particolare "setting" clinico lasciano piuttosto perplessi sia la scelta di ricorrere, anche se in modo mirato, al D-dimero sia quella di non raccomandare un esame ecografico più esteso se non in presenza di un forte sospetto di TVP iliaca isolata, laddove si raccomandano l'ecoDoppler, la flebografia, o la RM senza mdc. La scelta di trascurare in qualche modo la rapida identificazione di una TVP distale in una donna gravida potrebbe esporre sia la paziente che il medico a conseguenze spiacevoli, in caso di precoce complicità embolica. Infine, nei pazienti con sospetta TVP agli arti superiori, viene suggerita la valutazione iniziale mediante ecoDoppler o ecocolorDoppler, eventualmente seguito da dosaggio di D-dimero ecografia seriata, TAC, RM, flebografia in caso di esame negativo ma sospetto persistente.

In conclusione il capitolo sulla diagnosi della TVP delle linee guida ACCP rappresentano certamente un riferimento per praticare la diagnosi di TVP in un contesto di medicina basata sulle evidenze. Certamente gli "statements" piuttosto aperti a varie alternative non ne rende propriamente semplice l'uso pratico e non bisogna dimenticare che sono linee guida americane; dovrebbero pertanto avere un valore solo indicativo per l'Europa e per il nostro paese. Infine alcune specifiche raccomandazioni restano controverse e potrebbero essere eventualmente applicate solo dopo un attenta riflessione.

Bibliografia

1. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makdissi R, Guyatt GH; American College of Chest Physicians. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e351S-418S.

Superficial vein thrombosis and cancer

P. PRANDONI, E. CASIGLIA

From the Department of Cardiothoracic and Vascular Sciences (P.P.) and the Department of Medicine (E.C.), University of Padua, Italy

While it has been clearly demonstrated that venous thromboembolism (VTE) is associated with an increased risk of subsequent overt cancer¹ in comparison to control populations, it is unknown whether or not this association also applies to patients presenting with isolated (i.e. without concomitant involvement of the deep vein system) superficial vein thrombosis (SVT) in the legs. On the basis of anecdotal reports², findings from case-series^{3,4} and a population-based study conducted in Denmark⁵, SVT is generally perceived as a marker of occult malignancy. However, most such studies failed to properly rule out the simultaneous involvement of the deep vein system, which is expected to occur in up to 30% of patients with SVT⁶. In addition, a recent enquiry conducted in the Netherlands in 250 patients with spontaneous SVT and in matched control individuals identified through a search in an electronic database from a few primary health care centers, failed to show an increase in the risk of cancer in patients with SVT⁷.

In the recently published Calisto study, approximately 3000 patients with isolated SVT were randomized to receive either fondaparinux or placebo for 45 days⁸. The study showed a remarkable advantage of fondaparinux over placebo for prevention of VTE events during this period. In 737 consecutive patients recruited in 32 centers that agreed to participate in this sub-study a retrospective enquiry was conducted to assess the rate of cancer occurring after randomization. The event rate was compared with that occurring in 1438 controls having comparable characteristics recruited from the general population of northern Italy^{9,10}. Both cases and controls were followed-up for an average period of more than two years.

Out of the 911 patients recruited from the Calisto study in the 32 participating centers, 63 (6.9%) could not be retrieved or did not agree to participate in this enquiry. Of the remaining 848, 111 (13.1%) were excluded because of history of cancer or previous VTE. Thus, 737 were recruited for the current investigation, of whom 369 (50.1%) had been treated with fondaparinux. Mean age was 59.3±13.8 years, and 251 (34.1%) patients were males. They were followed-up for an average period of 26±8 months (range, 3 to 45). Of the 1438 control individuals, mean age was 59.9±16.7 years

Table 1. – Malignancies occurring during the follow-up of the study patients and controls.

	Patients (n=737)	Controls (n=1438)
Genito-urinary	8 (1.0)	16 (1.1)
Gastrointestinal and digestive	5 (0.7)	14 (0.9)
Skin*	5 (0.7)	4 (0.3)
Respiratory tract	3 (0.4)	8 (0.6)
Breast	3 (0.4)	7 (0.5)
Hematological malignancies	2 (0.3)	5 (0.3)
Brain	–	2 (0.1)
Total	26 (3.5)	56 (3.9)

* including basal cell carcinoma.
Numbers in parenthesis indicate percentages.

and 490 (34.1%) were males. They were followed-up for an average period of 26±8 months (range, 3 to 45).

During the follow-up period, symptomatic malignancies were diagnosed in 26 patients (of whom 14 had been treated with fondaparinux) and 56 controls, resulting in a cumulative incidence of 3.5% (95% CI, 2.9 to 4.8) and 3.9% (95% CI, 2.9 to 4.9), respectively. Table 1 reports the main types of cancer that developed in the two study populations. The HR for developing symptomatic malignancies was 0.86 (95% CI, 0.55 to 1.35).

Our results, obtained by investigating the development of subsequent overt malignancy in the long-term follow-up of a large cohort of consecutive patients with isolated SVT in the legs who had been enrolled in the Calisto study (8) show that the incidence of cancer following the development of SVT is unlikely to exceed that expected in the general population.

References

1. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol.* 2005;6:401-10.
2. van Weert HC, Pingen F. Recurrent thrombophlebitis as a warning sign for cancer: a case report. *Cases J.* 2009;2:153.
3. Barrellier MT. Superficial venous thromboses of the legs. *Phlebologie.* 1993;46:633-9.
4. Mouton WG, Kienle Y, Muggli B, Naef M, Wagner HE. Tumors associated with superficial thrombophlebitis. *Vasa.* 2009;38:167-70.
5. Sørensen HT, Sværke C, Farkas DK *et al.* Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:586-93.
6. Decousus H, Quéré I, Presles E *et al.* Superficial thrombophlebitis and venous thromboembolism: A large prospective epidemiological study. *Ann Intern Med.* 2010;152:218-24.
7. van Doormaal FF, Atalay S, Brouwer HJ, van der Velde EF, Buller HR, van Weert HC. Idiopathic superficial thrombophlebitis and the incidence of cancer in primary care patients. *Ann Fam Med.* 2010;8:47-50.
8. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P *et al.* Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010;363:1222-32.
9. Casiglia E, Saugo M, Schiavon L *et al.* Reduction of cardiovascular risk and mortality. A population-based study. *Adv Ther.* 2006;23:905-20.
10. Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S *et al.* Effects of the C825T polymorphism of the GNB3 gene on body adiposity and blood pressure in fertile and menopausal women: a population-based study. *J Hypertens.* 2008;26:238-43.

EVLA nella MVC. Compliance, safety, QoL dal punto di vista del paziente e del medico di famiglia

G.B. AGUS¹, V. COLOSIMO¹, E. GRIMALDI¹, F. CARELLI²

Le patologie angiologiche e in particolar modo la malattia venosa cronica (MVC) si presentano frequentemente agli occhi del medico di famiglia (MMG). La flebologia si presta meglio di altre branche mediche ad una *governance* integrata tra specialisti e MMG, in una visione della medicina che, per unità e deontologia originarie, potremmo definire ippocratica. Il medico ippocratico è l'archetipo infatti, del medico tanto impegnato tecnicamente quanto umanamente coinvolto. Una indagine conoscitiva, a cui abbiamo collaborato, per la quale furono contattati 41.226 medici con un ritorno di risposte di 9.305 medici, con analisi statistica applicata ESOMAR, sui rapporti tra medici e flebologia, mostrò lo stato della situazione attuale in Italia¹. Ne derivava una prevalenza del MMG nella cura della MVC e in termini terapeutici un ampio ventaglio di opzioni con largo uso di farmaci flebotropi ed anticoagulanti, ed altri trattamenti conservativi quali l'elastocompressione, la riabilitazione vascolare con trattamento fisioterapico o termale; la scleroterapia. La terapia chirurgica non risultava ormai più univoca, ma distinta in stripping safenico, flebectomia ambulatoriale, CHIVA, e si assisteva all'iniziale diffusione delle tecniche ablative endovascolari Laser (EVLA) e con radiofrequenza (RFA).

Nel 2010 si è celebrato il cinquantenario della scoperta ufficiale del LASER (*Light Amplified by Stimulated Emission of Radiation*). Oggi la MVC con varici è interessata da questo progresso tecnologico^{2,3}.

I pazienti con MVC giungono dal MMG riferendo direttamente il problema legato alle varici oppure soffermandosi inizialmente su altri problemi/patologie e accennando nel corso della visita alle varici. È evidente l'importanza di un dialogo con il proprio paziente, e di buon rapporto di fiducia anche per proporre le plurime soluzioni terapeutiche attuali. Le abilità comunicative e la conoscenza del proprio assistito fanno del MMG il principale protagonista nel proporre o aiutare le scelte, in questo caso il Laser per le varici. Abbiamo voluto verificare quanto i pazienti sanno su questa soluzione terapeutica innovativa di grande rilevanza quale il Laser, a partire da quanto i pazienti sanno dell'uso dell'EVLA. Lo scopo, oltre che informativo mira a incentivare un corretto *counselling* e sfatare "falsi timori o miti" che si sono venuti a creare riguardo a questa tecnica.

¹Chirurgia Vascolare e Angiologia,
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità,
Università degli Studi di Milano, Milano
²Docente Corso di Medicina di Famiglia,
Università degli Studi di Milano, Milano

Materiali e metodi

Da novembre 2011 a giugno 2012 abbiamo somministrato 223 questionari a pazienti maggiorenni, di entrambi i sessi, diverse nazionalità e livello di istruzione, in alcuni studi di MMG della Regione Lombardia. La popolazione studiata risulta composta dal 63% donne e 37% uomini. Suddivisa in 6 fasce d'età: 18-29 anni (10%); 30-39 anni (13%); 40-49 anni (10%); 50-59 anni (22%); 60-69 anni (27%); > 70 anni (18%). Riguardo il livello di istruzione il campione è risultato composto da: 14% licenza elementare; 25% licenza media inferiore; 38% diploma; 23% laureati.

Esso si compone principalmente di due parti (Tab. 1): a) la prima compilativa dei dati, così da raggrupparli nell'analisi in varie popolazioni; b) la seconda composta di 8 domande chiuse, quale strumento classico della valutazione dell'apprendimento e della conoscenza del valutato, di semplice e veloce compilazione, consentendoci di proporlo ai pazienti o subito dopo la visita o mentre la attendevano, onde rilevare il grado di possesso di informazioni, con sforzo mnemonico minore riguardo a un questionario a risposta aperta perché la risposta giusta è già fornita e basta per il valutato discernere tra le altre.

Gli 8 quesiti erano composti: 4 con una risposta affermativa o negativa, 2 con scelta di una sola risposta in cui sono presentate varie opzioni, 2 con discrezione del paziente alla scelta di più risposte o di una sola di esse. Di questi 8 quesiti così strutturati, le prime 5 domande prevedono la conoscenza del Laser e del suo uso in medicina e in patologia angiologica. Le ultime 3 domande sono invece di sondaggio su dove il paziente attinge le informazioni (in questo caso sul Laser) e se le notizie che apprese risultano o meno adeguate. Il questionario presenta dei limiti, soprattutto non permettendo di verificare idee/pensieri autonomi dei pazienti; il rispondente, infatti, può voler dare una risposta non compresa tra quelle

Tabella 1. – Questionario laser e medicina di famiglia (Età... Sesso... Origine... Livello di istruzione).

1. *Conosce il significato della parola LASER? Acronimo per L (light) A (amplificata) by S (stimulated) E (emission) of R (radiation)*
 Sì No
2. *In che campo medico pensa sia più usato il LASER ? (una sola risposta)*
 oculistica ORL ginecologia angiologia e chirurgia vascolare chirurgia generale altri
3. *Perché il LASER sarebbe da preferire ad altre tecniche ? (una sola risposta)*
 efficacia mini-invasività assenza di dolore cost ridotti
4. *In patologia vascolare il LASER è usato per:*
 vene varicose teleangectasie (capillari) problemi estetici
5. *Crede che ci siano controindicazioni ad effettuare il LASER ?*
 Sì No
6. *È a conoscenza di parenti o amici curati con il LASER ?*
 Sì No
7. *Crede che la diffusione di notizie riguardo al LASER sia adeguato?*
 Sì No
8. *A chi chiederebbe informazioni riguardo la cura di patologie con LASER?*
 specialisti medico di famiglia operatori sanitari internet altro

proposte. Inoltre non si esclude l'eventualità che il paziente risponda a caso, portando a risultati non veritieri.

Risultati

Il significato della parola Laser (suggerito come acronimo in lingua inglese), vedeva la domanda che poteva essere intesa dai pazienti sotto due differenti punti di vista, sia la conoscenza della parola in senso stretto sia la banale conoscenza dello strumentazione. Si sono riscontrati 170 sì e 53 no, che, per sesso, età e livello di istruzione, rispettivamente vedevano una maggior informazione nelle donne, nella decade 60-69 anni, nell'istruzione superiore/laurea. Su quale specializzazione usasse maggiormente il Laser, basandosi sulla propria esperienza personale, sulle proprie conoscenze, o sulle esperienze di parenti/amici si evince come ci sia una netta preferenza per il campo oculistico, senza disparità per fasce d'età, ma più differenziata nel sesso femminile: oculistica (79%), chirurgia generale (9%), angiologia/flebologia (9%). Rispetto alla preferenza su altre tecniche è la mini-invasività che domina le risposte con le conseguenze positive che comporta (ripresa rapida delle attività quotidiane e in generale miglior QoL, operazioni di *day-surgery*, ecc.), ma è opportuno sottolineare che anche l'efficacia e l'assenza di dolore caratterizzano la scelta in favore del Laser, pur in maniera minore rispetto alla caratteristica preponderante di mini-invasività. Non risulta ben compresa l'importanza della *safety* del Laser; 8) il ruolo del MMG è riconosciuto essere importante.

Conclusioni

Si noti la preponderanza della scelta di mini-invasività senza

differenza rispetto al sesso: sia l'89% delle donne che il 73% degli uomini, la sceglie come caratteristica che farebbe preferire il Laser rispetto ad altre tecniche: migliore risultato estetico (senza cicatrici deturpanti), ricovero più breve con ripresa veloce delle attività quotidiane, dati per lo più conosciuti alla popolazione. Spetterà allo specialista spiegare al paziente il trattamento migliore per lui e indirizzarlo verso la soluzione terapeutica più opportuna, essendo gli interventi con EVLA non sempre indicati o praticabili, richiedendo la patologia altre tecniche o strategie. Le donne si sono concentrate maggiormente sulla mini-invasività e solo in piccola parte sull'efficacia (10%) e l'assenza di dolore (7%); gli uomini invece si sono distribuiti anche sulle altre risposte e in maniera superiore sull'efficacia e sull'assenza di dolore (rispettivamente 15 e 12%). Utile sarebbe approfondire l'uso corretto di Internet e di altri *media* (riviste, TV, ecc) nel reperire informazioni mediche⁴. Ovviamente il tutto va fatto con una "guida" che aiuti i pazienti ad orientarsi nel *web* e nelle fonti di comunicazione non interpersonali. Reperire informazioni da fonti non attendibili crea danno non solo alla popolazione, ma va a incidere soprattutto sul singolo. Occorre quindi un filtro, una figura sanitaria che insegni l'uso adeguato del *web* e crei spazi dove sia possibile per i pazienti accedere facilmente e in maniera sicura a informazioni mediche e la figura sanitaria più adatta a assumersi questi oneri dovrebbe essere il MMG.

Da notare infine, lo scarso interesse che hanno ottenuto i costi: il paziente ha una preferenza per un intervento che comporti una maggiore efficacia, un minore dolore e un minimo disagio, piuttosto che un intervento con costi ridotti (ma un intervento di EVLA sicuramente riduce i costi riguardo alla degenza ospedaliera e alle complicanze che si possono verificare con un intervento tradizionale, con ulteriori cure). Il MMG si colloca in questo ambito come l'informatore-tutore ideale per il paziente. Essendoci un rapporto continuativo e di fiducia con il proprio assistito, ed essendo a conoscenza di problemi lavorativi, economici e quotidiani degli stessi, può senza dubbio scegliere la soluzione ideale per il paziente, non tralasciando le sue preferenze. In conclusione, senza dubbio la caratteristica del Laser sulla mini-invasività non è sfuggita alla popolazione, che dà una maggiore importanza a questa rispetto alle altre opzioni.

Bibliografia

1. Indagine nazionale sui Flebologi. DoctorNews33 EDRA Medical information & communication, Milano 2005.
2. Agus GB, Mancini S, Magi G for the IEWG The first 1000 cases of Italian Endovenous-laser Working Group (IEWG). Rationale, and long-term outcomes for the 1999-2003 period. *Int Angiol* 2006;25:209-15.
3. Głowiczki P, Comerota AJ, Dalsing MC *et al.* The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011; 53:2S-48S.
4. Greysen R, Swanson WS, Rosoff P Physician Misconduct Showing Up on the Internet: Survey. New poll of medical boards reports online professional violations by doctors. *JAMA* 2012;307:1141-2.

La denervazione renale

G. GRASSI, M. VOLPE, L. MAGNI

Introduzione

Il rene esercita un ruolo centrale nella regolazione della funzione cardiovascolare e dell'omeostasi pressoria. Due principali funzioni del rene sono coinvolte nel controllo cardiovascolare: 1) la produzione e il rilascio di renina con conseguente produzione di angiotensina II, un potente agente vasocostrittore, e 2) l'escrezione urinaria di sodio che va a influenzare il bilancio dei fluidi. Entrambi questi effetti sono sotto l'influenza di fattori nervosi adrenergici che esercitano un ruolo chiave nel controllo del rilascio di renina e del bilancio salino attraverso meccanismi sia diretti che indiretti (1-2). L'innervazione simpatica del parenchima renale comprende fibre sia efferenti che afferenti, entrambe di rilevanza cruciale per l'omeostasi pressoria¹⁻². Le fibre simpatiche efferenti dirette al rene regolano la resistenza vascolare renale, il flusso ematico renale e il rilascio di renina dalle cellule juxtaglomerulari, mentre le fibre simpatiche efferenti dirette al sistema nervoso centrale sono implicate nell'attivazione dei principali centri nervosi ipotalamici e bulbari, che sono a loro volta stimolati anche da segnali eccitatori condotti attraverso il seno carotideo e le fibre nervose aortiche. Oltre alle fibre nervose renali afferenti ed efferenti, un contributo al controllo nervoso della funzione renale è fornito anche dai cosiddetti riflessi reno-renali¹. L'innervazione renale e le sue interazioni con altri sistemi neuroumorali svolgono un ruolo importante nella fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa e nello sviluppo e progressione del danno d'organo.

Aspetti metodologici

Tre sono i background fisiopatologici e metodologici che interessano le procedure di denervazione renale e ce meritano di essere ricordati in questa sede. Il primo riguarda l'evidenza che tutte le forme di ipertensione essenziale (sisto-diastolica, sistolica isolata, mascherata, da camice bianco, giovanile, dell'adulto e dell'anziano) sono caratterizzate da una consistente iperattivazione simpatica³. Quest'ultimo aspetto ha importanti implicazioni, poiché nell'ipertensione il tono adrenergico risulta aumentato a livello di diversi distretti (compreso quello renale). Ciò rende la procedura di denervazione dei nervi renali efferenti un procedimento razionale per interrompere il circolo vizioso esistente tra sistema ner-

Clinica Medica, Università Milano Bicocca, Milano

voso simpatico, asse renina-angiotensina e incremento dei valori pressori. Secondo dati recenti raccolti dal nostro gruppo con l'impiego della registrazione diretta dell'attività nervosa simpatica efferente al distretto vascolare muscolare, l'iperattivazione simpatica risulta di entità particolarmente sostenuta nel paziente con ipertensione resistente alla terapia, dato quest'ultimo che rappresenta un ulteriore background fisiopatologico all'impiego della tecnica stessa.

Il secondo aspetto metodologico riguarda invece l'evidenza che la procedura di denervazione renale è in grado di abalare sia le efferenze nervose a partenza dal sistema nervoso centrale che giungono al rene sia le afferenze nervose che dal rene vanno al sistema nervoso centrale. A tutt'oggi non è possibile definire quale delle due componenti sia maggiormente coinvolta nella riduzione dei valori pressori indotta dalla procedura. È verosimile, tuttavia, che entrambe le componenti nervose appena menzionate siano importanti.

Resta infine da segnalare che la procedura allo stato attuale richiede l'esecuzione preliminare di una angiografia renale per escludere arterie di dimensioni troppo piccole, con stenosi emodinamicamente significative o la presenza di arterie polari. A tale procedura fa seguito la sostituzione del catetere con quello connesso alla procedura, che utilizza stimoli in radiofrequenza dell'ordine di

La Denervazione Renale: Le Evidenze Cliniche

Studi sperimentali in fase preclinica⁴ condotti in diversi modelli animali hanno mostrato che la procedura è sicura ed è effettivamente in grado di ridurre i valori pressori, interferendo pertanto favorevolmente nel controllo dell'omeostasi cardiovascolare⁵. Uno studio pilota condotto in un gruppo di pazienti con ipertensione resistente ha evidenziato che l'ablazione bilaterale delle fibre nervose afferenti mediante un trattamento basato sull'impiego di un catetere a radiofrequenza, determinava una progressiva e significativa riduzione dei valori pressori sistolici e diastolici durante il periodo di 24 mesi di follow-up (Symplicity HTN-1)⁶⁻⁷.

I dati sono stati confermati recentemente anche in uno studio randomizzato pubblicato su *The Lancet* (Symplcity HTN-2)⁸, con l'evidenza che 6 mesi dopo la procedura i valori pressori rimanevano ben controllati. La riduzione pressoria si accompagna a una significativa riduzione (42%) dello spillover sistemico della noradrenalina, indicando il verificarsi di una simpatoinibizione generalizzata e sostenuta⁵. Oltre a questi risultati si osservano anche effetti positivi secondari quali un miglioramento della perfusione renale, la marcata riduzione dei livelli circolanti di renina e di insulino-resistenza⁹⁻¹⁰. Tali risultati hanno suggerito quindi la possibilità di utilizzare tale metodica anche per il trattamento di altre condizioni fisiopatologiche quali lo scompenso cardiaco, l'insufficienza renale, l'obesità severa, la sindrome delle apnee ostruttive e in tal senso sono iniziati o inizieranno a breve trial clinici randomizzati. Diversi sono gli interrogativi ancora insoluti relativi agli effetti della procedura. Un quesito irrisolto riguarda la possibilità che nel lungo termine possa verificarsi una reinnervazione renale, con effetti ancora sconosciuti sull'efficacia antipertensiva della procedura. Resta anche da definire l'impatto della denervazione renale sui valori pressori diversi da quelli clinici, vale a dire la pressione arteriosa ambulatoria e domiciliare, e cioè su parametri che non risentono della cosiddetta "reazione d'allarme" alla misurazione pressoria e che quindi sono da considerarsi. Un trial clinico di ampie dimensioni da poco iniziato negli Stati Uniti ed in Giappone¹¹ fornirà le risposte a questi importanti quesiti. Infine, rimane da valutare se e in che misura gli effetti antipertensivi della procedura rilevati a 6, 12 e 24 mesi dopo l'intervento di denervazione renale rimangano costanti nel corso degli anni o se invece tendano a ritornare verso i valori pretrattamento. I dati relativi al follow-up del Simplicity HTN-1 a 36 mesi, presentati nell'ambito di diversi Congressi Internazionali, confermano gli effetti favorevoli dell'intervento terapeutico. Informazioni preziose relativamente a questi differenti aspetti verranno anche ottenuti grazie ai dati raccolti nei Registri italiano e internazionale dei pazienti con ipertensione resistente sottoposti a procedura di denervazione renale¹². Resta infine da segnalare che la procedura consente nel paziente iperteso resistente di 1) esercitare effetti favorevoli sulle alterazioni strutturali e funzionali cardiache e vascolari¹³, 2) ridurre la pressione aortica o centrale¹³ e 3) favorire un più prolungato mantenimento del ritmo sinusale in pazienti affetti da fibrillazione atriale¹³.

Considerazioni conclusive

Seppure promettenti i dati sinora acquisiti necessitano in un

prossimo futuro di conferme cliniche. Ciò vale in particolare per gli effetti dell'intervento sulla pressione ambulatoria delle 24 ore¹³. Altri studi saranno necessari per valutare l'efficacia clinica di altri interventi terapeutici di denervazione renale basati su metodiche di stimolazione in radiofrequenza a rotazione o ad ultrasuoni, considerando che sinora sono circa cinquanta i nuovi prototipi del catetere per denervazione renale originario che abbreve saranno disponibili.

Bibliografia

1. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev* 1991;71:659-82.
2. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:75-197.
3. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens* 2010;23:1052-60.
4. Rippy MK, Zarins D, Barman NC *et al*. Catheter-based renal sympathetic denervation: chronic preclinical evidence for renal artery safety. *Clin Res Cardiol* 2011;100:1095-101.
5. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H *et al*. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* 2009;54:1195-201.
6. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R *et al*. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009;373:1275-81.
7. Symplcity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-7.
8. Symplcity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA *et al*. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplcity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.
9. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H *et al*. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:932-4.
10. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I *et al*. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011;123:1940-6.
11. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA *et al*. Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: Rationale and Design of the SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Clin Cardiol*. 2012;35:528-35.
12. Brambilla G, Bartorelli A, Alimento M *et al*. The Italian Registry of renal denervation: objectives, clinical characteristics and preliminary results. *High Blood Press cardiovasc Prev* 2012;19:185.
13. Schmieder RE, Redon J, Grassi G *et al*. ESH Position Paper: Renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30:837-41.

Ipertensione nefrovascolare: stenosi renale

M. AMITRANO¹, A.M. ROMANO²

Inquadramento clinico

L'insufficienza renale cronica (IRC) rimane oggi una condizione morbosa ad elevata mortalità e morbilità. Infatti dati epidemiologici relativi all'incidenza ed alla prevalenza della IRC negli Stati Uniti stimano 30 milioni di pazienti con insufficienza renale di cui oltre 600.000 allo stadio terminale¹ motivo di questo aumento di incidenza e di prevalenza è essenzialmente legato alla sottostima della patologia e quindi alla subdola progressione silenziosa della stessa².

La stenosi su base arteriosclerotica dell'arteria renale o la nefroangiosclerosi sono le cause più comuni della nefropatia su base ischemica. Una stenosi su base aterosclerotica dell'arteria renale deve essere sospettata nei pazienti con improvvisa insufficienza renale o con ipertensione refrattaria o con soffio renale. Negli Stati Uniti si stima che una stenosi dell'arteria renale è presente in 1-5% di pazienti con ipertensione e la causa più comune è rappresentata dall'aterosclerosi. Una stenosi su base aterosclerotica dell'arteria renale è in relazione non solo ad un'ipertensione arteriosa mal controllata, ma anche ad una disfunzione renale³.

I tradizionali fattori di rischio per aterosclerosi quali il fumo, l'ipertensione, il diabete le dislipidemie la cardiopatia ischemica o altre localizzazioni della malattia aterosclerotica in altri distretti, devono essere presi in considerazione di fronte a tale patologia. Diversi studi hanno dimostrato che pazienti con stenosi su base aterosclerotica dell'arteria renale hanno un rischio più elevato per eventi cardiovascolari, quali infarto del miocardio scompenso cardiaco, morte improvvisa cardiaca, stroke.

L'aterosclerosi è la causa sicuramente più comune, di stenosi dell'arteria renale, la localizzazione può essere mono o bilaterale, generalmente associata a malattia aterosclerotica diffusa, e la lesione interessa generalmente il suo segmento prossimale all'origine dell'aorta. Tale patologia prevale nei pazienti di età maggiore di 50 e si associa spesso ad interessamento del tratto aorto-iliaco e Femoro-distale.

Pertanto una nefropatia ischemica è da ricercare in tutti i pazienti in cui l'insufficienza renale sia insorta ad un'età >55-60 anni e per la quale siano state escluse altre eziologie (glomerulonefriti, patologie a genesi immunologica, tubulo-interstiziali e/o ostruttive ed eredo-familiari).

¹U.O. *Angiologia Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, AORN Moscati Avellino*

²U.O.C. *Pneumologia Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, AORN Moscati Avellino*

Il sospetto clinico di malattia nefrovascolare deve essere posto nelle seguenti condizioni:

- soffio (sisto/ diastolico) all'epigastrio o al fianco;
- ipertensione arteriosa severa (diastolica >115 mmHg);
- ipotrofia renale monolaterale (>1,5 cm);
- ipertensione severa insorta in età infantile o in giovane adulto (<30 anni);
- ipertensione severa con comparsa improvvisa in età >50-55 anni;
- rapido peggioramento dell'ipertensione arteriosa a qualsiasi età o rapida insorgenza di edema polmonare ("flash");
- soggetto anziano, iperteso con ripetuti episodi di edema polmonare;
- ipertensione associata ad insufficienza renale;
- improvviso peggioramento della funzione renale in paziente iperteso;
- ipertensione arteriosa resistente a trattamento con almeno tre farmaci;
- ipertensione arteriosa in paziente con malattia vascolare pluridistrettuale;
- ipertensione o insufficienza renale in paziente diabetico senza proteinuria;
- ipopotassiemia;
- trauma lombare;
- storia di radioterapia addominale;
- innalzamento di più del 20% della creatininemia o risposta pressoria "troppo buona" dopo introduzione di un ace-nibitore o di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II.

Diagnosi

Il gold standard per la diagnosi stenosi renale rimane sicuramente l'angiografia anche se diverse diagnostiche meno invasive vengono oggi proposte per lo screening della stenosi dell'arteria renale. In particolare:

Tabella I. – livelli di sensibilità e specificità delle tecniche maggiormente utilizzate.

	Sensibilità	Specificità
Eco-color-Doppler:	85%	92%
Angio-TAC	64-99%	92-98%
MRA	62-100%	84-96%
Scintigrafia con ace-i	90%*	90%*

*Per lesioni di alto grado.

- scintigrafia renale;
- ecografia eco-color-Doppler;
- tac spirale multistrato;
- risonanza magnetica nucleare.

Queste diagnostiche ed in particolare le ultime tre, se vediamo le linee Guida dell'ACC/AHA vengono considerate sullo stesso livello di evidenza (B).

Questa considerazione nasce dal fatto che ciascuna di queste diagnostiche ha le proprie indicazioni ed i propri limiti e sono comunque operatore-dipendente. Infatti una recente metanalisi (5) conclude che il test diagnostico di scelta deve essere basato sulle problematiche del paziente e sulle competenze del centro di riferimento. Il miglior test diagnostico deve essere considerato quello dove c'è la miglior esperienza dell' esperto il quale ha potuto validare la propria diagnostica con quella gold standard di riferimento. Queste tecniche maggiormente utilizzate presentano diversi livelli di sensibilità e specificità⁵ (Tab. I).

Naturalmente ciascuna di queste diagnostiche presenta vantaggi e svantaggi correlati alla metodica, ma il punto fondamentale rappresenta la competenza dei centri che affrontano tale problematica e quindi la preparazione degli operatori in merito⁴.

Pertanto di fronte ad una improvvisa insufficienza renale o ad una ipertensione arteriosa refrattaria bisognerebbe ipotizzare un percorso diagnostico che partendo dalla clinica e dall' inquadramento del paziente e dei suoi fattori di rischio, continui con una valutazione attraverso le metodiche non invasive descritte . Se queste risultano negative si prosegue con un follow-up clinico ; al contrario in caso di positività per stenosi renale e con indice di Resistenza < di 0,80, si prende in considerazione la rivascolarizzazione e quindi l'angiografia , che in tal caso è diagnostico-interventista. La angiografia diagnostica riveste oggi un ruolo molto limitato e si applicherà soltanto in caso di fallimento di tutte le metodiche non invasive.

Un altro parametro molto importante e calcolabile con l'Eco-ColorDoppler è sicuramente l'Indice di Resistenza, che è indicativo del danno microcircolatorio intraparenchimale e quindi è segno di nefrangiosclerosi su base aterosclerotica. Tale indice si ottiene attraverso la determinazione del rapporto : $IR = (Vs - Vd) / Vs$, (v.n. = 0,55-0,75). Un incremento => 0.80 apprezzabile all'ostio e che si mantiene o incrementa nel segmento intermedio, ilare e parenchimale , è segno di nefrangiosclerosi. Rappresenta inoltre un indice di predittività in quanto il suo incremento nei segmenti a valle

di una stenosi severa dell'AR oltre che a livello ilare ed intraparenchimale , può rappresentare una limitazione al trattamento di angioplastica e stenting per correzione della stenosi stessa⁶.

I dati dello studio ASTRAL⁷ nel quale venivano messi a confronto pazienti trattati con rivascolarizzazione (angioplastica e/o stenting) e terapia medica rispetto alla sola terapia medica, con outcome primario rappresentato dal miglioramento della funzionalità renale ed outcome secondari dalla diminuzione dei valori della PA, e dalla riduzione degli eventi cardiovascolari renali e/o sistemici , hanno dimostrato che non esiste un chiaro beneficio nella rivascolarizzazione della stenosi renale su base aterosclerotica, rispetto al controllo con la terapia medica a regime. Lo scopo dei vari trials randomizzati controllati quali:

- ASTRAL;
- NITER⁹;
- STAR¹⁰;
- CORAL⁸.

Hanno cercato pertanto di identificare il paziente che giova di un trattamento interventistico, selezionando meglio i pazienti studiando meglio il rapporto tra malattia dell'aorta addominale e stenosi dell'arteria renale. Semplicisticamente ne viene fuori un identikit del paziente da trattare e quello da non trattare:

- *Da trattare*
Relativamente giovani.
Insufficienza renale non particolarmente grave.
Arteria renale (molto) stenotica/in aorta addominale non compromessa.
- *Da non trattare*
Molto anziani.
Insufficienza renale molto severa.
Arteria renale (poco) stenotica/in aorta addominale molto compromessa.

Conclusioni

Da questa breve trattazione si evince che oggi possediamo numerose alternative diagnostiche per porre correttamente diagnosi di stenosi dell'arteria renale. La corretta utilizzazione di esse e la giusta interpretazione rappresentano l'arma vincente per un appropriato approccio terapeutico.

Bibliografia

1. J. Coresh, B.C. Astor and T. Greene *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
2. J. Coresh, E. Selvin and L.A. Stevens *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States, *JAMA* 2007;36:2038-47.
3. K.J. Hansen, M.S. Edwards and T.E. Craven *et al.* Prevalence of renovascular disease in the elderly: A population-based study, *J Vasc Surg* 2002;36:443-51
4. R. de Silva, H. Loh and A.S. Rigby *et al.* Epidemiology, associated factors, and prognostic outcomes of renal artery stenosis in chronic heart failure assessed by magnetic resonance angiography, *Am J Cardiol* 2007;100:273-9.
5. Jessica Kendrick, Michel Choncho Renal Artery Stenosis and Chronic Ischemic Nephropathy: Epidemiology and Diagnosis *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008;15:355-62.
6. MMeola, I. Petrucci Color Doppler sonography in the study of

- chronic ischemic nephropathy *Journal of Ultrasound*, 2008;11:55-7.
7. Revascularization versus Medical Therapy for Renal-Artery Stenosis The ASTRAL Investigators* *n engl j med* 361;20 nejm.org november 12, 2009.
 8. Stent revascularization for the prevention of cardiovascular and renal events among patients with renal artery stenosis and systolic hypertension: rationale and design of the CORAL trial. Cooper CJ, Murphy TP, Matsumoto A, Steffes M, Cohen DJ, Jaff M, Kuntz R, Jamerson K, Reid D, Rosenfield K, Rundback J, D'Agostino R, Henrich W, Dworkin L. *Am Heart J*. 2006; 152:59-66.
 9. Scarpioni R, Michieletti E, Cristinelli L, Ugolotti U, Scolari F, Venturelli C, Cancarini G, Pecchini P, Malberti F, Maroldi R, Rozzi G, Olivetti L. Atherosclerotic renovascular disease: medical therapy versus medical therapy plus renal artery stenting in preventing renal failure progression: the rationale and study design of a prospective, multicenter and randomized trial (NITER). *J Nephrol*. 2005;18:423-8.
 10. The benefit of STent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery. The STAR-study: rationale and study design. STAR Study Group. *J Nephrol*. 2003;16:807-12.

Ipertensione nefrovascolare: terapia medica

A. PINTO

Nell'ambito delle ipertensioni secondarie, ovvero di quelle condizioni in cui la ipertensione arteriosa sistemica è secondaria ad una condizione patologica (vascolare, endocrina, etc.) ben precisa la cui correzione (in genere chirurgica) comporta la normalizzazione dei valori tensivi, la ipertensione nefro-vascolare rappresenta la causa più frequente, causando dall'1 al 5% di tutti i casi ma raggiungendo valori di incidenza e prevalenza più elevate in popolazioni selezionate¹.

La ipertensione arteriosa nefro-vascolare, che si presenta come una ipertensione di tipo sisto-diastolico, è la conseguenza della presenza di una o più stenosi dell'arteria renale la cui etiologia può essere differente. Nel giovane è di più frequente riscontro una fibrodisplasia (angiograficamente evidenziabile con il tipico aspetto a corona di rosario del vaso), mentre nel paziente anziano la etiologia più frequente è legata alla presenza di una o più placche aterosclerotiche nell'ambito di una patologia aterosclerotica polidistrettuale. Etiologie più rare, non legate all'età, sono la compressione ab-estrinseco per esempio da eteroplasie, lesioni del vaso conseguenti a traumi, arteriti, aneurismi, dissezioni, ecc.².

La terapia chirurgica può rappresentare la prima opzione terapeutica in pazienti selezionati:

- Ipertensione resistente.
- Pazienti con rapido declino delle funzioni renali.
- Pazienti con intolleranza ad ACE-I o sartani e con ipertensione severa.
- Concomitanza di eventi vascolari e/o edema polmonare acuto.

In tutti gli altri pazienti clinicamente stabili, considerando che le etiologie più frequenti sono la fibrodisplasia e la malattia aterosclerotica gli obiettivi della terapia medica nel paziente con ipertensione nefro-vascolare possono e devono essere suddivisi in due capisaldi³.

Il primo, indipendente dall'etiologia della stenosi, tende alla correzione del quadro ipertensivo, alla preservazione della funzione del rene coinvolto ed alla riduzione del rischio cardiovascolare del soggetto e può essere schematizzato in tre punti:

- a) Ridurre la pressione arteriosa.
- b) Conservare la funzione renale.

Cattedra di Fisiopatologia Clinica, U.O.C. Medicina Vascolare, Di.Bi.M.I.S., Università degli Studi di Palermo, Palermo

- c) Prevenire la comparsa di eventi vascolari extra-renali (ictus cerebri, ischemia miocardica, arteriopatia obliterante periferica, scompenso cardiaco).

Nei pazienti anziani con stenosi dell'arteria renale su base aterosclerotica, al primo caposaldo terapeutico se ne aggiunge un secondo, derivante dalla necessità di correggere i fattori di rischio cardiovascolare responsabili della progressione della malattia aterosclerotica⁴.

- a) terapia ipolipemizzante e stabilizzante di placca
- b) cessazione del fumo di sigaretta
- c) dieta ipocalorica nei pazienti obesi
- d) correzione della iperglicemia nei diabetici

Il cardine del management terapeutico del paziente con ipertensione nefro-vascolare è comunque il controllo dei valori tensivi. Teoricamente tutte le classi di farmaci possono essere utilizzate per la riduzione dei valori tensivi, sebbene dovrebbero essere preferite quelle classi di antipertensivi in grado di interferire con il meccanismo fisiopatologico che è principalmente responsabile dell'incremento dei valori tensivi in questi pazienti, ovvero l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone dovuta all'ipoperfusione del rene⁵.

Sfortunatamente, l'utilizzo di ACE inibitori o di altri farmaci che interferiscono con il RAAS in questi pazienti è però gravato da un significativo rischio di rapido deterioramento della funzione renale, specie nei pazienti mononefroi o nei soggetti con stenosi bilaterale dell'arteria renale, sebbene il danno da ipoperfusione sia reversibile con la sospensione del farmaco. In tutti gli altri pazienti la terapia con ACE-i o ARBs può essere eseguita monitorizzando strettamente i valori della creatinina. Un incremento oltre il 35% rispetto alla creatininemia basale e/o una marcata iperkaliemia deve comportare la sospensione del farmaco, che altrimenti può essere proseguito. Esistono quindi dei margini più ampi rispetto a quelli di solito ritenuti ottimali per l'utilizzo di

questi farmaci nei pazienti con ipertensione nefro-vascolare⁶. Il controllo tensivo con le altre classi di farmaci antipertensivi è meno efficace e spesso si deve ricorrere alla polifarmacoterapia.

In conclusione, l'ipertensione nefro-vascolare, e la stenosi dell'arteria renale che ne è il substrato etiologico, è una condizione che solo in una ridotta percentuale di casi vede l'opzione chirurgica come prevalente e che lascia molto spazio alla terapia medica, che specie nel paziente anziano deve essere non solo mirata al controllo pressorio ma anche al controllo dei fattori di rischio cardio- e cerebro-vascolare associati ed alla prevenzione degli eventi.

Bibliografia

1. Piecha G, Wiecek A, Januszewicz A. Epidemiology and optimal management in patients with renal artery stenosis. *J Nephrol.* 2012 Sep 18:0. doi: 10.5301/jn.5000206.
2. Yerram P, Karuparthi PR, Chaudhary K. Pathogenesis and management of renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Minerva Urol Nefrol.* 2012;64:63-72.
3. Plouin PF. Stable patients with atherosclerotic renal artery stenosis should be treated first with medical management. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:851-7.
4. Adamczak M, Wilcek A. The management of atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34:277-83. Epub 2011 Jun 21
5. Ziakka S, Ursu M, Poulikakos D, Papadopoulos C, Karakasis F, Kaperonis N, Papagalanis N. Predictive factors and therapeutic approach of renovascular disease: four years' follow-up. *Ren Fail.* 2008;30:965-70.
6. Spence JD. Treatment options for renovascular hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3:411-6.

Terapia medica della sindrome post-trombotica

R. QUINTAVALLA, A. ROCCI

La Sindrome post-trombotica (SPT) è la più comune complicanza cronica della trombosi venosa profonda (TVP). Mentre la terapia della fase acuta della TVP è ben stabilita, vi sono evidenze limitate e basate su lavori scientificamente "deboli" riguardanti l'efficacia della terapia medica della SPT.

La SPT si verifica nel 30% circa dei pazienti dopo una TVP acuta e nei due terzi dei pazienti nei quali si è verificata una TVP iliaco-femorale. Inoltre, il 5-10% dei pazienti con una TVP acuta sviluppano manifestazioni severe della SPT con un impatto importante sulla qualità di vita ed un conseguente incremento dei costi sanitari. I pazienti affetti da SPT possono presentare dolore, pesantezza, gonfiore, crampi, prurito e formicolio all'arto interessato; i sintomi possono essere persistenti o intermittenti, tipicamente sono aggravati dalla stazione eretta e dalla deambulazione, migliorano con il riposo, con l'elevazione dell'arto e con il clinostatismo. I segni che possono essere rilevati durante l'esame obiettivo dell'arto comprendono edema, telangiectasie perimalleolari o più estese, pigmentazione brunastra della cute ed eczema venoso; nel tempo possono svilupparsi vene varicose secondarie, un ispessimento del tessuto sottocutaneo della faccia mediale della gamba (lipodermatosclerosi) e/o ulcere venose. La diagnosi di SPT è clinica e numerosi score clinici sono stati proposti ed usati per la sua valutazione. La Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH) raccomanda la valutazione della SPT con la scala di Villalta, scala che include sintomi rilevati dal paziente (dolore, crampi, pesantezza, parestesie e prurito) e segni valutati dal medico (edema pretibiale, indurimento della cute, iperpigmentazione, eritema, ectasia venosa e dolore alla compressione del poplite) a livello dell'arto ipsilaterale alla TVP. Le linee guida della Society of Vascular Surgery and the American Venous Forum raccomandano l'uso della classificazione CEAP che valuta i segni clinici (C), l'eziologia (E), l'anatomia (A) e la fisiopatologia sottostante (P).

La terapia e la prevenzione della SPT sono basate sulla fisiopatologia che è alla base dello sviluppo della SPT. La patologia deriva dall'interazione dell'ipertensione venosa, dovuta ad una persistente ostruzione al flusso e/o incontinenza valvolare, con una alterata funzione a carico del microcircolo o del sistema linfatico. Nel tempo l'ipertensione venosa nel

*Medicina Interna ad Indirizzo Angiologico e Coagulativo,
Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma*

sistema venoso profondo conduce all'incontinenza valvolare delle vene perforanti situate a livello della porzione mediale della cavaglia. Questo permette una trasmissione diretta dell'alta pressione alle vene e ai capillari del sottocute determinando un incremento della permeabilità endoteliale. La fuoriuscita di grosse molecole nei tessuti interstiziali può spiegare il pattern tipico caratterizzato da edema, iperpigmentazione e sviluppo di ulcere. Alcuni autori ritengono che l'aumentata pressione venosa possa causare una riduzione della portata a livello capillare che determina l'intrappolamento di globuli bianchi a livello degli arti inferiori con successivo rilascio di radicali liberi ed enzimi proteolitici, a sua volta responsabile dello sviluppo delle ulcere venose. Recentemente è stato evidenziato, a livello delle biopsie dermiche dei pz con lipodermatosclerosi, una iperattività delle metallo-proteinasasi (MMPs) nel derma ed in sede perivascolare con una ridotta attività dello specifico inibitore.

La prevenzione è il fattore più importante per ridurre l'impatto complessivo della SPT sui pazienti e sulla società. La presenza di un'ostruzione trombotica residua sembra essere il fattore predittivo più importante dello sviluppo della SPT, e quindi la condotta della terapia iniziale della TVP (qualità della terapia anticoagulante orale o uso di strategie di rimozione del trombo) può influenzare il rischio di sviluppare SPT. Van Dongen e coll. avevano evidenziato, nel 2005, che i pazienti con TVP che avevano INR subterapeutici nei primi 3 mesi di terapia anticoagulante orale avevano un rischio maggiore di sviluppare una SPT; questi risultati sono stati di recente confermati dallo studio REVERSE. Alcuni studi relativi alla trombolisi sistemica e più recentemente sulle tecniche di trombolisi catetere guidata (CDT), sostengono l'ipotesi che una trombolisi precoce delle TVP acute (iliaco-femorali) riduca il successivo sviluppo della SPT, verosimilmente ripristinando rapidamente la pervietà venosa e preservando lo stato delle valvole venose. Tali studi si basano su una casistica limitata, lasciando quindi incertezze sull'efficacia della

trombolisi nel prevenire lo sviluppo della PTS così come sui rischi connessi con tali procedure. La sicurezza e l'efficacia di queste procedure è attualmente oggetto di valutazione in trials randomizzati controllati (RCT) nei quali la SPT è l'outcome principale. Di recente sono stati pubblicati i risultati del CAVenT study.

Non vi sono evidenze cliniche che dimostrino una correlazione negativa, per quanto riguarda gli anticoagulanti orali, tra periodo terapeutico più prolungato o range terapeutico più elevato e probabilità di sviluppare PTS.

Vi sono alcune evidenze cliniche che sostanze "venoattive" o "flebotoniche" come l'escina (un derivato dei semi dell'ippocastano) o i rutosidi e altri flavonoidi riducono i sintomi della SPT. Il razionale di queste terapie è il miglioramento del tono venoso e della permeabilità capillare, che modificano lo sviluppo dell'infiammazione e riducono l'edema. In un recente trial clinico gli autori hanno valutato l'efficacia delle calze elasto-compressive (ECS), dell'idrossietilrutoside e della loro associazione per il trattamento della SPT: il miglioramento delle manifestazioni cliniche della SPT è stato simile nei 3 gruppi. Un altro trial ha valutato le ECS versus l'estratto di ippocastano nei pazienti affetti da insufficienza venosa cronica mostrando che entrambe le terapie hanno effetti simili nel ridurre l'edema. Una successiva Cochrane review di 17 trials che ha confrontato l'estratto di semi di ippocastano con placebo, ECS o altri farmaci, ha concluso che l'estratto di ippocastano è efficace per il trattamento a breve termine dei sintomi dell'insufficienza venosa cronica e che gli eventi avversi sono lievi ed infrequenti. Sono comunque necessari studi più ampi e rigorosi per determinare l'efficacia a lungo termine e la sicurezza di questi farmaci. Non vi sono evidenze che sostengano l'efficacia dell'uso dei diuretici nel trattamento dell'edema in corso di SPT e dell'uso dei FANS nel miglioramento dei sintomi al di là del loro effetto analgesico. Infine vi sono alcuni farmaci studiati per i loro effetti sulla guarigione delle ulcere venose post-trombotiche associati alla terapia compressiva in una serie di piccoli trial randomizzati; vi sono alcune evidenze dell'efficacia della pentossifillina, della frazione flavonoica micronizzata purificata (MPFF) e del sulodexide. In uno studio in doppio cieco, pentossifillina versus placebo, la completa guarigione delle ulcere venose è stata osservata nel 64% dei pazienti trattati con pentossifillina e nel 53% dei pazienti trattati con placebo, ma la differenza non era statisticamente significativa. In una metanalisi di 5 trials l'associazione di terapia compressiva e pentossifillina (1200 mg/die nella maggior parte degli studi) determinava un modesto miglioramento nella guarigione delle ulcere rispetto alla terapia compressiva più placebo. Ci sono inoltre alcune deboli evidenze che una associazione di farmaci flavonoidi, diosmina ed esperidina, sotto forma di MPFF, in aggiunta alla terapia compressiva porti ad una accelerazione della guarigione delle ulcere venose e ad una riduzione dei sintomi; MPFF e pentossifillina sono suggeriti per la cura delle ulcere dalle linee guida della Society of Vascular Surgery and the American Venous Forum.

I risultati di studi clinici evidenziano che anche sulodexide migliora la guarigione delle ulcere, in associazione con la terapia compressiva. Sulodexide è una miscela attiva di glicosaminoglicani (GAG) con dimostrate proprietà antitrombotiche e profibrinolitiche. Sulodexide differisce dall'eparina perché è biodisponibile per via orale ed ha una emivita più

lunga, ha un effetto minore sulla coagulazione sistemica e sull'emorragia. Un numero crescente di evidenze precliniche mostra che sulodexide esercita anche effetti antinfiammatori, protettivi a livello endoteliale, oltre che pleiotropici, e questi dati suggeriscono la sua potenziale efficacia nel trattamento della malattia venosa cronica. Gli studi clinici su sulodexide hanno mostrato che il farmaco è associato ad un significativo miglioramento dei segni clinici e dei sintomi delle ulcere venose, consigliandone l'impiego nella terapia dei pazienti con ulcere venose persistenti degli arti inferiori, in associazione al trattamento topico e al bendaggio elastocompressivo. Dai trials clinici emerge inoltre che sulodexide è generalmente sicuro e ben tollerato senza determinare complicanze emorragiche significative.

Bibliografia

1. Andreozzi GM. Sulodexide nel trattamento della malattia venosa cronica. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012;12:73-81.
2. Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ *et al.* Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2039-44.
3. Coccheri S, Andreozzi GM *et al.* for PROVEDIS Study Group. Effects of defibrotide in patients with chronic deep insufficiency. The PROVEDIS study. *Int Angiol* 2004;23:100-7.
4. Coccheri S, Scodotto G, Agnelli G *et al.* Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thromb Haemost* 2002, 87:947-952.
5. Cohen JM, Akl EA, Kahn SR. Pharmacologic and Compression Therapies for Postthrombotic Syndrome. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *CHEST* 2012;141:308-20.
6. Diehm C, Tampisch HJ, Lange S *et al.* Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet*. 1996; 347:292-4.
7. Enden T, Haig Y, Kloew N *et al.* Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:31-8.
8. Frulla M, Marchiori A, Sartor *et al.* Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost*; 2005;93:183-5.
9. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC *et al.* The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011; 53:2S-48S.
10. Gogalniceanu P, Johnston CJ, Khalid U *et al.* Indications for thrombolysis in deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:192-8.
11. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S *et al.* Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* . 2009;7:879-83.
12. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J ThrombHaemost* 2009;7:884-8.
13. Kahn SR. How I treat post-thrombotic syndrome. *Blood* 2009; 114:4624-4631
14. Kearon C, Akl EA *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012;141: February supplement: 493 S.

15. Monreal M, Callejas JM, Martorell A *et al.* A prospective study of the long-term efficacy of two different venoactive drugs in patients with post-thrombotic syndrome. *Phlebology*.1994;9:37-40.
16. Nelson EA, Prescott RJ, Harper DR *et al.* A factorial, randomized trial of pentoxifylline or placebo, four-layer or single-layer compression, and knitted viscose or hydrocolloid dressings for venous ulcers. *J Vasc Surg* 2007;45:134s.
17. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD000265.
18. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;:CD003230.
19. Prandoni P. Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost*. 2005;93:183-5.
20. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol*. 2009; 145:286-95.
21. Raffetto JD. Dermal pathology, cellular biology, and inflammation in chronic venous diseases. *Thromb Res* 2009;123(suppl 4): s 66-71.
22. Van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M *et al.* Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2005;3:939-42.
23. Vedantham S. Thrombolytic therapy for deep vein thrombosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2009;11:129-135.
24. Villalta SBP, Piccioli A, Lensing A *et al.* Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome. *Haemostasis* 1994;24:158a.

La terapia compressiva nel trattamento delle ulcere degli arti inferiori

G. MOSTI

Nella terapia compressiva che si attua nel trattamento delle ulcere degli arti inferiori vi sono, ormai, alcuni punti certi:

- la compressione è meglio di nessuna compressione;
- una compressione che eserciti un'alta pressione è meglio di una compressione con bassa pressione (vanno considerate con molta attenzione le ulcere arteriopatiche e miste con importante compromissione arteriosa; l'I.W. deve essere > di 80; personale esperto può applicare il bendaggio anche con I.W. tra 60 e 80);
- sistemi multistrato sono preferibili ai monostrato in quanto in grado di sviluppare una maggior pressione, conferire al bendaggio una maggior rigidità, assorbire meglio l'essudato con gli strati protettivi (cotone o schiuma di poliuretano);
- l'efficacia del bendaggio nei pazienti con ulcere flebostatiche è definitivamente dimostrata con una evidenza di grado A;
- non vi è accordo sull'efficacia di diversi tipi di compressione: la mancanza di studi randomizzati e controllati richiede un approccio pragmatico e le raccomandazioni in questo campo si basano sull'opinione degli esperti.

In definitiva quale compressione nella classe CEAP 6 resta controverso.

Una revisione della letteratura evidenzia come la scuola tedesca privilegi il bendaggio anelastico mentre la scuola inglese privilegia il bendaggio elastico.

Vi sono anche studi randomizzati di confronto tra i due tipi di bendaggio che dimostrano la sostanziale parità di efficacia dei due bendaggi o la superiorità di quello elastico.

Tali studi presentano alcuni deficit metodologici:

- le ulcere considerate sono molto piccole (spesso <10 cm²);
- non è indicata l'etiopatogenesi e la severità dell'insufficienza venosa;
- non sono indicati noti fattori di rischio per la guarigione quali dimensioni ed età delle ulcere e mobilità del paziente;
- non si sa con quale pressione è stato confezionato il bendaggio e se il personale scelto era ugualmente esperto nell'applicazione dei due tipi di bendaggio, se la tecnica di bendaggio per i diversi tipi di bende era parimenti

Lucca

- conosciuta e, quindi, se la compressione è stata sempre usata nel suo modo ottimale;
- il bendaggio preso come riferimento come bendaggio elastico in tutti questi studi si è rivelato essere, in realtà, un bendaggio anelastico.

In considerazione del fatto che il bendaggio anelastico esercita una pressione a riposo e di lavoro ed un effetto emodinamico maggiore di quello elastico (in termini di riduzione del reflusso venoso, volume venoso, calibro venoso, ipertensione venosa aumento della frazione d'eiezione etc.) in ulcere causate da severo danno emodinamico il bendaggio anelastico è da preferire al bendaggio elastico e deve essere applicato in modo tale da sviluppare un'alta pressione di riposo e di lavoro; poiché esso ha un effetto marcato sulla riduzione dell'edema, nelle prime fasi del trattamento va rimosso più spesso di quanto viene raccomandato (1 settimana; v sotto) in quanto la pressione esercitata cala drammaticamente con la riduzione dell'edema.

Infine le linee guida raccomandano che il bendaggio deve garantire il mantenimento di una pressione efficace nel tempo (almeno 1 settimana), garantire una pressione simile in tutti i pazienti (riproducibilità), essere facile da applicare e il più possibile scevro da effetti collaterali.

La riusabilità dovrebbe essere considerata in rapporto all'economicità del trattamento; in questo caso il mantenimento della qualità della benda dopo ripetuti lavaggi deve essere garantita.

Bibliografia

1. O'Meara S, Cullum NA, Nelson EA. Compression for venous leg ulcers (Review). The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd. 2009.
2. Partsch *et al.* Evidence based compression therapy VASA 2004; 34:Suppl. 63.
3. Partsch H. Compression therapy of venous ulcers. EWMA JOURNAL 2006;2:16-20.

4. Partsch H, Mosti G. Narrowing of leg veins under compression demonstrated by Magnetic Resonance Imaging (MRI). *Int Ang*, in press.
5. Partsch B, Partsch H. Calf compression pressure required to achieve venous closure from supine to standing positions. *J Vasc Surg*;2005;42:734-38.
6. Partsch H, Clark M, Mosti G *et al.* Classification of Compression Bandages: Practical Aspects. *Derm Surg* 2008;34:600-9.
7. Partsch H. The static stiffness index: a simple method to assess the elastic property of compression material in vivo. *Dermatol Surg*;2005;31:625-30.
8. Partsch H. The use of pressure change on standing as a surrogate measure of the stiffness of a compression bandage. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2005;30:415-21.
9. Mosti G. La terapia compressiva nel paziente con lesioni trofiche degli arti inferiori immobile o con mobilità limitata. *Acta Vulnol* 2009;7:197-205.
10. Partsch H. Quelle compression sur des patients immobiles: Allongement court ou allongement long? *Geriatric et Gerontologie* 2009;155:278-83.
11. Partsch H, Menzinger G, Mostbeck A. Inelastic leg compression is more effective to reduce deep venous refluxes than elastic bandages. *Dermatol Surg.* 1999;25:695-700.
12. Mosti G, Partsch H. Duplex scanning to evaluate the effect of compression on venous reflux. *Int Angiol.* 2010;29:416-20.
13. Mosti G, Mattaliano V, Partsch H. Inelastic compression increases venous ejection fraction more than elastic bandages in patients with superficial venous reflux. *Phlebology* 2008;23:287-94.
14. Mosti G, Partsch H. Is low compression pressure able to improve venous pumping function in patients with venous insufficiency? *Phlebology.* 2010;25:145-50.
15. G. Mosti, H. Partsch. Inelastic bandages maintain their hemodynamic effectiveness over time despite significant pressure loss. *J Vasc Surg.* 2010;52:925-31.
16. Mosti G, Mattaliano V, Partsch H. Influence of different materials in multicomponent bandages on pressure and stiffness of the final bandage. *Dermatol Surg* 2008;34:631-9.
17. Mosti G, Rossari S. L'importanza della misurazione della pressione sottobendaggio e presentazione di un nuovo strumento di misura. *Acta Vulnol* 2008;6:31-36.
18. Partsch H, Mosti G. Comparison of three portable instruments to measure compression pressure. *Int Angiol.* 2010;29:426-30.
19. Mosti G, Mattaliano V, Polignano R, Masina M. la terapia compressiva nel trattamento delle ulcere cutanee. *Acta Vulnol.* 2009; 7:113-35.

CORSI DI AGGIORNAMENTO

CCSVI: Linee-Guida

G. ARPAIA

L'acronimo inglese CCSVI individua una situazione anatomico-funzionale chiamata "Insufficienza Venosa Cerebro-Spinale Cronica". Una entità fisiopatologica descritta per la prima volta da Paolo Zamboni, in malati affetti da Sclerosi Multipla (SM).

In questi pazienti il ritorno venoso dal sistema nervoso centrale sarebbe ostacolato da vari tipi di malformazioni e potrebbe essere causa, o più probabilmente concausa, dell'espressione della malattia.

In condizioni fisiologiche il deflusso avviene principalmente tramite il sistema giugulare in posizione sdraiata e attraverso le vene vertebrali in stazione eretta, ma vi sono variabili individuali che non rendono assoluti questi dati.

Le vene del sistema nervoso centrale non sono normalmente valvolate. Una valvola si incontra praticamente solo al termine delle vene giugulari, quando queste confluiscono nelle vene succlavie alla base del collo, ma la situazione non è costante ed un reflusso giugulare sarebbe presente nel 28,6% di controlli sani, mentre nel 5,2% la valvola giugulare sarebbe assente o non funzionale.

La presenza di un reflusso giugulare è stata associata a svariate situazioni patologiche quali la cefalea da tosse e da sforzo, la sindrome da incremento respiratorio della pressione intracranica, la amnesia globale transitoria.

L'ipotesi di una relazione tra sclerosi multipla e malformazioni venose interessanti il sistema delle vene cerebrali è stata posta sulla base del riscontro di un'elevata frequenza di queste in una serie di malati affetti da Sclerosi Multipla, confermata, oltre che negli studi di Zamboni, da altri autori e sarebbe più frequente nei casi più avanzati della malattia (56% dei malati di SM; 22% dei controlli sani; 38% nei malati in fase iniziale; 80% dei casi con SM avanzata), tanto da far ipotizzare che la CCSVI, quando presente, sarebbe in grado di peggiorare il decorso della SM, la cui genesi sarebbe da riportare ad alterazioni del sistema immunitario.

Le malformazioni venose, alterando l'emodinamica del sangue, agirebbero a monte interferendo nella produzione e riassorbimento del liquido cefalorachidiano, causando gradi di atrofia cerebrale più marcati e provocando deposizione di ferro nei nuclei e nei gangli basali del parenchima cerebrale, analogamente a quanto è stato descritto per la Insufficienza Venosa Cronica nelle gambe.

UOS di Angiologia, Az. Ospedaliera di Desio e Vimercate, Presidio di Vimercate

L'estrema variabilità dei risultati relativi alla presenza di CCSVI nella SM viene attribuita alla tuttora scarsa conoscenza dei sistemi di deflusso venoso cerebrale, alla difficoltà ad applicare correttamente i metodi diagnostici ed alla mancanza di dati "in cieco". La presenza di quadri di CCSVI in percentuali differenti in pazienti con SM conclamate ed alla stadio iniziale (56,1 vs 38,1%) ma anche in portatori di altre patologie neurologiche (42,3%) e nei controlli sani (22,7%) pone il problema del ruolo della sindrome nella genesi della malattia mettendo in dubbio che questa possa essere la causa della stessa come inizialmente ipotizzato.

Lo screening della CCSVI

Si tratta di un esame Eco-Color-Doppler mirato alla osservazione ed allo studio delle vene giugulari e vertebrali, sia per quanto riguarda la morfologia che il flusso del sangue al loro interno.

Lo studio del tratto extracranico delle vene efferenti dal SNC consiste nell'osservazione trasversale e longitudinale delle vene giugulari a tre livelli nel collo: alla giunzione giugulo-succlavia, a livello del lobo tiroideo omolaterale, appena sopra la biforcazione carotidea. Nell'osservazione delle vene vertebrali in proiezione longitudinale e nello studio di vene all'interno del cranio tramite due "finestre" ultrasonografiche situate davanti all'orecchio appena sopra ed appena sotto l'osso zigomatico. Questa parte dell'esame dovrebbe essere effettuata con un particolare ecografo che dispone di un software dedicato.

Il metodo

Lo studio del tratto extracranico delle vene efferenti dal SNC consiste nell'osservazione trasversale e longitudinale delle vene giugulari a tre livelli:

- J1 = giunzione giugulo-succlavia;
- J2 = a livello del lobo tiroideo omolaterale;
- J3 = appena sopra la biforcazione carotidea.

Nell'osservazione delle vene vertebrali in proiezione longitudinale in V2.

Nello studio intracranico tramite la finestra:

- temporale per la vena basale di Rosenthal;
- condilare per lo studio dei seni petroso e cavernoso della base cranica

I parametri

Si valutano:

- la presenza/assenza di flusso in posizione supina e seduta
- la direzione del flusso longitudinale con colore/PD in posizione supina e seduta;
- la direzione dei flussi nelle vene intracraniche in posizione supina;
- l'area delle vene giugulari a livello di J2 in posizione supina e seduta;
- le anomalie B-mode del lume o di parete delle giugulari, soprattutto a livello di J1.

Il criterio di reflusso è soddisfatto se si rileva flusso bidirezionale all'attivazione respiratoria della pompa toracica (non in Valsalva!). Reflusso patologico se durata > 0.88".

Sonde (intercambiabili secondo necessità):

- Lineare (giugulari J2 e J3, vertebrali V2);
- Microconvex (giugulari J1);
- Cardiologica per transcranico.

PRF: 1,4 vene giugulari;
0,7 vene vertebrali.

Protocollo

Posizione supina:

- giugulare destra > vertebrale destra;
- giugulare sinistra > vertebrale sinistra;
- intracranico.

Posizione seduta (dopo 1 - 2 ' di riposo)

- giugulare destra > vertebrale destra;
- giugulare sinistra > vertebrale sinistra.

Criteri di valutazione

Criterio 1

- a) Flusso bidirezionale in una od entrambe le vene giugulari in posizione sdraiata **ed** in posizione seduta o flusso bidirezionale in una posizione ed assenza di flusso nell'altra (situazione suggestiva di stenosi giugulare) nelle vene giugulari e/o nelle vertebrali.
- b) Flusso invertito o bidirezionale in una od entrambe le vene Vertebrali in posizione sdraiata **ed** in posizione seduta (situazione suggestiva di stenosi della vena Azigos

Criterio 3

- a) Severa riduzione dell'area della vena giugulare in posizione supina (<0,3 cm²) non influenzata dal valsalva (manovra da effettuarsi al termine dell'esame).
- b) Presenza di anomalie anatomiche, malformazioni valvola-

ri/fissità dei lembi valvolari, condizionanti alterazioni emodinamiche presenza di setti.

Criterio 4

- a) Flusso bloccato nelle vene giugulari o vertebrali in posizione sdraiata **ed** in posizione seduta anche dopo inspirazione forzata od in alternativa.
- b) Blocco in una postura e flusso bidirezionale nella seconda (suggestivo di steno-occlusione distale).

Criterio 5

Presenza di anomalie delle giugulari con mancata riduzione dell'area trasversale della vena al passaggio dalla posizione sdraiata alla seduta

Criterio 2

Presenza di reflusso inspiratorio nelle vene intracraniche (la omissione dell'analisi di questo criterio, che prevede l'utilizzo di strumenti e software dedicati, non influenza negativamente la diagnosi di CCSVI se sono presenti altri 3 o più criteri, ma può determinare falsi positivi se sono presenti solo due criteri).

Riscontri accessori/collaterali

- Visione di flussi in vene intrarachidee (normalmente non visibili).
- Evidenza di circoli collaterali tiroidei.
- Aumento della velocità di flusso indice di stenosi.

Si tratta quindi di un esame complesso e difficile, per il quale non tutti gli operatori sono addestrati, lungo e dai criteri interpretativi non sempre facili da applicare nel singolo caso. La presenza di almeno due dei criteri autorizza alla diagnosi di CCSVI.

Lo score di insufficienza venosa emodinamica (Venous hemodynamic insufficiency severity score: VHISS)

Si tratta di uno score dipendente dalla presenza delle caratteristiche descritte per la valutazione dei criteri CCSVI. Il suo valore va da 0 a 16.

Nel caso del criterio n° 1 si assegna un punto per ogni segmento (J1; J2; J3 e VV) che presenti flusso bidirezionale o reflusso in entrambe le posizioni ottenendosi un valore minimo di 0 ed un massimo di 8.

Per il criterio 3 da 0 a 2 punti per la presenza di stenosi o anomalie nelle giugulari.

Per il criterio 4 da 0 a 8 in presenza di blocchi a livello giugulare o vertebrale (J1; J2; J3 e VV).

Per il criterio 5 da 0 a 4 in presenza di alterazioni delle aree giugulari.

Per il criterio 2 da 0 a 2 in presenza di reflusso solo in una postura od entrambe.

Bibliografia

1. Zamboni P, Morovic S, Menegatti E, Viselner G, Nicolaidis AN and the Intersociety Faculty. Screening for Chronic CerebroSpinal Venous Insufficiency (CCSVI) using ultrasound – Recommendations for a protocol. Int Angiol 2011;30:571-97.

Nosografia e diagnosi differenziale delle ulcere

A. MARGARITA

Nosografia

L'ulcera rappresenta una perdita di sostanza di grandezza e forma variabile interessante l'epidermide-derma e talora anche l'ipoderma o piani più profondi, e per definizione si tratta di lesioni croniche con scarsa tendenza alla guarigione spontanea. La guarigione dell'ulcera avviene sempre per seconda intenzione, ad eccezione delle ulcere da abrasione che sono sempre limitate all'epidermide o derma papillare, con formazione di tessuto connettivo cicatriziale.

La sede più frequente delle ulcere cutanee è sicuramente l'arto inferiore dove si verificano malattie vascolari venose-arteriose-linfatiche, microangiopatia e neuropatia diabetica, traumi.

L'attuale incidenza oscilla a seconda delle varie casistiche dal 0,5% al 3%, ma, poiché i più colpiti sono gli anziani, è in aumento, dato l'allungamento della vita media.

La modalità classificativa eziopatogenetica è sicuramente la più completa e da essa si evince che oltre il 90% delle ulcere sono secondarie a patologie vascolari:

<i>Ulcere vascolari</i>	venose	> 90%
	arteriose	- 70% secondarie a flebopatie croniche
	linfatiche	- 10% secondarie ad arterio-lo-patie
	miste	- 15% secondarie a cause miste arterio-veno-linfatiche
	angiodisplasiche	

Ulcere microangiopatiche infiammatorie, vasocclusive, primitive (u. ipertensiva di Martorell o arteriolitica, acrosindromi come le Livaedo, ecc.) o secondarie.

Ulcere neuropatiche neuropatie diabetica, alcoliche, tabe dorsale, siringomielia, ecc.

Ulcere metaboliche diabete mellito, gotta, ecc.

Ulcere ematologiche policitemia, trombocitosi, sferocitosi, sindrome anticorpi antifosfolipidi, crioglobulinemia, coagulopatie, talassemie, Marchiafava-Micheli, Leucemie, ecc.

Responsabile U.O.S. di Angiologia, Ospedale A. Cardarelli, Napoli

Ulcere da pressione o chimico-fisiche

trauma meccanico (u. da decubito) o chimico (ulcera post-scleroterapica), ustioni, radiazioni, congelamenti, chemioterapia, ecc.

Ulcere neoplastiche

sarcoma di Kaposi, angiosarcoma, carcinoma basocellulare e squamocellulare, melanoma, linfomi, ecc.

Ulcere infettive

erisipela, fascite necrotizzante, ectima, micosi profonde, lebbra, leishmaniosi, infezioni micobatteriche (TBC, ulcera di Buruli), herpes gangrenoso, AIDS, favo o antrace, malattia da graffio di gatto (linforeticolosi begnina), ecc.

Ulcere dermo- reumopatiche

in corso di connettiviti (sclerodermia, artrite, LES,) o di vasculiti (PAN, Porpora reumatoide di Schonlein-Henoch, Leucocitoclasica, M. di Behcet, ecc) pioderma gangrenoso, eritema induratum, ecc

Ulcere gastro-enteropatiche

glucagonoma, acrodermatite enteropatica, Crohn e rettocolite ulcerosa, S. da carcinoide, ecc.

Ulcere in corso di malattie genetiche

S. di Klinefelter, S. di Ehlers-Danlos, S. di Werner, Pseudoxantoma elastico, Epidermolisi bollosa, Acropatia ulceromutilante di Thevenard, omocistinuria, Iperossaluria primitiva, ecc.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale delle ulcere cutanee richiede innanzitutto una corretta raccolta anamnestica, soprattutto per i tipi meno comuni, alla ricerca di elementi relativi alle patologie di base tenendo presente, come si evince dall'elenco sopra riportato, che una lesione ulcerativa cutanea può accompagnarsi ad un grandissimo numero di malattie.

Analizzando la frequenza delle ulcere cutanee è evidente il dato che le forme vascolari da sole rappresentano oltre il 90% delle possibilità, che le ulcere miste in cui una causa venosa si sovrappone ad una condizione già distrofica del tessuto rappresentano in totale circa il 15%. Tutte le altre possibili eziologie (neurotrofiche, ipertensive, emopatiche, neoplastiche, vasculitiche, ecc.) rappresentano in totale solo un esiguo 5%.

Le caratteristiche cliniche e morfologiche dell'ulcera possono sicuramente aiutarci nell'orientare il nostro ragionamento diagnostico. Possiamo quindi tracciare una sorta di "carta d'identità" per taluni tipi di ulcere, peraltro più frequenti.

Ulcera venosa

- sede perimalleolare mediale o laterale;
- forma irregolare, generalmente tondeggiante;
- perdita di tessuto superficiale;
- fondo spesso secernente e margini lievemente ispessiti o rilevati;
- alterazioni degli annessi cutanei e cute periulcerosa;
- polsi arteriosi regolari;
- maggiore frequenza nel sesso femminile, familiarità, anamnesi, ecc.;
- diagnostica strumentale (Ecocolor Doppler, ecc) positiva per flebopatie estasianti - ostruttive o insufficienza venosa cronica.

Ulcera arteriosa

- sede plantare-metatarsale-digitale;
- talora franca gangrena, superamento del piano dermico-fasciale;
- forma a stampo, spesso plurime e con tendenza alla confluenza
- cute perilesionale cianotica, ipotermica, atrofia cute-annessi
- dolore a riposo, che migliora con la posizione declive
- non rilevabili clinicamente i polsi periferici
- anamnesi positiva per cardio-neuro-vasculopatie, diabete, dislipidemie, obesità .
- più frequente nei maschi
- diagnostica strumentale (Ecocolor Doppler, ecc) positiva per arteriopatie, con riduzione dell'ABI

Ulcere vasculitiche

- porpora palpabile (vasculiti superficiali) o noduli (vasculiti profonde);
- ulcere di piccole dimensioni (1-2 cm.), a stampo, plurime, acrali, simmetriche;
- diverso stadio evolutivo delle lesioni ulcerative;
- fondo necrotico-escariotico;
- bordi eritrosici;
- dolore (mononeuriti);
- esiti cicatriziali discromici.

Ulcere neurotrofiche

- in genere sedi sottoposte a continui traumi (tallone, teste metatarsali);
- diabete mellito, neuropatie, talora disposizione metamERICA;
- cercine ipercheratosico;
- fondo torpido, depresso;
- turbe della sensibilità;
- cute calda, polsi arteriosi regolari.

Ulcere angiodermiche

- placche scure-necrotiche incassate nella cute che distaccandosi evidenziano la lesione ulcerativa spesso con bordi policiclici;
- polsi arteriosi presenti;
- notevole dolore;
- *ulcera ipertensiva di Martorell* o " *Angiodermite necrotica di Colomb*" sede sulla faccia esterna della gamba tra il 3° medio-3° inferiore, monolaterale recidivanti, residuano chiazze discromiche, dolore tipico notturno.

Ulcere da altre cause (tra le altre sottolineiamo)

- ulcere da causa microembolica (*Blue toe syndrome*), presenza di molteplici macchioline cianotiche dolenti che evolvono in piccole lesioni ulcerative talora confluenti
- ulcere linfatiche presentano fondo roseo e spesso gemizio di linfa.

L'esame clinico va arricchito e confermato con l'ausilio dei mezzi di diagnostica strumentale e laboratoristica: ABI, Ecocolor Doppler, angiografia, linfoscintigrafia, indagini neurofisiologiche, ANA, crioglobuline, ANCA, Screening per trombofilia e anticorpi antifosfolipidi, tampone culturale, biopsia. Per quanto riguarda le ulcere cutanee è fondamentale porre una corretta diagnosi per poter approdare ad una corretta terapia, se possibile risolutiva. Basti considerare, ad esempio, che la compressione elastica è in grado di portare a guarigione le ulcere di origine venosa, mentre potrebbe risultare estremamente dannosa in caso di ulcera ischemica da insufficienza arteriosa. La esatta diagnosi differenziale può evitare errori anche banali e accelerare la guarigione, evitando sofferenza ai pazienti e riducendo nel contempo i costi gestionali.

Bibliografia

1. Głowiczki P, Yao J ST. Handbook of venous disorders. 2nd Edition by Arnold, 2001;309-28.
2. Mancini S. Trattato di Flebologia e Linfologia. UTET Ed. Torino, 2001.II°:931-43.
3. Colton T. Statistica in Medicina, Piccin Padova, 1979;64-96.
4. Cancelli O: Le ulcere cutanee del piede e della gamba, 2000, Ed. Monti Saronno(VA).
5. Petruzzellis V *et al.* Ulcere vascolari degli arti inferiori, 1992, Ed Pragma-Milano.
6. Morrison M *et al.* Leg Ulcers, 1994, 2nd Ed Mosby.
7. Nelzen O.: Venous and non venous leg ulcers, Br.J. Surg. 1994;81:182-7.
8. Wipke-Tevis DD *et al.* Prevalence, Incidence, and Predictors of venous ulcers in the long-term-care population using the MDS. Adv. skin Wound Care, 2000;13:218-34.
9. Zamboni P, Izzo M, Fogato L, Carandina S, Lanzara V. Urine hemosiderin: A novel marker to assess the severity of chronic venous disease. J. Vasc. Surg. 2003;37:132-36.

10. Benbow M, Burg G *et al.* Guidelines for the outpatient treatment of chronic wounds and burns. 1999, Eds-Blackwell, Wissenschafts, Verlag GmbH.
11. Moffatt CJ *et al.* Evaluation of Community leg ulcer clinics. 1992, 2nd European Conference on Advance in Wound Management.
12. Heroy Y, Trefzer D *et al.* Matrix metalloproteinases and venous leg ulceration. *Eur J Dermatol*, 2000;10:173-80.
13. Quatresooz P, Henry F *et al.* Deciphering the impaired cytokine cascades in chronic leg ulcers, *Int J Mol Med* 2003;11:411-8.
14. Singer AJ *et al.* Cutaneous wound healing. *N Eng J Med*, 2000;341:2738-46.
15. Guarnera G, Papi M. L'ulcera cutanea degli arti inferiori., 2000, 2° Ed. Monti.
16. Mekkes JR *et al.* Causes, investigation and treatment of leg ulceration, *Br J Dermatol*, 2003;148:388-401.

Le nuove tecnologie nella gestione locale delle ulcere vascolari

O. FORMA

David Negus, chirurgo inglese contemporaneo e cultore nel campo delle ulcere vascolari, afferma che “le ulcere della gamba sono comuni, la loro cura è lunga e tediosa, non mettono in pericolo la vita del paziente e molti chirurghi vorrebbero che qualcun altro se ne occupasse”. Tale considerazione è una chiara dimostrazione della dimensione di un problema poco conosciuto realmente, eluso e affrontato superficialmente da molti medici (seppur specialisti di tale branca della medicina) e operatori sanitari in genere. Una delle tante giustificazioni di tale comportamento è la facile resa, anche psicologica, di fronte ad una categoria di pazienti, generalmente di età medio-alta, depressi e demoralizzati per la presenza di una ferita che provoca dolore, disagi e limitazioni. L'ulcera potrà evolvere verso la guarigione ma, per la maggior parte dei casi, patologie concomitanti, abitudini scorrette e un disinteresse verso la persona e l'ulcera da parte dei sanitari, porta ad una persistente immutabilità, se non ad un peggioramento dello stato della persona e della lesione stessa. Quando poi il problema ulcera è stato risolto non è detto (e ciò accade per la maggior parte dei casi) che non ci sia una recidiva, e con essa una ricaduta dello stato emotivo della persona e dei suoi familiari.

L'obiettivo del trattamento locale delle ulcere, rappresenta una nuova direzione nella filosofia del wound-care anche se, i processi implicati, non sono nuovi e fanno parte della “buona pratica” già da qualche tempo.

Ciò che è cambiato è la nostra consapevolezza che la gestione di una lesione deve considerare sia la lesione sia il paziente in un insieme inscindibile, e avere un obiettivo definito, la qual cosa frequentemente richiede un approccio strutturato e multidisciplinare.

All'origine di questo cambiamento vi sono le nostre accresciute conoscenze sul micro-ambiente biologico proprio di una lesione cronica, e si concentrano sulla relazione d'interdipendenza tra cellule funzionanti in modo anomalo, bilancio batterico, impropri messaggeri biochimici e disfunzioni dei componenti della matrice. Lo scegliere la medicazione più appropriata alle esigenze del letto della lesione è l'obiettivo di ogni operatore che si dedica al wound care; bisogna creare un ambiente ottimale per poter portare verso la guarigione la lesione in maniera efficace e nel più breve tempo possibile.

*Servizio Infermieristico di Vulnologia,
Ospedale San Raffaele, Milano*

La preparazione del letto della lesione è il prerequisito per l'uso di molte delle attuali medicazioni avanzate. Fino a quando ciò non è ottenuto, perfino la medicazione più raffinata e costosa sarà impossibilitata a funzionare correttamente.

Lo stato fisico e psicologico del paziente, così come la lesione stessa, influenzano tutti questi elementi che variano nel tempo. Per l'infermiere esperto in Wound care è all'ordine del giorno dover gestire tipologie di ulcere diverse che presentano quadri clinici a volte molto complessi. Avere la disponibilità di medicazioni con funzioni di barriera antimicrobica che rispondono a criteri di efficacia, di non citotossicità, di maneggevolezza, durata d'azione nel tempo e ampio spettro d'azione nei confronti della carica batterica, sono di fondamentale importanza nella gestione delle ulcere vascolari, così come medicazioni ad alta assorbenza, medicazioni per il controllo del dolore, o medicazioni interattive con il controllo delle metalloproteasi. La scelta della tipologia di medicazione si basa inoltre:

- rendere autonoma e autosufficiente la persona con una riduzione della spesa sociale;
- una riduzione degli accessi ambulatoriali;
- riduzione notevole dei costi in rapporto ad altri trattamenti standard.

Avere le conoscenze permette di poter garantire un'informazione, un'assistenza multidisciplinare, una risoluzione dei problemi che si presentano, per così poter ottimizzare ogni risorsa sia da parte dell'utenza che da parte del servizio che eroghiamo.

Obiettivo primario è il rapporto che si crea con il paziente; riuscire a migliorare la qualità di vita in termini ad esempio di riduzione della sintomatologia dolorosa, dell'ansia, della depressione e del miglioramento della mobilità e della salute

in generale, rendendolo adeguato mentre efficacia ed efficienza potranno essere analizzati grazie ad una corretta raccolta dati. Non dimentichiamo che l'approccio terapeutico all'ulcera deve essere un approccio multidisciplinare personalizzato: attraverso tale sinergie di professionisti è possibile modificare la qualità di vita e portare a guarigione una percentuale più elevata di ulcere degli arti inferiori cercando, contemporaneamente, di prevenire l'insorgenza ma soprattutto le recidive.

Bibliografia

- Forma O, Lui P. Il paziente ipomobile dalla cute sana all'ulcera Mattioli 2006.
Linee guida integrali dell'AHRQ per la prevenzione e il trattamento delle lesioni da decubito 2003.
Le ulcere croniche degli arti inferiori "I quaderni di Helios" 2003.
Wound Bed Preparation Falanga 2002.
Guarnera G, Papi M. L'ulcera cutanea degli arti inferiori Monti 2000.
L'ulcera cutanea Monti 2000.
Dizionario della Lingua Italiana "Zanichelli" 2000.

Il paziente con ulcera vascolare: una gestione tra ospedale e territorio

L. ZOTTA, L. MARIGO, F. BUSATO, D. TONELLO, B. ZALUNARDO, M. FRULLA, C. LUNGI, A. VISONÀ

Le ulcere croniche degli arti inferiori rappresentano un rilevante problema sanitario e determinano un impatto socio-economico notevole. La loro prevalenza è stimata circa dell'1% nella popolazione a 65 anni e del 5% a 90 anni¹, con lunghi tempi per la guarigione^{2,3} e con elevato rischio di recidiva⁴. La cronicità della patologia, pertanto, peggiora la qualità di vita del soggetto affetto, con ripercussioni anche nella sua sfera familiare e attività lavorativa^{5,6}.

In Italia si può ritenere che le lesioni cutanee croniche siano destinate ad aumentare se consideriamo le stime sociali dell'invecchiamento della popolazione (l'incidenza delle lesioni da decubito arriva al 10-25% negli anziani ospedalizzati) (7,8). La spesa per il trattamento delle ulcere degli arti inferiori è stimata circa il 2% del budget per la Sanità nei Paesi con sistema sanitario avanzato^{7,9,10}. Nei paesi occidentali la gestione delle ulcere spesso è affidata a svariate figure sanitarie di scuola e formazione eterogenea, con un approccio variabile e con l'applicazione di scelte disomogenee basate di frequente solo sull'esperienza personale del medico.

Da queste carenze e problematiche socio-sanitarie nasce la necessità di nuovi modelli di integrazione tra Territorio e Ospedale con sviluppo di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi, con l'obiettivo di dare un adeguato inquadramento e sistematicità alla diagnosi, terapia e gestione a lungo termine dei pazienti con ulcera vascolare, consentendo di ottenere una riduzione dei tempi di guarigione e della necessità di ospedalizzazione.

Materiali e metodi

Nel 2004, con il coinvolgimento di personale medico e infermieristico delle Unità Operative di Angiologia, Chirurgia Vascolare, Lungodegenza, del servizio domiciliare (SAD) e di un medico di medicina generale, è stato organizzato un piano formativo per il personale dedicato alle ulcere (Master di II livello, corsi di aggiornamento ECM, organizzazione di giornate angiologiche dedicate ai MMG), è stato creato un percorso diagnostico condiviso basato sulla Evidence Based Medicine (inquadramento dell'ulcera con visita angiologica, descrizione della lesione, esame doppler arterioso e venoso arti inferiori, medicazione secondo i principi del TIME), è stato creato un percorso terapeutico integrato sulla base del WBP (attraverso una scheda paziente informatizzata condivi-

*UOC Angiologia, Azienda ULSS 8,
Castelfranco Veneto (TV)*

sa con possibilità di aggiornamento sia da parte del personale ospedaliero che domiciliare), sono state richieste medicazioni avanzate e materiale per l'elastocompressione (tutte condivise con il gruppo multidisciplinare e con coinvolgimento della farmacia), sono stati valutati, dal 2003 al 2007, i numeri di ricoveri per ulcera vascolare (attraverso i codici di dimissione della SSD Angiologia), i tempi di guarigione e la qualità percepita dagli operatori e dai pazienti (con due questionari rispettivamente per l'operatore domiciliare e per il paziente).

Risultati

Per quanto riguarda la formazione del personale infermieristico tutti gli infermieri coinvolti hanno aderito agli incontri tenutisi presso l'UO Angiologia da parte del personale formato. La formazione dei medici specialisti è avvenuta tramite i corsi di aggiornamento ECM e l'iscrizione all'Associazione Italiana Ulcere Cutanee (con successivo coinvolgimento dello specialista referente nella stesura delle linee guida nazionali sull'elastocompressione). La formazione del MMG è avvenuta nel corso di giornate formative denominate Giornate Angiologiche con approfondimento della patologia (classificazione e fisiopatologia ulcere, diagnostica di I livello, medicazione avanzata, bendaggio, proposta di gestione ambulatoriale integrata). Il percorso diagnostico-terapeutico è iniziato con una valutazione angiologica complessiva (appuntamento gestito dalla segreteria dell'Angiologia, con priorità B) sia clinica che strumentale (ECD artero-Venoso arti inferiori). La richiesta di ulteriori indagini (esami ematochimici, visite specialistiche di completamento, AngioTC, Angio RMN o AGF) o la necessità di ricovero è stata decisa dallo specialista in base al quadro clinico (es ischemia critica, grave infezione dei tessuti molli, sospette ulcere vasculitiche). Sempre dallo specialista è stato deciso l'intervallo di tempo per la successiva visita angiologica o l'affidamento al servizio infermieristico domiciliare (se paziente non autosuf-

ficiente) o all'ambulatorio integrato geriatrico (se autosufficiente). In presenza di ulcera diabetica è stata sempre richiesta la valutazione diabetologica.

Nella scheda informatizzata si sono inseriti vari campi, la maggior parte dei quali a scelta tra risposte predefinite: dati anagrafici del paziente, anamnesi medica, esami strumentali doppler con distinzione tra arto destro e sinistro (completi di indice caviglia/braccio), anamnesi infermieristica (stato sociale, carico posturale, alimentazione, capacità motoria, igiene, riposo, stato dell'articolazione, cute della gamba, misura diametro caviglia e polpaccio), dettaglio ulcera (tipo, insorgenza, sede, caratteristiche quali misura, fondo, essudato, margini cute perilesionale, sintomi), medicazione (con riferimento ai principi TIME), elastocompressione, tampone, conclusioni. La scheda è stata utilizzata dalla UO Angiologia e Chirurgia Vascolare ma non dal servizio SAD per difficoltà di accesso all'archivio.

Nel periodo giugno 2004-dicembre 2007 sono entrati nel percorso diagnostico previsto 366 pazienti, 128 maschi e 238 femmine con età media di 74 anni. Tenendo conto che un paziente poteva tornare a controllo per più anni di seguito, il numero totale di pazienti è stato 452. Il numero totale di medicazioni effettuate presso UO Angiologia è stato di 2519: 1977 (78%) per i pazienti inviati dai MMG, 225 (9%) per il SAD di Castel Franco Veneto, 208 (8%) per il SAD di Montebelluna e 109 (4%) per altri specialisti. La patogenesi alla base delle lesioni è così distribuita: 11% a genesi arteriosa, 20% a genesi mista, 44% a genesi venosa, 24% da altra causa (in queste la percentuale di cause vasculitiche, incluso il Burger era del 18% e le ulcere a genesi incerta del 29%). Il numero di ricoveri si è mantenuto stabile con una media di ricoveri di 47 per anno (la maggior parte dei ricoveri ospedalieri sono stati dedicati alle ischemie critiche: 236 ischemie critiche dal 2003 al 2007 verso 11 ulcere venose).

La percentuale di guarigione complessiva delle ulcere vascolari è risultata del 68% ed il tempo medio di guarigione delle ulcere seguite dalla UO Angiologia è stato di 3,9 mesi, con percentuale di guarigione maggiore per le ulcere venose (78%).

Per la valutazione della qualità percepita dagli operatori e dai pazienti abbiamo raccolto 32 questionari dagli operatori SAD e 22 dai pazienti. Per quanto riguarda il paziente emerge, per la maggior parte dei soggetti, che il tempo d'attesa per la prima valutazione è stato di pochi giorni (6-15 gg), con attesa di visita fuori dall'ambulatorio di meno di 10 minuti, che si è sentito a suo agio durante la visita e nel porre domande al medico, che ha rilevato una richiesta da parte del medico di dettagliate informazioni sul suo stato di salute e molta chiarezza nel comunicare il risultato della visita ed abbastanza informazione su come gestire la malattia a casa, con complessiva "molta" soddisfazione del servizio ricevuto. Per quanto riguarda gli operatori emerge che i tempi di attesa per inquadramento sono brevi (6-15gg), che l'inquadra-

mento diagnostico viene eseguito e completato in un unico accesso ambulatoriale secondo protocollo stabilito, che la comprensione e la completezza della scheda risulta buona, che l'aggiornamento della scheda viene eseguito saltuariamente (per assenza di pc con collegamento al sistema dati), che la disponibilità del personale medico dell'Angiologia a interagire con SAD è buona.

Conclusioni

In questo studio, sono stati raggiunti gli obiettivi proposti di formazione del personale dedicato, di creazione di un percorso diagnostico-terapeutico condiviso tra Ospedale e Territorio e di uniformità e condivisione di materiali di medicazione. La creazione di un gruppo multidisciplinare ha permesso una presa di coscienza delle potenziali innovazioni diagnostico-terapeutiche attuabili, ha favorito l'integrazione delle Unità Operative ospedaliere e territoriali, ha portato all'acquisizione di un linguaggio comune tra medici e infermieri sia nella descrizione dell'ulcera sia nell'adozione delle medicazioni più appropriate secondo i principi della WBP, riducendo i tempi di guarigione. La gestione, nel tempo, con controlli periodici di follow-up presso il centro di riferimento aumenta nel paziente la soddisfazione per il servizio e migliora l'adesione alle terapie prescritte. In conclusione, il protocollo di gestione integrata ospedale-territorio nei pazienti con ulcere vascolari ha permesso di diffondere un linguaggio comune, sistematizzare l'approccio diagnostico-terapeutico e garantire un rapido ed efficace servizio al paziente, il quale accede al percorso da qualunque figura professionale lo veda inizialmente.

Bibliografia

1. Sciaudone S, Gallo C, Paolisso G, Pacifico F, Signoriello G, Sciaudone G, Ferrara N, Piegari V, Varricchio M, Rengo F. Prevalence of varicose veins in an Italian elderly population. *Angiology* 1998;49:129-35.
2. Baccaglioni U, Giraldo E, Spreafico G. Etude multicentrique des ulcères veineux en Italie. *Phlebologie Ann Vascul*, 1997;3:371-8.
3. Consensus Statement-The investigation of chronic venous insufficiency. *Circulation*, 2000;102: 1-38.
4. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *Br Med J (clin Res Ed)* 1985;290:1855-1856
5. Nelzen O: Leg ulcers: Economic aspects. *Phlebology*, 2000;15: 110-4.
6. The Alexander House Group. Consensus paper on venous leg ulcer. *Phlebology*, 1992;7:48-58.
7. Di Giulio P. Mettere il dito sulla piaga. *Occhio Clinico* 1997; 7:32-6.
8. Granicks MS *et al.* Wound management and wound care. *Adv Plast Reconstruct Surg* 1996;12:99-121.
9. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Chronic leg ulceration: socio-economic aspects. *Scott Med J*. 1988;33:358-60.
10. Hunt D *et al.* Foot ulcers and amputation in diabetes. *Clin Evid* 2006;15:576-84.

Le onde d'urto nelle ulcere vascolari

R. CASSINO, A.M. IPPOLITO

La tecnologia ha molto contribuito all'evoluzione dei trattamenti vulnologici, non tanto con l'ideazione di nuove medicazioni, ma soprattutto con l'applicazione delle forze fisiche a scopo di riattivazione dei tessuti lesionati. Le onde d'urto fanno parte di quei trattamenti fisici che stanno cambiando l'approccio alle ulcere croniche.

Materiali e metodi

Stiamo utilizzando questo trattamento in pazienti con ulcere croniche, datate almeno 6 mesi, non responsive ai trattamenti in corso o in peggioramento; stiamo trattando lesioni particolarmente complesse (vasculitiche, da deficit coagulativo, in corso di connettivopatie). Utilizziamo un generatore di onde d'urto elettroidraulico (DermaPACE Sanuwave: 360 colpi/minuto, 0,23 mJ/mm²) con protocollo di 1000 colpi per aree inferiori a 64 cm² (2000 per aree superiori) e trattamento su tutta l'area di lesione; il protocollo di trattamento prevede 4 applicazioni in tre settimane (una ogni 7 giorni), con un successivo controllo settimanale ed una rivalutazione per eventuale nuovo trattamento ad 8 settimane. Tra le valutazioni: WBP score ed area di lesione (ove possibile).

Risultati

Tutte le lesioni finora trattate hanno risposto migliorando lo WBP score e riducendo l'area di lesione, superando ampiamente il coefficiente di healing rate; stiamo rilevando una rapida induzione di crescita (che si protrae nel tempo senza necessità di ripetere i trattamenti) ed un healing rate quasi

*Vulnera, Centro Vulnologico Italiano Torino,
Ambulatorio "Ferite Difficili",
Casa di Cura San Luca, Pecetto T.se (TO)*

doppio. Si segnala anche un effetto decisamente positivo per quanto riguarda il dolore: nessun dolore indotto dal trattamento e parziale riduzione del dolore in pressoché tutti i casi.

Conclusioni

Il trattamento pare vada oltre i risultati attesi, particolarmente per l'induzione di granulazione nonché di epitelizzazione e per l'attività antalgica.

Bibliografia

1. Mayer D, Dorfmueller C, Lachat M. Die extrakorporale Stoßwellentherapie als neue Methode zur Stimulation der Heilung komplexer Wunden: eine Übersicht (Extracorporeal shock wave therapy in the treatment of complex wounds: an overview). ZfW 2009 · No. 1 · © DGfW.
2. Cassino R, Ippolito AM *et al.* Acoustic pressure waves in the treatment of pressure sores. 21th European Conference on Advances in Wound Management (EWMA), 2011 - Brussels, Belgium.
3. Falanga V. Classification for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. Wound Repair Regen, 2000;8:347-52.
4. Falanga V, Sabolinski ML. Prognostic factors for healing of venous ulcers. WOUNDS 2000;12(5 Suppl A):42A-46A.

Gestione medico-infermieristica del dolore nel paziente con ulcera vascolare

M.A. SCOMPARIN

L'aumento della vita media ha incrementato l'incidenza di pazienti fragili con patologia arteriosa periferica e ulcerazioni vascolari; l'attuale realtà socio-economica impone l'attuazione di nuovi tipi di assistenza diagnostico-terapeutica in modo da ottenere la guarigione della lesione in tempi rapidi, con una razionalizzazione del budget delle strutture sanitarie.

Le recenti linee guida che riguardano il trattamento delle lesioni cutanee vascolari si soffermano sulle modalità di trattamento: raccolta anamnestica, valutazione della compromissione emodinamica arteriosa dell'arto inferiore (eco-color-Doppler) e del livello di perfusione cutanea (indice pressorio caviglia/braccio, TCPO₂), indicazione a rivascolarizzazione se ABI <0,5 o TCPO₂ <30 mmHg, rilevazione del dolore con scale monodimensionali e/o scale multidimensionali.

La nostra esperienza evidenzia che il raggiungimento dell'obiettivo-guarigione necessita, oltre che della multidisciplinarietà diagnostico-terapeutica, anche della necessità di una corretta presa in carico del sintomo dolore che da acuto e prevalentemente nocicettivo (come quello della lesioni trofiche agli arti inferiori) può assumere un'eziologia mista neuropatica, diventando, se non correttamente e prontamente trattato, una vera malattia (sindrome dolorosa), dolore cronico non neoplastico.

Necessario quindi una stretta collaborazione tra operatori sanitari (medici - infermieri - psicologi), pazienti e rispettivi familiari o di chi ne fa le veci.

L'infermiere, proprio per le sue caratteristiche professionali, oltre al ruolo di caregiver ha il compito di interpretare il dolore, con tutto il corredo psico-sociale che ne consegue, assieme alla raccolta dati.

Fondamentale è comunque il ruolo del medico prescrittore

Azienda Ospedale Università delgi Studi, Padova

della terapia antidolorifica; deve essere adeguatamente preparato in modo da prevenire la cronicizzazione del dolore e/o le complicanze di inidonee terapie antidolorifiche a lungo termine.

In conclusione è eticamente doveroso essere professionalmente preparati a prendersi cura della sofferenza, sia come valutazione soggettiva del dolore (esperienza) sia come misurazione dell'intensità (evidenza), per somministrare una corretta terapia farmacologica e per avere un linguaggio comune tra operatore e malato che dia dignità ad un sintomo che viene sottostimato e valutato culturalmente in termini negativi.

Bibliografia

1. Breivik H. How to implement an acute pain service, *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.*2002;16:527-47. Review.
2. EWMA Position Document. Pain at wound dressing changes. EWMA, 2002.
3. Guarnera G *et al.* Pain and quality of life in patients with vascular leg ulcers: an Italian multicentre study. *J Wound Care* 2007; 16:347-51.
4. Fusco F, Donelli E, Silvestro S. Trattamento long-term del dolore cronico nel grande anziano con oppiacei, *G Gerontol* 2007;55:733-7.
5. Ministero della Salute. Guida "Il dolore cronico in Medicina Generale", 2011.

Gestione medico infermieristica del dolore nel paziente con ulcera vascolare

O. SCARPAZZA

Il “dolore vascolare” è ampiamente sottostimato particolarmente nei paziente affetti da vasculopatia periferica perché soventemente si crede che la rivascularizzazione dell’arto o il trattamento chirurgico della malattia varicosa possano essere risolutivi. Il dolore porta il paziente ad un progressivo deterioramento delle condizioni (anoressia, cachessia, perdita del sonno, ecc.), particolarmente aumentato in presenza di lesioni cutanee attive. La valutazione del dolore deve essere eseguita con strumenti adatti al rilievo della intensità come le scale del dolore.

Tali strumenti consentono di evitare la sottostima del dolore a seguito di una errata valutazione sia da parte del malato stesso che perde la percezione della sua stessa condizione clinica sia da parte del medico con conseguente terapia non adeguata.

La valutazione del dolore deve essere pertanto la prima azione da effettuare durante la visita del paziente.

Nell’impostazione terapeutica devono essere tenute in considerazione la comorbilità e la politerapia farmacologica che normalmente questi pazienti presentano.

Ruolo dell’infermiere oltre all’educazione sanitaria del paziente è il controllo dell’adesione alle cure.

Domande

- 1) *La rivascularizzazione dell’arto è risolutiva per il dolore vascolare?*
 A) Sì in tutti i casi.
 B) Solo nei casi venosi.

*Unita Operativa Angiologia,
Azienda Ospedaliera di Padova*

- C) Solo nelle patologie arteriose.
 D) Non in tutti i casi.
- 2) *Come deve essere valutato il dolore*
 A) Con un accurata anamnesi infermieristica.
 B) Con adeguate scale di valutazione.
 C) Con l’anamnesi medica.
 D) Tutte le precedenti.
- 3) *La terapia antidolorifica va somministrata*
 A) Solo al bisogno.
 B) Personalmente dall’infermiere.
 C) Solo per via endovenosa.
 D) Ad orari precisi.
- 4) *Un ruolo molto importante dell’infermiere*
 A) Spiegare le procedure burocratiche.
 B) Assistere il medico durante la visita.
 C) Posizionare il paziente per la procedura diagnostica.
 D) Verificare l’aderenza al programma terapeutico.

Il paziente con ulcera vascolare: accoglienza e gestione medico-infermieristica

C. TONELLO, G. CAMPORESE

Le ulcere degli arti inferiori sono un problema che incide pesantemente sulla salute della popolazione generale. L'incidenza dell'ulcera vascolare è 1-3/1000/anno e la prevalenza aumenta di 20 soggetti per 1000 nelle persone di età superiore a 80 anni¹.

Da dati ormai consolidati della letteratura² emerge che:

- il 50% delle ulcere che giungono alla visione dello specialista sono attive da 1 anno;
- il 20% non guariscono dopo 2 anni;
- l'8% recidiva dopo 5 anni.

Il 70-80% delle ulcere è trattata a domicilio da caregiver laici o da servizio di assistenza domiciliare integrata (ADI) e di circa il 50% di esse non sono disponibili dati eziopatogenetici (insorgenza, causa scatenante, recidive, insuccessi, strategie terapeutiche già adottate, ecc.)

La maggior parte dei pazienti non sono stati mai visitati da specialisti nonostante le loro ulcere siano attive da anni.

La scarsa chiarezza di alcune consulenze specialistiche e la disorganizzazione creata dalla mancata presa in carico del paziente con ulcera vascolare crea un disorientamento terapeutico nel paziente che non sa quale specialista sanitario sia il più indicato per il suo problema; questo, a sua volta, si riflette in un approccio negativo sulla sua qualità della vita e sulla sua aspettativa di guarigione.

Questi aspetti assegnano all'infermiere un ruolo di management assistenziale capace di saper individuare: i fattori di rischio, le cause e le concause della lesione, le aree di miglioramento igienico-sanitario e un ruolo sociale.

L'infermiere che gestisce le lesioni vascolari deve possedere competenze specifiche di carattere anatomico-fisiologico dell'area trattata; in particolare di:

- processi patologici scatenanti;
- presumibili tempi di guarigione che il paziente deve aspettarsi;
- caratteristiche tecniche dei prodotti di cui può disporre;
- ricaduta economica che ha ogni lesione per l'utente e per il servizio sanitario nazionale.

L'infermiere acquisisce queste abilità tecniche e scientifiche, sia con formazione specifica, che con la conoscenza e l'applicazione delle linee guida internazionali.

*Unità Operativa di Angiologia,
Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova*

Materiali e metodi

Agli ambulatori vulnologici afferiscono persone con deficit circolatori conclamati e manifestazioni ulcerative a carico degli arti inferiori.

L'accesso al servizio può avvenire tramite invio del medico curante, servizi specialistici, reparti di degenza, pronto soccorso.

Il nuovo utente viene sottoposto da parte dell'equipe sanitaria a un colloquio anamnestico per la raccolta di dati demografici (sanitari, sociali, antropologici) che consentono la programmazione di un percorso diagnostico-terapeutico personalizzato.

La presa in carico del paziente in una visione olistica e multidisciplinare, va eseguita in un ambiente confortevole organizzato e, al contempo, cordiale e disponibile.

Un dato importante che non deve essere mai tralasciato per la valutazione della lesione e della qualità di vita è il dolore. Sede, intensità, durata, caratteristiche, ecc. sono parametri da tenere in considerazione se si vuole ottenere una collaborazione attiva da parte del paziente.

Una volta acquisite le informazioni di base che consentono di formulare l'ipotesi diagnostico-terapeutica, si procede con l'ispezione della lesione.

Caratteristiche delle lesioni

Ulcere venose

SEDE: regione mediale del malleolo. In quest'area detta della "ghetta" la vena safena scorre più in superficie e subisce una curvatura maggiore; la presenza di una malattia varicosa, primitiva o secondaria a sindrome post-trombotica, determina un quadro di insufficienza venosa cronica caratterizzata da ipertensione venosa del microcircolo con conseguente progressivo scompenso emodinamico che passa per le fasi di edema da intestiziopatia, microtrombosi capillare, necrosi tissutale, fino allo stadio terminale dell'ulcera.

Caratteristiche

Solitamente grandi o comunque con tendenza ad un rapido allargamento, fondo necrotico, poco profondo, umido, con margini irregolari, bordi caratterizzati da dermatite da stasi (dermatite flebostatica), dolore incostante (alleviato in posizione antideclive).

Fattori predisponenti

- Prevalenza sesso femminile.
- Storia familiare di malattie venose o varici.
- Occupazione e stile di vita.
- Alterazioni della deambulazione.
- ecc.

Trattamento terapeutico

- Valutazione lesione;
- Controllo infezione;
- Gestione essudato;
- Corretta scelta del giusto presidio di medicazione;
- ecc.

Ulcere arteriose*Sede*

Prevalentemente localizzate nelle aree distali degli arti.

Caratteristiche

Localizzate alle estremità, piccole a stampo, fondo necrotico e asciutto, bordo pallido, cute ipotrofica, dolore ischemico (alleviato con arto in posizione declive), assenza polsi.

Fattori predisponenti

- Pregressi episodi di ICTUS-TIA;
- Diabete mellito;
- Tabagismo;
- Artrite reumatoide.

Trattamento terapeutico

- Valutazione lesione
- Controllo infezione;
- Gestione essudato;
- Corretta scelta del giusto presidio di medicazione;
- Avviamento a procedure di rivascularizzazione dell'area.

Conclusioni

La relazione tratterà separatamente gli aspetti riguardanti le varie tappe di accoglimento del paziente, la sua valutazione olistica, la diagnosi differenziale, gli aspetti infermieristici educativi per la cura primaria e la gestione delle recidive mediante il trattamento dei fattori di rischio acquisiti e modificabili che indirizzeranno il paziente verso uno specifico programma terapeutico personalizzato.

Bibliografia

1. Graham ID, Harrison MB, Shafey M, Keast D. Knowledge and attitudes regarding care of leg ulcers. Survey of family physicians. *Can Fam Physicians*, 2003;49:896-902.
2. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1389-91.
3. Oliver A, Herber R, Schnepf W, Rieger MA. Systematic review on the impact of leg ulceration on patients' quality of life. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2007;5:44.

ABI e test da sforzo nel paziente con sospetta arteriopatia obliterante periferica

S. DE MARCHI

Nel paziente con sospetta arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOP) la misurazione della pressione alla caviglia è divenuta ormai parte integrante ed imprescindibile dell'inquadramento iniziale e del follow-up. Tale valutazione, integrata nell'indice caviglia-braccio, consente di avere una valutazione complessiva dell'impegno emodinamico all'arto inferiore indipendentemente dalla localizzazione delle lesioni steno-ostruttive.

Il metodo è semplice ma deve essere eseguito con accuratezza e ripetuto: si utilizza uno sfigmomanometro a bracciale di 10-12 cm posto al di sopra della caviglia e uno strumento Doppler, usualmente ad onda continua; si misura pertanto la pressione sistolica della tibiale posteriore e della pedidia dorsale di ciascuna gamba. Il valore di queste pressioni viene quindi rapportato al valore della pressione brachiale più elevata per calcolare l'ABI.

Un ABI ridotto in pazienti sintomatici conferma l'esistenza di malattia vascolare.

L'ABI ha un ruolo inoltre importante come ausilio nella valutazione di pazienti con normale pressione alla caviglia a riposo che presentino dolore alla gamba connesso all'esercizio fisico di dubbia diagnosi per cause vascolari.

È quindi possibile che vi siano alcune condizioni emodinamiche che non riducano sensibilmente i valori pressori alla caviglia a riposo, ad esempio una stenosi significativa iliaca isolata o una particolare sclerosi parietale vasale che faccia sovrastimare la pressione alla caviglia. Tali condizioni possono non consentire la corretta diagnosi di AOP.

In questi casi è perciò indicato l'utilizzo di un test ABI dopo esercizio fisico che possa aiutare a porre diagnosi di arteriopatia.

L'esecuzione infatti di un esercizio all'arto determina un incremento del flusso, ma anche una vasodilatazione periferica per attivazione muscolare. Tale meccanismo è in grado, in presenza di patologia steno-occlusiva di realizzare una "discrepanza" fra il flusso in arrivo all'arto e il teorico fabbisogno di flusso nella medesima regione. Questo fenomeno realizzerà perciò una caduta dei valori pressori alla caviglia dopo esercizio, proporzionale all'impegno emodinamico presente ed all'entità dello sforzo applicato.

Il test generalmente applicato è quello della deambulazione su treadmill. Si utilizzano parametri standard (velocità 3,2

*UOC di Riabilitazione Vascolare,
Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona*

km/h - pendenza 10-12%). Il paziente dovrà effettuare un test di adattamento con inizio a 3,2 km/h ed incremento graduale della pendenza. Il test di adattamento potrà anche essere effettuato con i parametri standard ma ripetendolo per familiarizzare il paziente con la procedura.

L'ABI dovrà essere effettuato a riposo (almeno 10 min con paziente disteso), dovrà quindi essere ripetuto con paziente sdraiato dopo test al treadmill massimale, ovvero sino alla comparsa di dolore da claudicatio all'arto inferiore (o fino ad un massimo di 5 min).

Una riduzione della pressione alla caviglia del 15-20% è diagnostica di AOP.

Il calcolo dell'ABI risulta in questa fase un dato aggiuntivo, in quanto il dato indispensabile è la riduzione del valore pressorio, documentando un tempo maggiore di 3 minuti per il ritorno alla norma. L'ABI post esercizio può presentare una difficoltà legata al rilievo di una pressione omerale qualora marcatamente incrementata dopo attività fisica che può condizionare il risultato.

Se non vi è disponibilità di un treadmill, il paziente potrà essere invitato a esercizi alternativi come salire i gradini o effettuare un test dei 6 minuti o una deambulazione sino alla comparsa di claudicatio. Questi test possono essere tuttavia meno efficaci nell'evidenziare il calo della pressione alla caviglia e sono meno standardizzati in questo contesto.

Il test al treadmill presenta alcune limitazioni, infatti non potranno essere avviati a questo test i pazienti con stenosi aortica severa, ipertensione non controllata o con altre comorbidità che limitano l'esercizio, come l'insufficienza cardiaca congestizia avanzata o le pneumopatie avanzate.

Un'ulteriore alternativa per alcune di queste condizioni patologiche è la flessione attiva plantare del piede. Essa ha dimostrato un'eccellente correlazione con il treadmill test e potrebbe essere considerata una valida alternativa a questo.

Una seconda alternativa consiste nel gonfiare un manicotto a livello della coscia ben al di sopra della pressione sistolica

per 3-5 min, producendo un analogo grado di iperemia reattiva. La riduzione della pressione alla caviglia nei 30 s dopo lo sgonfiaggio del bracciale corrisponde approssimativamente a quella osservata 1 min dopo l'insorgenza della claudicatio sul tappeto.

Bibliografia

- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45:S5-67.
- ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report. *Circulation.* 2006 Mar 21;113:e463-654.
- de Liefde II, Klein J, Bax JJ, Verhagen HJ, van Domburg RT, Poldermans D. Exercise ankle brachial index adds important prognostic information on long-term out-come only in patients with a normal resting ankle brachial index. *Atherosclerosis.* 2011; 216:365-9.
- de Liefde II, Verhagen HJ, Stolker RJ, van Domburg RT, Poldermans D. The value of treadmill exercise test parameters together in patients with known or suspected peripheral arterial disease *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:192-8.

COMUNICAZIONI ORALI

Leucocitosi e outcome in pazienti con TEV dati dal registro RIETE. Dati dal registro RIETE

M.V. GUERRA, A. NIGLIO, G. LEONARDO, L. MARESCA, F. DALLA VALLE, M. MONREAL, R. POGGIO, A. VISONÀ, B. ZALUNARDO, P. DI MICCO

for the RIETE Investigators

I pazienti oncologici che sviluppano complicazioni tromboemboliche hanno un rischio di mortalità 3 volte superiore rispetto a quelli che non sviluppano tale complicazione vascolare¹. Tuttavia, essendo la complicazione tromboembolica relativamente frequente nel gruppo di pazienti oncologici, identificare categorie ulteriormente a rischio per caratteristiche cliniche, laboratoristiche o strumentali è particolarmente auspicabile per una corretta sorveglianza clinica. Negli ultimi anni la leucocitosi è stata indicata come potenziale marker prognostico sfavorevole nei pazienti oncologici ma questa associazione non è stata ulteriormente confermata in presenza anche di TEV².

Lo scopo dello studio è dimostrare l'utilità del riscontro della leucocitosi in pz con TEV e cancro a scopo prognostico.

Materiali e metodi

RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica) è un registro attivo h24, multicentrico, osservazionale che arruola pazienti affetti da TEV di tipo sintomatico sia come trombosi venosa profonda (TVP) che EP purché dimostrate con metodiche diagnostiche oggettive. Nel presente studio abbiamo analizzato retrospettivamente le caratteristiche cliniche e gli outcome a 90 giorni dei pazienti arruolati per TEV in concomitanza di patologia oncologica in RIETE che presentavano leucocitosi. Sono state prese in considerazione le caratteristiche cliniche, i trattamenti e gli outcomes a 90 giorni dei pazienti oncologici con TEV in accordo alla presenza/assenza di leucocitosi al momento dell'arruolamento. La leucocitosi è stata definita arbitrariamente come valore di leucociti >11 per $10^9/L$.

L'analisi statistica è stata effettuata con Fisher exact test, e odds ratio e intervallo di confidenza del 95%, tramite SPSS software (version 15, SPSS Inc., Chicago, Illinois) $p < 0,05$ è stata considerata statisticamente significativa.

Gli outcome principali valutati sono stati la mortalità globale, la mortalità per TEV, la recidiva di TEV, i sanguinamenti fatali, i sanguinamenti maggiori.

Risultati

3805 pazienti analizzati con cancro attivo e sintomatico associate a TEV diagnosticato in maniera oggettiva. 215 (5,7%)

presentavano leucopenia, 2403 (63%) normali livelli di leucociti, 1187 (31%) leucocitosi (Tab. I).

I pazienti con leucocitosi frequentemente erano pazienti ricoverati con altre condizioni favorevoli il TEV quali, immobilità prolungata superiore a 4 giorni, ridotto BMI, insufficienza renale o presenza di metastasi pluridistrettuali. Più frequentemente associate erano le neoplasie del polmone, della mammella e del sistema genitourinario. Durante il periodo di follow up sono state riscontrate complicazioni più frequenti nei pazienti con leucocitosi, cancro attivo e TEV in trattamento rispetto ai pazienti senza leucocitosi sia per la mortalità globale, sia per la mortalità per TEV, sia per le recidive di TEV ma anche per complicazioni emorragiche.

Discussione

I leucociti giocano un ruolo fondamentale all'interno del network citochinico coinvolto nella patologia oncologica e soprattutto nel trattamento della stessa. Tuttavia i leucociti giocano un ruolo altrettanto fondamentale nel rilascio di citochine e enzimi coinvolti nei processi fibrinolisi e antifibrinolisi della patologia trombotica. Queste due semplici associazioni possono essere alla base delle differenze cliniche e di outcome riscontrate nelle due categorie di pazienti esaminati all'interno del registro, che non sembrano risentire inoltre neanche di differenze di trattamento farmacologico. Ulteriori studi ad hoc saranno necessari per confermare tali differenze.

Bibliografia

1. Levitan N, Dowlati A, Remick S, Tahsildar H, Sivinski I, Beyth R, Rimm A. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999; 78:285-91.
2. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, Monreal M. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100:435-9.

Tabella I. – Risultati.

	4000-1100 cells /µl	>11000 cells /µl	<4000 cells /µl	OR (95% CI) >11000 vs. normal	OR (95% CI) <4000 vs. normal
Patients, N	2403 (63%)	1187 (31%)	215 (5.7%)		
Gender (males)	1073 (45%)	526 (44%)	120 (56%)	1.0 (0.9-1.1)	1.6 (1.2-2.1) [†]
Age >65 years	1658 (69%)	804 (68%)	113 (53%)	0.9 (0.8-1.1)	0.5 (0.4-0.7) [‡]
Body weight <65 kg	737 (31%)	443 (37%)	83 (39%)	1.3 (1.2-1.6) [‡]	1.4 (1.1-1.9) [‡]
Inpatients	708 (30%)	406 (35%)	56 (26%)	1.2 (1.1-1.4) [†]	0.8 (0.6-1.2)
Recent major bleeding	78 (3.2%)	45 (3.8%)	8 (3.7%)	1.2 (0.8-1.7)	1.2 (0.5-2.3)
CrCl <30 mL/min	352 (15%)	240 (20%)	21 (9.8%)	1.5 (1.2-1.8) [‡]	0.6 (0.4-1.0) [‡]
Surgery	379 (16%)	213 (18%)	25 (12%)	1.2 (0.97-1.4)	0.7 (0.4-1.1)
Immobility ≥4 days	449 (19%)	319 (27%)	37 (17%)	1.6 (1.4-1.9) [‡]	0.9 (0.6-1.3)
Cancer characteristics,					
Metastatic	1003 (45%)	572 (52%)	109 (57%)	1.3 (1.1-1.5) [‡]	1.4 (1.1-1.9) [‡]
Cancer >3 months before	1539 (64%)	647 (55%)	155 (72%)	0.7 (0.6-0.8) [‡]	1.5 (1.1-2.0) [‡]
Treatment,					
Initial therapy, LMWH	2236 (93%)	1051 (89%)	204 (95%)	0.6 (0.5-0.7) [‡]	1.4 (0.8-2.7)
Long-term, AVK drugs	1101 (46%)	461 (39%)	81 (38%)	0.8 (0.7-0.9) [‡]	0.7 (0.5-0.95) [*]
Long-term, LMWH	1156 (48%)	583 (49%)	116 (54%)		
Inferior vena cava filter	90 (3.7%)	49 (4.1%)	7 (3.3%)	1.1 (0.8-1.6)	0.9 (0.4-1.8)
3-month outcome,					
Fatal bleeding	22 (0.9%)	24 (2.0%)	0	2.2 (1.2-4.0) [†]	-
Fatal PE	52 (2.2%)	55 (4.6%)	6 (2.8%)	2.2 (1.5-3.2) [‡]	1.3 (0.5-2.9)
Overall death	419 (17%)	431 (36%)	39 (18%)	2.7 (2.3-3.2) [‡]	1.0 (0.7-1.5)
Major bleeding	89 (3.7%)	66 (5.6%)	1 (0.5%)	1.5 (1.1-2.1) [†]	0.1 (0.01-0.6) [†]
Recurrent PE	48 (2.0%)	40 (3.4%) [*]	2 (0.9%)	1.5 (1.0-2.3) [*]	0.5 (0.1-0.6)
Recurrent DVT	56 (2.3%)	42 (3.5%) [*]	2 (0.9%)	1.5 (1.0-2.3) [*]	0.4 (0.1-1.4)

^{*}p<0.05, [†] p<0.01, [‡] p<0.001.

Trombosi venose superficiali degli arti inferiori su vena sana e trombofilia: dati personali

G. LUCCHI, S. BILANCINI, S. TUCCI, M. LUCCHI

Introduzione

In questi ultimi anni sta emergendo che la Trombosi Venosa Superficiale (TVS) su vena sana pone problemi causali per una aumentata associazione con altre affezioni fra le quali il ruolo maggiore è svolto dalla trombofilia.

Pazienti e metodi

Per verificare l'associazione fra TVS e Trombofilia dal 2004 al 2012 abbiamo esaminato 52 casi consecutivi di TVS degli arti inferiori su vena sana. Età media 43 aa; 27M e 25 F. La diagnosi clinica è confermata da un Eco-Color-Doppler in assenza di varici. Sono state escluse le TVS da ago/catetere, TVS riscontrate occasionalmente in corso di TVP, di chirurgia venosa o di scleroterapia. Abbiamo ricercato la presenza di un Fattore V Leiden, Fattore II mutante, MTHFR ed iperomocisteinemia, Prot. C ed S, AT III, LAC-Anticorpi anti-cardiolipina e beta 2 glicoprot I.

Risultati

Bilancio non eseguito/persi di vista 11/52.
 Bilancio eseguito 41/52 (6 incompleti).
 Bilancio positivo 31/41 (2 incompleti).
 Bilancio negativo 10/41 (4 incompleti).
 È risultato presente il Fatt. V Leiden in 19/41 (46,3%) (12 omozigoti e 7 eterozigoti) + 2 aPCR positive che non hanno poi eseguito il Fatt.V Leiden(4,8%); MTHFR+iperomocisteinemia in 14/41 (34,1%), (2 iperomocisteinemie non hanno eseguito MTHFR); seguono con percentuali minori le altre trombofilie. Trombofilie associate sono state trovate in 9/41 soggetti(21,9%). Non è stata riscontrata alcuna neoplasia.

Conclusioni

Analogamente alla letteratura è stata riscontrata una percentuale elevata di trombofilia (75,6%) con una percentuale elevata di presenza di Fatt.V Leiden(46,3%) (+4,8% di aPCR) e di presenza di mutazione MTHFR+omo-cisteinemia (34,1%) anche se per lo MTHFR e l'iperomocisteinemia si

Centro Studi Malattie Vascolari J.F. Merlen, Frosinone

pone il problema della loro reale causalità nella genesi della Trombosi Venosa. Non abbiamo riscontrato neoplasie, dato discordante dalla letteratura e forse giustificabile dal tipo di reclutamento (pazienti ambulatoriali e di età mediamente minore). I dati a disposizione ci inducono a concludere che un dépistage trombofilico è probabilmente giustificato ed utile nelle TVS su vena non varicosa per identificare i soggetti nei quali è raccomandabile la profilassi antitrombotica in situazioni a rischio anche lieve. Si può concordare con F. Becker quando afferma che le TVS su vena sana sono "a priori" delle TVS secondarie fino a prova contraria.

Bibliografia

- Litzendorf ME, Satiani B. Superficial venous thrombosis: disease progression and evolving treatment approaches *Vascular Health Risk Manag* 2011.
- De Moerloose P. Superficial vein thrombosis of lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998.
- Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis *Thromb Haemost* 1999.
- Wichers IM, Haighton M. A retrospective analysis of patients treated for superficial vein thrombosis. *Neth J Med* 2008.
- Milio G, Siragusa S, Minà C. Superficial venous thrombosis: prevalence of common genetic risk factors and their role on spreading to deep veins. *Pernod G : STV* 2009.
- Décousus H, Quéré I, Presles E. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Ann Intern Med* 2010.
- Galanaud GP, Genty C, Sevestre MA. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2011.
- Becker F. *Traité Médecine Vasculaire* 2011 Masson Ed.

Risultati preliminari dell'ablazione endovascolare degli assi safenici mediante un nuovo LASER a diodi con lunghezza d'onda 1540 nm ed una fibra ottica a punta sferica

A. CAVALLINI, G. LIPARI

Background

Endovenous laser ablation (EVLA) is an efficient method to treat incompetent saphenous veins (ISVs). Recently laser systems with higher wavelengths, associated with new energy delivery devices, have shown excellent short term results, while reducing the side effects. We report the first outcome after EVLA of ISVs with a 1540 nm Diode laser and a newly-developed ball-tipped fiber.

Patients and method

45 ISVs in 35 consecutive patients were treated by EVLA. The gravity of chronic venous disease was determined according to the CEAP classification and the VCSS.

Results

LEED was 63.5 J/cm vein. During the follow-up period all the veins were occluded. Two Patient developed mild paresthesia. Postoperative ecchymoses are frequent (83%). 16 Patients have had pain but only 5 of them described it as quite intense.

Conclusion

EVLA of saphenous veins with a 1540 nm diode laser and a ball-tipped fiber is a safe and efficient therapy option.

Introduzione

Nella popolazione adulta occidentale la prevalenza di vene varicose è >20% (range: 21,8%-29,4%); circa il 5% dei Pazienti (range: 3,6%-8,6%) sviluppa edema, discromie o ulcere^{1,2}. Lo stripping, considerato per lungo tempo il trattamento standard, negli ultimi 10 anni è stato ampiamente sostituito da procedure endovascolari che possono essere eseguite in anestesia locale con risultati simili a breve e medio termine, ma con minor disagio per il paziente ed una più rapida ripresa del lavoro^{3,6}. Recentemente, le nuove linee guida della Società di Chirurgia Vascolare e dell'American Venous Forum hanno consigliato la termoablazione endovascolare rispetto alla chirurgia tradizionale per la cura delle safene incompetenti (grado di evidenza 1B)⁷. L'ablazione laser endovascolare (EVLA) ha un alto tasso di successo, superiore al 90% dopo diversi anni di follow-up e un tasso di

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche-Chirurgia "B",
A.s.O. Chirurgia VascolareM
Università ed Azienda Ospedaliera di Verona*

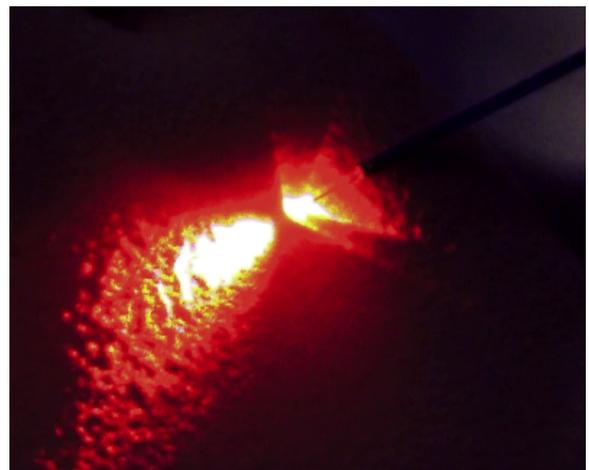


Figura 1.

complicanze minimo rispetto alla safenectomia⁸. La maggior parte degli studi riportano risultati ottenuti con laser a diodi a 810, 940 o 980 nm, che erogano energia mediante fibre a punta piatta. Gli effetti collaterali principali sono dolore postoperatorio e lividi. Recentemente sistemi laser con lunghezze d'onda superiori, come il 1320 nm ed il 1470 nm, associati a fibre radiali, hanno permesso di ottenere elevati tassi di occlusione venosa a breve termine ma con una marcata riduzione del dolore postoperatorio e delle ecchimosi, grazie anche alla riduzione di energia erogata e alla consensuale riduzione delle perforazioni della parete venosa⁹⁻¹³. Lo scopo di questo studio è mostrare i risultati del trattamento delle safene incompetenti con un laser a diodi 1540 nm (LASER.COM) e una fibra ottica a punta sferica di recente

Tabella I.

Variables	One month	Two months	Three months	Four month	Five months	Six months	
Patients at follow-up (n)	35	32	23	17	12	7	
Occlusion rate, n (%)	35 (100%)	32 (100%)	23 (100%)	17 (100%)	12 (100%)	7(100%)	
Modified CEAP severity score, mean (SD)	0.33 (0.49)	0.31 (0.48)	0.29 (0.49)	0.33 (0.49)	0.31 (0.48)	0.29 (0.49)	
Satisfaction patients n (%)	Very satisfied	29 (83%)	26 (81%)	19 (83%)	14 (82%)	11 (92%)	7 (100%)
	Satisfied	5 (14%)	5 (16%)	3 (13%)	2 (12%)	1 (8%)	0 (0%)
	Not satisfied	1 (3%)	1 (3%)	1 (4%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Willing to choose EVLA again, n (%)	Definitely Yes	28 (80%)	25 (81%)	19 (81%)	13 (76%)	10 (83%)	7 (100%)
	Probably Yes	3 (9%)	3 (10%)	1 (4%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
	Did not know	3 (9%)	2 (6%)	2 (8%)	2 (12%)	2 (17%)	0 (0%)
	Probably Not	1 (3%)	1 (3%)	1 (4%)	1 (6%)	0 (0%)	0 (0%)

sviluppo, che crea un angolo di emissione di energia radiale e simmetrico, producendo un cono a potenza omogenea distalmente alla punta della fibra ed emettendo inoltre una piccola quantità di energia radialmente in direzione prossimale, determinando un leggero pre-riscaldamento della parete venosa (Figura 1). Questo tipo di erogazione permette una distribuzione più omogenea dell'energia sulla parete venosa, che potrebbe contribuire ad aumentare il tasso di occlusione venosa ed a ridurre il dolore post-operatorio.

Materiali e metodi

Tra novembre 2011 e maggio 2012 sono state trattate mediante EVLA 45 safene incompetenti in 35 pazienti consecutivi (27 femmine): 33 vene grandi safene (VGS), 6 piccole safene (VPS) e 6 safene anteriori (VSA). Ogni Paziente è stato classificato attraverso la CEAP¹⁴ e la gravità dei sintomi è stata valutata mediante il Venous Clinical Severity Score (VCSS)¹⁵.

Eccetto 1 caso, l'accesso è stato sempre percutaneo attraverso un ago da 18 G; attraverso un filo-guida metallico (inserito tramite l'ago-cannula) è stata quindi posizionata una guaina centimetrata da 6-F; rimosso il filo-guida è stata inserita la fibra ottica a punta sferica da 600 µc di diametro; la punta della fibra laser viene posizionata 1-2 cm al di sotto della giunzione safeno-femorale o safeno-poplitea, vicino lo sbocco della vena epigastrica superficiale o della Giacomini, sotto guida ecografica (Logic Bock, GE).

Sempre sotto guida ecografica e mediante l'utilizzo di una pompa peristaltica ed un ago da 25 G viene quindi effettuata una abbondante anestesia per tumescenza (circa 200 ml) con soluzione fisiologica fredda (0.9% + 1 fl lidocaina 2% + 1 fl di bicarbonato) in maniera da ottenere una buona compressione della vena ed una distanza tra vena e cute maggiore di 1 cm.

L'energia viene quindi erogata in modo continuo con una potenza di 10 W (8 W per le VPS), cercando di ottenere una densità lineare media di energia endovenosa (LEED), ovvero un rapporto tra l'energia erogata (espressa in Joule) e la lunghezza della vena trattata (espressa in cm), di 60 J/cm. Nella stessa seduta operatoria tutte le tributarie varicose, se presen-

ti, sono state trattate mediante miniflebectomie e/o schiuma sclerosante. I pazienti sono stati mobilizzati immediatamente dopo l'intervento ed a tutti è stata prescritta per un mese una compressione elastica con calza da 20 mmHg. Inoltre è stata somministrata a tutti i pazienti una dose profilattica di eparina a basso peso molecolare per sette giorni.

In caso di dolore postoperatorio è stato prescritto Diclofenac 75 mg.

L'analisi statistica dei risultati (valori medi e deviazioni standard) è stata condotta utilizzando Microsoft Excel Versione 2007.

Risultati

Nessun Paziente è stato perso durante un Follow-up medio di 107 giorni (range: 30-180).

L'età media è stata di 57.9 anni ((min: 24, max: 82; DS: 15.7); il BMI medio era di 24.8 (min: 20, max: 34; DS: 3.2). La maggior parte dei Pazienti (51%) apparteneva ad una classe clinica CEAP C3; la valvola terminale era incompetente in 37 casi (82%). Il diametro medio calcolato con il Paziente in posizione ortostatica a 3-5 cm dalla valvola terminale era di 7.9 mm (min: 4 mm; max: 15 mm; DS: 2.4); la Presenza di 1 o due ectasie venose segmentarie (11 casi; diametro medio: 15.4 mm; min: 10 mm; max: 20mm) non sono state considerate criterio di esclusione dalla studio. Il tempo operatorio medio è stato di 34.4 minuti (min: 20; max: 60; DS: 10.8); è stato maggiore nei 10 casi sottoposti ad un procedura di ablazione laser bilaterale, con un tempo medio di 54 minuti (min: 40, max: 80; DS: 14.7). Il LEED medio è stato di 63.5 J/cm (min: 42.6 J/cm; max: 102.7 J/cm; DS: 10.8). La maggior parte dei Pazienti (98%) è stata quindi sottoposta per le tributarie varicose a miniflebectomie sec. Muller (68%), oppure a scleroterapia con schiuma (9%) o ad entrambe le procedure (23%). Tutte le vene trattate sono rimaste occluse e non si sono verificate ricanalizzazioni dei segmenti trattati. I pazienti sono tornati alle attività quotidiane dopo una media di 1.7 giorni (DS: 2) con un notevole miglioramento del VCSS, passato da una media di 4.9 (DS: 2.6) nel preoperatorio a 0,18 (DS: 0.39) al 30 giorno post-operatorio. L'EVLA ha ridotto significativamente i sintomi, l'edema, la pig-

mentazione della cute e le dermatiti da stasi. Tutti i Pazienti eccetto 1 caso sono stati molto soddisfatti o soddisfatti dal trattamento (Tabella I). Non sono state osservate complicanze gravi come trombosi venose profonde o embolie polmonari. Abbiamo registrato 2 casi di lieve parestesia; 16 Pazienti (45.7%) hanno avuto dolore ma solo 5 lo hanno descritto come intenso (durata: 2-7 giorni). Le ecchimosi sono frequenti (86%).

Considerazioni conclusive

L'EVLA con lunghezza d'onda 1540 nm, utilizzato assieme ad una fibra ottica con punta sferica, ha dimostrato risultati a breve termine superiori a quelli pubblicati con laser a lunghezza d'onda 810 e 980 nm e sovrapponibili a quelli ottenuti con laser a lunghezza d'onda 1470 e fibra radiale¹⁶. È un trattamento sicuro ed efficace, molto gradito ai pazienti; il dolore postoperatorio è presente, ma è generalmente lieve e di breve durata, controllabile con una bassa dose di analgesici (in media poco più di 2 compresse). Le ecchimosi sono frequenti e probabilmente legate all'anestesia per tumescenza, alle flebectomie e alla somministrazione di eparina piuttosto che alla metodica in sé. È comunque necessario informare i pazienti della necessità di adottare le calze elastocompressive per almeno 1 mese e della possibilità di assumere analgesici per un breve periodo, in particolare dal terzo al quinto giorno post-operatorio.

Bibliografia

1. McLafferty RB, Lohr JM, Caprini JA *et al.* Results of the national pilot screening program for venous disease by the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2007;45:142-8.
2. Kaplan RM, Criqui MH, Denenberg JO *et al.* Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. *J Vasc Surg* 2003;37:1047-53.
3. Nijsten T, van den Bos RR, Goldman MP *et al.* Minimally invasive techniques in the treatment of saphenous varicose veins. *J Am Acad Dermatol* 2008;60:110-9.
4. Leopardi D, Hoggan BL, Fitridge RA *et al.* Systematic review of treatments for varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2009;23:264-76.
5. Murad MH, Coto-Yglesias F, Zumaeta-Garcia M *et al.* A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *J Vasc Surg* 2011;53(Suppl 2):51S-67S.
6. Meissner MH, Gloviczki P, Bergan J *et al.* Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007;46(Suppl S):54S-67S.
7. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC *et al.* Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2011;53(5 Suppl):2S-48S.
8. Van den Bos R, Arends L, Kockaert M *et al.* Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009;49:230-39.
9. Van den Bos RR, Kockaert MA, Neumann HA *et al.* Technical review of endovenous laser therapy for varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:88-95.
10. Proebstle TM, Moehler T, Gul D *et al.* Endovenous treatment of the great saphenous vein using a 1320 nm Nd:YAG laser causes fewer side effects than using a 940 nm diode laser. *Dermatol Surg* 2005;31:1678-83.
11. Almeida J, Mackay E, Javier J *et al.* Saphenous laser ablation at 1470 nm targets the vein wall, not blood. *Vasc Endovascular Surg*; 2009; 43:467-72.
12. Pannier F, Rabe E, Maurins U. First results of a new 1470-nm diode laser for endovenous ablation of incompetent saphenous veins. *Phlebology* 2009;24:26-30.
13. Doganci S, Demirkilic U. Comparison of 980 nm laser and bare-tip fibre with 1470 nm laser and radial fibre in the treatment of great saphenous vein varicosities: a prospective randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:254-9.
14. Eklof B, Bergan JJ, Gloviczki P *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.
15. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB *et al.* Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg* 2010;52:1387-96.
16. Pannier F, Rabe E, Rits J *et al.* Endovenous laser ablation of great saphenous veins using a 1470 nm diode laser and the radial fibre-follow-up after six months. *Phlebology*. 2011;26:35-9.

Trattamento Endovenoso con 980 nm Diode Laser: risultati a breve e medio termine

L. FIENGO

Roma

La patologia varicosa colpisce circa il 40% degli uomini e 32% delle donne in tutto il mondo¹. Fino ad oggi l'intervento più usato è stato quello della legatura alta della crosse safeno-femorale associato a stripping della vena safena ed eventuali flebectomie². Anche se i risultati a breve termine sono eccellenti, i risultati a distanza di 5 anni hanno mostrato un tasso di recidiva intorno al 20-40% a causa della neovascolarizzazione a livello della crosse³. Inoltre, il trattamento chirurgico classico comporta rischi di trombosi venosa profonda, richiede vari giorni di ospedalizzazione e di recupero prima di poter tornare alla vita lavorativa e può dare cicatrici chirurgiche spesso poco estetiche (9). Il laser è stato proposto come trattamento alternativo allo stripping. I primi trattamenti laser sono stati sperimentati negli anni '90, ma bisogna aspettare Min, Navarro e Bone per avere un'idea dei primi risultati del laser endovenoso per il trattamento della vena grande safena⁴. L'EVLA (endovenous laser ablation) è oggi considerato un metodo efficace per trattare la vena grande safena incompetente. Questo trattamento offre al paziente un intervento rapido, poco doloroso, con la possibilità di ritornare velocemente all'attività lavorativa già dal giorno seguente all'intervento⁵ senza tenere conto del risultato estetico. L'obiettivo finale del trattamento laser è quello di abolire il reflusso venoso patologico andando a chiudere tramite trombosi il lume venoso. Oltre al laser diode a 810 nm, 940 nm e 980 nm esistono anche il laser Nd:YAG a 1064 nm. Le lunghezze d'onda sono prevalentemente assorbite dall'emoglobina dei globuli rossi presenti nel lume venoso che portano alla formazione di microbolle in movimento responsabile della liberazione di energia sotto forma di calore che si propagerà in modo uniforme sulle pareti venose creando una lesione endoteliale con conseguente danno alle fibre collagene e riduzione del lume venoso. L'energia può essere liberata in modo continuo oppure in modo pulsato⁶. È stato eseguito uno studio prospettico, non-randomizzato su 49 pazienti (52 gambe) affetti da incontinenza valvolare precedentemente diagnosticata con ecocolordoppler venoso. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento laser con 980nm diode. In tutti i pazienti, la somministrazione di energia è stata liberata in modo costante dal laser a fibra ottica sotto guida ecografica con l'utilizzo di anestesia locale. I pazienti sono stati dimessi il giorno stesso con bendaggio elasto-compressivo e ricontrollati a distanza di una settimana. Un controllo ecocolordoppler veniva effettuato a distanza di 6 mesi dall'intervento e i pazienti venivano invitati a compilare uno

score del dolore usando la visual analog scale (VAS). I risultati hanno mostrato che tutti i pazienti hanno tollerato bene la procedura chirurgica intraoperatoriamente. Il successo (overall rate) è stato del 97,5% e la lunghezza dei segmenti venosi trattati è stata del 29,93 ± 6.36 cm con un'energia media di 2006,24 ± 480,16 Joule. Complicazioni maggiori quali ustioni della cute e trombosi venosa profonda non sono state riportate nella nostra casistica. Tutti i pazienti sono tornati alle loro normali attività entro 2 giorni dall'intervento. L'EVLA con il laser 980nm diode della vena grande safena è pertanto un trattamento efficace con un tasso alto di soddisfazioni fra i pazienti. Il vantaggio principale di questa procedura, altamente operatore-dipendente è di una motilità precoce con una diminuzione dei rischi legati all'intervento di stripping classico. Esistono altre tecniche endovascolari alternative, anche se sembra che quella laser sia quella più promettente in considerazione dei risultati e dei costi.

Bibliografia

1. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J. Epidemiol. Community Health* 1999;53:149-53.
2. Proebstle TM, Moehler T, Herdemann S. Reduced recanalization rates of the great saphenous vein after endovenous laser treatment with increased energy dosing: definition of a threshold for the endovenous fluence equivalent. *J. Vasc. Surg.* 2006;44:834-9.
3. Fischer R, Linde N, Duff C, Jeanneret C, Chandler JG, Seeber P. Late recurrent saphenofemoral junction reflux after ligation and stripping of the greater saphenous vein. *J. Vasc. Surg.* 2001;34:236-40.
4. Navarro L, Min R, Boné C. Endovenous laser: A new minimally invasive method of treatment of varicose veins-Preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surg.* 2001;27:117-22.
5. Proebstle TM, Gul D, Kargl A, Knop J. Endovenous laser treatment of the lesser saphenous vein with a 940 nm diode laser-Early results. *Dermatol Surg.* 2003;29:357-61.
6. Proebstle TM, Lehr HA, Kargl A, Espinola-Klein C *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.

Impiego di homograft arterioso nella ricostruzione della vena cava inferiore per infiltrazione neoplastica: case report e revisione della letteratura

F. BARATTO¹, S. IRSARA¹, G. FUSCO², B. ZALUNARDO³, D. TONELLO³, A. VISONÀ³

Introduzione

Il coinvolgimento della vena cava da parte di neoplasie maligne retroperitoneali è generalmente suggestivo di malattia in fase avanzata e spesso sono controindicate resezioni aggressive. Tuttavia, il ruolo della terapia medica nel curare o palliare queste neoplasie è variabile e dipende dalla tipologia di tumore, ma generalmente, in assenza di resezione chirurgica radicale, la sopravvivenza del paziente è limitata¹. Presentiamo un singolare caso di infiltrazione della vena cava inferiore (VCI) causata da recidiva addominale di neoplasia del colon trattata mediante resezione cavale e ricostruzione con homograft aortico crioconservato ed asportazione della massa neoplastica con intervento radicale.

Case report

Nel 2004, un uomo di 57 anni con tumore sincrono del colon destro e sinistro (T3N2) venne sottoposto a colectomia totale con anastomosi ileo-rettale e successiva chemioterapia adiuvante con Folfox. Il follow-up fu negativo per recidiva di malattia sino al Luglio 2010 quando l'ecografia addominale evidenziò una massa retroperitoneale di 8 cm, la successiva TC addome mostrò anche il coinvolgimento del duodeno, della testa del pancreas, del rene destro e della VCI. Fegato e milza, invece, erano indenni (Figura 1). La TC torace ed i markers tumorali (CEA, GICA) erano negativi. L'esame biotipico della massa addominale confermò la correlazione con il tumore primitivo.

Al momento della diagnosi di recidiva il paziente era in buone condizioni generali, riferiva soltanto una dolenzia al fianco destro ed il testicolo destro era ridotto di volume. Iniziò un ciclo di chemioterapia con Folfox senza segni di remissione di malattia, venne quindi trattato con Capecitabine. Nel giugno 2011 venne effettuata una nuova stadiazione, la massa tumorale era diventata 12 cm. La successiva EGDS evidenziò l'infiltrazione duodenale da parte della neoplasia con tramite fistoloso.

In seguito a riunione collegiale fra Oncologo, Chirurgo Generale e Chirurgo Vascolare venne posta indicazione all'intervento chirurgico. Il paziente venne sottoposto a laparotomia esplorativa che confermò la voluminosa massa a carico della regione duodeno-pancreatica, infiltrante il

¹UOD Chirurgia Vascolare, Responsabile: S. Irsara, Ospedale San Giacomo, Castelfranco Veneto, Treviso
²UOC Chirurgia Generale, Responsabile: C.A. Sartori, Ospedale San Giacomo, Castelfranco Veneto, Treviso
³UOC Angiologia, Responsabile: A. Visonà, Ospedale San Giacomo, Castelfranco Veneto, Treviso



Figura 1. – Scansione TC addome che evidenzia la massa tumorale di 8 cm con coinvolgimento di duodeno, testa del pancreas, rene destro e VCI.

peduncolo renale destro e la VCI. L'esame estemporaneo dei linfonodi interaortocavali prossimi alla massa risultò negativo. Si decise di procedere a resezione della massa con intento R0 e contestuale duodenocefalopancreasectomia, nefrectomia destra, resezione cavale e sua sostituzione con homograft arterioso crioconservato (Figure 2, 3). In 9° giornata post-operatoria il paziente presentò ematemesi dovuta a sanguinamento dell'anastomosi gastro-digunale, risolta per via endoscopica. Venne dimesso in 15° giornata con eparina a basso peso molecolare per un mese ed affidato ai Colleghi Oncolo-

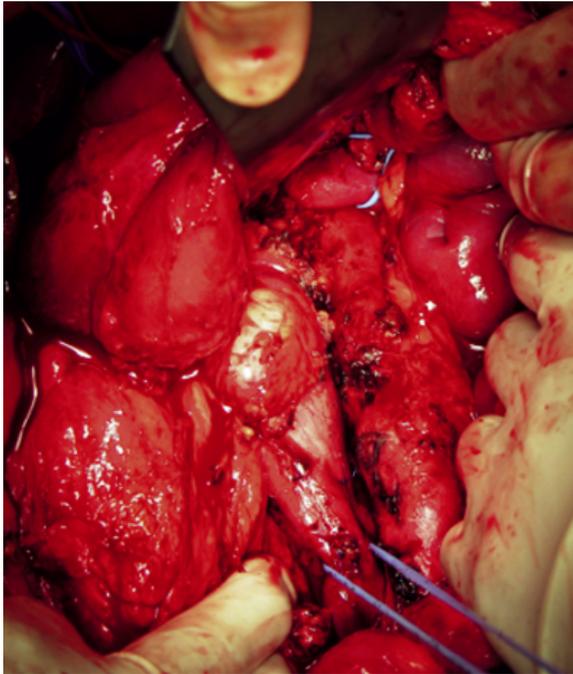


Figura 2. – Massa tumorale infiltrante la VCI.



Figura 3. – Ricostruzione VCI con homograft aortico crioconservato.

gi per ciclo di chemioterapia adiuvante. L'esame istologico della massa resecata confermò la recidiva di adenocarcinoma mucinoso. A otto mesi di follow-up il paziente è in buone condizioni generali in assenza di recidiva di malattia.

Discussione

I siti più frequenti delle metastasi del cancro colonrettale sono i linfonodi regionali (50-70%) ed il fegato (35-50%); altri siti comuni sono il polmone (21%), il peritoneo (15%) e le ovaie (13,1%)².

Nel nostro caso, il paziente sviluppò una recidiva addominale di malattia dopo 6 anni dal primo intervento con il coinvolgimento dell'area duodeno-pancreatica, dell'ilo renale destro e della VCI.

Quando un tumore metastatico o recidivante coinvolge grossi vasi sanguigni come aorta, vena cava e vasi iliaci, la scelta del trattamento chirurgico rimane ancora una questione aperta³. In letteratura, diversi Autori hanno riportato casi di carcinoma coloretale metastatico con interessamento dell'area addomino-pelvica e dei grossi vasi sanguigni in assenza di segni di malattia sistemica, trattati mediante linfadenectomia con resezione in blocco delle strutture e dei vasi coinvolti. Un trattamento aggressivo, infatti, sembrerebbe prolungare la sopravvivenza e migliorare la qualità di vita del paziente rispetto alla sola chirurgia palliativa³.

In caso di coinvolgimento della vena cava, il trattamento prevede l'ampia resezione della zona tumorale seguita da legatura^{4,5} o ricostruzione della cava⁶.

Pareri discordanti rimangono riguardo la semplice legatura della VCI, secondo alcuni Autori può essere eseguita quando la VCI risulta già completamente ostruita⁶, in quanto si sono formati dei circoli venosi collaterali e quindi non vi sono

rischi di disturbi da ridotto ritorno venoso e alterata funzionalità renale^{4,5}; secondo altri⁹, invece, è ben tollerata anche nei pazienti che non avevano una precedente ostruzione cavale completa, inoltre, offre vantaggi quali ridotti tempi operatori, prevenzione di complicanze di tromboembolia polmonare e di possibili infezioni protesiche, assenza di rischi da insufficienza ad alta gittata da creazione di fistola artero-venosa e di anticoagulazione a lungo termine.

Anche le tecniche di ricostruzione della VCI sono ancora dibattute, come regola generale, viene raccomandata da Kieffer¹⁰ quando la pressione cavale è superiore ai 30 mmHg. Diversi materiali possono essere usati come i grafts venosi^{11,12} o protesici¹³ oppure gli allograft arteriosi¹⁴⁻¹⁶. Per i primi possono essere impiegati segmenti di vena safena spirallizzata¹¹ o di vena femorale superficiale¹² entrambe le tecniche hanno accettabile pervietà a lungo termine e resistenza alle infezioni^{11,17} e la morbilità associata al prelievo di vene profonde è basso con un tasso di morbilità venosa cronica inferiore al 15%¹⁷. Si tratta, però, di tecniche complesse che richiedono molto tempo rispetto ad altre¹¹.

I materiali maggiormente usati per le protesi sintetiche sono Polifluorotetraetilene (PTFE) o Dacron¹³, anche se quello di scelta per la ricostruzione cavale sembra essere il PTFE armato¹⁸. Poiché le protesi sintetiche posizionate nel sistema venoso hanno minore pervietà a lungo termine rispetto a quelle nel sistema arterioso, è necessaria l'anticoagulazione a tempo indeterminato¹³. Kieffer¹⁰, pertanto, raccomanda la creazione di una fistola artero-venosa per assicurare la pervietà della protesi, evitando così la necessità di una terapia anticoagulante. Un ulteriore svantaggio è il rischio di infezione, specie se la sostituzione protesica è associata a resezione intestinale⁵.

Recentemente, alcuni Autori¹⁴⁻¹⁶ hanno suggerito l'impiego di homograft aortici crioconservati come ulteriore opzione nella ricostruzione cavale. I principali vantaggi sono la minore trombogenicità e la maggior resistenza alle infezioni rispetto alle protesi sintetiche, inoltre si tratta di condotti di largo calibro che consentono di confezionare ampie anastomosi, meno prone a restenosi rispetto alle vene autologhe¹⁴. Non è necessario alcun trattamento immunosoppressivo¹⁶ in quanto l'homograft viene reso non immunogenico mediante un pre-trattamento presso la banca dei tessuti¹⁹. Tuttavia, anche gli homograft sono soggetti a fenomeni degenerativi tardivi, infatti possono andare incontro a calcificazione oppure a evoluzione aneurismatica²⁰. Considerata la maggior rigidità del tessuto arterioso rispetto all'homograft venoso o alle vene autologhe, quando l'homograft arterioso viene posizionato su un territorio venoso, può ridurre il rischio di kinking e quindi l'occlusione del condotto. Infatti, nel sistema arterioso, nonostante gli allograft tendano a calcificare nel tempo, la pervietà è solitamente mantenuta¹⁵.

A nostro avviso, l'utilizzo dell'homograft arterioso in un sistema a basse pressioni come quello venoso, garantisce una minor tendenza a complicanze di tipo dilatativo e quindi può dare maggiore sicurezza nel tempo. Nel nostro caso la VCI era solo parzialmente ostruita dall'invasione tumorale, pertanto dopo la resezione è stata ricostruita con un segmento di homograft aortico criopreservato, in quanto il rischio di infezione protesica era elevato, infatti, oltre alla resezione cavale, sono state eseguite la duodenocefalopancreasectomia e la nefrectomia destra.

Conclusioni

L'impiego dell'homograft arterioso nella ricostruzione cavale offre risultati incoraggianti in termini di resistenza alle infezioni, pervietà a distanza senza necessitare di terapia anticoagulante a lungo termine od immunosoppressiva. Tuttavia, considerata la rarità dei tumori primitivi e secondari della vena cava, in letteratura mancano studi randomizzati a lungo termine e le informazioni si basano solo su pochi studi retrospettivi o case report.

Bibliografia

- Mingoli A, Feldhaus RJ, Cavallaro A, Stipa S. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: analysis and search of the world literature and report of three new cases. *J Vasc Surg* 1991;14:688-99.
- Gubitosi A, Moccia G, Malinconico FA *et al.* Unusual metastasis of left colon cancer: considerations on two cases. *Acta Biomed* 2009;80:80-82.
- Tsarkov PV, Belov YV, Skipenko OG *et al.* En bloc resection of abdominal aorta and paraaortic lymph node metastasis of sigmoid cancer. *Tech Coloproctol* 2007;11:346-9.
- Hollebeck ST, Grobmyer SR, Kent KC *et al.* Surgical treatment and outcomes with primary inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Am Coll Surg*. 2003;197:575-79.
- Hardwingsen J, Balandraud P, Ananian P, Saisse J, Le Treut YP. Leiomyosarcoma of the retrohepatic portion of the inferior vena cava: clinical presentation and surgical management in five patients. *J Am Coll Surg* 2005;200:57-63.
- Terajima H, Yamaoka Y. Resection of the inferior vena cava for major hepatic resection. *Nippon Geka Nasshi* 2001;102:810-4.
- Smith ST, Clagett GP. Femoral vein harvest for vascular reconstructions: Pitfalls and tips for success. *Semin Vasc Surg* 2008;21:35-40. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2007.11.007
- Mingoli A, Sapienza P, Branchini G, Tarantino B, Cirillo B. Surgical treatment of inferior vena vein leiomyosarcoma. *J Am Coll Surg* 2010;211:145-6.
- Daylami R, Amiri A, Goldsmith B, Troppmann C, Schneider PD, Khatri V. Inferior vena cava leiomyosarcoma: is reconstruction necessary after resection? *J Am Coll Surg* 2010;210:185-90.
- Kieffer E, Alaoui M, Piette JC, Cacoub P, Chiche L. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. Experience in 22 cases. *Ann Surg* 2006;244:289-95.
- Doty JR, Flores JH, Doty DB. Superior vena cava obstruction: bypass using spiral vein graft. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1111-6.
- Munene G, Mack LA, Moore RD, Temple WJ. Neoadjuvant radiotherapy and reconstruction using autologous vein graft for the treatment of inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Surg Oncol* 2011;103:175-8.
- Gloviczki P, Pairolero PC, Cherry KJ, Hallet JW. Reconstruction of the vena cava and of its primary tributaries. A preliminary report. *J Vasc Surg* 1990;11:373-81.
- Billing JS, Sudarshan CD, Schfield PM *et al.* Arch aortic homografts a by-pass conduit for superior vena cava obstruction. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1296-7.
- Fistenberg MS, Blais D, Abel E, Go MR. Superior vena cava bypass with cryopreserved ascending aorta allograft.
- Prasedom RK, Dhar P, Jamieson NV *et al.* Leiomyosarcoma of the retrohepatic vena cava treated by excision and reconstruction with an aortic homograft: a case report and a review of literature. *Surg Innov* 2007;14:287-91.
- Smith ST, Clagett GP. Femoral vein harvest for vascular reconstructions: Pitfalls and tips for success. *Semin Vasc Surg* 2008;21:35-40. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2007.11.007
- Sarkar R, Eiliber FR, Gelabert HA, Quinones-Baldrich WJ. *J Vasc Surg* 1998;28:75-83.
- www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_1278_allegato.pdf
- Kieffer E, Gomes D, Chiche L *et al.* Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection: early and late results in 179 patients. *J Vasc Surg* 2004;39:1009-17.

Short report

Involvement of the inferior vena (IVC) cava by retroperitoneal malignancy is generally indicative of advanced disease and often considered a contraindication to attempted resection. We report an uncommon case of IVC infiltration by lymph node metastasis of a colonic cancer treated by caval resection and reconstruction with aortic homograft. Surgical management consists of caval resection and simple ligation or reconstruction with venous, prosthetic graft or homograft. According to many Authors, arterial allografts are more resistant to infections, provide good patency, without requiring long-term anticoagulation or immunosuppression, however long-term follow-up is still missing.

Diagnosi e trattamento eco-guidato delle lesioni femorali iatrogene

E. SCUDIERI¹, L.NA MARESCA¹, C. FOGGIA¹, L.CIO MARESCA², B. CRESCENZI², G. LEONARDO¹

Introduzione

Il cateterismo percutaneo transfemorale è sempre più utilizzato per ottenere accessi arteriosi finalizzati a procedure diagnostiche e terapeutiche, sia in patologia cardiaca che vascolare. Ematomi, pseudoaneurismi e fistole arterovenose sono ben note complicazioni di queste procedure, la cui incidenza è nettamente aumentata con il diffondersi delle tecniche endovascolari interventistiche. L'ultrasonografia Color Doppler è oggi la metodica di scelta per la sorveglianza periprocedurale degli accessi vascolari, per la diagnosi di tipo e sede delle complicanze da cateterismo, per l'indicazione e la guida al loro trattamento compressivo o chirurgico

Materiali e metodi

È stata esaminata retrospettivamente la casistica della UOD di Angiologia dell'A.O.R.N. dei Colli di Napoli, relativa a pazienti sottoposti a cateterismo percutaneo transfemorale, valutati clinicamente e mediante Ecocolor doppler vascolare addominale e degli arti inferiori nel quinquennio 2001-2011. Sono stati osservati 7548 pazienti, dei quali il 34% (2562) pervenuti per varie indicazioni relative a sospetta patologia iatrogena, includenti vaste ecchimosi, soffi vascolari, masse pulsanti, anemia, edema, sintomatologia dolorosa abnorme ed il 66% (4986) per vasculopatia cronica periferica o per controllo routinario della polidistrettualità aterosclerotica. I pazienti con pseudoaneurisma e fistola arterovenosa sono stati sottoposti a trattamento ecoguidato di compressione con la tecnica di manuale di Fellmeth (1991) o mediante posizionamento eco-guidato di compressore meccanico (FemoStop) ed, in caso di insuccesso, a riparazione chirurgica delle brecche vascolari.

Risultati

Pseudoaneurisma iatrogeno della femorale comune o della biforcazione femorale è stato riscontrato nel 7,4% dei pazienti; fistola arterovenosa isolata o associata a pseudoaneurisma nello 0,8%. Nei casi di cateterismo transfemorale diagnostico per coronarografia o arteriografia la percentuale di complicanze è risultata dello 0,8%; del 7,4% nei casi di angioplastica per cutanea ($P<0.0001$); del 17,5% quando il

cateterismo è stato effettuato per trombolisi loco-regionale ($p<0,0001$).

Nei pazienti non trattati con eparina o cumarinici, il trattamento compressivo eco-guidato è risultato efficace nell'84% dei casi, con una relazione inversa rispetto alle dimensioni dello pseudoaneurisma significativa solo per valori di diametro < 4 cm ($p<0,02$); non sono state osservate relazioni con presenza e tipo di terapia antiaggregante piastrinica. Nei pazienti scoagulati con terapia eparinica o cumarolica il trattamento compressivo è risultato efficace nel 21% dei casi ($p<0.001$ rispetto al primo gruppo) con una relazione inversa rispetto alle dimensioni dello pseudoaneurisma significativa già per valori di diametro < 2 cm ($p<0.05$). Non sono state dimostrate differenze significative tra i trattamenti ecoguidati manuali e meccanici. Nei controlli effettuati a 7, 30 e 90 giorni, nessuna lesione trattata con successo mediante compressione è recidivata.

Tutti gli interventi di riparazione chirurgica per formazioni pseudoaneurismatiche e fistole arterovenose hanno avuto successo, in assenza di complicanze perioperatorie maggiori; tempo e costo di degenza medi sono risultati sensibilmente maggiori nel trattamento chirurgico rispetto al trattamento compressivo, quando il primo è stato effettuato come intervento isolato e non associato ad altro intervento di chirurgia vascolare o cardiaca. Tutti i reperti intraoperatori hanno confermato le diagnosi Eco-Color-Doppler di pseudoaneurisma e di fistola arterovenosa.

Conclusioni

Sulla base della esperienza nostra e di altri autori, l'eco-Color-Doppler vascolare risulta l'indagine di prima scelta nella diagnosi di lesione vascolare iatrogena femorale, nella indicazione alla terapia conservativa o chirurgica, nella guida al trattamento compressivo e nella sorveglianza post-procedurale. La concordanza ottimale con i reperti intraoperatori indica come

¹UOD di Angiologia,
²UOC di Chirurgia Vascolare,
Dipartimento di Chirurgia Cardiovascolare,
AORN dei Colli, Napoli

non utili indagini intermedie costose o invasive, di tipo angiografico ed angiografico sia per l'indicazione alla terapia riparativa che conservativa. Pseudoaneurismi di grosse dimensioni, durante somministrazione di anticoagulanti a dosi terapeutiche, sono apparsi avere scarsa probabilità di essere trattati con successo con la sola compressione ecogui data, ma il trattamento chirurgico risulta non gravoso in termini clinici; l'aggravio socio-economico risulta rilevante, ma solo nei casi ma solo nei casi di intervento riparativo isolato.

Bibliografia

1. Fellmeth BD, Charboneau JW, Bookstein JJ, Freischlag JA, Forsythe JR, Buckner NK. Postangiographic femoral artery injuries: nonsurgical repair with ultrasound guided compression. *Radiology* 1991;178:671-5.
2. Feld R, Patton GM, Carabasi RA, Alexander A, Merton D, Needleman L. Rreatment of iatrogenic femoral artery injuries with ultrasound-guided compression. *J Vasc Surg* 1992;16:832-40.
3. Toursarkissian B, Allen BT, Petrinc D, Thompson RW, Rubin BG, Reilly JM, Anderson CB, Flye MW, Sicard GA. Spontaneous closure of selected iatrogenic pseudoaneurysms and arteriovenous fistulae. *J Vasc Surg* 1997;25:803-8.
4. Chatterjee T, Do DD, Mahler F, Meier B. A prospective, randomized evaluation of nonsurgical closure of femoral pseudoaneurysm by compression device with or without ultrasound guidance. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;47:304-9.
5. Li JC, Cai S, Jiang YX, Dai Q, Zhang JX, Wang YQ. Diagnostic criteria for location acquired arteriovenous fistulas wuth color Doppler sonography. *J Clin Ultrasound* 2002;30:336-42.
6. Kelm M, Perings SM, Jax T, Laurer T, Schoebel FC, Heintzen MP, Perings C, Strauer BE. Incidence and clinical outcome of iatrogenic femoral arteriovenous fistulas: implication for risk stratification and treatment.
7. Tarro Genta F, Bevilacqua R, Bosimini E. Ultrasound-guided repair of femoral pseudoaneurysms complicatine cardiac catheterization. *Ital Heart J* 2004;5:132-5.

Ruolo dell'Aminaftone nel trattamento dell'edema linfatico. Presentazione di una serie di casi e proposta di studio randomizzato controllato

G. SPEZZIGU¹, F. ABBRITTI², S. BELLETTI³, G. ARPAIA¹

Introduzione

Il trattamento dell'edema linfatico si avvale della associazione di più metodiche comprese dalla definizione di "Terapia Fisica Decongestiva Complessa" che vede nel Drenaggio Linfatico Manuale e nella Contenzione/Compressione, applicate con metodiche differenti a seconda del momento terapeutico e sempre associate all'esercizio fisico, i cardini del trattamento. La terapia farmacologica viene considerata generalmente solo di supporto e non vi è consenso sulla sua reale efficacia¹, anche per la carenza di lavori di qualità al riguardo.

In uno studio randomizzato e controllato del 1989, condotto su 114 pazienti con flebolinfedema secondario ad Insufficienza Venosa Cronica, era stata dimostrata la superiorità di Aminaftone nei confronti di altri flebotonici utilizzati nella corrente pratica clinica, evidente sia su sintomi che su segni clinici con particolare evidenza per l'edema², dato già emerso in una precedente serie di casi di edema post-traumatico³.

Materiali e metodi

Sulla base di queste premesse anche aminaftone ha trovato un ruolo nel trattamento dell'edema linfatico, soprattutto negli stadi più precoci. Si presentano i risultati di una serie di casi, raccolti in maniera retrospettiva, trattati con aminaftone nella normale pratica ambulatoriale in centri di riferimento per questa patologia.

In tutti i casi si è posta attenzione alla correttezza della diagnosi all'epoca della prima visita che doveva comprendere l'esecuzione di una linfoscintigrafia e di un'eco dei tessuti molli che evidenziasse laghi linfatici. Il trattamento farmacologico veniva usualmente prescritto nelle more della esecuzione degli esami diagnostici e dell'inizio del trattamento decongestivo ed eventualmente proseguito qualora se ne fosse dimostrata l'efficacia nel Paziente

Risultati

Sono stati raccolti dati su di un totale di 25 Pazienti, la maggioranza classificabili come affetti da linfedema secondario (16 post-chirurgici, 2 flebolinfedemi, 1 a SPT, 1 da disuso, 1 post-traumatico, 1 a linfangiti ricorrenti) e 3 primari

¹UOS di Angiologia, Az. Osp. Di Desio e Vimercate, Presidio di Vimercate (MB)

²UOC di Chirurgia Vascolare Az. Ospedaliera G. Salvini, Garbagnate Milanese (MI)

³Divisione chirurgia vascolare, Ospedale di circolo Busto Arsizio (MI)

In 9 casi il linfedema era classificabile al I stadio, in 5 al II, nei restanti al II/III stadio.

La circonferenza degli arti interessati si è ridotta in 16 casi, in 15 casi il giudizio dei pazienti era risultato di miglioramento rispetto alla condizione precedente.

Ad una analisi a posteriori si è avuta l'impressione che il trattamento con aminaftone fosse stato maggiormente evidente in pazienti classificabili al I od al I/II stadio di linfedema, mentre nei casi più avanzati l'influenza del trattamento era meno chiara.

Discussione

Nonostante non vi siano sicure evidenze di efficacia di un trattamento farmacologico coadiuvante nella terapia del linfedema, nella pratica clinica benzopironi, meliloto, cumarina, aminaftone ed altre molecole hanno trovato un ruolo⁴, alcune di queste come "Integratori Dietetici".

L'efficacia di aminaftone, apparentemente maggiore sui primi stadi di malattia, dovrà essere confermata da studi randomizzati e controllati.

Bibliografia

1. Wagner S. Lymphedema and lipedema - an overview of conservative treatment. *VASA* 2011; 40:271-9.
2. De Anna D, Mari F, Intini S, Gasbarro V, Sortini A, Pozza E, Marzola R, Taddeo U, Bresadola F, Donini I. Effects of therapy with aminaftone on chronic venous and lymphatic stasis. *Minerva Cardioangiol.* 1989;37:251-4.
3. Consoli V, Alfieri P, Betti E. Evaluation of the activity of aminaftone as coadjuvant treatment in various traumatic injuries. *Clin Ter.* 1985;114:111-5.
4. 2009 consensus document of the international society of lymphology: The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. *Lymphology* 2009;42:51-60.

Survey sulla Sindrome post-trombotica: esperienza locale su aspetti clinici e consapevolezza del paziente

N. VAZZANA

La Trombosi venosa profonda (TVP) può avere come conseguenza la sindrome post trombotica (SPT), un complesso di sintomi e segni fortemente invalidante per il paziente, che può sfociare sino all'ulcera venosa. Come emerso da uno studio americano la percezione della SPT nei pazienti colpiti da TVP, ma anche in qualche modo nei medici, è scarsa. Questo porta ad una scarsa attenzione alla patologia e quindi ad una sottostima del problema, anche in termini di prevenzione e terapia. La SIAPAV sezione Abruzzo ha intrapreso una iniziativa di monitoraggio sui pazienti con TVP tra 0 e 24 mesi per verificare gli aspetti clinici, con l'uso dello score di Villalta, e strumentali, della evoluzione nel tempo della TVP diagnosticata. Obiettivo è di verificare se esistono riferimenti clinico/strumentali in grado di identificare i pazienti più predisposti a sviluppare SPT. Inoltre attraverso un questionario da somministrare ai pazienti, verificare la reale consapevolezza che essi hanno della patologia.

Introduzione

La sindrome post trombotica (SPT) è un complesso di sintomi e segni che può colpire un paziente con una diagnosi precedente di trombosi venosa profonda (TVP) agli arti inferiori. Si può manifestare sino al 30-50% dei pazienti colpiti da TVP. In una piccola percentuale dei casi può evolvere sino al quadro più grave con la complicità di ulcere agli arti inferiori. È un quadro clinico estremamente condizionante la qualità della vita dei pazienti che ne sono colpiti. Tuttavia esistono poche opportunità terapeutiche e soprattutto è una patologia fortemente sottostimata. Dato che emerge, ad esempio, anche da uno studio effettuato nell'Università dello Utah, da cui emergeva che oltre la metà dei pazienti non era a conoscenza di questa patologia, e soprattutto che una percentuale molto importante dei medici dichiarava scarsa conoscenza del problema e che molto spesso i pazienti non venivano visitati e seguiti in modo adeguato per questa patologia. La SIAPAV Abruzzo si è fatta promotrice di una "survey" coinvolgendo circa 10 specialisti vascolari e 30 Medici di Medicina Generale. Lo scopo dello studio è quello di verificare, attraverso la somministrazione di un questionario ai pazienti affetti da TVP e SPT, il livello di consapevolezza in merito, appunto, alla SPT. In particolare sui segni e sui sinto-

*Centro Studi Invecchiamento,
Università "G.D'Annunzio", Chieti-Pescara*

mi e sulla opportunità di gestione di questi ultimi. Il secondo obiettivo è quello di verificare l'utilità e la possibilità di gestione di questi pazienti attraverso dei controlli clinico/strumentali per valutare l'eventuale evoluzione della patologia e soprattutto la possibilità di individuare i casi di possibile evoluzione in fase più precoce possibile. Per questo tutti i medici coinvolti, oltre ad effettuare una valutazione strumentale, utilizzano lo "score di Villalta" come strumento clinico di valutazione/stadiazione del quadro clinico del paziente.

Materiali e metodi

Sono stati coinvolti 10 specialisti vascolari e 30 Medici di Medicina Generale nelle varie realtà territoriali della Regione Abruzzo. Obiettivo proposto è quello di monitorare per 24 mesi l'esordio e la progressione della SPT in circa 500 pazienti affetti da TVP. I pazienti vengono inquadrati con dati anagrafici e clinici, con l'utilizzo di una scheda specifica utilizzando lo "score di Villalta" ed un form standardizzato per la valutazione ultrasonografica. I pazienti vengono, inoltre, visitati ogni 4 mesi. Alla visita iniziale ed alla visita finale al paziente viene somministrato un questionario (diario per il paziente) dedicato alla consapevolezza del rischio di SPT, per misurare il livello di informazione sul problema clinico e la sua gestione, della popolazione colpita da TVP.

"Le differenze tra i diversi gruppi di pazienti sono state calcolate utilizzando test non parametrici, in relazione alla distribuzione non normale delle variabili. Le variabili continue sono state dunque confrontate utilizzando il test di Mann-Withney o il test di Kruskal-Wallis, e riportate come mediana (range interquartile). Le variabili categoriche sono state confrontate utilizzando il test del chi-quadro o il test esatto di Fisher, e riportate come valore assoluto e/o percentuale. Per calcolare gli odds ratio del rischio di sindrome post-trombotica associato alle variabili cliniche e strumentali,

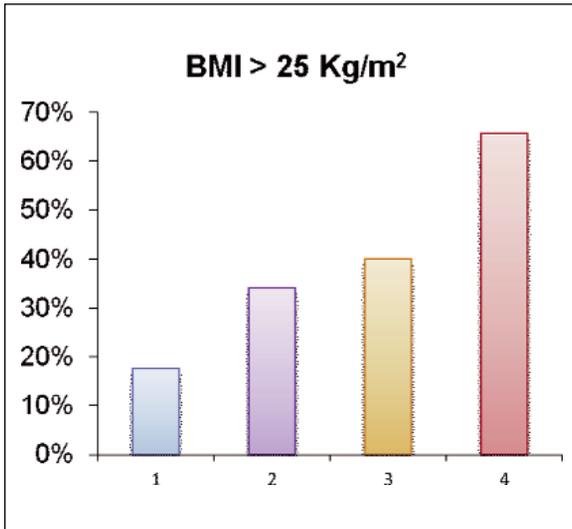


Figura 1.

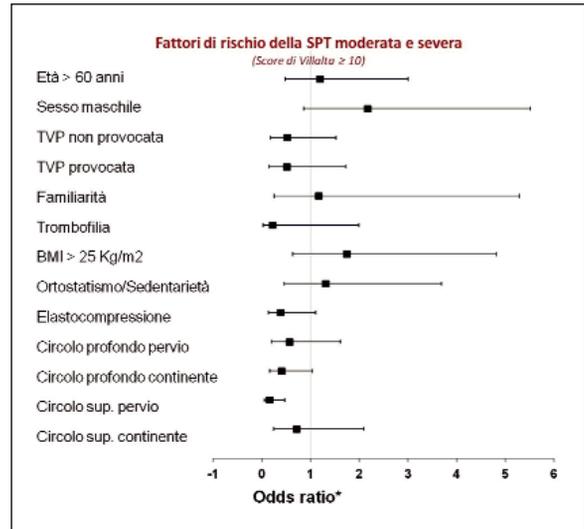


Figura 2.

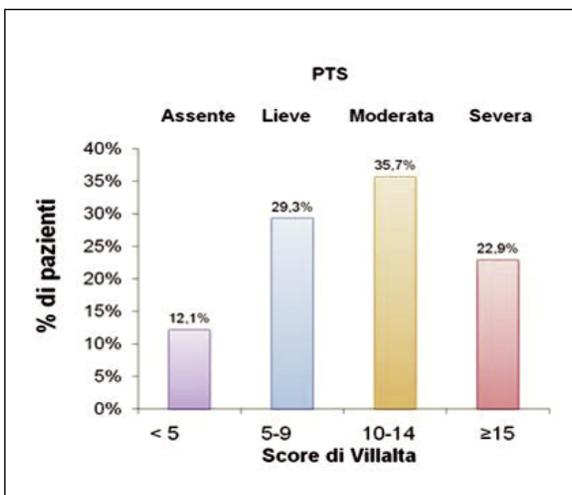


Figura 3.

è stato applicato un modello di regressione logistica. Gli odds ratio sono inoltre stati aggiustati per i potenziali confondenti. Solo i valori di $p < 0,05$ sono stati considerati statisticamente significativi”.

Risultati

Nei primi 5 mesi del 2012 sono stati arruolati 141 pazienti con diagnosi di TVP. Si tratta prevalentemente di pazienti di oltre 60 anni (62.7, DS 16.03), di questi il 44.7% sono maschi. La distribuzione temporale della diagnosi di TVP indica che circa il 20% dei pazienti ha avuto una diagnosi di TVP recente (entro 3 mesi), mentre un paziente su due ha avuto una TVP nel corso dell'ultimo anno e solo il 10% l'ha avuta entro/oltre due anni. L'etiologia primaria si riscontra si

riscontra nel 36,9% dei casi. Nelle forme secondarie si riscontra la presenza di un trauma o una chirurgia entro l'anno nel 24,8%. Il 17,7% dei casi presentava la presenza di segni e sintomi da Malattia Venosa Cronica precedenti alla diagnosi di TVP. I dati sin qui raccolti indicano, in relazione allo “score di Villalta”, una prevalenza delle forme lieve/moderata della SPT, e il 30% circa mostra i segni della forma severa (Figura 1).

La correlazione fra i fattori di rischio ed i sintomi/segni da SPT evidenzia la maggiore predisposizione del sesso maschile e l'importanza del sovrappeso (BMI>25; Figura 2). Il sovrappeso risulta, inoltre, correlato alla severità della SPT riscontrata con lo score di Villalta. Viceversa la pervietà e la continenza del circolo venoso profondo sembra correlare con un minor rischio di forme severe di SPT (Figura 3).

Valutazione Ultrasonografica: già dall'anamnesi e dalla valutazione iniziale si registra che il 40.4% dei casi di TVP presentava reflusso venoso pregresso all'evento acuto. Mentre il reflusso secondario all'evento trombotico si sviluppa nel sistema venoso superficiale in un caso su 4, ed in quello profondo solo nel 18,4%.

I distretti più colpiti da TVP risultano essere quelli poplitei (53,2%) e femorali (33,3%), con lo sviluppo di reflusso profondo a carico della vena poplitea nel 17% dei casi, mentre nel 39,7% dei casi esaminati, il sistema venoso profondo risulta continente e nel 27,7% pervio.

Il sistema venoso superficiale risulta pervio nel 61,7% dei casi e continente solo nel 28,4%. La sede del reflusso si concentra nella grande vena safena sopra il ginocchio nel 22,7% dei casi, e nel 12,8% a livello di gamba. La piccola safena è responsabile invece del 7,1% dei casi di reflusso, mentre l'incontinenza delle perforanti viene rilevata principalmente a livello distale (v. perforanti del polpaccio, 12,8%) piuttosto che a livello prossimale (v. perforanti della coscia, 8,5%).

Dato molto importante è che solo il 65,2% dei casi utilizza con regolarità la calza elasticizzata.

Conclusioni

La SPT rappresenta una condizione clinica molto frequente, in particolare in assenza di terapia con calze elasticizzate può svilupparsi sino al 30/50% circa dei casi di TVP. La durata della terapia anticoagulante sembra essere poco rilevante nello sviluppo della SPT. Ad oggi gli unici presidi terapeutici utile sembrano essere le calze elasticizzate. Dai dati parziale, raccolti nella nostra "Survey" si conferma che alcuni fattori di rischio siano particolarmente rilevanti nello sviluppo della SPT. Come l'obesità, ortostatismo/ sedentarietà. E viceversa come l'assenza di residuo trombotico e l'integrità delle strutture valvolari venose rappresentino un fattore prognostico favorevole. L'obiettivo della "survey" è che attraverso il

monitoraggio ogni 4 mesi dei parametri strumentali (ultrasonografici) e la valutazione clinica attraverso lo "score di Villalta" si riesca ad identificare il gruppo di pazienti che può più facilmente sviluppare SPT e che si riesca ad identificare gli eventuali parametri predittivi nelle fasi più precoci, nel tentativo di attuare tutte le possibili precauzioni atte a prevenire e/o rallentare lo sviluppo di SPT. Peraltro emerge, dalla valutazione del diario del paziente, che oltre tre/quarti dei pazienti riferisce una totale o scarsa conoscenza del problema. Pertanto emerge, dai primi dati rilevati, una scarsa consapevolezza della SPT e della conseguente sottostima del problema. Questo, in parte, spiega la scarsa aderenza dei pazienti all'uso di calza elasticizzate (poco più del 60% le usa con regolarità).

Terapia compressiva, medicazioni avanzate e ruolo della chirurgia nella gestione delle ulcere venose

S. BLASI, G. RUSSO, F. SOLAI, G. DI ROCCO, F. FREZZOTTI, A. REDLER, L. TROMBA

Scopo del lavoro

L'ulcera flebostatica, o ulcera venosa, è una complicanza grave ed invalidante della patologia venosa cronica essendo inclusa nella classe C6, la più elevata nell'elenco clinico della classificazione CEAP, utilizzata a livello internazionale per assegnare punteggi di gravità alla malattia venosa cronica. La gravità deriva dalla tendenza a recidivare e cronicizzare. Lo scopo del nostro lavoro è di sottolineare l'importanza dell'associazione della terapia compressiva nei protocolli delle "medicazioni avanzate" per ottenere una guarigione più rapida dell'ulcera e una riduzione del tasso di recidive.

Metodi e risultati

Presso l'ambulatorio angiologico del Dipartimento Scienze Chirurgiche del Policlinico Umberto I, Roma, dal 2008 al 2011 abbiamo medicato circa 60 pazienti (45 donne, 15 uomini) affetti da tale patologia di età compresa tra i 50 ed i 90 anni. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad accurato esame clinico e successivo ecocolordoppler venoso ed arterioso degli arti inferiori con misurazione dell'indice caviglia-braccio (ankle-brachial index ABI). In 40 pazienti l'insufficienza venosa cronica era la conseguenza di un'insufficienza del sistema venoso superficiale e delle perforanti di natura primitiva, in 15 pazienti era causata da una sindrome post-trombotica ed in 5 pazienti l'IVC era provocata da insufficienza associata del sistema venoso profondo e superficiale. In nessun caso l'ABI è risultato inferiore < 0,8. A tutti i pazienti con sensazione di dolore intenso veniva consigliato l'assunzione due ore prima della medicazione di un analgesico (una compressa di paracetamolo 500 mg + codeina fosfato 30 mg). Abbiamo utilizzato un anestetico locale di superficie (lidocaina) in forma di spray nel tentativo di indurre analgesia per migliorare la compliance del paziente alla medicazione. Seguiva la disinfezione e la detersione dell'ulcera secondo i principi de TIME (acronimo inglese Tissue, Infection or Inflammation, Moisture imbalance, Epidermal margin). Nel nostro ambulatorio abbiamo a disposizione prodotti di varie aziende farmaceutiche.

In particolare nel 2011 il debridement delle lesioni fibrinose è stato ottenuto in modo atraumatico con metodo enzimatico mediante l'utilizzo di un'associazione di collagenasi e acido

Roma

ialuronico. Nel sospetto di infezione dell'ulcera è stato sempre effettuato un tampone per esame colturale a cui seguiva la prescrizione di terapia antibiotica mirata sulla base dell'antibiogramma con efficace risoluzione dell'infezione. È stato difficile eradicare l'infezione in due soli casi: un uomo di 57 anni, di professione barista, ed una donna di 52, di professione collaboratrice domestica, entrambi affetti da obesità severa con indice di massa corporea > 30, e da diabete mellito in terapia con ipoglicemizzanti orali con grave sindrome post-trombotica. Gli agenti patogeni causa dell'infezione erano *Escherichia coli* e *Klebsiella*, quest'ultima multiresistente agli antibiotici. In 30 casi per controllare l'eccesso di essudato abbiamo utilizzato schiume di poliuretano, optando per la forma priva di bordo adesivo per evitare ulteriori traumi alla fragilissima cute perilesionale. Nei pazienti in cui si è verificata un'intolleranza dei confronti delle schiume (7 casi su 30) è stato utilizzato una medicazione a base di cotone e poliestere. La cute perilesionale è stata tutelata con applicazione di ossido di zinco o garza grassa e l'idratazione della cute della gamba è stata migliorata mediante l'applicazione di olio di mandorle. Nel 2011 nei pazienti con intolleranza all'ossido di zinco, la cute perilesionale è stata tutelata con applicazione di olio spray a base di ozono. Ottenuta la completa detersione dell'ulcera, la cicatrizzazione completa è stata ottenuta mediante l'applicazione di sostituti dermici a base di collagene o acido ialuronico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia compressiva con bendaggio elastico multistrato ed una volta prossimi alla guarigione, il bendaggio è stato sostituito dalla calza terapeutica. La medicazione veniva ripetuta a cadenza bisettimanale. Il tempo medio di guarigione è stato di 4 mesi. Nei 2 casi con superinfezione delle ulcere, la guarigione è stata ottenuta in circa 8 mesi. I nostri pazienti tornano con cadenza annuale per i controlli. A tutt'oggi 4 pazienti hanno presentato recidiva d'ulcera, guarite però in circa tre settimane per la tempestività dell'intervento di medicazione.

Le recidive si sono verificate d'estate nei pazienti più anziani (età compresa tra 85 e 90 anni) per il mancato utilizzo delle calze terapeutiche per le alte temperature registrate nei mesi di calura estiva. La terapia compressiva svolge perciò un ruolo fondamentale per la guarigione dell'ulcera. I pazienti più giovani sono stati candidati a trattamento chirurgico ed a tutt'oggi circa 20 (18 donne e 2 uomini) si sono sottoposti ad intervento. Nessuno dei pazienti operati ha presentato recidiva d'ulcera a tutt'oggi.

Discussione

Il paziente affetto da insufficienza venosa cronica presenta un aumento della pressione venosa in condizioni di ortodinamismo. Ciò è determinato dall'incontinenza delle valvole venose e dal conseguente reflusso venoso. L'aumento della pressione idrostatica a livello del microcircolo crea uno squilibrio tra pressione di filtrazione e di riassorbimento del liquido interstiziale con conseguente formazione di edema. Il persistere dell'edema causa interstiziopatia con trombosi capillare, ipossia e necrosi tessutale che esitano in lipodermatosclerosi ed ulcera venosa¹. L'aumento della pressione venosa, inoltre, secondo le teorie più recenti riportate in letteratura, causa uno stato infiammatorio cronico determinato dallo shear stress che è all'origine dell'aumentata adesività dei polinucleati neutrofili alla parete venosa e della loro attivazione. I neutrofili liberano metaboliti tossici con azione negativa sulla parete capillare e sui tessuti. L'aumento della permeabilità capillare causa: un aumento della diffusione nei tessuti degli eritrociti, la cui distruzione determina un deposito di emosiderina responsabile della dermatite ocrea e porpora; un aumento di diffusione dei leucociti con liberazione di enzimi dell'infiammazione e citokine con effetto citotossico sui tessuti; un aumento del passaggio delle proteine plasmatiche nel tessuto interstiziale². Pertanto lo stato infiammatorio cronico determina l'espressione di metalloproteasi e loro inibitori nei tessuti. La terapia compressiva è di importanza cruciale nella riduzione dell'ipertensione venosa e dell'edema (con effetti benefici sia a livello del macrocircolo che del microcircolo). Lo scopo è di controbilanciare le pressioni intravenose patologiche. La terapia compressiva riduce il sovraccarico valvolare e la pressione interstiziale a lungo termine pertanto riduce l'edema. A livello del microcircolo aumenta la velocità di flusso del sangue favorendo il distacco dei leucociti dall'endotelio e per-

tanto riduce l'infiammazione cronica e gli effetti citotossici da essa derivanti^{3,4}. Aumenta inoltre il riassorbimento capillare dell'acqua ed in parte delle proteine. Tutto ciò determina un ammorbidimento della lipodermatosclerosi. In tutti i pazienti abbiamo optato per il bendaggio multistrato. L'efficacia dei bendaggi compressivi elastici multistrato dipende dal fatto che sono di solito composti da diverse bende: le bende elastiche forniscono compressione costante mentre le bende coesive/adesive anelastiche forniscono rigidità e migliorano le funzioni della pompa muscolare del polpaccio. Nei bendaggi multistrato la pressione viene esercitata a strati: la pressione totale equivale alla somma delle pressioni esercitate da ogni strato. Nel nostro ambulatorio per il bendaggio abbiamo potuto utilizzare: un primo strato tubulare di garza, un secondo strato di cotone idrofilo denso ed il terzo strato costituito da una benda elastoadesiva. Tale tipo di bendaggio permette di fissare la medicazione, di garantire l'efficacia della compressione a riposo e di assorbire le variazioni di circonferenza dell'arto che si verificano con la riduzione dell'edema. Il bendaggio multistrato è stato sostituito dalla calza elastica terapeutica quando l'ulcera era in fase di cicatrizzazione. A tutti i pazienti è stato inoltre consigliato l'utilizzo della calza terapeutica per il mantenimento del risultato a lungo termine.

Conclusioni

Il nostro lavoro conferma che la terapia compressiva unita ai protocolli delle medicazioni avanzate determina una più rapida guarigione delle ulcere e diminuisce i tassi di recidiva di tale patologia. Il trattamento chirurgico non trova indicazione per ottenere la cicatrizzazione dell'ulcera venosa ma è efficace a lungo termine per la prevenzione delle recidive ulcerose.

Bibliografia

1. G Mosti, V Mattaliano, R Polignano, M. Masina La terapia compressiva nel trattamento delle ulcere cutanee. *Acta Vulnologica* 2009;7:113-5.
2. Coleridge-Smith P, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration. A new hypothesis. *BMJ* 1988;296:1736-7.
3. Pascarella L, Schmid-Schonbein GW, Bergan JJ. Microcirculation and venous ulcers. *Ann Vasc Surg* 2005;19:921-7.
4. Schmid-Schonbein GW, Pascarella L. Inflammation and the pathophysiology of chronic venous disease: molecular mechanisms. In Bergan JJ, Shortell CK, editors. *Venous ulcers*. London: Elsevier academic Press; 2007, p 3-13.

È corretto trattare la stenosi carotidea asintomatica?

A. ALUNNO, O. MARTINELLI, F. FACCENNA, A. CASTIGLIONE, M.M.G. FELLI, J. JABBOUR,
D. STAVRI, B. GOSSETTI

Introduzione

L'indicazione all'endoarteriectomia nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica resta ancora oggi argomento di discussione.

Nel corso degli anni è stato dimostrato, grazie a numerosi studi, il beneficio della chirurgia carotidea nei pazienti sintomatici in termini di riduzione del rischio di nuovi eventi ischemici cerebrali¹⁻⁴.

Per quanto riguarda i pazienti asintomatici dati importanti sono stati riportati dallo studio ACAS (Asymptomatic Carotid Endarterectomy Trial), nel quale si sostiene il beneficio dell'endoarteriectomia carotidea in pazienti con stenosi uguale o superiore al 60% (valutata con il metodo NASCET) neurologicamente asintomatici. I dati relativi a questo trial dimostravano il maggior vantaggio del trattamento chirurgico rispetto a un trattamento medico che, all'epoca in cui fu condotto lo studio era meno intensivo.

Mentre per i pazienti con stenosi carotidea sintomatica il rischio di nuovi eventi ischemici cerebrali è del 13% entro il primo anno e del 35% a cinque anni dall'insorgenza del primo evento, per i pazienti asintomatici l'incidenza annuale di ictus è solo del 2%⁵. Per tale motivo uno dei punti fondamentali è cercare di capire quanto beneficio possa portare la chirurgia carotidea in questi pazienti in termini di riduzione del rischio di ictus; valutando l'efficacia della terapia chirurgica rispetto ad una terapia farmacologica ottimale secondo i più recenti protocolli (uso estensivo di tienopiridine e di statine in maniera estensiva).

Materiali e metodi

Dal gennaio 2006 al dicembre 2011, nel nostro centro sono stati sottoposti ad endoarteriectomia carotidea 554 pazienti asintomatici. Tutti questi pazienti avevano una stenosi della carotide interna maggiore o uguale al 70% (NASCET). I pazienti sono stati selezionati in base alle caratteristiche eco strutturali delle lesioni carotidee e all'estensione delle lesioni stesse. I dati relativi all'instabilità delle placche trattate sono stati confermati dal riscontro preoperatorio di segnali microembolici (MES) al monitoraggio con Doppler Transcranico (DTC).

*Cattedra di Chirurgia Vascolare, "Sapienza",
Università degli Studi di Roma
UOC di Chirurgia Vascolare A,
Policlinico Umberto I di Roma*

In 545 pazienti l'intervento è stato eseguito in anestesia plesica cervicale mentre nei restanti 9 in anestesia generale. In 42 pazienti è stato necessario l'utilizzo di uno shunt. In tutti i pazienti è stato effettuato un monitoraggio intraoperatorio con DTC, monitorizzando l'arteria cerebrale media di entrambi i lati, valutando la diminuzione del flusso ematico al clampaggio della carotide interna omolaterale, l'eventuale presenza di MES e la funzionalità dello shunt. In tutti i pazienti sottoposti ad anestesia loco-regionale la valutazione del compenso intra-operatorio è stata eseguita anche sulla base dei dati clinici oltre che al DTC. Sono state eseguite 510 endoarteriectomie con interposizione di patch (491 in Dacron, 18 in pericardio bovino e 1 in vena safena autologa), 17 suture dirette, 15 bypass carotido-carotidei (tutti con protesi in PTFE) e 12 endoarteriectomie per eversione con reimpianto della carotide interna in caso di marcato kinking dei vasi.

Risultati

Due dei suddetti pazienti sono deceduti nel periodo postoperatorio: uno per complicanze cardiologiche (infarto miocardico) e uno respiratorie (polmonite nosocomiale). Dei restanti 552 pazienti in 12 (2,17%) si sono verificate complicanze neurologiche di tipo centrale (5 major stroke e 7 minor stroke) nel periodo perioperatorio. Nel corso del follow up (da 5 anni a 6 mesi) sono stati controllati 481 pazienti e non abbiamo riscontrato eventi neurologici correlabili alla rivascolarizzazione carotidea effettuata anche in nei casi in cui è stata rilevata una restenosi.

Considerazioni conclusive

I dati recenti della letteratura suggeriscono che l'utilizzo di una terapia medica ottimale offra gli stessi vantaggi del trattamento chirurgico delle lesioni carotidee asintomatiche^{6,7}.

Va inoltre tenuto presente che nonostante l'intervento chirurgico diminuisca l'incidenza di ictus omolaterali alla lesione trattata, il beneficio assoluto per questi pazienti risulta comunque basso⁸. Risultati simili vengono riportati da una revisione Cochrane, nella quale sono stati valutati quattro studi, per un totale di oltre 2000 pazienti (rischio assoluto 4,9% a 3 anni per il gruppo chirurgico vs 6,8% per il gruppo medico; riduzione assoluta di rischio 1,9%)⁹.

Lo studio ACAS, il Consensus Statement Multidisciplinare della National Stroke Association e l'American Heart Association raccomandano l'endoarteriectomia in lesioni carotidiche asintomatiche nei centri in cui il rischio perioperatorio di complicanze gravi (morte, ictus) è inferiore al 3%¹⁰.

Per quanto riguarda la prognosi a lungo termine di questi pazienti, il rischio annuale di ictus ipsilaterale rimane comunque di circa il 2%, mentre si osserva un maggior rischio di infarto miocardico e di morte vascolare non correlata ad ictus¹¹.

Altro importante trial che ha apportato ulteriori elementi è l'Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST), il quale conferma il netto beneficio (anche se modesto in termini di riduzione assoluta di rischio) della chirurgia nei confronti della terapia medica in pazienti di età inferiore a 75 anni con stenosi carotidea asintomatica uguale o superiore al 70% (metodo NASCET), sempre considerando un tasso di complicanze perioperatorie non superiore al 3,0%. Tuttavia, anche per l'ACST, tale beneficio della chirurgia si è mostrato però solo a 5 anni dall'intervento con dimezzamento statisticamente significativo di incidenza di ictus¹².

Halliday *et al.*¹³, hanno riportato i dati del follow up riguardanti l'ACST a dieci anni dimostrando un netto beneficio della chirurgia sia nei pazienti di sesso maschile che in quelli di sesso femminile, di età inferiore a 75 anni all'arruolamento e scarso beneficio in quelli di età superiore.

Pertanto sarebbe opportuno individuare dei sottogruppi di pazienti da considerare a maggior rischio di ictus valutando oltre al grado di stenosi anche la tipologia della placca carotidea (placca soft, disomogenea, instabile) e l'eventuale associazione con la rilevazione di MES, omolaterali alla placca, al DTC preoperatorio. In questi sottogruppi lo svantaggio della sola terapia medica e il beneficio della chirurgia risulterebbero ancora più netti come riportato dall'Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS)¹⁴.

In un recente studio prospettico, invece, Spence¹⁵ ha mostrato come la terapia medica riduca notevolmente l'incidenza di eventi cerebrovascolari in pazienti con stenosi carotidea asintomatica. Secondo l'Autore i pazienti con stenosi carotidea asintomatica emodinamicamente significativa dovrebbero essere indirizzati verso una terapia medica intensiva, mentre dovrebbero essere indirizzati alla terapia chirurgica solo quelli con dimostrata microembolia cerebrale al DTC.

I nostri dati confermano l'efficacia del trattamento chirurgico dei pazienti con stenosi carotidea asintomatica, purché sia

effettuata una selezione delle lesioni carotidiche da trattare sulla base delle caratteristiche di instabilità e di potenzialità emboligena e vi sia un'incidenza di complicanze ischemiche cerebrali peri-operatorie inferiore al 3%. Tuttavia sono necessari ulteriori trials randomizzati per validare l'opzione terapeutica più idonea in questi pazienti.

Bibliografia

1. Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:209-12.
2. Hennerici M, Hulsbom HB, Hefter H *et al.* Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. Results of a long term prospective study. *Brain* 1987;110:777-91.
3. CASANOVA Study Group. Carotid Surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1229-35.
4. Role of carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis. A Veterans Administration Cooperation Study. *Stroke* 1986;17:534-9.
5. Investigators of the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Clinical advisory: carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 1994;25:2523-254.
6. Abbott AL. Medical (Nonsurgical) Intervention Alone Is Now Best for Prevention of Stroke Associated With Asymptomatic Severe Carotid Stenosis. Results of a Systematic Review and Analysis. *Stroke* 2009;40:e573-e583
7. Spence JD. Point: uses of carotid plaque measurement as a predictor of cardiovascular events. *Prev Cardiol.* 2005;8:118-21.
8. Benavente O, Moher D, Pham B. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *BMJ* 1998;317:1477-80.
9. Chambers BR, You RX, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD001923.
10. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, *et al.* Prevention of a First Stroke. A review of Guidelines and a Multidisciplinary Consensus Statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281:1112-20.
11. Nadareishvili Z, Rothwell P, Beletsky V *et al.* Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol* 2002;59:1162-6.
12. Halliday A, Mansfield A, Marro J *et al.* MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-502.
13. Halliday A, Harrison M, Hayter E *et al.* 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2010;376:1074-84.
14. Nicolaides AN. Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. Identification of a high risk group (ACSRS). *Int Angiol* 1995;14:21-3.
15. Spence JD, Coates V, Li H *et al.* Effects of intensive medical therapy on microemboli and cardiovascular risk in asymptomatic carotid stenosis. *Arch Neurol.* 2010 Feb;67(2):180-186.

Le ragioni della rivascolarizzazione carotidea nel paziente anziano asintomatico

L. TROMBA, G. RUSSO, S. BLASI, G. PATRIZI, G. DI ROCCO, A. REDLER

Introduzione

L'aterosclerosi è una malattia dell'invecchiamento e la mortalità e la morbilità correlata all'ictus ischemico riguardano prevalentemente gli anziani.

Nell'ultimo decennio, le rivascolarizzazioni carotidee hanno subito un incremento globale del 48% e la fascia d'età maggiormente rappresentata è la VII decade.

I dati mostrano inoltre un trend in ascesa delle rivascolarizzazioni nei pazienti asintomatici anziani.

Dal 2009 al 2012 presso la UOC di Chirurgia Generale G del Dipartimento di Scienze Chirurgiche del Policlinico Umberto I di Roma sono state rivascolarizzate globalmente con endoarteriectomia (EAC) e con stenting 52 carotidi, 35 uomini di età compresa tra 69 e 82 anni e 17 donne di età compresa tra 71 e 86 anni.

La ricerca si propone di individuare le ragioni che hanno determinato la scelta terapeutica.

Metodi

In tutti i pazienti veniva considerata la sintomaticità o meno della placca, quindi venivano eseguiti gli esami di routine (ematochimici, Rx torace, ecg, ecocardiogramma), l'ecodoppler dei vasi epiaortici per identificare la placca carotidea, precisandone la sede, la morfologia, l'ecostruttura, l'ecogenicità, la superficie, la percentuale di stenosi ed eventuali complicazioni, quali l'ulcerazione e l'emorragia intraplaacca. In tutti inoltre veniva eseguita una TC cerebrale ed eseguito il colordoppler transcranico per valutare eventuali stenosi delle arterie intracraniche, ma soprattutto per lo studio del compenso e dell'autoregolazione cerebrale.

Risultati

Dei 52 soggetti trattati 30 erano clinicamente asintomatici, 18 avevano presentato un TIA, 2 un RIND nei sei mesi precedenti, 2 un TIA un anno prima.

La TC cerebrale mostrava segni ischemici nella totalità dei casi ma in 2 pazienti clinicamente asintomatici le lesioni ischemiche risultavano estese.

Nei soggetti asintomatici le placche carotidee erano ipocogene nel 50% dei casi e nel restante 50% erano iperecogene

con superficie irregolare e in 2 casi con emorragia intraplaacca, con stenosi che andavano dal 60% all'85%. Lo studio intracranico mostrava in 15 pazienti (20%) un compenso insufficiente ed una vasoreattività vascolare cerebrale insufficiente.

1) Colordoppler transcranico: A-poligono di Willis; B-arterie vertebrali intracraniche, tronco basilare

Discussione e conclusioni

I grandi trials chirurgici indicavano il trattamento della stenosi carotidea in base alla sintomaticità e alla percentuale di stenosi. Oggi, nell'ottica più moderna, il trattamento della stenosi carotidea si basa su un duplice obiettivo: la rimozione della placca per ridurre il rischio embolico e per salvaguardare la funzione cognitiva. La definizione di sintomaticità, infatti, non è solo clinica; una stenosi asintomatica sul piano clinico è da ritenersi sintomatica se esistono lesioni cerebrali omolaterali. Inoltre stenosi gravi, placche a rischio o occlusioni della carotide possono essere asintomatiche fino all'evento neurologico, non sempre reversibile, spesso invalidante o mortale. Ne deriva l'importanza della prevenzione e della diagnosi precoce proprio nella fase asintomatica.

Il rischio della stenosi carotidea è correlato alla percentuale di stenosi, ma anche alla morfologia e all'ecostruttura della placca e soprattutto all'efficienza dei circoli di supplenza cerebrale e alla riserva di flusso cerebrale (RFC), fattore indipendente del rischio di stroke sia nel paziente sintomatico che nell'asintomatico.

2) Placca a rischio: piccola ulcerazione con stenosi del 50% circa

Quindi l'aumento delle rivascolarizzazioni anche nei pazienti asintomatici è legato alla maggiore attenzione per la prevenzione, al miglioramento e alla diffusione dei mezzi diagnostici, alla riduzione del rischio perioperatorio ed all'aumento della prospettiva di vita.

Roma

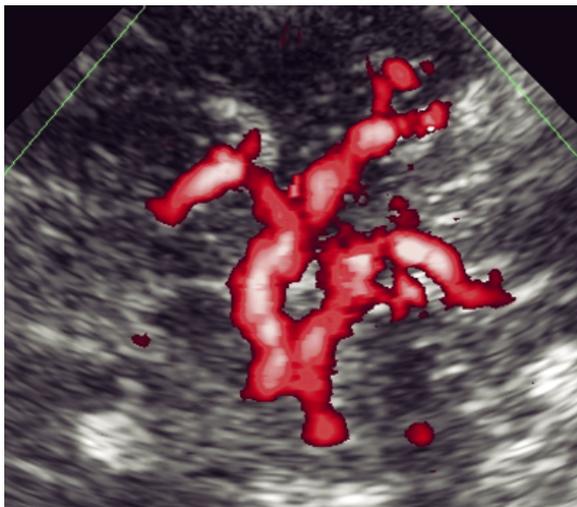


Figura 1.

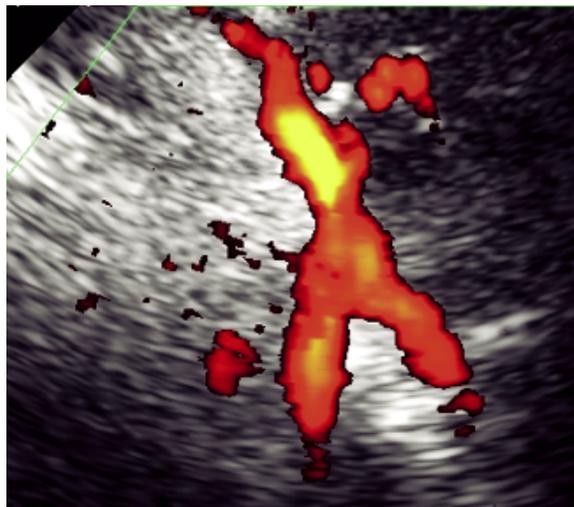


Figura 2.

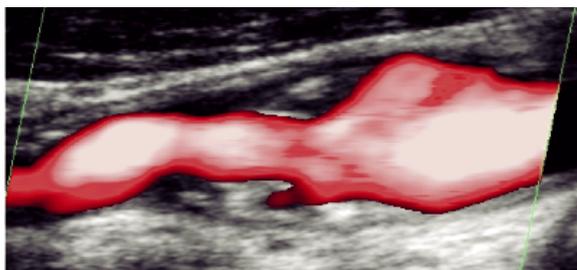


Figura 3.

Bibliografia

1. Eckstein HH. Evidence-based management of carotid stenosis: recommendations from international guidelines. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012;53(1 Suppl 1):3-13.
2. Kakisis JD, Avgerinos ED, Antonopoulos CN, Giannakopoulos TG, Moulakakis K, Liapis CD. The European Society for Vascular Surgery Guidelines for Carotid Intervention: An Updated Independent Assessment and Literature Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012 May 31.
3. Davies KJ, Thapar A, Kasivisvanathan V, Shalhoub J, Davies AH. Review of Trans-Atlantic Cardiovascular Best Medical Therapy Guidelines. Recommendations for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Jun 22.
4. Van Lammeren GW, den Hartog AG, Pasterkamp G, Vink A, de Vries JP, Moll FL, de Borst GJ. Asymptomatic carotid artery stenosis: identification of subgroups with different underlying plaque characteristics. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43:632-6.
5. Hirt L, Halliday A. Controversies in neurology: asymptomatic carotid stenosis-intervention or just stick to medical therapy. The argument for carotid endarterectomy. *J Neural Transm*. 2011;118:631-6.
6. Silvestrini M, Paolino I, Vernieri F, Pedone C, Baruffaldi R, Gobbi B, Cagnetti C, Provinciali L, Bartolini M. Cerebral hemodynamics and cognitive performance in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurology*. 2009;72:1062-8.
7. Anne L. Abbott, Christopher F. Bladin, Christopher R. Levi, and Brian R. Chambers. What should we do with asymptomatic carotid stenosis? *Int J Stroke*. 2007;2:27-39.
8. Hobson RW 2nd. Randomized clinical trials: how will results influence clinical practice in the management of symptomatic and asymptomatic extracranial carotid occlusive disease? *J Vasc Surg*. 2007 Jun;45 Suppl A:A158-63.
9. Grogan JK, Shaalan WE, Cheng H, Gewertz B, Desai T, Schwarze G, Glagov S, Lozanski L, Griffin A, Castilla M, Basiouny HS. B-mode ultrasonographic characterization of carotid atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients. *J Vasc Surg*. 2005;42:435-41.
10. Levinson MM, Rodriguez DI. Endarterectomy for preventing stroke in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. Review of clinical trials and recommendations for surgical therapy. *Heart Surg Forum*. 1999;2:147-68.

Comprehensive evaluation of arterial stiffness in patients with peripheral arterial disease

G. SCANDALE¹, G. DIMITROV¹, G. CARZANIGA¹, M. CINQUINI², M. MINOLA¹, M. CAROTTA¹, M. CATALANO¹

Riassunto breve

L'aumento della rigidità arteriosa valutata mediante la velocità dell'onda di polso (PWV c-f) e l'indice di aumento aortico (Aix) è un predittore indipendente di morbilità e mortalità cardiovascolare. L'obiettivo del lavoro è di valutare la PWV, l'Aix ed i fattori associati in pazienti con arteriopatia periferica (PAD). In 30 pazienti con PAD (ABI<0,9) e 30 controlli sono stati misurati la PWV e l'Aix mediante tonometria mediante il sistema SphygmoCor. La PWV (m/s) ed Aix (%) sono più elevati nei PAD (10 ± 2 vs $8,5\pm 1$, $p=0,0004$), (33 ± 11 vs 26 ± 9 $p=0,01$) a parità di fattori confondenti. Nell'analisi della regressione multipla la PWV è associata all'età ($p=0,03$), pressione sistolica ($p=0,009$) ed inversamente all'ABI ($p=0,003$) mentre, l'Aix al colesterolo totale ($p=0,01$). In conclusione, la PAD è caratterizzata da un aumento della rigidità arteriosa sistemica che potrebbe avere potenziali implicazioni prognostiche.

Introduzione

L'arteriopatia aterosclerotica periferica (PAD) è associata ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e mortalità totale^{1,2}. Tuttavia, non è noto se alterazioni delle proprietà elastiche delle arterie (arterial stiffness) possano mediare questa associazione. In letteratura, la rigidità delle arterie è valutata con differenti metodiche e parametri ma, recenti linee guida suggeriscono la misurazione della velocità dell'onda di polso aortico (PWV c-f) come il "gold standard" di rigidità e l'indice di aumento aortico (Aix) un marker indiretto che fornisce informazioni sull'onda di riflessione dalla circolazione distale³. Valutare se in pazienti PAD la rigidità sistemica è aumentata potrebbe avere importanti implicazioni fisiopatologiche e cliniche^{4,8}. L'obiettivo principale di questo lavoro, dunque, è quello di misurare e confrontare la PWV, l'Aix in pazienti PAD e valutare i fattori ad essi associati.

Soggetti e metodi

Hanno preso parte allo studio 60 soggetti 30 con PAD (ABPI $\leq 0,9$) e 30 controlli comparabili per sesso, età, frequenza cardiaca, pressione arteriosa brachiale ed i comuni fattori di rischio vascolare. L'Aix è stato misurato mediante l'analisi dell'onda di polso (PWA) dopo registrazione dalla

¹Research Center on Vascular Diseases and Angiology Unit University of Milan, L.Sacco Hospital Milan, Italy
²Mario Negri Institute for Pharmacological Research Milan, Italy

radiale con tonometria usando il sistema SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia)^{9,10}. Con lo stesso sistema è stata misurata la velocità dell'onda carotide-femorale (PWV c-f). L'ABI è stato determinato secondo metodica Doppler standard¹¹. I valori sono espressi come media \pm SD. Le variabili categoriche e la differenza dei valori medi tra i due gruppi sono state confrontate usando χ^2 ed il *t*-test. Un valore di $p < 0,05$ era considerato significativo. L'analisi della regressione è stata utilizzata per valutare i fattori indipendentemente associati alla PWV ed Aix utilizzate come variabili dipendenti.

Risultati

Tra i due gruppi non è risultata alcuna significatività per età, altezza, sesso, BMI, frequenza cardiaca, condizione di fumatore, glicemia, TC, LDL, HDL, trigliceridi, acido urico, creatinina, diabete mellito 2, ipertensione arteriosa, trattamento farmacologico, malattia cerebrovascolare. La condizione di (CAD) è prevalente nel gruppo PAD ($p=0,001$). La pressione arteriosa media non è differente tra i due gruppi e nessuna differenza si è osservata tra la pressione sistolica, diastolica, differenziale centrale (cSP, cDP, cPP), periferica (pSP, pDP, pPP) e la pressione media (MAP). La PWV e l'Aix sono più elevati nei PAD ($p=0,0004$ $p=0,01$). Nella regressione univariata Aix è associato al sesso femminile ($p=0,01$) TC ($p=0,007$), LDL ($p=0,03$), HDL ($p=0,001$) ed inversamente all'altezza ($p=0,04$). La PWVc-f è associata all'età ($p=0,01$), PAS ($p=0,0003$), PP ($p < 0,0001$), PAM ($p=0,01$), ipertensione arteriosa ($p=0,01$), trattamento farmacologico ($p=0,02$) ed inversamente all'ABI ($p=0,004$). Nella regressione multivariata l'Aix resta indipendentemente associato al TC ($\beta=0,07$, $p=0,01$), mentre la PWV all'età ($\beta=0,10$, $p=0,03$), PAS ($\beta=0,11$, $p=0,009$) ed inversamente all'ABI ($\beta=-2,39$, $p=0,003$). Nell'analisi condotta separatamente nel gruppo PAD l'ABI<0,9 non è associato alla PWV ($\beta=-1,16$, $p=0,67$).

Considerazioni conclusive

In conclusione rispetto ai controlli la PWV c-f e l'Aix sono più elevati nei PAD ($p = 0.0004$; $p = 0,01$) suggerendo un aumento della rigidità arteriosa sistemica.

Questa osservazione è in accordo con i risultati del Rotterdam Study¹² in cui è riportato un aumento della PWVc-f nella PAD a parità di età, pressione media e frequenza cardiaca. Restano tuttavia sconosciuti i fattori ed meccanismi fisiopatologici sottostanti. I risultati aggiungono la nuova informazione: l'aumento della PWV e dell'Aix sono rispettivamente associati all'età, pressione sistolica ed al TC¹³⁻¹⁵. Queste variabili non sono differenti tra i due gruppi tuttavia, la loro relazione con la PWV e l'Aix potrebbe essere mediata da fenomeni degenerativi (frammentazione dell'elastina, accumulo di collagene) calcificazione della media vascolare, infiammazione e o da un aumento del tono delle cellule muscolari lisce della media vascolare dovuto ad una minore biodisponibilità di nitrossido (NO). Non vengono fornite informazioni dirette in tal senso tuttavia, il coinvolgimento di questi meccanismi è stato recentemente osservato¹⁶⁻¹⁸. Infine nel lavoro l'ABI risulta indipendentemente ed inversamente associato alla PWV ($p = 0,003$). Nell'analisi condotta separatamente nel gruppo PAD questo risultato non è confermato ($\beta - 1,16 \pm 2,7$ $p = 0,6$) una possibile spiegazione è che l'ABI < 0,9 e la PWV riflettono due differenti aspetti del danno vascolare e questo può aver precluso l'associazione tra i due parametri. In conclusione nella PAD la PWV e l'Aix sono aumentati suggerendo un aumento della rigidità arteriosa sistemica. In un contesto di prevenzione secondaria nella PAD l'aumento della rigidità arteriosa potrebbe avere un peso prognostico ma, questo richiede ulteriori studi.

Bibliografia

1. Criqui MH, Langer RD, Fronek A *et al* Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326:381-6.
2. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease and death. *The Framingham Study. Arch Intern Med* 2003;163:1939-2.
3. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I and Struijker-Boudier on behalf of the European network for Non-invasive investigation of large Arteries Expert Consensus on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
4. Nichols WW, O'Rourke M. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London: Edward Arnold; 1998.
5. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar RA, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236-41.
6. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-9.
7. Hayashi T, Nakayama Y, Tsumura K, Yoshimaru K, Ueda H. Reflection in the arterial system and the risk of coronary heart disease. *Am J Hypertens* 2002;15:405-9.
8. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001, 38:434-438.
9. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens* 1996 14:S147-7.
10. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ. The reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998;16:2079-84.
11. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR *et al*. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:e1-192.
12. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks APG, van der Kuip DAM, Hofman A, Witteman JCM Association between arterial stiffness and atherosclerosis. *The Rotterdam Study. Stroke* 2001;32:454-60.
13. Avolio AP, Chen S, Wang R, Zhang C, Li M, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983;68:50-8.
14. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54:1328-36.
15. Wilkinson IB, MA, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum, H, Webb DJ, Frenneaux MP, Cockcroft JR. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1005-11.
16. Zagura M, Serg M, Kampus P, Zilmer K, Eha J, Unt E, Lieberg J, Kals J Association of osteoprotegerin with aortic stiffness in patients with symptomatic peripheral arterial disease and in healthy subjects. *Am J Hypert* 2010;23:586-91.
17. Kals J, Zagura M, Serg M, Kampus P, Zilmer K, Unt E, Lieberg JÜ, Eha J, Peetsalu A, Zilmer M. β 2-microglobulin, a novel biomarker of peripheral arterial disease, independently predicts aortic stiffness in these patients. *Scand J of Clin & Lab Invest* 2011;71:257-63.
18. Kals J, Kampus P, Kals M, Pulges A, Teesalu R, Zilmer M Effects of stimulation of nitric oxide synthesis on large artery stiffness in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2006; 185:368-74.

Ruolo del polimorfismo genetico della Apolipoproteina E sulla stiffness arteriosa in pazienti affetti da vasculopatia periferica avanzata

G. DI STOLFO, S. MASTROIANNO, M. FANELLI, G. DE LUCA, M.A. PACILLI, M. IMPAGLIATELLI, A. RUSSO, R. FANELLI

The progression of atherosclerotic disease, leading cause of mortality and morbidity in Western population is influenced by environmental factors and polygenic inheritance. Epidemiological analysis of multi-ethnic populations have shown controversial results regarding the association of the polymorphism dell'ApoE (19q13.31 locus, allele e2, e3, e4) coding for apolipoprotein E, with atherosclerotic disease.

The objective of our study is to evaluate the influence of polymorphism dell'ApoE phenotypic expression of atherosclerotic disease and arterial stiffness in a population of Caucasian patients affected by advanced atherosclerotic disease. In our Caucasian population Apo e2 polymorphism is associated with greater organ damage.

Different distribution of organ damage in populations of different ethnic groups could be due to linkage disequilibrium between the ApoE gene and adjacent loci, confirmed in studies in the literature on Alzheimer's, involved in the metabolism and in the resistance to ischemia-reperfusion.

Background

La progressione della malattia aterosclerotica, principale causa di mortalità e morbilità nella popolazione occidentale, è influenzata da fattori ambientali e da eredità poligenica. Analisi epidemiologiche di popolazioni multietniche hanno mostrato risultati controversi circa l'associazione del polimorfismo dell'ApoE (locus 19q13.31, allele e2, e3, e4), codificante per la apolipoproteina E, con la malattia aterosclerotica.

Obiettivi

Valutare l'influenza del polimorfismo dell'ApoE sull'espressione fenotipica della malattia aterosclerotica e sulla stiffness arteriosa in una popolazione di pazienti caucasici affetti da vasculopatia aterosclerotica pluridistrettuale avanzata.

Materiali e metodi

Sono stati studiati 118 pazienti afferiti presso l'Ambulatorio dell'Aterosclerosi dell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (FG). I criteri d'inclusione erano rappresentati dalla presenza di aterosclerosi avanzata, definita come stenosi carotidea superiore al 40% e/o arterio-

U.O. Cardiologia, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo, FG

patia degli arti inferiori al II stadio A e B di Leriche-Fontaine. Sono stati esclusi tutti i soggetti con ischemia critica degli arti (III e IV stadio di Leriche-Fontaine). In ogni soggetto arruolato abbiamo valutato gli aspetti clinici (diabete, ipertensione e dislipidemia) secondo i criteri della World Health Organization e ATPIII, la terapia in corso, i valori della pressione arteriosa sistolica e diastolica, gli aspetti antropometrici (BMI, circonferenza vita), biochimici (insulino-resistenza, funzionalità renale, assetto glucidico e lipidico), la stiffness arteriosa ed ulteriori manifestazioni della malattia aterosclerotica (cardiopatia ischemica, ischemia cerebrale, rivascolarizzazione miocardica e periferica). La diagnostica vascolare non invasiva multidistrettuale è stata eseguita mediante elettrocardiogramma, ecocolor Doppler, ecocardiogramma e treadmill test. La stiffness arteriosa è stata valutata mediante misurazione non invasiva della Pulse Wave velocity (PWV) e dell'Augmentation Index (AngE, Sonoteknik, Austria). La genotipizzazione del polimorfismo dell'ApoE è stata effettuata mediante PCR-RFLP (e2, e3, e4).

Analisi statistica

I dati delle variabili continue sono state espresse in media±DS e confrontate mediante T di Student; le variabili discrete sono state analizzate mediante test del χ^2 o test di Fisher (SPSS 13.0). I test sono entrambi a due code e sono stati considerati statisticamente significativi con $p < 0,05$ a confronto. La trasformazione logaritmica è stata eseguita per normalizzare la distribuzione di HOMA_{air} e trigliceridi.

Risultati

Nella popolazione studiata la frequenza allelica dei polimorfismi ApoE e2, e3, e4 è rispettivamente 8%, 79,5%, 12,5% (e2, e4 in eterozigosi), sovrapponibile a quella riscontrata negli studi di popolazione. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative delle variabili studiate nei

Tabella 1. – Caratteristiche cliniche della popolazione ed analisi per sottogruppo di polimorfismo.

	Totale(n= 118)	ApoE2(n=16)	ApoE3(n=77)	ApoE4(n=25)	P value
Età (anni)	72,9 + 8,2	74,8 + 7,7	72,7 + 8,5	73,2 + 7,7	ns
Sesso (M/F)	95/23	12/4	64/13	19/6	ns
BMI (kg/m ²)	28,2 + 4,3	29,6 + 3,1	28,7 + 4,5	25,8 + 3,3	0,006
Circonferenza vita (cm)	101 + 11	104 + 10	102 + 11	95 + 12	0,023
PAS (mmHg)	130 + 18	134 + 17	128 + 16	134 + 22	ns
PAD (mmHg)	78 + 7	77 + 7	78 + 7	81 + 6	ns
Pressione differenziale (mmHg)	51 + 15	57 + 12	50 + 14	53 + 18	ns
FPG (mg/dl)	118 + 41	127 + 47	116 + 40	118 + 40	ns
HOMA _{ir}	4,4 (0,54-31,5)	3,9 (0,80-11,3)	4,1 (0,54-26,8)	5,9 (1,04-31,4)	ns
Trigliceridi (mg/dl)	117 (40-374)	137 (51-374)	114 (40-325)	102 (43-193)	ns
Colesterolo totale (mg/dl)	163 + 40	159 + 15	162 + 36	169 + 40	ns
Colesterolo HDL (mg/dl)	47 + 12	46 + 10	46 + 10	49 + 16	ns
Colesterolo LDL (mg/dl)	94 + 35	87 + 49	92 + 30	102 + 37	ns
Hb (g/dl)	13,8 + 1,5	13,8 + 1,6	13,9 + 1,4	13,5 + 1,7	ns
Creatinina sierica (mg/dl)	1,03 + 0,43	1,08 + 0,40	0,99 + 0,38	1,10 + 0,6	ns
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	82,5 + 28,3	73,5 + 23,3	86,4 + 30,0	76,4 + 24	ns
ABI	0,90 + 0,14	0,85 + 0,17	0,93 + 0,13	0,83 + 0,12	ns
Augmentation index (%)	21,8 + 5,1	21 + 5	22,2 + 5,1	22,1 + 5,3	ns
PWV (m/sec)	14,3 + 4,4	16,9 + 5,4	14,4 + 3,6	11,3 + 3,2	0,003
MVS/BSA (gr/m ²)	77,8 + 20,3	80,7 + 25,6	77,8 + 18,7	73,6 + 19,8	ns
Comorbidità					
Ipertensione arteriosa n (%)	113 (96)	16 (100)	73 (95)	24 (96)	ns
Dislipidemia n (%)	115 (98)	16 (100)	75 (97)	24 (96)	ns
Diabete mellito di tipo 2 n (%)	50 (42)	8 (50)	29 (38)	13 (52)	ns
Infarto miocardico n (%)	28(24)	4(25)	18(23)	6(24)	ns
Ictus cerebrali n (%)	12(10)	1(6)	9(12)	2(8)	ns
Rivascolarizzazione/occlusione carotidea n (%)	34(29)	7(44)	20(26)	7(28)	ns
Rivascolarizzazione miocardica n (%)	46(39)	8(50)	28(36)	10(40)	ns
AACP Leriche/Fontaine n (%)					
I	63 (54)	10 (63)	41 (53)	12 (48)	ns
IIA	30 (25)	2 (12)	21 (27)	7 (28)	
IIB	25 (21)	4 (25)	15 (20)	6 (24)	

SBP: pressione artriosa sistolica; DBP: pressione arteriosa diastolica; HOMA_{ir}. Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance, GFR = filtrato renale.

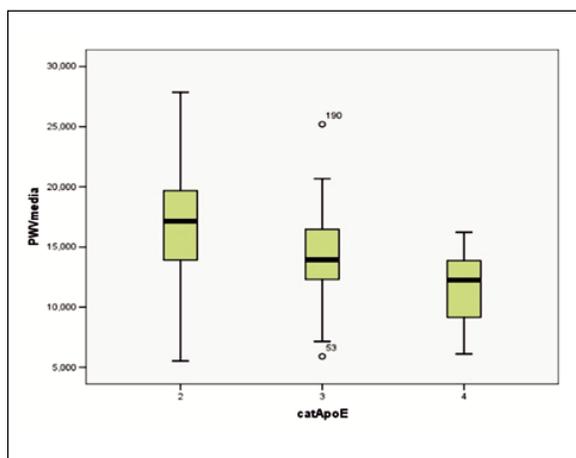


Figura 1. – Distribuzione della stiffness arteriosa nella popolazione.

3 gruppi, tranne che per la PWV (E2 16,9±5,4 m/sec; E3 14,4±3,6 m/sec; E4 11,6±3,3 m/sec; p=0,005, Fig. 1) e per BMI (E2 29,5±3,4 kg/m²; E3 28,7±4,5 kg/m²; E4 25,8±3,3 kg/m²; p=0,005).

La regressione lineare tra PWV e massa ventricolare indicizzata (MVS/BSA, g/m²) e tra PWV e filtrato glomerulare stimato (GFR, ml/min) ha evidenziato un diverso comportamento all'interno dei 3 gruppi (p=0,043 e p=0,042 rispettivamente), in particolare differenziando il gruppo E2, che ha mostrato una maggiore correlazione positiva tra PWV e MVS/BSA (r² 0,17) ed una maggiore correlazione negativa tra PWV e GFR (r² 0,19).

Conclusioni

Nella nostra popolazione di etnia caucasica, caratterizzata da pazienti ad alto rischio cardio-vascolare e di età avanzata, è stata riscontrata una distribuzione allelica simile a quella della popolazione generale, suggestiva di una simile mortalità nei 3 gruppi. La PWV ed il BMI sono diversamente distribuita tra i portatori dei polimorfismi dell'ApoE, con un significativo aumento in quelli con allele e2. In questi ultimi, la stiffness arteriosa, espressa dalla PWV, appare correlata ad un danno d'organo maggiore, rappresentato da ipertrofia ventricolare sinistra e riduzione del filtrato glomerulare.

Bibliografia

APOE and FABP2 Polymorphisms and History of Myocardial Infarction, Stroke, Diabetes, and Gallbladder Disease. *Colesterol*. 2011; 2011:896360.

- Body Mass Index, Cognition, Disability, APOE Genotype, and Mortality: The "Treviso Longeva" Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Oct 8.
- APOE polymorphism is associated with lipid profile, but not with arterial stiffness in the general population. *Lipids Health Dis*. 2011;9:128.
- Influence of apolipoprotein E polymorphisms on serum creatinine levels and predicted glomerular filtration rate in healthy subjects. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2006-12.
- Mapping by admixture linkage disequilibrium: advances, limitations and guidelines. *Nat Rev Genet*. 2005;6:623-32.
- Comprehensive Analysis of APOE and Selected Proximate Markers for Late-onset Alzheimer Disease: Pattern of Linkage Disequilibrium and Disease/Marker Association. *Genomics*. 2007 June; 89(6): 655-65.
- A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection. *Biochem Soc Trans*. 2010;38:841-60.
- Mitochondrial targeting of tBid/Bax: a role for the TOM complex? *Cell Death Differ* 2009;16:1075-82.

Correlazioni tra la CCSVI e la sclerosi multipla: la nostra esperienza

S. BLASI, G. RUSSO, G. PATRIZI, D. GIANNOTTI, A. REDLER, L. TROMBA

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una patologia autoimmune, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata da demielinizzazione, infiammazione, lesioni assonali, gliosi ed una diffusa degenerazione assonale del sistema nervoso centrale. Nel 2007 viene descritta una condizione emodinamica, denominata insufficienza venosa cerebrospinale (CCSVI) diagnosticata con metodiche ultrasonografiche¹, in cui le anomalie del percorso venoso interferiscono con il drenaggio venoso cerebrospinale. Basandosi sull'analogia con i meccanismi patogenetici infiammatori dell'insufficienza venosa cronica degli arti inferiori viene formulata l'affascinante ipotesi di una stretta correlazione eziopatogenetica con la Sclerosi Multipla (SM)², e viene suggerita la correzione di queste anomalie con un trattamento di angioplastica³. La nostra lunga esperienza in diagnostica ultrasonografica, la crescente richiesta di esami per la diagnosi di CCSVI ci hanno spinto ad occuparci della questione, iniziando anche una collaborazione con il Centro di Sclerosi Multipla dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma. Lo scopo del nostro studio è stato quello di verificare l'esistenza di parametri diagnostici standardizzabili che potessero identificare in maniera inequivocabile la CCSVI, verificare la sua prevalenza nei portatori di SM, e nelle varie forme di SM, ma anche nei soggetti sani. A tal fine abbiamo utilizzato non solo il "protocollo Zamboni", ma anche metodiche personali derivanti e codificate da un'esperienza trentennale presso l'ambulatorio di diagnostica vascolare del Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Università "Sapienza" di Roma.

Materiali e metodi

Nel 2011 abbiamo reclutato 81 pazienti affetti da SM e 70 soggetti sani di età compresa tra i 20 ed i 67 anni. Tutti i dati sono stati catalogati in un database previo consenso dei soggetti esaminati. Il campione dei pazienti affetti da SM è costituito da 46 donne e 35 uomini, di cui 58 affetti dalla forma recidivante-remittente, 12 dalla forma progressiva primaria, 7 dalla forma progressiva secondaria, 4 dalla forma clinica isolata. Sono stati esclusi dal gruppo di controllo i pazienti che presentavano in anamnesi malattie neurologiche e malattie trombofiliche. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad ecocolordoppler dei vasi del collo ed ecocolordoppler transcran-

Roma

nico. Gli esami sono stati effettuati con ecografo Aplio XV Toshiba, Japan, impiegando una sonda lineare da 7,5 MHz per le vene giugulari interne e le vene vertebrali ed una sonda a bassa frequenza (2 MHz) per esplorare le vene cerebrali profonde attraverso la finestra temporale ed occipitale. Il campionamento del flusso è stato effettuato durante il ciclo respiratorio normale e nella fase di apnea, dopo aver chiesto al paziente di compiere inspirazioni profonde. È stato inoltre chiesto a tutti i pazienti di eseguire la manovra di Valsalva al fine di creare un'apnea forzata per evocare il reflusso e confrontarlo con quello presente durante il ciclo respiratorio normale. Abbiamo valutato l'apparato valvolare, saggiandone la continenza. Sono stati ricercati quindi i 5 criteri del protocollo Zamboni³. Oltre alla ricerca di questi parametri abbiamo sempre effettuato lo studio delle valvole e delle malformazioni venose anche con M-mode tecnica mutuata dall'ecocardiografia, utilizzando un fascio monodimensionale di ultrasuoni, manualmente orientato per esplorare le strutture anatomiche. Questa modalità a differenza di quella bidimensionale, non riproduce direttamente la realtà anatomica, ma rappresenta graficamente i movimenti delle diverse strutture indagate: lungo un asse verticale la profondità, e sull'asse orizzontale il tempo. Il sistema fornisce quindi un grafico, in cui vengono rappresentati i movimenti delle strutture in funzione del tempo. La rilevazione, effettuata nel punto più distale, valuta l'escursione dei lembi valvolari, la chiusura della valvola durante la manovra di Valsalva e la mobilità delle strutture anomali venose identificate.

Risultati

Nel nostro studio la diagnosi di CCSVI nei soggetti affetti da SM è stata posta in 54 casi, 32 donne e 22 uomini con una prevalenza quindi del 67%. La tabella 1 mostra la distribuzione dei reflussi nelle varie forme di MS e dimostra una maggior frequenza di questo parametro a livello della giugu-

lare interna destra. La prevalenza del reflusso nelle vene cerebrali profonde è del 6% (5/81) nella nostra casistica. La prevalenza delle malformazioni venose e quindi del terzo parametro è stata quindi del 62% ed in particolare la frequenza di valvole anomale nella vena giugulare interna destra 17% non differisce in modo significativo dalla frequenza di valvole anomale nella vena giugulare interna sinistra che risulta del 18% mentre complessivamente le malformazioni venose sono più frequenti a destra mostrando una prevalenza del 33% rispetto al 28% del lato sinistro. Turbolenze di flusso sono state registrate in tutti i pazienti con malformazioni venose. La prevalenza della CSA negativa a destra è stata del 23% (19/81) e a sinistra del 34% (28/91). Nel gruppo dei pazienti sani, costituito da 70 soggetti, di età compresa tra i 25 ed i 65 anni ed un totale di 35 donne e 35 uomini, non è mai stata riscontrata la positività di tutti i parametri diagnostici considerati.

Discussione

La CCSVI è una condizione emodinamica particolare, verosimilmente asintomatica, caratterizzata da un anormale drenaggio venoso, che le metodiche US extra ed intracraniche sono in grado di svelare. L'individuazione e l'introduzione nel protocollo diagnostico anche dello studio mono-dimensionale della valvola giugulare e delle anomalie secondo noi rende la metodica più sensibile. Lo studio monodimensionale della valvola giugulare consente di documentare, meglio del B-mode, in maniera inequivocabile la sua funzionalità, mostrando la motilità, la continenza o eventuali anomalie di uno o entrambi i lembi visibili in apertura e in chiusura. In un Consensus Document dell'International Union of Phlebology⁴ le anomalie venose sono state classificate come malformazioni tronculari, dovute ad un arresto dello sviluppo del tronco vascolare, che si verifica dal terzo al quinto mese di sviluppo fetale ed includono ipoplasie segmentarie e/o difetti intraluminali^{4,5}. Lo sviluppo incompleto o parziale delle vene principali determina ipoplasia, aplasia ed iperplasia dei vasi e/o difetti della parete vasale con lesioni intraluminali (annulus, setti, speroni, membrane connettivali) o dilatazioni (ectasie venose giugulari, aneurismi). Nella nostra casistica il 93% dei pazienti affetti da CCSVI presentavano malformazioni venose e pertanto i nostri risultati sottolineano come tali anomalie siano determinanti nel causare un'alterazione dell'emodinamica del deflusso venoso cerebrospinale. Per questo riteniamo di fondamentale importanza l'uso dell'M-mode perché permette uno studio ottimale della mobilità delle strutture studiate. Riteniamo che tale tecnica possa essere considerata come il gold standard per lo studio dei valvole anomali, perché di semplice esecuzione e non invasiva. Le valvole giugulari, in genere bicuspidi, nel normale presentano un movimento dei lembi ciclico e sincrono con il respiro con chiusura del box ma se uno dei foglietti è immobile o ipomobile il grafico lo documenta. Se valvola risulta anomala per un orientamento inverso del foglietto valvolare sul grafico è possibile visualizzarne il movimento caotico. L'uso del colore con l'M-mode rende la metodica ancora più

sensibile. L'ipotesi che la CCSVI giochi un ruolo nella patogenesi della sclerosi multipla^{6,7} è affascinante, ma anomalie nel sistema di drenaggio venoso cerebrospinale sono state riscontrate anche in altre patologie neurologiche, ed in soggetti sani. Nella nostra casistica l'associazione CCSVI e SM è alta 67%, dato che non può essere ignorato, ma la circolazione venosa cerebrale è un sistema plessiforme, estremamente sofisticato, non solo per il gran numero di collateralità, ma anche per la grande sensibilità di queste vene, che modificano il loro calibro per minime variazioni della postura o della pressione endotoracica (tosse, Valsalva), situazioni che si verificano continuamente in tutti gli individui durante tutto l'arco della giornata. Inoltre il reflusso endocranico diagnosticato con US, ma mai radiologicamente, potrebbe essere una variazione del flusso verso altre vene. Noi crediamo che la CCSVI rappresenti una condizione patologica e che un'anomalia del drenaggio venoso cerebrospinale possa avere un ruolo nella fisiopatologia di alcune malattie neurologiche e non solo nella sclerosi multipla.

Conclusioni

La CCSVI è una condizione emodinamica fortemente associata alla SM. L'adozione della tecnica M-mode e la corretta applicazione del protocollo Zamboni unitamente ad un uso metodico del doppler-transcranico permette la corretta diagnosi delle anomalie di drenaggio venoso cerebrospinale. Le domande a cui rispondere, però, sono ancora molte, per questo tutti gli Studi devono essere proseguiti e intensificati, tenendo conto del miglioramento clinico, che deve essere oggettivato utilizzando la scala EDSS, già codificata a livello internazionale, e documentando con esami strumentali la non progressione della malattia.

Bibliografia

1. Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Salvi F. Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res.* 2007;4:252-8.
2. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med.* 2006;99:589-93.
3. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:392-9.
4. Lee BB, Bergan J, Gloviczki P, Laredo J, Loose DA, Mattassi R, Parsi K, Villavicencio JL, Zamboni P; International Union of Phlebology (IUP). Diagnosis and treatment of venous malformations. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2009. *IntAngiol.* 2009;28:434-51.
5. Zamboni P, Morovic S, Menegatti E, Viselner G, Nicolaides AN. Screening for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) using ultrasound - Recommendations for a protocol. *IntAngiol.* 2011;30:571-97.
6. Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I *et al.* Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res.* 2007; 4:252-8.
7. Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E *et al.* Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:392-9.

Arteriopatia ostruttiva polidistrettuale. Caso clinico

L. MARESCA¹, P. DE NICOLA¹, B. DI BENEDETTO¹, P. SANGIUOLO¹, G. NOBILE¹, C. FOGGIA¹,
D. PETRIELLA¹, G.P. PORRECA¹, L. MARESCA², G. LEONARDO², B. CRESCENZI¹

Pazienti

Paziente di 47 anni, sesso maschile, razza caucasica. Ipertensione arteriosa di recente insorgenza. Normopeso. Per la comparsa di claudicatio ingravescente viene inviato dal medico curante presso il nostro ambulatorio di Chirurgia Vascolare.

Esegue uno screening clinico-strumentale per la valutazione della patologia vascolare e dei fattori di rischio associati.

Esami clinico-strumentali

Esegue un Ecocolor-Doppler che mostra: TSA: placca fibrocalcifica lungo la carotide interna destra stenosante del 85% emodinamicamente significative. ECD AOI ed AAI: Segmenti aortici sovra-iuxta-sottoreali ed asse iliaco di ambo i lati pervi con placche fibrocalcifiche multiple stenosanti del 40-45% non emodinamicamente significative. Dilatazione dell'aorta sottorenale dai diametri di 30 mm x 30 mm APXLL. Occlusione della femorale superficiale ad ambo i lati con mediocre riabilitazione popliteo-tibiale.

Al test claudicometrico sec. TASC: 160 metri.

All'ECG vi sono segni di ischemia cardiaca pregressa ed all'ecocardiogramma risulta una acinesia della parete inferiore cardiaca.

Viene sottoposto a scintigrafia cardiaca con test farmacologico che evidenzia un'area di ridotta captazione in regione infero-basale riferibile ad ischemia cardiaca inducibile.

Trattamento chirurgico

In data 12/02/2012 viene ricoverato presso il Reparto di Chirurgia Vascolare dell'A.O. Monaldi ed in data 13/02/12 viene sottoposto a coronarografia che evidenzia una stenosi significativa del tronco comune trattata con PTCA-Stenting con buon risultato emodinamico.

¹U.O.C. Chirurgia Vascolare,
Seconda Università degli Studi di Napoli
²UOD di Angiologia, Azienda Ospedaliera dei Colli
"Monaldi-Cotugno-CTO", Napoli

Dopo tre settimane viene sottoposto ad intervento di endoarteriectomia carotidea destra.

Diagnosi e dimissione

Per la caratteristica clinica di severità di malattia aterosclerotica durante la degenza il paziente è stato sottoposto ad esami ematochimici per lo studio della coagulazione e della autoimmunità da cui si è evidenziata esclusivamente una alterazione del gene MTHFR-C677T allo stato omozigote con associata iperomocisteinemia in paziente affetto da ischemia cardiaca associata ad arteriopatia cronica ostruttiva polidistrettuale.

In data 20/02/12 viene dimesso con terapia medica cardiovascolare-sistemica e con assegnazione di controlli periodici per la valutazione del decorso post-operatorio.

In pazienti accettati per claudicatio intermittens noi suggeriamo lo studio polidistrettuale dei distretti arteriosi.

Bibliografia

1. TASC II 2008.
2. Davies KJ, Thapar A, Kasivisvanathan V, Shalhoub J, Davies AH. Review of Trans-Atlantic Cardiovascular Best Medical Therapy Guidelines Recommendations for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Jun 22.
3. AOP: Percorsi diagnostico terapeutici Linee Guida SIAPAV.

Utilità dell'indice di resistenza nella valutazione della pervietà di protesi sintetiche per dialisi: studio sperimentale

T. CAPPELLARI, G. LIPARI, E. BAGGIO

Verona

L'insufficienza renale cronica negli ultimi anni è cresciuta esponenzialmente, rientrando spesso in un quadro sistemico come complicanza di patologie silenti che colpiscono il rene. Sono stati inoltre pubblicati recenti dati con relative proiezioni, che hanno evidenziato come la IRC si stia avviando ad essere considerata come una vera e propria emergenza sociale.² Nell'UE infatti vi è un'incidenza della dialisi di 137 e una prevalenza di 786 pazienti/milione di abitanti con un trend in marcato aumento; ciò comporta costi sempre più elevati: e una spesa pubblica che, secondo alcune stime, negli USA ammonterebbe a circa 66.000 dollari all'anno per ogni paziente in dialisi, per un totale di circa 80 miliardi di dollari.³ In Italia i dati sono scarsi, tuttavia la situazione sembra sovrapponibile.⁴ Per il paziente in stadio di IRC terminale, non vi è altra alternativa alla dialisi; la dialisi più utilizzata è la emodialisi che richiede la disponibilità di un **accesso vascolare**.

La modalità di collegamento al letto vascolare del paziente può essere fatta con un catetere temporaneo o permanente allocato nel sistema venoso (cateterismo delle vene giugulare, succlavia o femorale) oppure creando chirurgicamente un letto vascolare superficiale cui connettere la macchina da dialisi. Pur risalendo al 1966, la prima fistola artero-venosa ideata da Brescia e Cimino che connette la a. radiale con la v. cefalica alla tabacchiera anatomica, essa rappresenta ancora oggi la pietra miliare per la chirurgia degli accessi vascolari. Le possibilità chirurgiche di confezionamento di un accesso artero/venoso (A/V) sono peraltro molteplici. Come mostrano i risultati dello studio DOPPS *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* i tipi di accesso A/V sono sensibilmente diversi nelle diverse aree geografiche mondiali.⁴ Tutt'ora (anche se meno di un tempo) negli USA vengono molto utilizzate le protesi vascolari, mentre in Europa è molto più usata una Fistola A/V (FAV) nativa, senza utilizzo di materiale protesico. L'utilizzo di protesi presenta il vantaggio di garantire materiale sempre disponibile e di standardizzare le tecniche chirurgiche e di incannulazione, per tale motivo i tassi di insuccesso precoce sono generalmente inferiori rispetto a quelli degli accessi autogeni.² L'aspetto negativo della FAV protesica è quello di presentare una vita più breve a causa della minore resistenza del materiale protesico, della sua maggiore suscettibilità alle infezioni e della bassa

anti-trombogenicità della neo-intima che si forma al suo interno. Le principali complicanze sono rappresentate da:

- iperplasia intimale che porta ad una stenosi venosa;
- formazione di pseudoaneurismi da puntura;
- infezioni;
- rotture.

Tutte queste complicanze possono portare prima ad un malfunzionamento e poi ad una trombosi dell'accesso che è definita precoce se avviene entro i 3 mesi dall'utilizzo o tardivo se dopo i 3 mesi di utilizzo; la trombosi ed è il principale fattore che condiziona l'abbandono dell'accesso vascolare.

Se in passato l'unica soluzione era quella dell'abbandono e del confezionamento di una nuova fistola, più recentemente sono state messe a punto e perfezionate tecniche chirurgiche e percutanee che cercano di salvare l'accesso: disostruzione del lume per via chirurgica e con trombo aspirazione percutanea, PTA delle stenosi, chirurgia ricostruttiva e più recentemente l'inserimento di endoprotesi sono le metodiche attualmente più utilizzate. Essendo l'accesso vascolare cruciale nel management dei pazienti bisognosi di terapia dialitica, la sua tutela risulta un obiettivo di primaria importanza. Le linee guida raccomandano di effettuare screening sistematici al fine di migliorare la pervietà a distanza⁷⁻⁹.

Il *monitoraggio* viene definito come la ricerca di segni di disfunzione attraverso l'utilizzo dell'esame obiettivo; la *sorveglianza* invece viene definita come la valutazione sistematica dell'accesso vascolare tramite metodiche che richiedono l'utilizzo di particolari apparecchiature¹⁰. Il nostro gruppo ha ormai da tempo dimostrato il favorevole outcome a lungo termine di accessi vascolari nativi e protesici grazie a politiche di sorveglianza aggressiva¹⁵⁻¹⁶. Sono stati già proposti diversi metodi di valutazione: l'esame fisico, la misurazione del flusso ematico dell'accesso (Qa), il ricircolo dell'accesso, la valutazione della pressione di dialisi, e la valutazione con Eco-color-Doppler²¹, ma pochi studi hanno comparato le

performance di questi metodi nell'individuare la stenosi, e nessuno studio ha mai considerato tutte queste opportunità. Conseguentemente gli Autori delle linee guida hanno sottolineato come ci siano non sufficienti evidenze per raccomandare un metodo piuttosto che un altro⁷⁻⁸. La tecnica di misurazione mediante ultrasuoni, utilizzando il software **Transonic**, permette di calcolare il flusso di sangue (VABF Vascular access blood flow)¹¹ attraverso l'accesso utilizzando le variazioni delle proprietà acustiche del sangue.

L'aumento delle **pressioni venose sia statiche che dinamiche** è predittivo di stenosi dell'outflow.³¹

Il ruolo della pressione venosa nell'identificare un malfunzionamento dell'accesso è stato descritto per la prima volta da Schwab nel 1989 correlando il tasso di trombosi tra i pazienti sottoposti o meno ad intervento chirurgico in seguito al riscontro di elevati valori pressori nel gocciolatore venoso. Può essere misurata sia la pressione venosa dinamica¹³ che quella statica. (Besarab *et al.*)¹⁴. Le linee guida KDOQI⁷ raccomandano la misura settimanale delle pressioni venose negli accessi protesici. Tuttavia, la misura della pressione venosa è significativa soltanto se le stenosi riguardano l'anastomosi venosa, mentre può essere inaffidabile in presenza di stenosi sul versante arterioso o nel tratto intermedio⁵.

Una delle metodiche più usate è l'eco color Doppler, che fornisce molteplici dati: morfologici con identificazione della stenosi grazie all'associazione tra l'imaging B-mode e la valutazione color-mapping dei flussi, velocimetrici grazie alla analisi spettrale, portata o volume di flusso (VF).

Scopo dello studio

Il nostro studio si proponeva lo scopo di valutare l'efficacia diagnostica di alcuni indici di flusso evidenziabili a livello del complesso vascolare che costituisce un accesso artero-venoso per dialisi. Nello specifico lo scopo è quindi quello di verificare se l'indice di resistenza misurato a livello dell'arteria afferente ed a livello del corpo protesico sia abbastanza sensibile da essere modificato dalla presenza di una stenosi emodinamicamente significativa. L'originalità dello studio consiste essenzialmente nel fatto che, a tutt'oggi, non è stato pubblicato nessuno studio che stabilisca dei limiti di normalità dell'indice di resistenza nell'ambito degli accessi vascolari per dialisi, o che ne abbia valutato il possibile utilizzo nell'ambito della valutazione strumentale dell'efficienza dell'accesso.

Materiali e metodi

Sono stati quindi selezionati 15 pazienti provenienti dall'Unità di Dialisi dell'Ospedale Policlinico G.B. Rossi portatori di by-pass sottesi tra l'arteria omerale e le vene profonde dell'ascella (nella basilica, vena ascellare).

Tutte le protesi utilizzate sono in P.T.F.E. dello stesso fabbricante (W. L. Gore & Associates, Newark, (DE) USA); si tratta di protesi coniche "tapered" a geometria variabile con calibro 4-7 mm, con estremità anastomizzata all'arteria di 4 mm ed estremità anastomizzata alla vena di 7 mm (valori nominali). Per la sutura è sempre stata utilizzata una struttura in polipropilene non riassorbibile (Prolene - Johnson & Johnson, New Brunswick (NJ), USA) di calibro 6/0. Per quanto la riguarda la valutazione effettuata con eco-color-Doppler è stata utilizzata una apparecchiatura Logiq 7 (GE: General Electric Company, Fairfield, (CT), USA); tutti gli esami sono

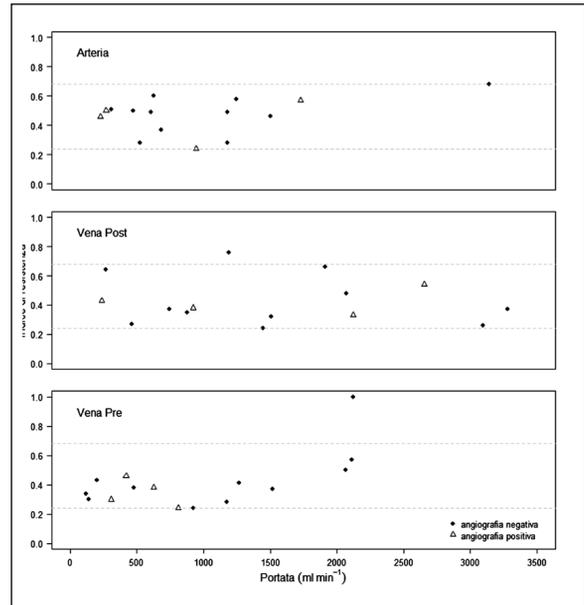


Figura 1. – Correlazione dell'indice di resistenza e stenosi.

stati effettuati sempre dal medesimo operatore, avvalendosi sia delle usuali campionature color Doppler, power Doppler che delle valutazioni dei flussi di ultima generazione come il B-flow a sottrazione di immagine ecografica ed il B-flow color. L'esame è stato condotto valutando prima il paziente con ecografia B-mode e con campionatura a colori dei flussi: sono state esplorate l'area peri-anastomotica dell'arteria omerale, l'anastomosi arteriosa, il corpo protesico, l'anastomosi venosa ed il primo tratto di vena efferente immediatamente a valle della anastomosi stessa; successivamente i flussi sono stati campionati con Doppler pulsato in punti prestabiliti, uguali per tutti pazienti: arteria afferente a 2 cm prima dell'anastomosi arteriosa, protesi a 2 cm dall'anastomosi arteriosa, corpo protesico a 10 cm dalla anastomosi arteriosa, corpo protesico immediatamente prima dell'anastomosi venosa, vena efferente immediatamente a valle dell'anastomosi venosa. In tutti i punti citati è stata effettuata la misurazione della velocità di picco sistolico, della velocità tele-diastolica, della velocità media, dell'indice di resistenza, dell'indice di pulsatilità, della portata; è stato anche valutato il diametro dell'arteria omerale, sensibile indice dell'adattamento del circolo arterioso alle mutate condizioni emodinamiche introdotte dal confezionamento dell'accesso vascolare. L'indice di resistenza è stato poi valutato tramite il two-sample t test tramite il software R. (Development Core Team (2005). R: a language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing, Vienna, Austria). Tutti i pazienti infine sono stati sottoposti ad angiografia diagnostica dell'accesso vascolare per lo studio della anastomosi venosa e dei grossi tronchi venosi intratoracici.

Risultati

Nonostante vi siano delle segnalazioni in Letteratura sull'efficacia della valutazione con eco-color-Doppler e degli accessi

vascolari per dialisi valutando i flussi a livello dell'arteria omerale, i risultati del nostro studio, che sono sintetizzati nella tabella 1 e nella figura 1, hanno dimostrato come la valutazione dell'indice di resistenza dell'accesso vascolare misurato a livello dell'arteria afferente l'accesso stesso non sia efficace per evidenziare una stenosi emodinamicamente significativa in pazienti portatori di protesi in PTFE.

A livello dell'arteria omerale si può notare come tutti i valori dell'indice di resistenza siano all'interno del range di normalità. A livello venoso pre e post anastomotico vi è un outsider che presenta un valore dell'indice di resistenza superiore al range di normalità. Tale riscontro non è però stato confermato dall'angiografia che risulta negativa. Pertanto tale paziente risulta essere un falso positivo. Vi sono inoltre, 4 pazienti che pur presentando indici di resistenza entro il range della normalità risultano positivi per stenosi all'esame angiografico. Perciò risultano essere all'esame Doppler dei falsi positivi.

In tutti e 15 i pazienti studiati l'indice di resistenza misurato a livello della arteria afferente è infatti risultato normale, compreso tra 0,24 e 0,68, (il range di normalità per i territori a bassa resistenza ricavato dalla formula di Pourcelot è compreso tra 0,40 e 0,70); quindi, se la valutazione dell'indice sistolico fosse efficace dovremmo attenderci un'assenza di stenosi a livello del territorio vascolare di efferenza dalla protesi. Così non è stato: infatti nei 15 pazienti esaminati sono state evidenziate angiograficamente quattro stenosi emodinamicamente significative, tutte localizzate a valle dell'anastomosi tra la protesi e la vena efferente in cavo ascellare: due di tali stenosi erano localizzate in un tratto di circa 3 cm a valle della anastomosi, mentre le altre due erano localizzate a livello dei grossi vasi venosi intratoracici (una sulla vena anonima, ed una alla confluenza tra la succlavia e l'anonima).

Abbiamo confrontato questi dati con i valori di indice di resistenza calcolati molto più distalmente, sulla protesi a livello immediatamente pre-anastomotico ed immediatamente post-anastomotico, in maniera tale che il modello sperimentale non fosse influenzato né dal circolo della mano, né dal corpo protesico.

Per quanto riguarda i valori di indice di resistenza calcolati a livello pre-anastomotico sui 15 pazienti esaminati soltanto uno di questi mostrava un indice patologico, indicatore di elevate resistenze a valle: il controllo angiografico non mostrava però nessuna stenosi e i dati di portata della fistola erano peraltro particolarmente brillanti con volumi ampiamente superiori ai 2000 ml/min: si tratta quindi di un evidente falso positivo. I rimanenti 14 pazienti mostrano un indice di resistenza compreso tra 0,24 e 0,57, quindi del tutto normale: per i quattro pazienti portatori di stenosi si tratta quindi di un falso negativo. Risultati sostanzialmente sovrapponibili sono stati ottenuti nella valutazione dell'indice di resistenza a livello immediatamente post-anastomotico anche qui 14 pazienti su 15 hanno mostrato un indice di resistenza normale (compreso tra 0,24 e 0,66); l'unico paziente portatore di un indice di resistenza superiore (0,76) non mostrava nessuna stenosi angiografica.

I risultati sono poi stati analizzati tramite il t-TEST.

Il t-test conferma che il confronto tra la media degli indici di resistenza dei pazienti positivi all'angiografia con la media di quelli negativi all'angiografia non mostra differenze statisticamente significative (p-values>0,05).

Tabella 1. – t-TEST.

sito di misura	angiografia	n	media	es	p-values
arteria	negativa	11	0,476	0,038	0,6624
	positiva	4	0,443	0,071	
vena post	negativa	11	0,429	0,054	0,9257
	positiva	4	0,420	0,045	
vena pre	negativa	11	0,438	0,063	0,4146
	positiva	4	0,345	0,048	

Discussione e conclusioni

Il nostro studio ha dimostrato ulteriormente la necessità di un attivo programma di sorveglianza degli accessi vascolari per dialisi, che spesso sviluppano restringimenti del calibro in assenza di alterazioni evidenziabili, stenosi misconosciute che spiegano alcune "improvvisi" trombosi dell'accesso. Infatti su 15 pazienti portatori di protesi sintetiche ben quattro erano portatori di una stenosi emodinamicamente significativa della efferenza venosa (26,7%). Come illustrato in precedenza sono molteplici i metodi utilizzabili per effettuare tale sorveglianza sia negli accessi nativi che in quelli protesici e la ricerca è ovviamente tesa ad individuare delle metodiche, possibilmente non invasive, che possano essere utilizzate routinariamente e che abbiano un alto indice di affidabilità. In tale ottica, l'eco-color-Doppler con le sue caratteristiche di assoluta non invasività, ripetibilità dell'esame, capacità di individuare le stenosi ed evidenziare la morfologia dell'accesso, senza dubbio si propone come uno degli strumenti ideali, grazie anche alla capacità di valutare non solo l'aspetto morfologico ma anche quello funzionale tramite lo studio dei flussi. Purtroppo in questa nostra esperienza l'indice di resistenza, "attraente" sulla carta, non si è dimostrato idoneo, in una popolazione di accessi vascolari protesici, ad evidenziare stenosi del circolo venoso efferente. I limiti dello studio sono da ricercarsi essenzialmente:

- nel ridotto campione (che è frutto di una politica che tende a utilizzare il meno possibile protesi sintetiche nella costituzione di accessi vascolari);
- nella selezione di un solo tipo di accesso, selezione voluta proprio per assicurare a uno studio sperimentale una necessaria omogeneità del campione stesso.

È auspicabile in futuro, prima di bandire in maniera definitiva la valutazione dell'indice di resistenza nello studio degli accessi vascolari per dialisi, che lo si possa valutare sugli accessi nativi.

Bibliografia

http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/index.html
 Mackrell Peter J, Cull David L, Carsten Christopher G. Accesso per emodialisi: posizionamento e trattamento delle complicanze. In: Compendio di chirurgia vascolare ed endovascolare John W Hallett Jr, Joseph L Mills, JonathanJ Earnshaw, Jim A Reekers eds Elsevier Italia, 2004, pp 361-407.
 Hodegs TC, Fillinger MF, Zwolak RM, et al. Longitudinal comparison of dialysis access methods: risk factor for failure. J Vasc Surg 1997; 26: 1009-19. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, 2000. Am J Kidney Dis 2001; 37 (Suppl 1): S137-81.

- Gerald A Beathard, Perry Arnold, Jerry Jackson and Terry Litchfield Physician Operators Forum of RMS Lifeline. Aggressive treatment of early fistula failure. *Kidney International* (2003) 64, 1487-1494.
- Hoffer EK, Sultan S, Herskowitz MM, Daniels ID, Sclafani SJ. Prospective randomized trial of a metallic intravascular stent in hemodialysis graft maintenance. *J Vasc Interv Radiol.* 1997; 8:965-73.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for vascular access 2006. *Am J Kidney Dis* 2006;48[Suppl S1]: S176-S273
- Bakran A, Mickley V, Passlick-Deetjen J. Management of the renal patient: Clinical algorithms on vascular access for hemodialysis. Available at: www.vascularaccesssociety.com. Accessed 2010.
- Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, Kooman J, Martin-Melo A, Pedrini L, Pizzarelli F, Tattersall J, Venegoor M, Wanner C, Wee P, Vanholder R.: EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22[Suppl 2]:ii88-ii117,
- Anatole Besarab, Ravani Pietro, Spergel Lawrence M, Roy-Chaudhury Prabir, Asif Arif. The native arteriovenous fistula in 2007. Research needs. *J NEPHROL* 2007;20:668-673.
- Mccarley Patricia, Wingard Rebecca L, Shyr Yu, Pettus William, Hakim Raymond M. and Ikizler Alp T. Vascular access blood flow monitoring reduces access morbidity and costs. *Kidney International* (2001) 60, 1164-1172; doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0600031164.x
- Schwab S.J, Raymond J.R, Saeed M, Newmann G.E, Dennis P.A, Bollinger R.R. Prevention of hemodialysis fistula thrombosis. Early detection of venous stenoses. *Kidney Int.* 1989;36:707-11.
- Quarello F, Forneris G, Pozzato M. La sorveglianza clinica e strumentale della fistola arterovenosa. *Giornale Italiano di Nefrologia* 2004;21: 317-30.
- Stanley Frinak, MSEE, Gerard Zawusa, BS; Thomas Dunfee, MD, Anatole Besarab, MD and Jerry Yee, MD. Dynamic Venous Access Pressure Ratio Test for Hemodialysis Access Monitoring. 2002 by the National Kidney Foundation, Inc.
- N. Tessitore, V. Bedogna, L. Gammaro, , G. Lipari, MD, A. Poli, E. Baggio, M. Firpo, G. Morana, G. Mansueto, G. Maschio. Diagnostic Accuracy of Ultrasound Dilution Access Blood Flow Measurement in Detecting Stenosis and Predicting Thrombosis in Native Forearm Arteriovenous Fistulae for Hemodialysis *American Journal of Kidney Diseases*, 2003;42:331-34116.
- Nicola Tessitore, Giovanni Lipari, Albino Poli, Valeria Bedogna, Elda Baggio, Carmelo Lo Schiavo, Giancarlo Mansueto, Antonio Lupo. Can blood flow surveillance and pre-emptive repair of subclinical stenosis prolong the useful life of arteriovenous fistulae? A randomized controlled study *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2325-33.

Studio del colletto aortico prossimale: metodiche a confronto (AngioTC-Angiografia-IVUS)

L. MARESCA¹, B. DI BENEDETTO¹, G.P. PORRECA³, D. PETRIELLA¹, P. DE NICOLA¹, C. FOGGIA¹, R. DE ROSA², B. CRESCENZI¹

Scopo dello studio

La valutazione oggettiva della variazione del colletto aortico prossimale nei pazienti affetti da aneurisma dell'aorta addominale sottorenale (AAA) trattati con endoprotesi (EVAR). Metodi: Dal Marzo 2010 al Maggio 2011 sono stati trattati 65 pazienti affetti da AAA con tecnica EVAR. 24 pazienti sono stati sottoposti a studio del colletto aortico prossimale con metodica AngioTC-Angiografia-IVUS (Intra-Vascular-Ultrasound). In 10 pazienti è stata impiantata una Medtronic Talent, in 2 Medtronic Endurant, in 10 Anaconda ed in 2 Zenith Cook. La lunghezza media del colletto è stata di 24mm con diametro medio di 28 mm ed angolazione massima 60°. La trombosi parietale del colletto non superava il 5% di impegno endoluminale. Risultati: Tutti i pazienti sono sopravvissuti all'intervento. Follow-up medio 7±4 mesi. Assenza di endoleak periprotesico all'impianto e al Follow-up. Nessuna conversione chirurgica. Non si sono verificati endoleak di I tipo e non sono state impiantate cuffie estensive. Sono state preservate in tutti i pazienti le arterie renali. Con l'IVUS è stato possibile misurare il diametro del colletto sia in sistole che in diastole pre-post-impianto endoprotesico: pre-impianto-sistole Vs pre-impianto-diastole 0,03mm; post-impianto-sistole Vs post-impianto-diastole 0,01mm in tutte le protesi impiantate. Con l'IVUS è stato possibile individuare l'origine delle arterie renali ed effettuare un rilascio preciso sottorenale del corpo protesico senza effettuare l'angiografia preliminare, per ridurre la dose di mezzo di contrasto nei pazienti con grave insufficienza renale non in dialisi. La variazione del diametro del colletto al follow-up misurata con AngioTC ad 1 mese e ad 1 anno è stata di 0,3mm con

¹U.O.C. Chirurgia Vascolare
A.O. Dei Colli "Monaldi-Cotugno-CTO" - Napoli
²UOC Terapia Intensiva Post Operatoria
A.O. Dei Colli "Monaldi-Cotugno-CTO" - Napoli
³Seconda Università degli Studi di Napoli

assenza di leak. Discussione: Le tecniche di imaging sono di fondamentale importanza nella scelta della strategia chirurgica e nel follow-up dei pazienti affetti da AAA.

Conclusioni

Le metodiche AngioTC-Angiografia-IVUS devono essere utilizzate in modo complementare per ottenere il miglior risultato chirurgico nei pazienti con anatomia complessa degli AAA e con gravi fattori di rischio correlati.

Bibliografia

1. Oberhuber A, Buecken M, Hoffmann M, Orend KH, Mühling BM. Comparison of aortic neck dilatation after open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2012; 55:929-34. Epub 2012 Jan 21.
2. Lee JM, Lim C, Youn TJ, Chun EJ, Choi SI, Cho YS, Cho GY, Chae IH, Park KH, Choi DJ. Candidates and major determinants for endovascular repair of abdominal aortic aneurysms in Korean patients. *Heart Vessels.* 2012 Jan 20.
3. Pitoulias GA, Donas KP, Schulte S, Aslanidou EA, Papadimitriou DK. Two-dimensional versus three-dimensional CT angiography in analysis of anatomical suitability for stentgraft repair of abdominal aortic aneurysms. *Acta Radiol.* 2011;52:317-23.

Aterosclerosi subclinica e malattie infiammatorie intestinali in età pediatrica

L. TROMBA, S. BLASI, F. FREZZOTTI, A. DILILLO, E. DEL GIUDICE, F. VIOLA, A. REDLER, S. CUCCHIARA, M. ALOI

Introduzione

Il ruolo dell'infiammazione nello sviluppo e progressione dell'aterosclerosi è stato evidenziato in recenti studi¹ ed in particolare la progressione dell'aterosclerosi è accelerata nelle malattie infiammatorie immuno-mediate quali l'artrite reumatoide ed il LES²⁻⁴ che hanno un'aziopatogenesi simile alle malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD).

Studi precedenti hanno suggerito che nei pazienti con morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa vi è rischio aumentato di malattia aterosclerotica e negli adulti affetti da IBD complicanze arteriose e venose sono frequenti^{5,6}; nei soggetti in età pediatrica non vi sono studi inerenti questa tipologia di complicanze. Abbiamo pertanto esaminato il ruolo dei fattori di rischio tradizionali e non tradizionali per identificare nella popolazione pediatrica affetta da IBD il rischio di sviluppare prematura aterosclerosi. A tal fine abbiamo valutato lo spessore miointimale (IMT), marker surrogato di aterosclerosi, e la dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale, funzione endotelio-dipendente.

Metodi

Abbiamo incluso nello studio 52 pazienti affetti da IBD (27 con CD e 25 con UC) di età compresa tra 10 e 20 anni e 31 soggetti sani nel gruppo controllo. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con storia di malassorbimento, altre malattie infiammatorie e neoplasie. È stata raccolta un'anamnesi personale e familiare dettagliata con particolare riguardo alla presenza di diabete, ipertensione, dislipidemia ed esposizione a fumo attivo e passivo. Gli indici di attività della malattia sono stati valutati usando i PCDAI⁷ ed il PUCAI⁸. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad accurato esame clinico e misurazione della pressione arteriosa. È stato ottenuto il consenso informato per lo studio ed inoltre la commissione etica locale dell'ospedale ha approvato lo studio. Lo stato nutrizionale è stato valutato mediante il BMI. Inoltre sono stati valutati alcuni parametri laboratoristici come l'emoglobina, la proteina C reattiva, la VES, la glicemia, il colesterolo totale, la LDL e HDL ed i trigliceridi. Lo spessore miointimale è stato misurato utilizzando il protocollo dell' "Edinburgh artery Study"⁹. Lo spessore miointimale è stato misurato a livello dell'arteria carotide comune, due cm prossimalmente

Roma

alla biforcazione, bilateralmente, misurando la distanza dall'interfaccia delimitante il passaggio tra l'intima ed il lume del vaso e l'interfaccia costituita dal passaggio media-avventizia¹⁰. La funzione endoteliale è stata valutata misurando le risposte dell'arteria brachiale a stimoli dell' endotelio, seguendo il metodo di Coretti¹¹. Il diametro dell'arteria brachiale è stato misurato utilizzando una sonda lineare ad alta risoluzione da 7,5 Mhz, Aplio XV Toshiba. È stato misurato il diametro dell'arteria brachiale destra a riposo e durante iperemia reattiva. L'iperemia reattiva è stata indotta gonfiando il manico pneumatico dello sfingomanometro posizionato sul braccio ad un valore superiore alla pressione sistolica ed infine sgonfiando il bracciale dopo 4,5 minuti. Il diametro dell'arteria brachiale è stato analizzato e registrato dopo aver sgonfiato il manico. Il diametro dell'arteria è stato misurato dall'interfaccia media-avventizia all'altra 3 volte, in condizioni basali e ogni 20 secondi dopo iperemia reattiva. Il massimo diametro del vaso è stato definito come la media di 3 misurazioni consecutive dopo l'iperemia. La vasodilatazione da iperemia reattiva è stato espresso come variazione percentuale di diametro rispetto ai valori basali (% FMD).

Tutti i dati sono stati riassunti e sono visualizzati come media + o - la deviazione standard per le variabili continue. I dati sono stati espressi come frequenze e percentuali. L'analisi statistica è stata effettuata mediante il software SPSS utilizzando il test di Student, il test χ^2 con le correzioni di Fisher per valutare le differenze tra le variabili statistiche quando necessarie. È stato considerato significativo un valore di $P < 0,05$.

Risultati

Il gruppo delle IBD ed il gruppo controllo non differiscono in termini di età e sesso, anamnesi personale e familiare di malattie cardiovascolari e livelli lipidici. Per i fattori di

rischio tradizionali il gruppo IBD ha un'esposizione più significativa al fumo passivo ($p=0,019$), più bassi livelli di BMI ($p=0,1$) e più alti livelli di pressione diastolica rispetto ai controlli ($P=0,02$). Gli indici di infiammazione (PCR e VES) sono più elevati nel gruppo IBD rispetto ai controlli ($13,58\pm 20,39$ mg/l e $50,78\pm 29$ mm/ora vs $6,29\pm 7,2$ mg/l e $13,37\pm 10,19$ mm/ora, rispettivamente $p<0,05$). Basandosi sugli indici di attività PCDAI, il morbo di Crohn era in remissione nel 37% dei pazienti, moderato nel 26% e moderato-severo nel 37%. Basandosi sul PUCAI, la rettocolite ulcerosa era lieve nel 20%, moderata nel 32%, severa nel 20%. L'IMT era significativamente più alto nei soggetti IBD che non nei controlli ($0,52 \pm 0,10$ mm vs $0,40 \pm 0,09$ mm; $p<0,0001$).

I pazienti con CD ($0,52 \pm 0,10$ mm) e quelli con UC ($0,51 \pm 0,10$ mm) avevano più alti valori rispetto ai controlli ($p<0,001$). L'analisi dei sottogruppi ha evidenziato i valori di IMT più elevati nei pazienti con stadio severo di malattia di Crohn rispetto ai soggetti con stadio lieve ($0,53\pm 0,09$ mm vs $0,5 \pm 0,06$ mm); comunque la differenza non era statisticamente significativa. La funzione endoteliale era significativamente ridotta sia nei soggetti con morbo di Crohn ($p<0,0001$) che nei soggetti con rettocolite ulcerosa ($p<0,01$) rispetto ai controlli ed era peggiore nello stadio severo di CD rispetto a quelli con lieve CD ($9,5\% \pm 8,3\%$ vs $16,7\% \pm 15,7\%$).

FMD era più bassa nei pazienti con quiescente CD comparata ai controlli ($15,8\% \pm 11,5\%$ vs $31,39\% \pm 16,61\%$; $p<0,05$). Nei pazienti con UC, la FMD non differiva in modo significativo tra i gruppi di attività. Non sono state identificate relazioni significative tra le misure antropometriche e l'IMT.

L'analisi delle variabili cliniche associate con l'IMT ha dimostrato che l'IBD è un fattore di rischio indipendente per l'aterosclerosi. Discussione Aterosclerosi prematura è stata identificata nelle malattie croniche immunomediate quali LES e artrite reumatoide, malattie caratterizzate da meccanismi patogenetici simili a quelli delle IBD.

In tali patologie le complicanze aterotrombotiche sono un importante fattore di mortalità e morbilità. Il legame tra la malattia aterosclerotica e malattie infiammatorie croniche è stato oggetto di studi negli adulti con dati che suggeriscono un rischio aumentato di aterosclerosi¹².

I nostri risultati dimostrano che nei bambini affetti da IBD si verificano cambiamenti vascolari strutturali e funzionali ed indicano che i fattori di rischio tradizionali legati allo stato clinico ed antropometrico hanno un impatto poco significativo ad eccezione del fumo passivo. L'IMT della carotide comune è significativamente più elevato nei pz con IBD rispetto ai controlli. L'IMT è un marker surrogato di aterosclerosi riconosciuto come predittivo di eventi cardiovascolari negli individui asintomatici che si accresce rapidamente nei soggetti con malattia coronarica. Non ci sono dei valori di riferimento nei bambini; ma in uno studio recente è stato riportato che nei soggetti adolescenti sani il valore medio dello spessore miointimale è compreso tra 0,38 e 0,4 mm¹³. Nei soggetti con IBD il valore medio di IMT è risultato più

elevato. Nel nostra casistica è stata evidenziata una riduzione della funzione endoteliale nei soggetti malati, marker precoce di aterosclerosi, conseguenza dello stato di infiammazione sistemica. Abbiamo dimostrato pertanto che i bambini affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali sono a rischio di sviluppo di aterosclerosi prematura. Sono necessari però numerosi studi per confermare questo risultato dal momento che un limite del nostro studio è rappresentato dal numero ristretto di soggetti sani. Un secondo studio è attualmente in corso nei soggetti affetti non solo da IBD ma da malattie infiammatorie croniche reumatologiche al fine di comprendere i fattori di rischio nello sviluppo di aterosclerosi nei bambini e negli adolescenti con malattia infiammatoria cronica e di elaborare raccomandazioni di trattamento al fine di evitare danni irreversibili cardiovascolari in età adulta.

Bibliografia

1. Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 2004;109:20-6.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
3. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
4. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46:862-73.
5. Papa A, Danese S, Urgesi R, Grillo A, Guglielmo S, Roberto I *et al*. Early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:7-11.
6. Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:713-8.
7. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS *et al*. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:439-47.
8. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijn J, Uusoue K, *et al*. Development, validation and evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423-32.
9. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR *et al*. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
10. Hennerici M, Meairs S. Imaging arterial wall disease. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(Suppl 5):9-20.
11. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA *et al*. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
12. Papa A, Santoliquido A, Danese S, Covino M, Di Campli C, Urgesi R *et al*. Increased carotid intima-media thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:839-46.
13. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005;23:1707-15.

Predittori di mortalità a 3 mesi dopo tromboembolismo venoso in pazienti con cancro. Risultati dal registro RIETE

G. GUSSONI¹, S. FRASSON¹, P. DI MICCO², M. LA REGINA³, M. MONREAL⁴, A. VISONÀ⁵

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (VTE) è un rilevante problema clinico, con significativa morbilità e mortalità¹. Numerosi studi hanno valutato il decorso clinico del VTE, per quanto riguarda recidive, sanguinamenti e mortalità; per quest'ultima in particolare, i dati disponibili riportano incidenze di embolie polmonari fatali che vanno da meno dell'1% a più del 7%, considerando i primi 3 mesi dall'episodio di VTE. Tale eterogeneità riflette differenze fra le popolazioni di pazienti, così come nel disegno fra i vari studi, ma si spiega altresì con la presenza di una malattia eterogenea dal punto di vista della presentazione clinica e della prognosi. L'identificazione di caratteristiche cliniche che si correlino ad un outcome sfavorevole dopo VTE, potrebbe essere importante da un punto di vista clinico, tuttavia gli studi che abbiano esaminato i predittori di mortalità in pazienti con VTE sono pochi, con numerosità limitate, o retrospettivi²⁻⁴. I pazienti con cancro che presentano un episodio di VTE sono notoriamente gravati da un maggior rischio di recidive e di sanguinamenti correlati al trattamento anticoagulante⁵, e in questi pazienti l'occorrenza di un episodio tromboembolico venoso è stata associata con una riduzione della sopravvivenza⁶. Anche nei pazienti con cancro, tuttavia, le informazioni riguardanti i predittori di outcome sfavorevole rimangono ampiamente carenti. Scopo della nostra analisi, basata su dati raccolti attraverso il registro internazionale RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica), era documentare la mortalità totale e correlata a embolia polmonare in un'ampia coorte di pazienti che avevano presentato VTE nei tre mesi precedenti, con particolare riferimento ai pazienti con cancro, e ai potenziali predittori di mortalità.

Materiali e metodi

RIETE è un registro internazionale che valuta pazienti consecutivi che presentano VTE confermato da adeguato work-up diagnostico. I pazienti arruolati ricevono una gestione clinica in accordo con la pratica vigente presso ciascun centro partecipante alla ricerca, e vengono osservati per un periodo di almeno tre mesi dall'episodio indice di VTE. Nella presente analisi è stata analizzata la popolazione di pazienti

¹Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi", Fondazione FADOI, Milano
²Medicina Interna, Ospedale "Fatebenefratelli del Buonconsiglio", Napoli
³Medicina Interna, Ospedale "Spezzino", La Spezia
⁴Dipartimento di Medicina Interna, Germans Trias I Pujol Hospital, Badalona, Spagna
⁵Angiologia, Ospedale "San Giacomo", Castelfranco Veneto

inclusa nel registro RIETE fino a Settembre 2011. I parametri oggetto di studio sono stati l'occorrenza di recidive tromboemboliche, sanguinamenti maggiori e mortalità nei tre mesi di follow-up dall'episodio di VTE, nella popolazione totale e nel gruppo di pazienti con cancro. Embolia polmonare (EP) fatale, in assenza di un riscontro autoptico, è stata definita come ogni morte verificatasi entro 10 giorni da una diagnosi di EP, in assenza di cause alternative di morte. Le cause di morte segnalate nel registro vengono indicate dal Medico che assiste il paziente. Da un punto di vista statistico, le variabili categoriche sono state riportate come percentuali e analizzate utilizzando il test Chi-quadrato, mentre per le variabili continue sono stati utilizzati media, deviazione standard e il test-t di Student. Sono state effettuate tre analisi multivariate per valutare l'associazione fra una serie di potenziali predittori e mortalità totale e correlata a EP nella popolazione complessiva, e mortalità correlata a EP nel gruppo di pazienti con cancro. Per quest'ultima analisi, che verrà descritta in dettaglio nel presente report, sono state utilizzate le seguenti covariate: età (cut-off 75 anni), sesso, patologie concomitanti (broncopneumopatia cronica ostruttiva, scompenso cardiaco, arteriopatia), recente chirurgia, recente immobilizzazione di almeno 4 giorni, recente sanguinamento maggiore, precedente VTE, tipo di VTE per l'episodio indice (trombosi venosa profonda vs EP), tipo di trattamento a lungo termine per VTE (eparina a basso peso molecolare - EBPM vs antivitamina K), presenza di metastasi, eventuale trattamento per il tumore (chemioterapia, radioterapia ecc.). Sono stati calcolati odds ratios e i corrispondenti intervalli di confidenza al 95%; un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

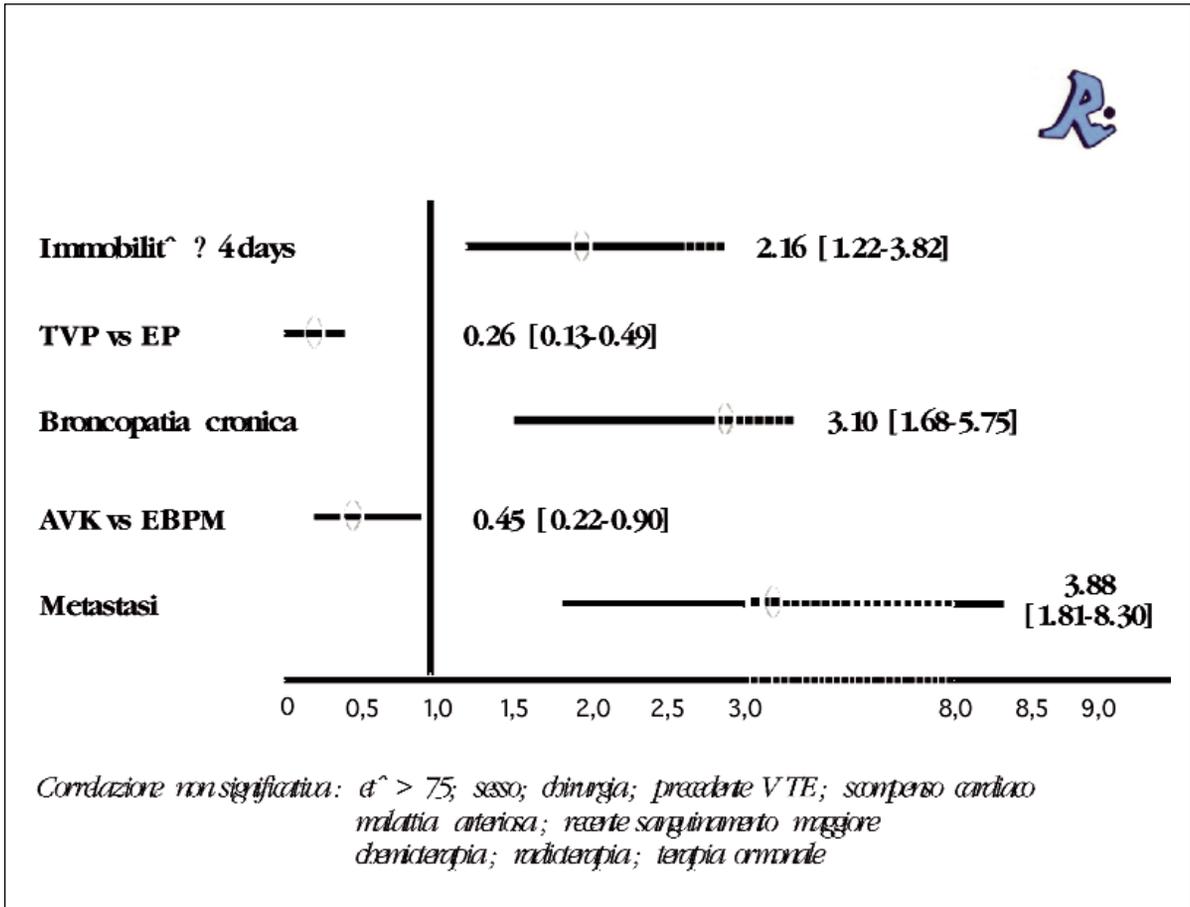


Figura 1.

Risultati

L'analisi ha riguardato un totale di 35.539 pazienti; di questi, 6.075 (17,1%) era affetto da cancro attivo al momento del VTE. Il gruppo dei pazienti con cancro presentava una età media leggermente più avanzata (67±13 vs 65±18 anni), e una più elevata esperienza di chirurgia recente, mentre precedente VTE e recente immobilizzazione sono risultate più frequenti nel gruppo di pazienti non oncologici. La distribuzione per tipologia di VTE è risultata molto simile fra i due gruppi, con EP diagnosticata nel 48,1% e nel 48,7% dei pazienti con e senza cancro, rispettivamente. Nel gruppo di pazienti con cancro, il 57,9% ha ricevuto trattamento prolungato con EBPM (vs 32,4% con antivitamina K). Una recidiva di VTE si è verificata con maggior frequenza nei pazienti con cancro (4,5% vs 1,4%, p<0,001), e così pure gli episodi di sanguinamento maggiore (4,1% vs 1,7%, p < 0,001). La mortalità a 3 mesi nella popolazione complessiva di RIETE è risultata del 7,9%, l'evento fatale è stato considerato conseguente ad EP in circa un quinto dei pazienti (1,4%), e la mortalità significativamente più elevata tra i pazienti con cancro (26,4% vs 4,1%, p<0,001). Nel 3,0% dei pazienti con cancro la morte è stata attribuita a EP fatale, rispetto a

1,0% nel gruppo non oncologico (p< 0,001). Fra i pazienti con cancro, l'EP è stata indicata come seconda causa di morte, dopo la progressione di malattia. In base ai risultati di due specifiche analisi multivariate, nella popolazione totale di RIETE il cancro è risultato il più forte predittore indipendente di mortalità da tutte le cause, così come di morte correlata a EP. I risultati di una terza analisi multivariata, condotta nel gruppo di pazienti con cancro, per la valutazione di predittori di morte EP-correlata, sono illustrati nella Figura 1.

Considerazioni conclusive

I risultati derivanti dall'analisi del nostro ampio registro confermano che la frequenza di complicanze maggiori (recidive, sanguinamento, morte) nei tre mesi successivi a VTE è clinicamente rilevante, e rappresenta un importante challenge clinico. Per quanto attiene in particolare la mortalità totale e quella EP-correlata, nel loro complesso i dati di RIETE mostrano una incidenza di eventi fatali più bassa rispetto ai due più recenti e confrontabili registri^{2,7}. Tale risultato potrebbe ascrivere a differenze nelle popolazioni dei pazienti afferenti ai diversi progetti, ma anche a possibili miglioramenti nella gestione della malattia, poiché i due precedenti registri erano stati condotti una e due decadi prima di

RIETE. Dai risultati del nostro studio, il cancro rappresenta il più forte fattore di rischio indipendente per la mortalità da tutte le cause e per quella EP-correlata, che risultano infatti significativamente più frequenti nei pazienti neoplastici. Oltretutto, poiché la determinazione della causa di morte è particolarmente complessa nei pazienti con cancro, e soprattutto nei soggetti ambulatoriali, non possiamo escludere che i nostri dati riguardanti l'EP fatale siano sottostimati. È verosimile che a questa aumentata mortalità nei pazienti con cancro e VTE contribuisca direttamente la malattia tromboembolica stessa (più frequente nei pazienti con cancro per il concomitante stato di ipercoagulabilità determinato dalla presenza della neoplasia), ma è altresì plausibile che l'occorrenza di VTE in un paziente con cancro possa esprimere una più aggressiva biologia del tumore. A nostra conoscenza la presente analisi, fra quelle fino ad ora condotte, è una fra le più potenti da un punto di vista statistico per esaminare la correlazione fra mortalità e potenziali fattori di rischio. Nello specifico dei pazienti con cancro, quelli di età >75 anni, con malattia in fase avanzata, ridotta mobilità, che hanno presentato EP (vs trombosi venosa profonda isolata) o con concomitante broncopneumopatia cronica ostruttiva risultano ad aumentato rischio di EP fatale. Un dato che merita qualche commento riguarda il rilievo di una mortalità più bassa fra i pazienti con cancro che ricevevano un trattamento a lungo termine con antagonisti della vitamina K (vs EBPM). Una possibile spiegazione di questo fatto prevede che, nonostante le raccomandazioni delle linee guida internazionali suggeriscano per i pazienti con cancro l'impiego di EBPM, molti clinici continuano ad utilizzare gli antagonisti della vitamina K, soprattutto per pazienti con malattia neoplastica localizzata, con condizioni generali meno compromesse, e aspettativa di vita teoricamente maggiore⁸. In alternativa, è possibile che le EBPM, per timore di effetti indesiderati, siano utilizzate a dosi sub-ottimali. Pur se la malattia metastatica rappresenta un fattore di rischio significativamente correlata alla EP fatale, va sottolineato come nella nostra casistica 1 paziente su 5 fra quelli con cancro e deceduti per EP presentava malattia

localizzata (pertanto in alcuni casi potenzialmente curabile), e ciò rappresenta quindi una importante sfida per la ricerca futura. In conclusione, sulla base dei dati provenienti dal nostro ampio registro, nei 3 mesi successivi al verificarsi di un episodio tromboembolico venoso, VTE rimane una importante causa di morte. I pazienti con cancro sono a rischio particolarmente elevato di complicanze maggiori. I fattori clinici predittivi di EP fatale ed evidenziati in questo studio (cancro, ipomobilità, comorbilità, età avanzata, EP come evento indice), potrebbero essere considerati per una stratificazione del rischio per la profilassi secondaria nei pazienti con VTE.

Bibliografia

1. Kearon C *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-e494S.
2. Goldhaber SZ *et al.* Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1396-89.
3. Monreal M *et al.* Recurrent pulmonary embolism in patients treated because of acute venous thromboembolism: a prospective study. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:584-9.
4. Eichinger S *et al.* Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Int Med* 2004; 164:92-6
5. Prandoni P *et al.* Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
6. Sorensen HT *et al.* Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
7. Anderson FA Jr *et al.* A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Int Med* 1991;151:933-8.
8. Prandoni P *et al.* Recurrent thromboembolism and major bleeding during oral anticoagulant therapy in patients with solid cancer: findings from the RIETE registry. *Hematologica* 2008; 93: 1432-4.0

Trombolisi loco-regionale e lo studio “efflore”: analisi comparativa con test di student per variabili continue in 30 pazienti con tromboembolismo venoso. Triennale esperienza (2009-2011)

M.M. CIAMMAICHELLA¹, R. MAIDA², C. PATRIZI³, C. MAIDA⁴, G. CERQUA⁵, M.L. MECCA⁶

Introduzione

Lo studio “EFFLORE”, acrostico derivante da “EFFicacia della trombolisi LOco-REgionale”, ha arruolato 30 pazienti, di età compresa tra 48 e 82 anni, con tromboembolismo venoso (embolia polmonare centrale) ricoverati nella Struttura Semplice “Breve Osservazione” e “Sub-Intensiva C” della Struttura Complessa “Medicina Interna per l’Urgenza” nel triennio gennaio 2009-dicembre 2011.

Il quadro clinico di esordio era caratterizzato in tutti i pazienti da grave insufficienza respiratoria (valore emogasanalitico arterioso di $pO_2 < 60$ mmHg) eventualmente associata a dolore toracico, stato confusionale, instabilità emodinamica ($PAS < 90$ mmHg) secondo le American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)⁶.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a: TC toraco-addomino-pelvica con mdc; angiografia polmonare con fibrinolisi loco-regionale secondo il protocollo previsto dall’UKEP Study⁷ (2000 UI/kg/h per 24 ore + eparina sodica) modificato da noi a 1000 UI/kg/h per 48-72 ore fino a dimostrazione angiografica della risoluzione del trombo previi controlli angiografici seriati ogni 24 ore e previi controlli seriati del fibrinogeno ogni 6 ore, in associazione ad eparina sodica, in vena periferica, inizialmente alla dose di 18 U/kg/h o 1.300 U/h, aggiungendo poi la velocità infusionale in base ai valori di PTT seriati ogni 6 ore, come previsto dalle American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)⁶ del 2008; ecocardiografia pre-dimissione con misurazione della pressione arteriosa polmonare (PAP); ecocolor Doppler venoso arti inferiori ed eventuale bendaggio elastocompressivo; ricerca markers trombofilici e neoplastici.

È stato creato un database con Microsoft Access© denominato “EFFLORE”. Il database conteneva i seguenti campi: 1) numero del paziente, 2) Miller Score pre-lisi¹², 3) Miller Score post-lisi¹². Tutti i pazienti sono stati analizzati, durante il reclutamento, secondo i suddetti 3 campi, raccolti di volta in volta in maschere create in modalità “visualizzazione struttura” e “visualizzazione foglio dati” come consentito dal programma database.

È stata eseguita un’analisi comparativa¹⁻⁵ per variabili continue con test parametrico “t” di Student per verificare se esiste una relazione significativa tra i valori del Miller Score pre-lisi e post-lisi¹².

¹Dirigente Medico, Responsabile UAS “Gestione della Trombosi Venosa Profonda ed Embolia Polmonare nell’Area dell’Emergenza”, SC Medicina Interna per l’Urgenza, ACO S. Giovanni-Addolorata-Britannico, Roma
²Dirigente Medico, Responsabile SS “Breve Osservazione”, SC Medicina Interna per l’Urgenza, ACO S. Giovanni-Addolorata-Britannico, Roma
³Dirigente Medico, Responsabile SS “Sub-Intensiva C”, SC Medicina Interna per l’Urgenza, ACO S. Giovanni-Addolorata-Britannico, Roma
⁴Dirigente Medico, SC Patologia Clinica, ACO S. Giovanni-Addolorata-Britannico, Roma
⁵Direttore SC Medicina Interna per l’Urgenza, ACO S. Giovanni-Addolorata-Britannico, Roma
⁶Dirigente Medico Radiologo, SC Radiologia per il DEA

Scopo del lavoro

Lo studio “EFFLORE” si propone i seguenti obiettivi:

1. verificare eventuali relazioni esistenti tra i valori del Miller Score pre-lisi¹² (T0) ed i valori del Miller Score (T1) post-lisi¹² nei 30 pazienti arruolati nello studio “EFFLORE” durante il triennio gennaio 2009 – dicembre 2011;
2. verificarne la significatività statistica riscontrata applicando come test di analisi comparativa per variabili continue il test parametrico “t” di Student¹⁻⁵ per stabilire se le relazioni delle variabili considerate siano dovute al caso.

Materiale e metodo

I 30 pazienti arruolati con embolia polmonare centrale sono stati esaminati secondo i campi del database creato con Microsoft Access© denominato “EFFLORE”. I valori di Miller Score (T0) pre-lisi ed i valori del Miller Score¹² (T1) post-lisi vengono confrontati nei 30 pazienti arruolati.

Il test “t” di Student confronta l’uguaglianza tra le due medie (M1 ed M2), ponendo come ipotesi nulla che la differenza tra M1 ed M2 sia 0. Se la differenza tra M1 ed M2 è diversa da 0 si valuta se la ipotesi nulla vada rifiutata ed accettata l’ipotesi alternativa che tra i due campioni vi sia una

differenza significativa con una probabilità P non superiore al 5%, a significare che la differenza trovata ha non più del 5% di probabilità di essere dovuta al caso. Il test calcola, quindi, il valore relativo (VR) dell'indice t da associare alla differenza trovata secondo la seguente formula: $t = (M1-M2) / \sqrt{DS1^2 / N1 + DS2^2 / N2}$. Pertanto, il valore di "t" ottenuto con Gradi di Liberta (GL)=29 è di 62,2. Essendo il Valore Critico (VC) di "t" 58,302 con GL=29 per p=0,001, il Valore Relativo (VR) di "t" pari a 62,2 esprime una concordanza positiva assoluta della covariazione tra i valori delle due variabili considerate (Miller Score pre e post-lisi) che è altamente significativa con p<0,001.

Analisi dei risultati

Il test "t" di Student¹⁻⁵ applicato ai 30 pazienti mostra una correlazione altamente significative (p<0,001) delle due variabili esaminate (valori di Miller Score pre-lisi e valori di Miller Score post-lisi) e, quindi, non attribuibile al caso. Infatti, il valore di "t" ottenuto è di 62,2 ed il VC (valore critico) di "t" per p=0,001 è 58,302 con GL=29.

Discussione

I dati conseguiti suggeriscono che la variazione dei valori del Miller Score pre- e post-lisi nei 30 pazienti arruolati nello studio "EFFLORE" esprima una differenza altamente significativa il cui significato clinico risiede nella grandissima efficacia della fibrinolisi loco-regionale.

Dalla disamina della letteratura emergono le seguenti esperienze che, seguito, proponiamo.

Qanadli⁸ impiega il PEI per quantificare il grado di ostruzione arteriosa in pazienti con embolia polmonare e porre a confronto il PEI stesso con gli indici angiografici ed ecocardiografici.

Nural⁹ afferma che i parametri impiegati per distinguere l'embolia polmonare emodinamicamente stabile da quella instabile, inclusi il PEI, diametro del ventricolo destro, dilatazione del ventricolo destro, RV/LV short axis ratio, reflusso in vena cava inferiore possono essere predittori significativi di mortalità.

Ghanima¹⁰ mostra una correlazione tra il grado di estensione prossimale del trombo ed il PEI con la severità del quadro clinico polmonare.

Pech¹¹ correla il PEI con la sopravvivenza dei pazienti con embolia polmonare.

Miller¹² elabora uno score di gravità basato sul numero di segmenti vascolari occlusi riscontrati durante angiografia polmonare.

Fava¹³ dimostra l'efficacia della frammentazione meccanica associata alla trombolisi intraarteriosa polmonare con urochinasi.

Nakazawa¹⁴ considera il rischio di embolizzazione distale con ipertensione polmonare successiva alla procedura combinata di lisi loco-regionale con frammentazione del tromboembolo. Siablis¹⁵ considera più veloce e più efficace la procedura combinata di frammentazione del trombo (angio-Jet rheolytic thrombectomy, ART) con basse dosi di urochinasi intrapolmonari versus la sola lisi loco-regionale.

de Gregorio¹⁶ conferma l'efficacia e la sicurezza della frammentazione del trombo associata alla lisi loco-regionale che garantiscono bassi valori di pressione arteriosa polmonare.

Schmitz-Rode¹⁷ ottiene la ricanalizzazione in 1/3 dei casi di

embolia polmonare massiva impiegando il catetere a rotazione pig-tail in associazione con la lisi loco-regionale.

Conclusioni

Lo studio "EFFLORE" ha dimostrato come nel gruppo di 30 pazienti con tromboembolismo venoso (embolia polmonare centrale) vi sia una differenza altamente significativa tra le due variabili considerate: MILLER SCORE pre- e post-lisi¹². Tale correlazione mostra una concordanza positiva assoluta secondo il test "t" di analisi comparativa di Student ed è espressione non di una associazione casuale ma di una stretta correlazione tra i valori del MILLER SCORE pre- e post-lisi¹² nei 30 pazienti con embolia polmonare centrale.

Confrontando le esperienze in letteratura, lo studio "EFFLORE" propone dei dati che integrano quelli forniti dagli studi di Qanadli⁸, Nural⁹, Ghanima¹⁰, Pech¹¹, Miller¹².

Bibliografia

1. Armitage P. Statistical methods in medical research. 2nd Ed. Blackwell, Oxford, 1987.
2. Cary NC. SAS user's guide: statistic. SAS Institute, 1982.
3. Feinstein AR. Clinical Biostatistic. CV Mosby, St Louis, 1977.
4. Glanz SA: Statistica per discipline biomediche. Mc Graw-Hill, 1997.
5. Cromer A.H. Physics for the Life Sciences, 1980. Piccin Editore Padova.
6. Clive Kearon, MB, PhD; Susan R. Kahn, MD. Giancarlo Agnelli, MD; Samuel Goldhaber, MD, FCCP; Gary E. Raskob, PhD and Anthony J. Comerota, MD. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133:454S-54S.
7. The UKEP Study. Multicenter clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. The UKEP Study Research Group. Eur. Heart J. 1987;8:2-10.
8. Qanadli SD. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. AJR 2001; 176: 1415-1420.
9. Nural MS. Computed tomography pulmonary angiography in the assessment of severity of acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction. Acta Radiol. 2009;50:629-37.
10. Ghanima W. The association between the proximal extension of the clot and the severity of pulmonary embolism (PE): a proposal for a new radiological score for PE. J. Intern. Med. 2007; 261:74-81.
11. Pech M. Computed tomography pulmonary embolism index for the assessment of survival in patients with pulmonary embolism. Eur. Radiol. 2007 Aug; 17(8): 1954-9.
12. Miller GA. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. Circulation 1988;77:353-60.
13. Fava M. Mechanical fragmentation and pharmacologic thrombolysis in massive pulmonary embolism. J. Vasc. Intervent. Radiol. 1997;8:261-6.
14. Nakazawa K. Catheter fragmentation of acute massive pulmonary thromboembolism: distal embolisation and pulmonary arterial pressure elevation. Br. J. Radiol. 2008;81:848-54.
15. Siablis D. Angio-Jet rheolytic thrombectomy versus local intrapulmonary thrombolysis in massive pulmonary embolism: a retrospective data analysis. J. Endovasc. Ther. 2005;12:206-14.
16. de Gregorio M. Mechanical fragmentation and intrapulmonary fibrinolysis in the treatment of massive pulmonary embolism hemodynamic repercussions. Arch. Broncopneumol. 2001; 37:58-64.
17. Schmitz-Rode T. Massive pulmonary embolism : percutaneous emergency treatment by pig-tail rotation catheter. J. Am. Coll. Cardiol. 2000;36:375-80.

Studio CLINOREV: risultati preliminari

R. MARTINI¹, G.M. ANDREOZZI¹, C. CIMMINIELLO², G. ARPAIA², P. BORACCHI³, G. MARANO³,
Clinorev SIAPAV Working Group*

Introduzione

L'ischemia critica è lo stadio più avanzato della arteriopatia periferica degli arti inferiori ed è gravata da alto rischio di amputazione d'arto e di morte cardiovascolare; la rivascolarizzazione riduce l'incidenza delle amputazioni e della mortalità (1). Nonostante i progressi delle metodologie di rivascolarizzazione (endovascolare, chirurgia e ibrido), ed anestesologiche, che hanno permesso rivascolarizzazioni anche per i pazienti precedentemente dichiarati non rivascolarizzabili (pazienti con lesioni infrapoplitee, e con malattia estesa femoro-popliteo) (2,3) ancora oggi nella gran parte delle unità di patologia vascolare, esistono pazienti classificati come non rivascolarizzabili. Poiché in letteratura, la storia naturale di questi pazienti non è stata mai approfondita (4,5) la Società di Angiologia e Patologia Vascolare ha iniziato uno studio osservazionale denominato CLINOREV (Critical Limb Ischaemia Not Revascularisable Study) con l'obiettivo di conoscere il profilo clinico anamnestico il tipo di trattamento e l'outcome (mortalità e amputazione d'arto). In questo lavoro si riportano i dati preliminari che riguardano l'analisi di omogeneità del profilo clinico anamnestico.

Metodi

Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 135 pazienti. Mediante l'analisi dei Cluster, sono stati individuati gruppi omogenei definiti con la Sigla ADS ove per A si intendevano i criteri anamnestici, per l'arteriopatia (claudicatio, pregressi eventi ischemici acuti, rivascolarizzazioni, turbe trofiche), e per comorbidità/fattori di rischio (11 variabili suddivise in tre gruppi: pregressi eventi cardiovascolari, principali fattori

*Margherita Borsetto, *Medicina Riabilitativa Ospedale Caduti Bollate (MI)*; Caterina Brucoli *Medicina Intera Azienda Ospedale Policlinico Bari*; Annalisa Di Folca *UOC Di Angiologia Ospedale San Camillo, Roma*; Giuseppe Laurora, Luigi Sciarretta, *Angiologia Casa Di Cura Pierangeli Pescara*; Raul Mattassi *Chirurgia Vascolare Ospedale di Garbagnate (MI)*; Franco Monteleone. *UOS Angiologia: PO Sciacca (AG)*; Adriana Visonà, *UOC di Angiologia Ospedale di Castelfranco Veneto (TV)*.

¹UOC di Angiologia,
Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova
²Divisione Medicina Azienda,
Ospedaliera di Desio e Vimercate (MB)
³Istituto Statistica Medica Università Di Milano

di rischio, altre comorbidità) per D i criteri Demografici come età, sesso, e per S lo stato clinico del paziente al momento dell'arruolamento come valutazione del dolore e delle ulcerazioni.

Risultati

Le analisi hanno evidenziato 2 profili ADS, consistenti rispettivamente di 69 e 66 pazienti. I profili differiscono significativamente per tutte variabili considerate tranne la valutazione globale dello stato del paziente (tabella 1). Le condizioni che caratterizzano maggiormente il profilo ADS 1 sono: assenza di pregressi episodi ischemici acuti (52 pazienti su 69, 75,4%) e assenza di comorbidità del terzo gruppo (60 su 69, 87,0%). Le condizioni che caratterizzano maggiormente i pazienti del profilo ADS 2 sono: pregresse ischemie acute (62 pazienti su 66; 93,9%), turbe trofiche assenti (64 su 66, 97,0%), claudicatio assente (61 su 66, 92,4%) e più di un fattore di rischio presente (57 su 66, 86,4%).

Conclusioni

L'analisi dei dati sembrerebbe individuare che il profilo ADS 1 rappresenterebbe i pazienti la cui arteriopatia avrebbe una insorgenza lenta con bassa comorbidità, il profilo ADS 2 in cui prevalgono i fattori di rischio per ats sembra invece caratterizzare un paziente in cui l'esordio della arteriopatia periferica è stato caratterizzato da verosimili episodi aterotrombotici.

Questa differenza non sembrerebbe essere casuale dalla analisi statistica effettuata.

Il prosieguo dell'analisi dei dati evidenzierà se gli outcome verranno influenzati dalla terapia proposta ovvero dall'esordio della malattia

Bibliografia

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. on behalf of the TASC II Working Group

Tabella I,

Variabile		ADS 1 (n=69)	ADS 2 (n=66)	CHI-SQUARE	p-value	Casistica (n=135)
Ischemia acuta	NO	52 (75,4%)	4 (6,1%)	66,7421	<0,0001	56 (41,5%)
	SI	17 (24,6%)	62 (93,9%)			
Claudicatio	NO	28 (40,6%)	61 (92,4%)	40,3631	<0,0001	89 (65,9%)
	SI	41 (59,4%)	5 (7,6%)			
Turbe trofiche	NO	42 (60,9%)	64 (97,0%)	26,064	<0,0001	106 (78,5%)
	SI	27 (39,1%)	2 (3,0%)			
Comorbidità III (bpc, neoplasia)	0	60 (87,0%)	35 (53,0%)	18,6215	<0,0001	95 (70,4%)
	≥1	9 (13,0%)	31 (47,0%)			
Comorbidità II (colesterolo, fumo, irc, diabete, ipertensione)	£1	31 (44,9%)	9 (13,6%)	15,8412	<0,0001	40 (29,6%)
	>1	38 (55,1%)	57 (86,4%)			
Comorbidità I (ima, angina, ictus, tia)	0	43 (62,3%)	20 (30,3%)	13,8926	0,0001936	63 (46,7%)
	≥1	26 (37,7%)	46 (69,7%)			
Eta' alla prima diagnosi	31-55	17 (24,6%)	6 (9,1%)	16,8247 (df = 2)	0,0002221	23 (17,0%)
	56-75	25 (36,2%)	47 (71,2%)			
	76-91	27 (39,2%)	13 (19,7%)			
Sesso:	F	37 (53,6%)	20 (30,3%)	7,52	0,006102	57 (42,2%)
	M	32 (46,4%)	46 (69,7%)			
Rivascolarizzazione	NO	47 (68,1%)	31 (47,0%)	6,1834	0,01290	78 (57,8%)
	SI	22 (31,9%)	35 (53,0%)			
Valutazione dolore	No analgesia	9 (13,0%)	8 (12,1%)	9,6036 (df=3)	0,02225	17 (12,6%)
	Analg, saltuaria	10 (14,5%)	16 (24,2%)			
	Analg, stabile	45 (65,3%)	28 (42,3%)			
	Analg, alte dosi	5 (7,2%)	14 (21,2%)			
Valutazione globale	dolore presente, lesioni assenti	34 (49,3%)	43 (65,2%)	3,4698	0,0625	77 (57,0%)
	dolore presente, lesioni ulcerose	35 (50,7%)	23 (34,8%)			

Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) Eur J VascEndovascSurg 2007; 33:S1eS70.

- Bosiers M, Peeters P, Elst FV, Vermassen F, Maleux G, Forneau I, et al. Excimer laser assisted angioplasty for critical limb ischemia: results of the LACI Belgium Study. Eur J VascEndovasc Surg 2005;29:613-9.
- Zeller T, Rastan A, Schwarzwald U, Frank U, Burgelin K, Amantea P, et al. Percutaneous peripheral atherectomy of femoropopliteal stenoses with a new generation device: six-month results from a single center experience. J EndovascTher 2004; 11:676-85.
- Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, Akl EA, Olav Vandvik P, Lansberg MG, Guyatt GH, Spencer FA; Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl): e669S-90S.
- Jill Belch, William R Hiatt, Iris Baumgartner, I Vickie Driver, Sigrid Nikol, Lars Norgren, Eric Van Belle, on behalf of the TAMARIS Committees and Investigators :Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia:Lancet 2011;377:1929-37.

Ridotti livelli di Vitamina D in pazienti affetti da ischemia critica degli arti inferiori: nostri risultati preliminari

R. MARTINI, F. BROCADELLO

Un'emergente quantità di osservazioni testimonia l'esistenza di una relazione tra vit D e la arteriopatia periferica (PAD). Studi eseguiti sul modello animale hanno evidenziato che l'apporto di vit D per via orale induce una minore incidenza di lesioni aterosclerotiche¹. Altre osservazioni sull'uomo hanno evidenziato che il deficit di vit D è associato ad una maggiore incidenza di PAD, e che per ogni 10 ng/ml di decremento di vit D la ratio Ia prevalenza era di 1,35²⁻⁴. Poiché in una recente osservazione si è sottolineato che il deficit di vit D è associato ad un aumentato rischio di amputazione d'arto nei pazienti affetti da PAD⁵, abbiamo valutato la i valori di vit D nei pazienti affetti da CLI afferenti alla nostra unità operativa Casistica e risultati. Attualmente sono stati esaminati 10 uomini e 7 donne età media 71,3 anni. Tutti i pazienti sono affetti da CLI secondo i criteri TASC, dolore a riposo con o senza lesioni cutanee, arteriopatia periferica. I valori di vit D sono significativamente ridotti 23 mmmol /l rispetto ai valori normali indicati dal nostro laboratorio 75-250 mmmol/l.

Conclusioni

Il deficit di vit D evidenziato nella nostra casistica conferma quanto evidente in letteratura. Nonostante il ridotto numero di casi non permetta ulteriori considerazioni, riteniamo che attualmente, per quanto attiene alla relazione Vit D e PAD, sia utile parlare di associazione non casuale e non di fattore di rischio. Nei casi avanzati di PAD, come i nostri pazienti, la riduzione dei livelli di Vit D potrebbe essere influenzata dalla ipoperfusione dell'arto, insieme ad una ridotta attività motoria del paziente oltre che ad una minore esposizione alla luce solare.

UOC Angiologia Azienda Ospedale Università di Padova

Bibliografia

1. Takeda M, Yamashita T, Sasaki N *et al.* Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2010;30:2495-503.
2. Barakat K, Hitman GA. The emerging role of vitamin D and its receptor in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Br J Cardiol.* 2006;13:9-12.
3. Anderson JL, May HT, Horne BD *et al.* Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol.* 2010;106:963-8.
4. Gaddipati VC, Kuriacose R, Copeland R, Bailey BA, Peiris AN. Vitamin D deficiency: an increasing concern in peripheral arterial disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11:308-11.
5. Melamed ML, Muntner P, Michos ED *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2008;28:1179-85.
6. Gaddipati VC, Bailey BA, Kuriacose R, Copeland RJ, Manning T, Peiris AN. The relationship of vitamin D status to cardiovascular risk factors and amputation risk in veterans with peripheral arterial disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12:58-61.

Validità e limiti dello stenting renale nel trattamento dell'ipertensione nefrovascolare

R. GATTUSO, L. IRACE, M.M.G. FELLI, A. CASTIGLIONE, A. ALUNNO, B. GOSSETTI

Introduzione

L'ipertensione arteriosa causata dalla stenosi dell'arteria renale rappresenta un'entità nosologica conosciuta fino dagli anni '70 ma il cui trattamento da allora sino ad oggi è stato costellato da risultati estremamente variabili, non riproducibili e inconsistenti per numero di pazienti trattati. In una fase successiva la finalità della rivascolarizzazione renale si è focalizzata oltre che sulla correzione dell'ipertensione anche sul recupero della funzione renale spesso compromessa. Ma anche sui risultati in tal senso, i dati della letteratura non sono dirimenti.

Da quando l'era della chirurgia endovascolare ha preso piede mediante l'angioplastica semplice o lo stenting, la chirurgia tradizionale rappresentata in prima istanza dalla nefrectomia e successivamente della chirurgia ricostruttiva dell'arteria renale, è stata quasi definitivamente abbandonata e riservata a casi particolari. E questo per due motivi fondamentali: la grande invasività chirurgica del trattamento e una pervietà a distanza dei bypass aorto-renali o dei reimpianti della renale stessa non del tutto soddisfacente.

Anche per quanto concerne i risultati delle procedure endovascolari in quest'area esiste una marcata carenza di dati: in letteratura sono presenti solo due trials che mettono in comparazione l'angioplastica semplice delle arterie renali con il miglior trattamento medico^{1,2}, ma anche in questo caso i risultati non sono dirimenti. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'outcome dei pazienti sottoposti a stenting renale in funzione del miglioramento della pressione arteriosa e della funzionalità renale.

Materiale e metodi

Da Gennaio 2007 a Gennaio 2012, 62 pazienti (48 maschi e 14 femmine), di età compresa fra i 40 e i 78 anni (età media: 63 anni), sono stati sottoposti a stenting dell'arteria renale per patologia steno-ostruttiva per un totale di 65 stenting (3 bilaterali). Per quanto concerne i fattori di rischio, tutti i pazienti trattati erano ipertesi con valori di pressione arteriosa (PA) media pari a 150/95 mmHg in trattamento farmacologico (ad esclusione degli ACE-inibitori); 15 pazienti erano affetti da diabete mellito di tipo 2 e 18 pazienti presentavano storia di pregresso IMA. I valori pre-operatori di creatinina erano

*UOC Chirurgia Vascolare,
Università degli Studi "La Sapienza", Roma*

compresi tra 1,6 e 3 mg/dl (valore medio: 2,2 mg/dl) e azotemia compresa tra 80 e 120 mg/dl (valore medio: 95 mg/dl).

Lo studio diagnostico pre-operatorio è stato eseguito in tutti i pazienti con l'esecuzione di esame eco-color-Doppler con mezzo di contrasto ultrasonografico, angio-TC o AngioRM e scintigrafia renale dinamica. I pazienti sono stati trattati quando la stenosi dell'arteria renale risultava emodinamicamente significativa e comunque maggiore del 75%. In 3 casi è stato effettuato uno stenting bilaterale ed in 4 pazienti è stato associato contestualmente anche uno stenting dell'asse iliaco per la correzione di lesioni stenotiche emodinamiche a tale livello. La procedura è consistita in un'angiografia selettiva del vaso da trattare, utilizzo di catetere portante e successivo stenting primario del vaso stenotico senza utilizzo di filtro a valle. Gli stents impiantati sono stati i seguenti: 42 Express - Boston Scientific, 15 Acculink - Guidant, 8 Bridge - Medtronic.

Nei casi di stenting iliaco associato, questo procedimento è stato effettuato in prima istanza.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia farmacologica con Plavix 75 mg 1 cp/die per i primi 12 mesi e Cardioaspirina 1 cp a tempo indeterminato.

Il follow-up è stato condotto per un periodo compreso fra 6 e 60 mesi (follow-up medio: 22 mesi) sottoponendo i pazienti periodicamente ad esame eco-color-Doppler con mezzo di contrasto ultrasonografico ogni 6 mesi per il primo anno e poi annualmente e con scintigrafia renale dinamica a 6 mesi; in caso di riscontro di restenosi all'eco-color-Doppler, il paziente ha eseguito esame angio-TC di conferma.

Risultati

Nessun paziente è deceduto nel periodo peri-operatorio. Durante il follow-up 5 pazienti sono deceduti, di cui 4 per IMA e 1 per causa imprecisata, con una mortalità totale dell'8%; nei restanti 57 pazienti, in 10 pazienti è stata riscontrata una restenosi emodinamicamente significativa che ha richiesto un successivo trattamento con una pervietà prima-

ria dell'82,5% a 2 anni e una pervietà primaria assistita pari al 92,8% a 5 anni.

Per quanto concerne l'ipertensione arteriosa, si è osservato una riduzione dei valori pressori nelle fasi iniziali (3-6 mesi), con riduzione o abolizione della terapia anti-ipertensiva in 39 pazienti (62,9%); tale risultato è stato solo temporaneo in 31 casi con ritorno ai valori di PA pre-operatori nel corso del follow-up.

Relativamente alla funzionalità renale, sono stati ottenuti risultati più soddisfacenti con una riduzione dei valori di creatinina al di sotto di 1,4 mg/dl in 43 pazienti, compresi i tre con stenting bilaterale (69,4%); in 12 pazienti (19,4%) la funzionalità renale è rimasta invariata. Nei restanti 7 pazienti (11,2%) è peggiorata: in 3 di essi si è reso necessario un trattamento dialitico.

Infine, un pseudoaneurisma femorale è stato riscontrato nell'immediato periodo postoperatorio ed è stato trattato chirurgicamente con successo.

Considerazioni conclusive

La necessità di un trattamento della stenosi renale emodinamica nasce dalla constatazione che la sua storia naturale comporta il peggioramento del grado di stenosi fino alla completa occlusione dell'arteria renale con conseguente perdita della funzione d'organo.

Tanto è vero che pazienti con stenosi superiore al 60% seguiti nel tempo mediante eco-color-Doppler hanno mostrato un incremento di stenosi del 20% per anno con l'aggravante che l'11% di questo gruppo è andato incontro ad emodialisi³.

La chirurgia ricostruttiva dell'arteria renale ha consentito di ottenere risultati accettabili solo in pochi centri di eccellenza, ma l'avvento dell'era endovascolare ha stravolto l'approccio a tale patologia facendo "dimenticare" la chirurgia dell'arteria renale.

Tale tecnica infatti è estremamente efficace dal momento che consente di ottenere una pervietà primaria dell'84% circa, una pervietà primaria assistita del 93% e una incidenza di complicanze peri-operatorie estremamente bassa in tutte le casistiche in letteratura (3%)⁴.

Il trattamento endovascolare della stenosi dell'arteria renale si è progressivamente evoluto con lo sviluppo di materiali e tecniche sempre più avanzate e dedicate come l'utilizzo di palloni a basso profilo, di guide 0,14", sistemi a scambio rapido e terapia anticoagulante e/o antiaggregante più efficace che in passato e che hanno permesso di ottenere questi importanti risultati^{5,6}.

Rimangono ancora aperto i problemi legati all'utilizzo in questo distretto di stents medicati, che hanno mostrato ottimi risultati in campo cardiologico, e di filtri di protezione distale al fine di prevenire i microinfarti del parenchima renale, che si verificano con relativa frequenza durante tali procedure e che possono avere grande rilevanza nel peggioramento della funzionalità renale residua^{7,8}.

In questo studio, non si sono verificati peggioramenti immediati della funzionalità renale ma durante il follow-up si è osservato un miglioramento della stessa nel 69,4%; questo miglioramento si è dimostrato più netto in quei pazienti in cui i valori di creatinemia erano più alti pre-operatoriamente.

Tale dato trova conferma anche in letteratura così come quello relativo alla miglior risposta che si ottiene nei pazienti portatori di stenosi renale bilaterale; ad oggi comunque non esiste una spiegazione razionale di tale evento. Il peggioramento della funzionalità renale che ha comportato il ricorso alla

dialisi rientra nei valori percentuali delle altre casistiche presentate in letteratura ed è notevolmente inferiore a quello dei pazienti non trattati⁹.

Per quanto concerne invece il controllo della pressione arteriosa, anche nella nostra esperienza si è osservato una riduzione dei valori pressori sia sistolici che diastolici nell'immediato post-operatorio. Ma durante il follow-up e comunque entro i sei mesi, i pazienti sono passati da una parziale abolizione della terapia anti-ipertensiva alla ripresa completa della terapia anti-ipertensiva pre-operatoria nella maggioranza dei casi. Anche su questo argomento gli studi fino ad ora effettuati non hanno consentito di raggiungere delle conclusioni definitive e probabilmente saranno necessari ulteriori e più ampie analisi al fine di ottenere dati statisticamente più validi¹⁰.

Questo studio conferma che lo stenting dell'arteria renale è una procedura quasi scevra da complicanze peri-operatorie con una pervietà primaria assistita che si avvicina al 94%. Buoni risultati si ottengono per quanto riguarda il recupero e/o il miglioramento della funzionalità renale mentre si evidenzia un beneficio solo temporaneo nella maggioranza dei pazienti trattati relativamente alla riduzione dei valori pressori.

Bibliografia

1. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG *et al.* Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998;12:329-35.
2. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 1998;31:823-9.
3. Zierler RE, Bergelin RO, Isaacson JA, Strandness DE Jr. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective study with duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* 1994;19:250-7.
4. Mohsen Bannazadeh, Timur Sarac. Renal Artery Stenting: Efficacy and Complications. *Current Hypertension Reviews*, 2009; 5:7-12.
5. Matthew A. Corriere, Jeffrey D. Pearce, Matthew S. Edwards, Jeanette M. Stafford, Kimberley J. Hansen. Endovascular management of atherosclerotic renovascular disease: Early results following primary intervention. *J Vasc Med* 2008;48:580-88.
6. Jaff MR, Bates M, Sullivan T, Popma J, Gaoms X, Zaugg M, Verta P; on behalf of the HERCULES Investigators. Significant reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: results from the HERCULES trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Apr 18. [Epub ahead of print]
7. Vikram S. Kashyap, Ricardo N. Sepulveda, James F. Bena, Joseph V. Nally, Emilio D. Poggio, Roy K. Greenberg, Jay S. Yadav, Kenneth Ouriel. The management of renal artery atherosclerosis for renal salvage: Does stenting help?. *J Vasc Surg* 2007;45:101-9.
8. Laird JR, Tehrani F, Soukas P, Joye JD, Ansel GM, Rocha-Singh K. Feasibility of FiberNet® embolic protection system in patients undergoing angioplasty for atherosclerotic renal artery stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79:430-6. Epub 2011 Dec 8.
9. Zachary Arthurs, Benjamin Starnes, Daniel Cuadrado, Vance Sohn, Howard Cushner, Charles Andersen. Renal artery stenting slows the rate of renal function decline. *J Vasc Surg* 2007;45:726-32.
10. Jacomella V, Husmann M, Thalhammer C, Uike K, Pfammatter T, Amann-Vesti B. Impact of endovascular treatment of atherosclerotic renal artery stenosis on endothelial function and arterial blood pressure. *Int Angiol*. 2012;31:70-6.

Valore diagnostico e prognostico del Tight Control capillaroscopico in una coorte di 120 pazienti con acrocianosi e/o fenomeno di Raynaud: dati a 12 mesi

A. IZZO¹, C. MARRESE², C. CALIUMI¹, C. RICCIONI¹

Introduzione

Le acrosindromi vascolari organico funzionali (acrocianosi e fenomeno di Raynaud), sono presenti in più del 90% dei casi nelle malattie sistemiche del tessuto connettivo¹ e ne rappresentano la più comune manifestazione clinica di esordio che può precedere di mesi o anni (anche 10) gli altri sintomi della patologia.

La capillaroscopia periungueale è una tecnica di imaging di largo impiego per lo studio del microcircolo e, se utilizzata come screening, offre una precoce valutazione ed un efficace monitoraggio delle alterazioni cliniche e subcliniche, molto in anticipo rispetto alla comparsa delle manifestazioni più invalidanti delle patologie.

Oltre al suo valore diagnostico fondamentale, con l'identificazione delle maggiori anomalie (disordine architettoneico, tortuosità, microemorragie, megacapillari, ectasie irregolari, microaneurismi, neoangiogenesi ed aree avascolari), l'esame capillaroscopico si è rivelato anche mezzo prognostico idoneo ed efficace per la stadiazione di queste patologie.

La presenza di un pattern capillaroscopico anomalo in pazienti con Fenomeno di Raynaud isolato è evocativo di una possibile futura evoluzione in malattia del tessuto connettivo².

Materiali e metodi

Dal gennaio 2011 presso la UOC di Angiologia del Nuovo Regina Margherita, in collaborazione con l'ambulatorio di Reumatologia, è stato attivato un centro di riferimento per la diagnosi e la cura delle Connettiviti, con percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare "dedicato" in cui sono coinvolte varie figure di medici specialisti, con "presa in carico" del paziente, il cui obiettivo è l'individuazione ed il trattamento precoce di queste patologie tramite indicatori prognostici e la previsione dell'outcome.

Al momento attuale sono stati studiati 120 pazienti (116F-4M), età media 51±32, che presentavano acrocianosi e/o fenomeno di Raynaud, inviati direttamente al nostro centro da medici di medicina generale e da altri specialisti.

Ogni paziente è stato sottoposto ad un esame clinico, valutazione laboratoristica ed esame capillaroscopico, a seguito dei quali è stato intrapreso un trattamento farmacologico o è

¹ASL RM A UOC Angiologia
Presidio Nuovo Regina Margherita, Roma
²ASL RM A Ambulatorio di Reumatologia,
Presidio Nuovo Regina Margherita, Roma

stato semplicemente programmato un follow up per monitorare l'evoluzione della patologia.

L'esame capillaroscopico è stato effettuato in condizioni standardizzate, sulle 10 dita delle mani, utilizzando una videocamera, con obiettivo 200x, con sorgente di luce a fibre ottiche collegata ad un software analizzatore di immagini.

I parametri considerati sono stati: densità capillare, visibilità del Plesso Venoso Subpapillare, presenza di megacapillari e/o di aree avascolari, disordine architettoneico, neoangiogenesi, ectasie, microaneurismi, emorragie, caratteristiche del flusso².

Questa metodica ha permesso di apprezzare, anche in fasi precocissime, la natura dinamica del microcircolo, e studiare le alterazioni della rete microvascolare_ in relazione al continuo processo di danno e rigenerazione caratteristico di queste patologie.

Dei 120 soggetti studiati:

- n° 74 pz. (61,6%) presentavano alterazioni maggiori: alterata densità capillare, microemorragie, disordine architettoneico, ectasie irregolari, megacapillari;
- n° 25 pz (20,8%) mostravano anomalie capillaroscopiche aspecifiche e non patologicamente significative (es. capillari distrofici e/o ectasici);
- n°21 pz (17,5%) presentavano al baseline un quadro capillaroscopico completamente normale;

Conclusioni

L'osservazione della nostra coorte di pazienti con acrosindromi è in accordo con i dati della letteratura³ su come la ricerca precoce di eventuali anomalie capillaroscopiche, la valutazione tempestiva ed il successivo tight control, permettano di apprezzare, anche in fasi precocissime, le alterazioni del microcircolo in relazione al continuo processo di danno e rigenerazione caratteristico di queste patologie. Nel 20% circa dei pazienti osservati l'identificazione dello Scleroderma pattern di tipo early⁴ con presenza di anomalie capillari

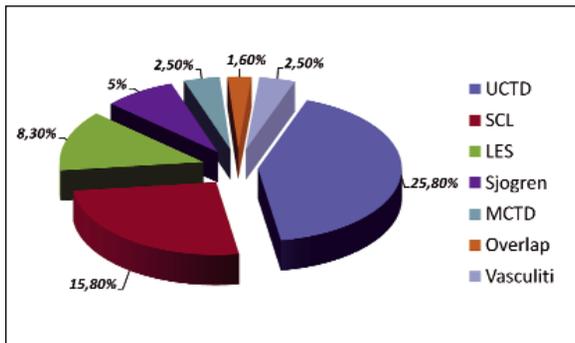


Figura 1.

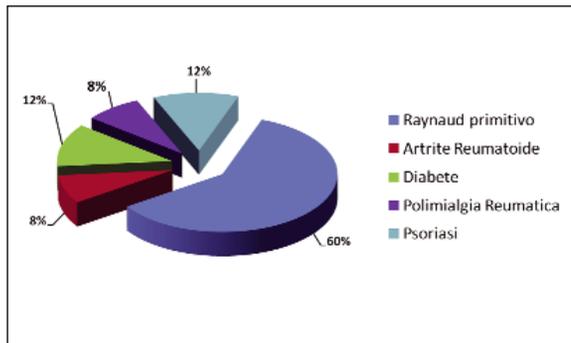


Figura 2.

specifiche ha permesso di riconoscere la progressione da Fenomeno di Raynaud Primitivo a Fenomeno di Raynaud Secondario⁵.

L'early diagnosis può consentire quindi un early treatment, ed un percorso diagnostico-terapeutico multidisciplinare "dedicato", può essere considerato un modello organizzativo efficace sia su outcome rilevanti di malattia (attività di malattia, disabilità, danno, mortalità) sia per la qualità della terapia (tempo esordio sintomi- visita reumatologica- visita angiologica-capillaroscopia, accuratezza diagnosi, tempo diagnosi-inizio terapia, soddisfazione del paziente).

Bibliografia

1. Cutolo M. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2008;22:1093-108.

2. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan MM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease. Clin Exp Rheumatol 1983;1:195-205.

3. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA jr. et al. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23:581-90.

4. Cutolo M. Grassi W. Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. Arthritis Rheum 2003; 48:3023-30.

5. Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL, Medsger TA, Rodnan GP. Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud disease) to connective tissue disease. Arthritis Rheum 1985; 28:87-92.

Effetti favorevoli di iloprost sulla distanza di marcia libera da dolore e sull'evoluzione clinica in pazienti con arteriopatia periferica in stadio IIb severo. Lo studio FADOI 2bPILOT

A. VALERIO¹, G. GUSSONI¹, F. MUGNO², R. GRECO³, C. BRUCOLI⁴, A. FONTANELLA⁵, L. ANASTASIO⁶, S. MAZZUCA⁷, G. VESCOVO⁸, C. NOZZOLI⁹, A. MAZZONE¹⁰, M. DI SALVO²
a nome del FADOI-2bPILOT Study Group

Introduzione

La gestione dei pazienti con arteriopatia periferica (PAD) allo stadio IIb e con distanza di marcia libera da dolore (PFWD) inferiore a 100 metri rappresenta un rilevante problema clinico¹, in considerazione del significativo condizionamento della qualità di vita e della evoluzione spesso severa che caratterizza il decorso clinico di questi pazienti. La rivascolarizzazione chirurgica rappresenta il trattamento di scelta, ma circa la metà dei pazienti con PAD IIb severa risulta non eligibile per intervento chirurgico o endovascolare. L'utilità di impiego dei farmaci vasodilatatori o emoreologici è controversa², e il trattamento medico di questi pazienti è pertanto eterogeneo comprendendo le diverse opzioni farmacologiche (per la correzione dei fattori di rischio, la prevenzione degli eventi cardiovascolari, il miglioramento della *claudicatio*), e programmi riabilitativi. Iloprost, analogo sintetico della prostaciclina, è efficace nel trattamento dei pazienti con ischemia critica cronica^{1,3,4}, e il suo profilo farmacologico (con effetti vasodilatante, antiaggregante piastrinico, e sull'attivazione leucocitaria) appare particolarmente adatto a modulare molteplici componenti patogenetiche dell'arteriopatia periferica^{5,6}. Nello specifico del trattamento di pazienti con PAD IIb severa, allo stato attuale è disponibile solamente uno studio retrospettivo che ha confrontato l'impiego di iloprost con quello di farmaci vasodilatatori⁷. Scopo dello studio FADOI-2bPILOT è quello di valutare, in modo prospettico e per un periodo di osservazione di un anno, se è possibile ottenere un beneficio sulla distanza di marcia e sull'outcome clinico dei pazienti con PAD IIb severa attraverso l'impiego "anticipato" (rispetto all'ischemia critica) di iloprost, in aggiunta alla terapia medica standard.

Materiali e metodi

FADOI-2bPILOT è uno studio multicentrico (13 centri di Medicina Interna e Angiologia in Italia), randomizzato e controllato, in pazienti con PAD allo stadio 2b severo (PFWD inferiore a 100 metri) e non suscettibili di rivascolarizzazione chirurgica. Dopo una fase iniziale di screening della durata di 10 ± 3 giorni, con esecuzione di due treadmill test (3 km/h, pendenza 10%) con l'obiettivo di documentare la presenza di una malattia in fase stabile (la differenza fra le due

¹Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi", Fondazione FADOI, Milano
²Angiologia, Ospedale "Ferrarotto Alessi", Catania
³Angiologia, Ospedale "G. Fucito", Mercato San Severino
⁴Medicina Interna, Ospedale "Policlinico", Bari
⁵Medicina Interna, Ospedale "Fatebenefratelli del Buonconsiglio", Napoli
⁶Medicina Interna, Ospedale "Jazzolino", Vibo Valentia
⁷Medicina Interna, Ospedale "Pugliese - Ciaccio", Catanzaro
⁸Medicina Interna, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza
⁹Medicina Interna, Ospedale "Careggi", Firenze
¹⁰Medicina Interna, Ospedale "Civile", Legnano

misurazioni di PFWD doveva essere inferiore al 25%), i pazienti sono stati randomizzati a ricevere terapia standard (correzione igienica o farmacologica dei fattori di rischio, trattamenti farmacologici per PAD, eventuale programma di esercizio fisico standardizzato) (Gruppo A) oppure terapia standard + iloprost (Gruppo B), per un periodo di osservazione di 12 mesi. Iloprost è stato somministrato per 10 giorni ogni 3 mesi, ai dosaggi generalmente utilizzati in pazienti con ischemia critica cronica (0.5-2.0 ng/kg/min per 6 ore, in infusione endovenosa), con inizio successivo al controllo periodico trimestrale del treadmill test. I criteri di esclusione erano rappresentati dalla presenza di dolore a riposo, ulcere o gangrena (ischemia critica cronica) e dalle condizioni di controindicazione o precauzione di uso previste dal riassunto delle caratteristiche del prodotto iloprost. Lo studio è stato approvato da tutti i Comitati Etici dei centri partecipanti alla ricerca, e i pazienti hanno concesso il loro consenso informato scritto.

Statistiche descrittive sono state eseguite per tutte le variabili oggetto di studio. Le variabili categoriche sono state riportate come percentuali e analizzate utilizzando il test Chi-quadrato, mentre per le variabili continue sono state utilizzate media e deviazione standard. L'analisi è stata condotta utilizzando il test-t di Student per dati non appaiati. Per la gestione dei dati mancanti sulle variabili del PFWD è stato utilizzato il metodo LOCF (Last Observation Carried Forward).

Risultati

Nello studio sono stati arruolati un totale di 101 pazienti, 50 randomizzati a ricevere il trattamento standard e 51 trattamento standard + iloprost. Al controllo basale, i due gruppi risultavano molto simili per quanto riguardava l'età (71.9 ± 7.5 vs 68.5 ± 11.2 , Gruppo A e Gruppo B, rispettivamente), l'abitudine al fumo (30% vs 31,4% fumatori attivi), concomitante diabete (44% vs 41%), e per i trattamenti praticati nell'ambito della terapia standard. Anche l'ankle-brachial index era molto simile fra i due gruppi (destra 0,59 / sinistra 0,63 vs 0,64/0,60), e PFWD praticamente analoga ($70,3 \pm 21,5$ vs $71,1 \pm 21,7$). La Figura illustra l'evoluzione dei valori medi di PFWD, insieme al numero di soggetti valutati, per ciascun controllo trimestrale al treadmill test. Considerando l'ultima osservazione valida per ciascun paziente (LOCF), entro i primi 12 mesi di studio, PFWD è risultata significativamente più elevata nei pazienti trattati con iloprost ($87,4 \pm 65,5$ vs $127,3 \pm 70,3$, $p < 0,01$). Nel gruppo in terapia standard, 6 pazienti (12%) hanno presentato una evoluzione verso l'ischemia critica, vs nessun paziente nel gruppo iloprost. Durante il follow-up di 1 anno, eventi cardiovascolari maggiori sono occorsi nel 30% e nel 5,8% dei pazienti dei Gruppi A e B, rispettivamente ($p < 0,001$). La mortalità da tutte le cause è risultata del 10% nel Gruppo A, vs nessun decesso nel Gruppo B. Nel Gruppo iloprost non sono state segnalate reazioni avverse serie inattese.

Considerazioni conclusive

Nello studio FADOI 2bPILOT, in pazienti con PAD IIb severa e non suscettibili di rivascularizzazione chirurgica, iloprost in aggiunta a terapia medica standard ha consentito un significativo miglioramento della distanza di marcia libera da dolore. Tale effetto è stato tra l'altro documentato in condizioni poco favorevoli per il farmaco, poiché le misurazioni della distanza di marcia venivano effettuate a circa 3 mesi dalla somministrazione ciclica. Il nostro studio conferma altresì che la prognosi dei pazienti con PAD IIb e *claudicatio* inferiore a 100 metri è particolarmente severa, poiché circa un terzo dei pazienti in terapia standard ha presentato un evento cardiovascolare maggiore (cardiopatía ischemica/ infarto del miocardio, ictus, o evoluzione verso ischemia critica), e la mortalità entro un anno di osservazione è risultata del 10%. In tal senso, di particolare interesse appare la netta e statisticamente significativa riduzione

delle complicanze maggiori osservata nel gruppo di pazienti trattati con iloprost. Una precedente esperienza nel trattamento adiuvante dei pazienti con ischemia periferica acuta, dove un ruolo particolarmente rilevante viene svolto dal danno provocato dai fenomeni di ischemia-riperfusion, ha segnalato una significativa riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti trattati con iloprost⁸. Non possiamo escludere che al risultato clinico ottenuto nel presente studio possa aver contribuito la più assidua sorveglianza ricevuta dai pazienti trattati con cicli intraospedalieri di iloprost, anche se appare scarsamente plausibile che ciò possa aver rappresentato il fattore preponderante in relazione a *hard end-points*. In ogni caso, poiché a nostra conoscenza quella di FADOI 2bPILOT è la prima segnalazione in questo senso proveniente da uno studio randomizzato controllato, sembra auspicabile la futura realizzazione di studi più ampi, e con follow-up esteso, per valutare gli effetti di iloprost sul decorso clinico dei pazienti con PAD IIb severa.

Bibliografia

1. Norgren L *et al.* Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45 (Suppl. S): S1A-S67A.
2. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-21.
3. U.K. Severe Limb Ischemia Study Group. Treatment of limb-threatening ischemia with intravenous iloprost: a randomized, double-blind placebo controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1991;5: 511-6.
4. Loosemore TM *et al.* A meta-analysis of randomized placebo controlled trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994;13:133-42.
5. Grant S, Goa K. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial infarction and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992;43:889-924.
6. Mazzone A *et al.* Iloprost effects on phagocytes in patients suffering from ischaemic disease: in vivo evidence for down-regulation of alpha M beta 2 integrin. *Eur J Clin Invest* 1996;26:860-6.
7. Di Salvo M *et al.* Comparison between intravenous iloprost and vasoactive drugs in limb ischemia IIB severe. A retrospective analysis. *Min Cardioangiol* 2006;54:377-81.
8. de Donato G *et al.* The ILAILL study: iloprost as adjuvant to surgery for acute ischemia of lower limbs. A randomized, placebo-controlled, double-blind study by the Italian Society for Vascular and Endovascular Surgery. *Ann Surg* 2006;244:185-93.

Analisi dei costi intraospedalieri del tromboembolismo venoso e della profilassi antitrombotica in pazienti medici: uno studio *real-world* promosso dalla Società Scientifica FADOI

S. FRASSON¹, G. GUSSONI¹, E. FOGLIA², L. CASARTELLI², M. CAMPANINI³, F. COLOMBO⁴, F. SCOLARI², M. BONFANTI², A. MAZZONE⁵, a nome del Gruppo di Studio Permanente sulla Clinical Governance FADOI

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (VTE) è una importante causa di morbilità e mortalità in diverse categorie di pazienti, compresi i soggetti ricoverati in ambiente internistico¹, per i quali la profilassi antitrombotica è meno utilizzata e standardizzata rispetto ai pazienti chirurgici². In relazione al rilievo epidemiologico della malattia, anche l'impatto economico del TEV è significativo, sia per quanto riguarda i costi del trattamento acuto che per quelli correlati alle complicanze a medio-lungo termine³. Pochi dati sono tuttavia disponibili, in ambito internistico, per valutare i costi della gestione iniziale di un episodio tromboembolico venoso, confrontandoli con quelli della profilassi, e tali dati provengono da analisi post-hoc di studi clinici randomizzati^{4,5}. Nel nostro studio sono stati valutati, con approccio *real-world clinical practice*, l'impatto economico del VTE e della profilassi antitrombotica in un gruppo di Reparti di Medicina Interna in Italia. L'analisi ha riguardato la fase di ricovero ospedaliero, e sono stati considerati i costi strettamente correlati alla gestione del VTE o alla profilassi antitrombotica.

Materiali e metodi

Lo studio, osservazionale e retrospettivo, è stato condotto nel periodo Gennaio 2010-Dicembre 2010, da parte di 32 Sperimentatori impegnati in 26 centri di Medicina Interna italiani. Per valutare i costi intra-ospedalieri di gestione del VTE, ciascuno Sperimentatore ha raccolto i dati di 5 pazienti consecutivi con diagnosi di trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare (gruppo VTE). Sono stati esclusi solo pazienti con embolia polmonare emodinamicamente instabile, o con elevato rischio di morte. Durante lo stesso periodo, ogni Sperimentatore ha altresì rivisto la documentazione clinica ospedaliera di 5 pazienti che avevano ricevuto una profilassi antitrombotica per VTE, e non avevano sviluppato la malattia (gruppo NO-VTE). La selezione di questi casi è avvenuta con criterio di casualità (paziente con profilassi, ricoverato immediatamente prima del corrispondente paziente del gruppo VTE). La valutazione economica è stata condotta applicando una analisi di processo, fase iniziale della più complessa tecnica denominata Activity Based Costing (ABC)⁶. Questa tecnica comprende due fasi: inizial-

¹Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi", Fondazione FADOI, Milano

²Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale (CREMS), Università "L. Cattaneo", Castellanza

³Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "Maggiore della Carità", Novara

⁴Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "Niguarda-Cà Granda", Milano

⁵Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale "Civile", Legnano

mente vengono identificate le diverse fasi che compongono uno specifico processo sanitario, con i costi correlati a tali attività, e successivamente vengono utilizzati i vari determinanti di costo (*cost drivers*) per stimare il valore economico dell'obiettivo di studio (un prodotto, un servizio, o un processo)⁷. I due percorsi assistenziali (VTE e NO-VTE) sono stati suddivisi in 4 fasi di gestione del paziente: accettazione in ospedale; accettazione nel Reparto di Medicina Interna; degenza; dimissione.

In relazione agli obiettivi dello studio, e coerentemente con la tecnica ABC, l'analisi ha tenuto conto esclusivamente di attività o materiali strettamente correlati al VTE o alla sua prevenzione. Nello specifico, sono stati considerati i seguenti *cost drivers*:

- farmaci e/o mezzi fisici utilizzati per la profilassi antitrombotica, il trattamento del VTE, la gestione di eventuali complicanze della malattia o di effetti indesiderati correlati alla profilassi o al trattamento (costi di acquisto ospedaliero e IVA, 2010);
- esami strumentali o ematologici, eseguiti per la diagnosi di VTE, per l'impostazione e il monitoraggio della profilassi o del trattamento, per la gestione di eventuali complicanze della malattia o di effetti indesiderati correlati alla profilassi o al trattamento (costi attribuiti sulla base dei tariffari regionali, 2010);
- materiali di consumo (aghi, siringhe, garze etc., costi di acquisto ospedaliero e IVA, 2010);
- risorse umane (impegno in minuti per le varie attività svolte, e valorizzazione per categoria professionale).

Tabella I.

	VTE (n=160)	No-VTE (n=160)
Accettazione in ospedale	177.54 (102.59-324.14) 48.21 (38.50-59.52)	67.18 (31.58 - 124.22) 43.58 (32.53-52.90)
Degenza	995.23 (521.38-1.461.75)	190.36 (89.43-408.38)
Dimissione	50.40 (37.70-66.30)	46.10 (32.64-57.36)
Totale	1,348.68 (838.57-1.876.82)	373.03 (210.82-678.58)

Sono state effettuate le opportune analisi descrittive per i dati di tipo clinico ed economico, previa esecuzione di test di Kolmogorov-Smirnov. Per le variabili non-parametriche, sono state utilizzate frequenza di distribuzione, mediana e quartili. Le variabili parametriche sono state espresse come media, deviazione standard, valori minimo e massimo. Lo studio è stato autorizzato dai Comitati Etici di tutti i Centri partecipanti. In aggiunta, la raccolta dati è stata autorizzata dalle Direzioni Sanitarie degli Ospedali coinvolti nella ricerca.

Risultati

Nello studio sono stati complessivamente valutati 320 pazienti (160 nel gruppo VTE e 160 nel gruppo NO-VTE). I pazienti del gruppo VTE presentavano un maggiore livello di morbilità, e più elevata prevalenza di fattori di rischio noti per VTE. Considerando il tipo di evento VTE, l'embolia polmonare è stata riscontrata nel 61% dei pazienti. Nel gruppo VTE, inoltre, il 65% dei pazienti presentava sintomatologia clinica sospetta per trombosi venosa profonda e/o embolia polmonare al momento del ricovero. Nel gruppo NO-VTE, il 27,5% dei pazienti ha eseguito un work-up diagnostico per escludere la presenza di una complicanza tromboembolica. Una recidiva di VTE durante l'ospedalizzazione si è verificata in 2 pazienti, mentre 23 pazienti (20 nel gruppo VTE e 3 nel gruppo NO-VTE) hanno presentato eventi avversi correlati a profilassi o trattamento acuto del VTE; 19 fra questi pazienti hanno richiesto specifico work-up diagnostico e/o trattamento. Complicanze maggiori legate al VTE si sono verificate in 6 pazienti (4 insufficienza respiratoria severa, 1 tachicardia sopraventricolare, 1 scompenso cardiaco acuto fatale). Nella Tabella sono riportati i risultati complessivi dell'analisi economica. I costi mediani totali per la gestione intraospedaliera di un episodio acuto di VTE (tra parentesi i valori corrispondenti a primo e terzo quartile) sono risultati circa 4 volte superiori a quelli correlati all'esecuzione di una profilassi efficace (€1,348,68 vs €373,03). Tale differenza è particolarmente evidente nella fase di degenza ospedaliera, e in quella di accettazione in ospedale. L'impiego di risorse umane ha rappresentato il principale determinante di costi, in entrambi i gruppi di studio (55,5% and 65,7% nei gruppi VTE e NO-VTE, rispettivamente), seguito dai costi per l'esecuzione di esami strumentali (24,6% in VTE e 15,5% in NO-VTE) e ematologici (12,6% nei pazienti VTE e 13,3% nei controlli). Nel gruppo NO-VTE il costo di farmaci e/o

mezzi fisici per l'esecuzione della profilassi ha inciso per il 4,5% dei costi totali. È stata condotta una ulteriore analisi considerando il sottogruppo di pazienti senza segni di VTE al ricovero (n=47), teoricamente più omogeneo per un confronto rispetto al gruppo NO-VTE. In questo caso, i costi mediani totali per la gestione intraospedaliera del VTE sono risultati pari a €1,435,53.

Considerazioni conclusive

Oltre al significativo impatto in termini di morbilità e mortalità, il VTE deve essere considerato anche per l'impegno economico generato a carico del sistema sanitario. Il nostro studio, fra i primi a valutare questo aspetto in un contesto *real-life*, ha documentato che i costi mediani della gestione intraospedaliera di un episodio di VTE (considerando solo attività e materiali strettamente correlati alla malattia) sono di oltre €1,300.00. Tale dato è inferiore a quelli precedentemente segnalati in letteratura, per Europa e Stati Uniti, che avevano peraltro considerato i costi totali dell'ospedalizzazione di un paziente con VTE, e non quelli strettamente correlati alla malattia, come nel nostro caso. Nel nostro studio i costi mediani per la gestione intraospedaliera di un episodio acuto di VTE sono risultati circa 4 volte superiori rispetto a quelli correlati ad una profilassi antitrombotica efficace, e tale risultato sembra confermare il valore anche economico di una appropriata prevenzione del VTE. Precedenti esperienze hanno evidenziato come, con periodo di valutazione fino a 14 giorni, la profilassi rappresenta un intervento che raggiunge il *break-even* economico in condizioni di incidenza di VTE nell'ordine di 3-4%⁴, incidenza sostanzialmente evidenziata in una nostra recente analisi nell'ambito della Medicina Interna [2]. Il rapporto di costi favorevole alla profilassi è documentato nel nostro studio va peraltro pesato con il numero di pazienti da profilassare per evitare una complicanza tromboembolica, numero che studi randomizzati controllati hanno indicato nel range 10-45. Va tuttavia sottolineato come il nostro studio abbia valutato la sola fase intraospedaliera di gestione del VTE, ed è noto come sia significativo il costo di gestione del trattamento e delle complicanze a lungo termine⁸; in tal senso, la nostra analisi ha verosimilmente sottostimato il valore economico complessivo del VTE, così come il rapporto fra costi del VTE e della profilassi. Il principale determinante di costo per la gestione intraospedaliera del VTE è risultato l'impiego di risorse umane. In una logica di risparmio economico, questo dato dovrebbe supportare l'idea della gestione domiciliare del VTE. Nel mondo reale, questa opzione è tuttavia ragionevolmente da dedicare a pazienti selezionati, ben complianti, clinicamente stabili e non complessi. Una percentuale rilevante dei costi di gestione del VTE è associata all'esecuzione di esami strumentali di diagnosi. Di conseguenza, e tenuto conto che differenti percorsi diagnostici possono avere simile sensibilità e specificità ma costi sensibilmente differenti, il clinico dovrebbe focalizzare la propria attenzione verso le procedure con maggiore costo-efficacia per il work-up diagnostico del VTE. In conclusione, i risultati del nostro studio confermano il sostanziale impatto economico della gestione intraospedaliera di un episodio di VTE, in rapporto ai costi relativamente bassi della profilassi antitrombotica. Nella prospettiva di una riduzione dell'impatto economico del VTE

sul sistema sanitario, ciò dovrebbe incoraggiare una maggiore aderenza a protocolli di prevenzione, soprattutto nei pazienti non-chirurgici, per i quali la profilassi del VTE è probabilmente sub-ottimale.

Bibliografia

1. Kahn SR *et al.* Prevention of VTE in nonsurgical patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e195S-e226S.
2. Gussoni G *et al.* In-hospital symptomatic venous thromboembolism and antithrombotic prophylaxis in Internal Medicine. Findings from a multicenter, prospective study. *Thromb Haemost* 2009;1001:893-901.
3. Dobesh PP. Economic burden of venous thromboembolism in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 2009;29:943-53.
4. de Lissovoy G, Subedi P. Economic evaluation of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in seriously ill medical patients: a US perspective. *Am J Manag Care* 2002; 8: 1082-8.
5. Nuijten MJ *et al.* Cost-effectiveness of enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients from the Italian NHS perspective. *Recenti Prog Med* 2002;93:80-91.
6. Udpa S. Activity Based Costing for Hospital. *Health Care Manage Rev* 1996;21:83-96.
7. Cooper R, Kaplan RS. Measure costs right: make the right decisions. *Harv Bus Rev* 1988;96-103.
8. Ruppert A *et al.* Economic burden of venous thromboembolism: a systematic review. *J Med Econom* 2011;14:65-74.

SIAPAV Sezione Triveneta-Studio Osservazionale sull'arteriopatia periferica (PAD)

M. SAUGO¹, R. C. MARTINI², D. TONELLO³, C. ERRICO¹, A. VISONÀ³

Introduzione

L'arteriopatia periferica (PAD) rappresenta un fattore di rischio per eventi cardiovascolari e mortalità cardiovascolare. È una condizione molto frequente, con una prevalenza che arriva al 20-30% in pazienti > 60 anni.

La PAD è peraltro sottostimata, anche perché è spesso asintomatica (2/3 dei casi), riducendo notevolmente la possibilità di effettuare prevenzione secondaria anche a livello di cure primarie.

L'indice caviglia braccio (rapporto tra la Pressione Arteriosa misurata alla caviglia e la PA misurata al braccio) è uno strumento relativamente semplice da effettuarsi, poco costoso e non invasivo che consente di: rilevare aterosclerosi subclinica in individui asintomatici con rischio cardiovascolare globale (RCG) intermedio; confermare la presenza di PAD in soggetti con sintomi di PAD; definire la gravità di PAD. La riduzione di ABI è provocata dalla presenza di ostruzioni delle arterie periferiche (PAD). Un indice caviglia /braccio (ABI) ridotto (< 0,90) è associato ad un significativo incremento di mortalità cardiovascolare e di mortalità in generale. Anche calcificazioni di arterie periferiche alterano ABI, rendendolo abnormemente elevato (> 1,30), condizione che correla parimenti con aumentata mortalità cardiovascolare.

Il riscontro di un ABI patologico in un soggetto asintomatico, con RCG intermedio, identifica un soggetto che passa a RCG elevato e che necessita di profilassi secondaria.

L'ABI, pur essendo un potente fattore predittivo di morbilità e mortalità cardiovascolare, è sottoutilizzato.

Il Consiglio Direttivo (CD) della sezione triveneta della SIAPAV ha valutato i dati di un'analisi retrospettiva in una coorte di 4004 pazienti con PAD ed ABI patologico, presenti nel database dell'UOD Angiologia dell'azienda ULSS 8, confrontati con una coorte di pazienti non arteriopatici (2229), con ABI normale (< 0,91 e > 1,30). Utilizzando il "linkage" con database di mortalità Regione Veneto, aggiornato al 2008, è stata valutata la mortalità sia per malattia cardiovascolari che per cancro nei pazienti con ABI patologico e in una coorte di pazienti con ABI normale. Si è osservato un significativo aumento di mortalità sia per malattia cardiovascolari che per cancro nei pazienti con ABI patologico versus pazienti con ABI normale.

¹Responsabile tecnico-scientifico del Servizio Epidemiologico Regionale Veneto
²Direttore ff UOC Angiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova
³Direttore UOC Angiologia, Ospedale S Giacomo Apostolo, Castelfranco Veneto (TV)

Pertanto il CD ha deciso di avviare un'indagine del tipo "studio osservazionale" su pazienti forniti da soci SIAPAV in vari centri sia ospedalieri che ambulatoriali, in collaborazione con SER (Servizio Epidemiologico Regionale) con i seguenti scopi:

1. coinvolgere il maggior numero di soci (medici universitari, ospedalieri, ambulatoriali, liberi professionisti) in un progetto comune;
2. indurre il maggior numero di soci della sezione triveneto ad effettuare la ricerca di PAD attraverso misurazione ABI come screening di primo livello;
3. valutare la morbilità e mortalità cardiovascolare nei soggetti con ABI patologico, e conseguentemente con PAD, versus morbilità e mortalità in soggetti con ABI normale e versus morbilità/ mortalità globale nella Regione Veneto

Materiali e metodi

Il CD propone ai soci:

1. scheda raccolta dati che comprende: età, sesso, ABI, familiarità per malattie cardiovascolari, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, bassi livelli HDL colesterolo, ipertrigliceridemia, Diabete Mellito, abitudine al fumo, Body Mass Index (BMI), Circonferenza Vita; Insufficienza Renale Cronica (IRC), cardiopatia ischemica (angina, IMA), cerebropatia vascolare (ICTUS, TIA), aneurisma dell'aorta addominale, malattia tromboembolica venosa (TEV); terapia in atto al momento dell'osservazione (ipotesivante, ipocolesterolemizzante, antidiabetica, antianginosa, antiaggregante, anticoagulante, emoreologica) da trattare con analisi multivariata SI/NO;
2. scheda di qualità di vita;
3. informativa e consenso al trattamento dei dati personali, da consegnare al paziente quando accede all'ambulatorio per Esame Doppler arti inferiori.

SDO e schede di morte saranno fonte dei dati per valutazione di morbilità e mortalità, aggiustata per i fattori di rischio raccolti nella scheda, nei pazienti con ABI patologico e nei pazienti con ABI normale (pazienti di controllo, ovvero coloro i quali sono stati sottoposti a misurazione di ABI e questo è risultato normale).

Il SER analizzerà le schede dei pazienti inviate dai soci (controllo di qualità), inserirà i dati nel database ed eseguirà l'analisi statistica al fine di correlare ABI con morbilità e mortalità.

L'analisi della mortalità verrà condotta sia calcolando il rapporto standardizzato di mortalità separatamente nelle due coorti di pazienti con ABI normale e patologico (prendendo a riferimento i tassi osservati a livello regionale), sia confrontando la mortalità generale e causa-specifica dei pazienti con ABI normale versus patologico (analisi multivariata mediante regressione di Cox).

Verranno calcolati i tassi di ricovero per le patologie e gli interventi sopra selezionati nelle coorti di pazienti con ABI normale e patologico e confrontati con i valori regionali, standardizzando per sesso ed età.

La durata dell'arruolamento sarà di 1 anno, seguiranno analisi di morbilità e mortalità a sei mesi, 1, 2 anni.

Bibliografia

1. Fowkes F. Gerald R, FRCPE, Price Jacqueline F, MD, Stewart Marlene C.W, PhD, Butcher Isabella, PhD, Leng Gillian C, MD, Pell Alistair CH, MD, Sandercock Peter A.G, DM, Fox Keith A.A, FRCP, Lowe Gordon D.O, DSc, Murray Gordon D, PhD, Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index. A Randomized Controlled Trial, JAMA, March 3, 2010;303: 841-48.
2. Diehm Curt, MD, PhD, Allenberg Jens Reiner, MD, PhD, Pitrow David, MD, PhD, Mahn Matthias, MD, Tepohl Gerhart, MD, Haberl Roman L, MD, PhD, Darius Harald, MD, PhD, Burghaus Ina, Dipl-Math, Trampisch Joachim Hansl, PhD for the German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group, Mortality and Vascular Morbidity in Older Adults With Asymptomatic Versus Symptomatic Peripheral Artery Disease, Circulation. 2009;120:2053-61.
3. Mukherjee D, Eagle K. The Importance of Early Diagnosis and Treatment in Peripheral Arterial Disease: Insights from the PARTNERS and REACH Registries, Curr Vasc Pharmacol. 2010 Jan 1.
4. Mourad JJ, Cacoub P, Collet JP, Becker F, Pinel JF, Huet D, Sevestre-Pietri MA, Priollet P; ELLIPSE scientific committee and study investigators, Screening of unrecognized peripheral arterial disease (PAD) using ankle-brachial index in high cardiovascular risk patients free from symptomatic PAD, J Vasc Surg. 2009 Jun 27,
5. Arteriopatia obliterante periferica: dai risultati dello studio Pandora fotografata l'incidenza della patologia maggiore in Italia rispetto alla media europea, FCE news - il medical network, 28 luglio 2009.
6. Frati David, Arteriopatia obliterante periferica, preoccupanti i dati di PANDORA, XIX Congresso della European Society of Hypertension (ESH), Milano 2009.
7. Criqui MH, Ninomiya JK, Wingard DL, Ji M, Fronek A, Progression of peripheral arterial disease predicts cardiovascular disease morbidity and mortality, J Am Coll Cardiol. 2008 Nov. 18;K 52(21): 1743-4.
8. Löwel H, Döring A, Scheider A, Heier M, Thorand B, Meisinger C; MONICA/KORA Study Group, The MONICA Augsburg surveys - basis for prospective cohort studies, Gesundheitswesen, 2005;67(Suppl 1):13-8.
9. Bertomeu V, Morillas P, Gonzalez-Juanatey JR, Quiles J, Guindo J, Soria F, Llacer A, Lekuona I, Mazòn P, Martin-Leungo C, Rodriguez-Padial L; Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome (PAMISCA) Investigators, Prevalence and prognostic influence of peripheral arterial disease in patients > or = 40 years old admitted into hospital following an acute coronary event, Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 ;36:189-96. Epub 2008 Mar 28.
10. Criqui Michael H, MD, MPH, Chair, Alberts Mark J, MD, Fowkes F. Gerald F, MBChB, PhD, Hirsch Alan T, MD, O'Garra Patrick, MD, Olin Jeffrey W, DO; for Writing Group 2, Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II. Screening for Atherosclerotic Vascular Diseases: Should Nationwide Programs Be Instituted? Circulation. 2008; 118:2830-6.
11. Ankle Brachial Index Collaboration, Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality. A Meta-analysis, JAMA, July 9, 2008;300:197-208.
12. Hiatt William R, MD, Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication, N Engl J Med, 2001; 344:1608-21.

Trattamento endovascolare laser della vena grande safena. Sei anni di esperienza e di evoluzione tecnologica

A. RUSCAZIO

Introduzione

L'evoluzione delle tecniche chirurgiche ed anestesologiche, nell'ambito della patologia varicosa ha visto nel corso degli ultimi anni il declino delle procedure "invasive" stripping in anestesia generale, spinale o tronculare e l'affermarsi di metodiche "mini invasive" (trattamento laser) in anestesia locale tumescente.

Ciò ha permesso il trattamento dei pazienti affetti da insufficienza venosa cronica in regime di Day surgery, in anestesia locale, con una procedura sicuramente meglio tollerata ed una più rapida ripresa postoperatoria.

Lo scopo del trattamento Laser nella patologia varicosa è quello di ottenere un danno irreversibile della parete venosa che determini una occlusione fibrotica, duratura delle vene safene.

Esistono diversi tipi di Laser a diversa lunghezza d'onda che determinano diverse interazioni sulla materia biologica.

Le prime applicazioni Laser nelle oblitterazioni delle vene safene risalgono al 1989/90 (Magi e Puglisi).

I primi risultati clinici risalgono al 1990 (Bonè).

Materiali e metodi

L'evoluzione delle apparecchiature utilizzate per la procedura Laser ha permesso una migliore efficacia e la notevole riduzione delle ricanalizzazioni delle vene trattate. Ciò perché è variato il cromoforo sul quale in laser agisce.

Infatti il Laser a diodi 810nm esplica l'effetto termico sull'emoglobina, quello a diodi 980nm su due cromofori l'emoglobina e l'acqua con conseguente migliore distribuzione di calore all'interno del vaso e più omogeneo danno di parete.

Quello di ultima generazione, il laser a diodi 1470nm esplica l'effetto termico principalmente sull'acqua contenuta nel sangue.

L'evoluzione, come sulle apparecchiature laser, è avvenuta negli anni anche sulle fibre utilizzate. Infatti inizialmente veniva utilizzata una fibra ottica standard, che emetteva l'energia laser soltanto in punta. Oggi la fibra sicuramente più utilizzata è la radial 360°, che ha il grande vantaggio di emettere l'energia direttamente su tutta la parete venosa in modo circolare, garantendone un omogeneo restringimento. L'associazione del Laser 1470 nm con fibra radial 360° per-

*U. O. Chirurgia Vascolare,
Casa di Cura Noto-Pasqualino, Palermo*

mette di ottenere un danno della parete venosa uniforme, diffuso, profondo ("danno panmurale"), evitando lesioni da contatto, perforazioni e danni nei tessuti circostanti, consentendo la chiusura sicura del lume.

Inoltre non c'è danno da ustione, quindi non c'è dolore, si possono trattare anche le safene in sede sottocutanea e i rami collaterali senza problemi di ustioni e di iperpigmentazioni (Setting Laser 50 Joule x cm associato ad anestesia tumescente del sottocute).

Nel periodo Marzo 2006-Aprile 2012, presso la Casa di cura Noto Pasqualino di Palermo sono stati eseguiti 1201 interventi per varici degli arti inferiori, sia con tecnica chirurgica tradizionale che mediante fotocoagulazione laser.

Di questi 276 uomini (23%) e 925 donne (77%), così suddivisi: 892 sono state le procedure ELVeS (75%), 299 gli interventi chirurgici di stripping della vena safena (24%) e 10 quelli di CHIVA (1%).

Delle 892 procedure ELVES, 811 (91%) hanno riguardato il trattamento della safena interna e 81 (9%) quello della safena esterna

Risultati

Nel periodo Marzo 2006 - Marzo 2010 sono state eseguite 571 procedure ELVeS utilizzando un laser a diodi 980nm. Si è avuta una completa fotocoagulazione della vena in 549 casi (97,5%), una ricanalizzazione in 22 casi (2,5%), una incompleta fotocoagulazione in 13 (2,2%) casi ed una mancata fotocoagulazione in 6 (1%).

Nel periodo Aprile 2010 - Aprile 2012 sono state eseguite 321 procedure ELVeS utilizzando un laser a diodi 1470nm. Sono state utilizzate delle regole per il setting del laser che prevedono per prima cosa di regolare i Watt sempre fissi su 6 e modificare il setting variando solo i Joule; come seconda (per occludere la giunzione safeno-femorale con certezza) di erogare nei primi 5 Cm 200 Joule x Cm; come terza, la "regola del 10", per calcolare l'erogazione dei Joule sul calibro medio del tratto safenico da trattare (per esempio su una

vena safena di diametro 6 mm è necessario erogare 60 Joule per cm, su una safena di 8 mm 80 Joule per cm e così via). Si è avuta una completa fotocoagulazione della vena safena in tutti i casi (100%).

Conclusioni

Il trattamento con Laser endovenoso, sec. protocollo ELVeS, è risultato una valida alternativa per la cura delle vene safene varicose.

La tecnica ha sicuramente subito l'evoluzione dei tempi in termini di avanzamento tecnologico.

Nella nostra esperienza l'associazione del Laser 1470nm e della fibra radial 360° migliora la sicurezza, l'efficacia del trattamento ed i risultati a distanza.

Bibliografia

Konothanassis D, Di Mitri R, Ferrari Ruffino S, Zambrini E, Cam-

- porese G, Gerard JL, Labropoulos N. Endovenous laser treatment of the small saphenous vein. *J Vasc Surg.* 2009;49:973-9.
- Bush R. Regarding endovenous laser ablation: mechanism of action. *Phlebology.* 2009;24:96.
- Maurins U, Rabe E, Pannier F. Does laser power influence the results of endovenous laser ablation (EVLA) of incompetent saphenous veins with the 1 470-nm diode laser? A prospective randomized study comparing 15 and 25 W. *Int Angiol.* 2009; 28:32-7.
- Ghosh J, Baguneid MS. Regarding. Outcome of Endovenous Laser Therapy for Saphenous Reflux and Varicose Veins: Medium-Term Results Assessed by Ultrasound Surveillance. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Feb 18.
- Van den Bremer J, Hedeman Joosten PP, Hamming JF, Moll FL. Implementation of Endovenous Laser Ablation for Varicose Veins in a Large Community Hospital: The First 400 Procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Dec 30.
- Kalra M, Głowiczki P. Endovenous ablation of the saphenous vein. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* 2008;20:371-80.

Effetti emodinamici e clinici della elettroterapia transcutanea nel paziente con ischemia critica: confronto fra correnti interferenziali e horizontal therapy

S. DE MARCHI, M. PRIOR, A. RIGONI, F. RULFO, A. CHIARAMONTE, D. BIANCHINI, A. ZAMBITO, E. AROSIO

Introduzione

Valutare gli effetti dell'applicazione di due tipologie di correnti correnti interferenziali agli arti inferiori di pazienti affetti da ischemia critica cronica, in aggiunta al trattamento riabilitativo, su: flusso all'arteria femorale, indice caviglia braccio, flusso microcircolo cutaneo al piede (a riposo e con test funzionali), controllo del dolore (consumo di farmaci e valutazione del dolore). L'ischemia critica cronica costituisce una patologia con prognosi sfavorevole ed è inoltre responsabile di un importante scadimento della qualità di vita. Le risorse terapeutiche risultano particolarmente ridotte e di efficacia spesso scarsa. L'utilizzo dell'elettroterapia interferenziale trova un razionale negli effetti di modulazione del tono vasale (vasodilatazione e vasocostrizione) e negli effetti neuromediali in particolare sulla riduzione del dolore. La terapia interferenziale (IT) richiede un'applicazione con 4 elettrodi: incrociando due circuiti elettrici a frequenze medie (4000-4010 Hz), nel centro, punto d'incontro, si neutralizzano a vicenda, producendo gli effetti delle frequenze basse, cioè bioelettrici (4010-4000 = 10 Hertz). Si ottengono differenti effetti in diverse zone del trattamento: il centro dell'area trattata viene stimolato in profondità bioelettricamente, nelle vicinanze degli elettrodi, invece, si ottengono effetti biochimici. L'applicazione di correnti interferenziali presenta presupposti fisiopatologici di impiego nell'ischemia critica cronica, dove si realizza un quadro di "circolo stagnante" con edema tissutale consensuale che trarrebbe beneficio dal meccanismo di pompa vascolare. Le frequenze basse (1-10 Hz) possiedono anche effetti miorelassanti con conseguenze sul controllo del dolore e sul microcircolo; l'azione analgesica (frequenze 100 Hz/gate control) ha un ruolo importante per la qualità di vita e per ridurre la contrattura muscolare. L'Horizontal Therapy (HT) è una nuova elettroterapia in grado di combinare simultaneamente effetti biochimici e bioelettrici nella medesima zona trattata. Essa utilizza un'intensità elettrica costante e modifica la frequenza, "spazzolando" tra 12300 e 4400 Hz, producendo simultaneamente e nello stesso sito effetti biochimici e effetti bioelettrici. Questa stimolazione influisce sul potenziale di cellula nel campo compreso tra soglia di stimolo e soglia di depolarizzazione, che consiste nel dare avvio all'azione di eccitabilità transitoria con determinazione della contrazione della fibra muscola-

U.O.C. di Riabilitazione Vascolare, Policlinico GB Rossi, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

re e proprietà analgesiche per rilascio di endorfine e attivazione dei meccanismi legati alla teoria del gate control.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 24 pazienti e randomizzati in 3 gruppi: gruppo A - trattamento medico-riabilitativo e ciclo di IT; gruppo B - trattamento medico-riabilitativo; gruppo C - trattamento medico-riabilitativo e HT; l'elettroterapia veniva aggiunta dopo 10 gg di trattamento standard, la durata totale del trattamento era di 20 giorni. Il trattamento medico-riabilitativo nei 3 gruppi prevedeva: prot. riabilitativo di training (ginnastica medica, mobilizzazione dell'arto attiva e passiva, esercizi propriocettivi, cyclette libera); infusioni di alprostadil (40 mg ev in fisiologia 250 cc due volte al dì in 2 ore). Il gruppo A veniva inoltre sottoposto a IT al III prossimale del polpaccio, con frequenze applicate da 1 a 100 Hz con cicli di 20 secondi; l'intensità media applicata è stata di 15 mA. Il gruppo C veniva sottoposto a correnti HT a 100 Hz per 15 minuti, seguito da spazzolamento fra 1 e 100 Hz per altri 15 minuti; l'intensità media applicata è stata di 15 mA. Le valutazioni emodinamiche microcircolatorie (Laserdoppler a riposo, VAR e iperemia post ischemica) venivano effettuate nel gruppo A e C prima dell'inizio del trattamento, 20 minuti dopo la prima seduta e 6 ore dopo l'ultima. Indice di Winsor, flusso all'arteria femorale e valutazioni del dolore/consumo di farmaci venivano effettuate prima e dopo il trattamento con IT e HT (gruppo A e C) o prima e dopo il trattamento standard nei controlli. L'analisi statistica è stata effettuata mediante analisi della varianza (ANOVA) e t test di Student (SPSS - software version 11.0.1).

Risultati

Nei tre gruppi è invariato il flusso all'arteria femorale e l'indice caviglia braccio. Il flusso microcircolatorio al (Laserdoppler) ha mostrato variazioni significative solo dopo il

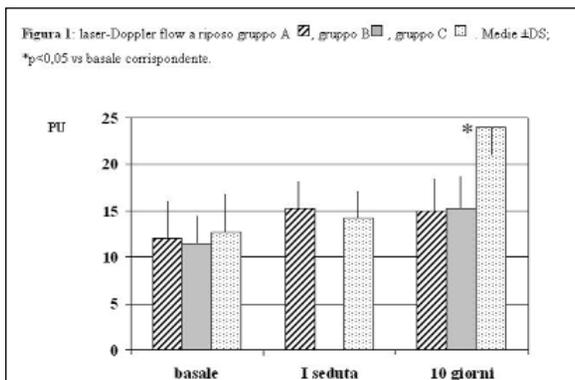


Figura 1.

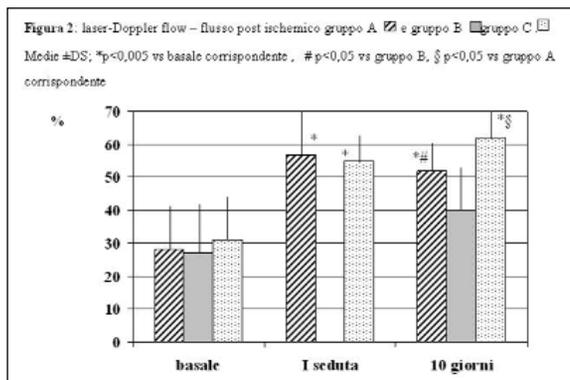


Figura 2.

Tabella I. – PAIN SCORE con scala visuanalogica (VAS) e consumo analgesici. Media±DS; *p<0,01 vs basale e p<0,05 vs gruppo B fine terapia; **p<0,005 vs base e °p<0,05 vs basale e Gruppo A fine terapia; #p<0,05 vs basale; §p<0,05 vs basale e vs gruppo A fine terapia.

	Gruppo A		Gruppo B		Gruppo C	
	Basale	Fine terapia	Basale	Fine terapia	Basale terapia	Fine
Pain score (cm)	9,2±1,2	5,3±1,2*	9,1±1,3	7,3±1,2#	9,1±1,3	3,8±1,5°
Consumo paracetamolo (gr/die)	1,7±0,2	0,8±0,2**	1,8±0,1	1,2±0,2§	1,7±0,3	0,4±0,6§

trattamento con HT al termine del ciclo (figura 1). Il VAR è migliorato in entrambi i gruppi con elettroterapia sia dopo la prima seduta che al termine dello studio, con vantaggio per HT. La risposta dopo test ischemico si è dimostrata più valida dopo la prima seduta di elettroterapia in entrambi i trattamenti e HT a fine ciclo ha mantenuto il miglioramento rispetto ad IT (figura 2). Il pain score si è ridotto in entrambi i gruppi con vantaggio di HT (tabella); parimenti abbiamo documentato una riduzione del fabbisogno di analgesici con migliore performance nel gruppo con HT (Tabella I).

Conclusioni

I dati ottenuti dimostrano un beneficio della terapia con HT rispetto a IT in aggiunta al trattamento riabilitativo convenzionale sul microcircolo e sul controllo del dolore in pazienti con ischemia critica cronica. Gli effetti favorevoli di HT sul microcircolo possono essere ascritti ad una efficace inibizione del sistema simpatico ed un maggior efficienza nell'effetto di svuotamento del microcircolo attraverso un meccanismo di pompa vascolare. Questi effetti possono correggere quelle

condizioni di circolo “stagnante” che si realizzano nei pazienti con ischemia critica cronica. Il miglioramento con HT della riserva microcircolatoria è un dato importante nella prognosi di questi pazienti perché riflette una maggiore capacità di far fronte alle aumentate richieste di ossigeno dei tessuti. La riduzione del dolore e del consumo di analgesici con HT è ascrivibile agli effetti di tale metodica sul “gate control”, all'aumento della soglia della fibre sensitive per accomodazione dei recettori e alla rimozione delle sostanze algogene. HT si è dimostrata più efficace di IT verosimilmente per una azione su un più ampio volume di tessuto e per una più completa azione a livello microcircolatorio. I dati da noi riportati consentono di sostenere l'utilità di ulteriori valutazioni sull'utilizzo di HT e IT nell'ischemia critica cronica, in particolare considerando l'estrema morbilità di questa condizione patologica e la scarsità dei mezzi terapeutici in campo.

Bibliografia

1. Diehm C, Diehm N. Non-invasive treatment of critical limb ischemia. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2004;4:241-7
2. Lamb S, Mani R. Does interferential therapy affect blood flow? *Clin Rehab.* 1994;8:213-8.
3. Noble JG, Henderson G, Cramp AF, Walsh DM, Lowe AS. The effect of interferential therapy upon cutaneous blood flow in humans. *Clin Physiol.* 2000;20:2-7.
4. Melillo E, Ferrari M, Balbarini A, Pedrinelli R. Transcutaneous oxygen and carbon dioxide levels in iloprost administration in diabetic critical limb ischemia. *Vasc Endovascular Surg* 2006; 40:303-11.
5. Melillo E, Ferrari M, Balbarini A, Pedrinelli R. Transcutaneous oxygen and carbon dioxide levels in iloprost administration in diabetic critical limb ischemia. *Vasc Endovascular Surg* 2006; 40: 303-11.
6. Arosio E, De Marchi S, Zannoni M, Prior M, Lechi A. Effect of glutathione infusion on leg arterial circulation, cutaneous microcirculation, and pain-free walking distance in patients with peripheral obstructive arterial disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Majo Clinic Proceedings,* 2002;77:754-9.

Mortalità nei pazienti con trombosi venosa profonda degli arti inferiori in relazione all'età di insorgenza dell'evento trombotico. Dati dal Registro RIETE

B. ZALUNARDO¹, P. DI MICCO², D. TONELLO¹, G. GUSSONI³, A. GHIRARDUZZI⁴, J.F. SANCHEZ MUÑOZ-TORRERO⁵, H. BOUNAMEAUX⁶, M. MONREAL⁷, A. VISONÀ¹,
for the RIETE Investigators

Introduzione

L'obiettivo dell'anticoagulazione nel trattamento iniziale della trombosi venosa profonda (TVP) è di prevenire la progressione della trombosi e la recidiva del tromboembolismo venoso (TEV). Le linee guida dell'American College of Chest Physicians raccomandano il trattamento iniziale dei pazienti con TVP con eparina a basso peso molecolare (EBPM) o fondaparinux e poi il trattamento a lungo termine con antagonisti della vitamina K.¹ La necessità della terapia a lungo termine della TVP e l'intensità dell'anticoagulazione orale sono state stabilite da trial clinici randomizzati.²⁻⁴ Comunque, i pazienti anziani sono spesso esclusi dai trial clinici per le comorbidità, la ridotta aspettativa di vita, l'immobilità prolungata o controindicazioni alla terapia, il che significa che i regimi di trattamento basati sui risultati dei trial clinici potrebbero non essere adatti a tutti i pazienti anziani con TVP. Inoltre, emerge sempre più l'evidenza che l'età è un fattore di rischio indipendente per sanguinamento maggiore in pazienti in terapia anticoagulante.^{5,6}

Pazienti e metodi

RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica) è un registro internazionale multicentrico, osservazionale, che arruola pazienti affetti da TEV sintomatico dimostrato con metodiche diagnostiche oggettive, i cui dati vengono usati per valutare gli outcome dopo TEV, come la frequenza di recidiva di TEV e di sanguinamento e la mortalità, e i fattori di rischio per questi eventi.⁷⁻¹⁰

È stato valutato il rischio di embolia polmonare (EP) fatale e sanguinamento fatale in pazienti con TVP degli arti inferiori senza EP sintomatica durante un periodo di follow-up di 3 mesi dopo la diagnosi. I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi in base all'età (<62 anni, 62-74, >74).

Sono stati registrati i seguenti parametri: età del paziente, peso corporeo, presenza di condizioni coesistenti come scompenso cardiaco o malattia polmonare, sanguinamento maggiore recente (<30 giorni prima del TEV), presenza di fattori di rischio di TVP (cancro attivo, immobilizzazione recente, chirurgia), progressione della TVP, esami biumorali all'ingresso. I pazienti sono stati trattati secondo la pratica clinica di ciascun centro partecipante e seguiti a livello ambulatoriale per circa 3 mesi, durante i quali sono stati ricercati segni o sinto-

¹UOC Angiologia, Ospedale S. Giacomo, Castelfranco Veneto (TV)

²Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Buonconsiglio Fatebenefratelli, Napoli

³Fondazione FADOL, Dipartimento per la Ricerca Clinica "Centro Studi", Milano

⁴Dipartimento di Medicina Interna, UOD Angiologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

⁵Department of Internal Medicine, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain

⁶Division of Angiology and Hemostasis, University Hospitals of Geneva and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

⁷Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

mi di recidiva di TEV o sanguinamento. Sono stati registrati tipo e dose della terapia anticoagulante.

L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS (t test di Student, test di Mann-Whitney, test di Fisher, metodo di Kaplan-Meier, odds ratio, intervalli di confidenza del 95%).

Risultati

Sono stati valutati 14255 pazienti con TVP degli arti inferiori senza EP sintomatica, 4722 (33,1%) con età inferiore a 62 anni, 4619 (32,4%) con età compresa tra 62 e 74 anni, 4914 (34,5%) con più di 74 anni. L'incidenza di scompenso cardiaco cronico, pneumopatia cronica, insufficienza renale e TVP prossimale monolaterale aumentava con l'avanzare dell'età, mentre si riducevano la percentuale di pazienti con TVP bilaterale e quella di pazienti con TVP asintomatica.

La maggior parte dei pazienti (96%) è stata trattata all'inizio con EBPM (nessuna differenza nella dose media giornaliera tra i gruppi di età). La maggior parte dei pazienti è stata trattata a lungo termine con dicumarolici, ma la percentuale di pazienti di età >74 anni in trattamento con dicumarolici era più bassa che nei gruppi di età più giovani. Durante il periodo di studio di 3 mesi l'incidenza di recidiva di TEV si riduceva con l'avanzare dell'età, mentre aumentavano l'incidenza di sanguinamenti maggiori e il tasso di mortalità.

Dei 14255 pazienti con TVP 33 sono deceduti per EP (0,23%) e 76 per sanguinamento (0,53%). Durante i primi 7 giorni di terapia l'incidenza di sanguinamento fatale era simile a quella dell'EP fatale, ma dal giorno 11 era oltre 3 volte maggiore. L'incidenza di sanguinamento fatale era simile a quella dell'EP fatale nei pazienti con età <62 anni, ma era oltre 2 volte maggiore nei pazienti con età di 62 anni o più.

Nell'analisi univariata i fattori associati a una maggiore incidenza di EP fatale erano la permanenza prolungata in ospedale, l'età >74 anni, la pneumopatia cronica, il sanguinamento maggiore recente, i valori elevati di creatinina, il cancro e l'immobilità ≥ 4 giorni, mentre l'unico fattore associato a un'incidenza più bassa di EP fatale era la TVP idiopatica. I fattori associati a una maggior incidenza di sanguinamento fatale erano il peso corporeo <70 kg, l'età >74 anni, il sanguinamento maggiore recente, i valori elevati di creatinina, la TVP prossimale, la TVP bilaterale, il cancro e l'immobilità ≥ 4 giorni, mentre i fattori associati a un'incidenza minore di sanguinamento fatale erano l'età <62 anni, la chirurgia recente, il TEV idiopatico e il TEV pregresso.

Nell'analisi multivariata l'unico fattore che era associato in modo indipendente al sanguinamento fatale era l'età ≥ 62 anni.

Considerazioni conclusive

I nostri risultati confermano la bassa incidenza di EP fatale e di sanguinamento fatale durante i primi 3 mesi di terapia anticoagulante in pazienti con TVP degli arti inferiori (un evento ogni 130 pazienti). L'incidenza di sanguinamento fatale aumenta con l'età. I numeri assoluti rimangono bassi, ma sono più alti di quelli dell'EP fatale. Si potrebbe pensare che negli anziani con TVP possano essere necessarie una più attenta valutazione del rischio di sanguinamento e una più bassa intensità di anticoagulazione nella fase iniziale del trattamento. Non ci sono dati in letteratura.

Un altro lavoro del gruppo RIETE ha identificato 6 variabili all'ingresso (età >75 anni, cancro, sanguinamento maggiore recente, elevati valori di creatinina, anemia e presentazione iniziale come EP) associate con un incremento del rischio di sanguinamento maggiore durante i primi 3 mesi.⁹ Nella nostra analisi abbiamo considerato solo pazienti con TVP senza EP sintomatica. La TVP distale è risultata un predittore indipendente di buona prognosi, in accordo con un altro studio RIETE.¹⁰ Dal confronto tra dose iniziale di EBPM usata per la TVP distale e quella usata per la TVP prossimale è emersa una differenza troppo piccola per spiegare l'incidenza più bassa di sanguinamento fatale nei pazienti con TVP distale.

L'incidenza di EP fatale dello 0,23% durante i primi 3 mesi di trattamento è solo un po' più alta di quella riportata in diversi trial clinici randomizzati, ma l'incidenza di sanguinamento fatale dello 0,53% è oltre 3 volte più alta.^{1,11-13} Del resto, nel registro RIETE i dati sono quelli del mondo reale, essendo arruolati pazienti consecutivi non selezionati.

I limiti di questo studio sono i seguenti: la terapia anticoagulante varia a seconda del centro o del medico; mancano i dati per valutare l'influenza del controllo dell'INR e del tipo di dicumarolico usato sul sanguinamento fatale; la scelta dei tre gruppi di età è arbitraria; è stato valutato solo il periodo iniziale di trattamento di 3 mesi.

La forza principale dello studio è la scelta di outcome clinicamente rilevanti come l'EP fatale e il sanguinamento fatale, che sono pienamente comparabili a differenza di altri outco-

me come la recidiva di TEV sintomatico e il sanguinamento non fatale, che possono avere rilevanza clinica diversa (per es. recidiva di TVP distale sintomatica ed emorragia cerebrale non fatale).

In conclusione, l'età è associata in maniera significativa con il rischio di morte in pazienti con TVP e il rischio di sanguinamento fatale supera quello di EP fatale in pazienti con 62 anni e più. L'ipotesi di un'eventuale modificazione dell'intensità di anticoagulazione nei pazienti anziani potrebbe essere testata in trial clinici prospettici.

Bibliografia

1. Kearon C, Akl EA, Comerota J, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
2. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, *et al.* Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:606-11.
3. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA *et al.* Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
4. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR *et al.* Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
5. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Deep-vein thrombosis in the elderly. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14:393-8.
6. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Emery C, Pacifico L, Reed G, *et al.* Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective. *Thromb Haemost* 2008;100:780-8.
7. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711-6.
8. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, Monreal M. RIETE Registry. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:435-9.
9. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M. RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
10. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, Monreal M. Riete Investigators. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010;8:1216-22.
11. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:893-900.
12. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P *et al.* Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006;296: 935-42.
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361: 2342-52.

TEA versus Stent nella stenosi carotidea asintomatica. “Work in progress”

G. LA BARBERA¹, M. VALLONE², G. FERRO¹, F. VALENTINO¹, F. CARINI¹, L. CASSARO¹,
G. FILIPPONE¹, F. TALARICO¹

Introduzione

Negli ultimi anni si è assistito alla sempre più diffusa rivascularizzazione endovascolare con stent (CAS) delle stenosi carotidee.

I risultati del CAS, con protezione neurologica, in pazienti ad elevato rischio chirurgico, sono apparsi sovrapponibili alla TEA^{1,9}. Di contro diversi trials, su pazienti sintomatici, hanno mostrato l'incidenza di maggiore rischio periprocedurale nel CAS^{7,8}.

Diverse società scientifiche nella recente elaborazione delle linee guida nel trattamento delle stenosi carotidee non evidenziano univocità riguardo le indicazioni alla TEA o CAS nei pazienti sintomatici e asintomatici²⁻⁶.

Vi è in atto un acceso confronto sul trattamento sul trattamento endovascolare o chirurgico tenuto conto che solo i 2/3 delle stenosi carotidee sono asintomatiche e che la indicazione alla rivascularizzazione delle carotidi asintomatiche è funzione di variabili quali il sesso e la speranza di vita. Ad oggi la rivascularizzazione carotidea tramite PTA + stent è indicata in casi selezionati e presso centri ad alto volume di procedure. Gli Autori riportano i loro risultati immediati e a distanza nella rivascularizzazione carotidea asintomatica chirurgica ed endovascolare.

Materiali e metodi

Da gennaio 2006 a Dicembre 2011, sono state eseguite 356 rivascularizzazioni carotidee. Abbiamo comparato il gruppo di 131 carotidi asintomatiche (89 uomini - 42 donne) con il gruppo di 225 carotidi sintomatiche (156 uomini- 69 donne) in relazione all'incidenza di variabili preoperatorie, mortalità a 30 gg e IMA a 30 gg. Successivamente abbiamo esaminato le 131 carotidi asintomatiche, e abbiamo confrontato il Gruppo 1 (PTA + Stent): 37 ICA, con il Gruppo 2 (TEA): 94 ICA, valutando come “end point” postoperatorio a 30 gg il tasso di Libertà Neurologica in funzione delle variabili preoperatorie. Nel FU a 6 anni e medio di 40 mesi abbiamo valutato il tasso di sopravvivenza, di restenosi e di libertà da stroke.

Risultati

Due pazienti / 225 sintomatici hanno presentato IMA a 30 gg (0,8%) e di questi 1 paziente è deceduto (0,4%), mentre

¹U.O.C. di Chirurgia Vascolare,
Ospedale Civico Benfratelli, Palermo
²Sezione di Radiologia Interventistica,
Ospedale Civico Benfratelli, Palermo

Tabella I.

	ICA Asintomatiche	ICA Sintomatiche	P
Età = > 75 aa	44/131 (34%)	8/225 (37%)	.5
Malattie Associate	51/131 (39%)	104/225 (46%)	.1
Ct Encefalo +	26/131 (20%)	95/225 (42)	.05
Uomini	89/131 (68%)	156/225 (69%)	.7
BAC	12/131 (9%)	9/225 (4%)	.05
IMA	26/131 (20%)	47/225 (21%)	.8
Lesione ICA Ctrl	36/131 (27%)	69/225 (31%)	.5
Stenosi ICA Ctrl	21/131 (16%)	58/225 (26%)	.03
Occlusione ICA Ctrl	15/131 (11%)	12/225 (5%)	.04
Placca Calcifica	81/131 (62%)	138/225 (61%)	.9
'06-'08	41/131 (31%)	102/225 (45%)	.009
'09-'11	90/131 (69%)	123/225 (55%)	

non si è registrato nessun exitus o IMA nei 131 paz asintomatici.

Nel Gruppo 1 l'età media era significativamente maggiore (75 vs 68,8 aa; p<0,0005).

La Tabella I confronta l'incidenza delle variabili cliniche preoperatorie sul totale di 356 ICA distinguendo le asintomatiche e le sintomatiche.

La Tabella II confronta il Gruppo 1 con il Gruppo 2 riportando il tasso di libertà neurologica postoperatoria in funzione delle variabili cliniche esaminate.

Nel FU medio a 40 mesi abbiamo riportato un tasso attuariale di sopravvivenza, di restenosi, e di libertà da stroke, rispettivamente del 97% nel gruppo 1, e del 96% nel gruppo 2.

Considerazioni conclusive

Ad oggi diversi trials clinici e linee guida non riportano un atteggiamento univoco nell'indicazione alla rivascularizzazione delle stenosi carotidee asintomatiche²⁻⁶.

Tabella II.

Libertà Neurologica Postoperatoria				
	Gruppo 1 CAS	p	Gruppo 2 TEA	p
Età = > 75 aa	18/20 (90%)	.1	24/24 (100%)	.3
Età < 75 aa	17/17 (100%)		67/70 (96%)	
Malattie Associate	15/15 (100%)	.2	35/36 (97%)	.8
NO	20/22 (91%)		56/68 (97%)	
Ct Encefalo +	10/10 (100%)	.3	60/62 (97%)	.9
Ct Encefalo -	25/27 (93%)		31/32 (97%)	
Uomini	26/27 (96%)	.4	60/62 (97%)	.9
Donne	9/10 (90%)		31/32 (97%)	
PTCA / BAC	4/6 (90%)	.001	17/18 (95%)	.5
NO	31/31 (100%)		74/76 (98%)	
Les ICA Ctrl	9/10 (90%)	.4	26/26 (100%)	.2
NO	26/27 (97%)		65/68 (96%)	
Stenosi ICA Ctrl	5/5 (100%)	.5	16/16 (100%)	.4
NO	30/32 (94%)		75/78 (97%)	
Occlus ICA CTRL	4/5 (80%)	.1	10/10 (100%)	.5
NO	31/32 (97%)		81/84 (97%)	
Placca Calcifica	28/30 (93%)	.4	50/51 (98%)	.4
NO	7/7 (100%)		41/43 (95%)	
2006-2008	7/8 (87%)	.3	32/33 (97%)	.9
2009-2011	28/29 (97%)		59/61 (97%)	

Nella nostra esperienza, considerando il totale di 356 rivascolarizzazioni carotidee, 2 pazienti su 225 sintomatici hanno presentato un IMA postoperatorio e di questi 1 paziente è deceduto, per cui confrontando con i 131 pazienti asintomatici abbiamo riportato un tasso di morbilità cardiologica e di mortalità postoperatoria, rispettivamente, dello 0,8% e 0,4% contro 0% e 0%, con un tasso di mortalità globale su 356 pazienti dello 0,3%. Questi migliori risultati nei paz asintomatici sono in linea con quelli riportati nello studio CREST dove distinguendo 1181 pazienti asintomatici e 1321 sintomatici, il tasso cumulato postoperatorio di stroke + IMA + Exitus è stato rispettivamente 3,5% vs 6% (9), anche se si deve osservare che lo studio non presenta una sufficiente potenza per comparare il sottogruppo di 1181 pazienti asintomatici¹⁰.

Esaminando l'incidenza delle variabili cliniche preoperatorie (vedi Tab. 1) si rileva come le carotidi asintomatiche abbiano una significativa minore percentuale di TC encefalo positive (20% vs 42%) a testimonianza di un ridotto rischio emboligeno, di stenosi carotidee controlaterali (16% vs 26%) a favore di una migliore perfusione cerebrale, e siano meno frequenti nel primo periodo del nostro studio 2006-2008 (31% vs 45%) espressione dell'evoluzione della "learning curve"¹⁰⁻¹². Allo stesso modo le carotidi asintomatiche hanno una maggiore percentuale di pregressi BAC (9% vs 4%), a indicare la correlazione tra rischio cardiaco e stenosi carotidea e maggiore percentuale di occlusioni di ICA controlaterali (11% vs 5%), che probabilmente riduce il potenziale emboligeno della stenosi controlaterale.

La tabella II raccoglie i risultati postoperatori in termini di libertà neurologica nelle paz asintomatici. Nei pazienti sottoposti a precedente PTCA/BAC essi sono significativamente peggiori nel gruppo CAS (90% vs 100%, p < 0,001) rispetto al gruppo TEA (95% vs 98%, p ns), probabilmente perché la presenza di coronaropatia determinando una peggiore

cinesi cardiaca condiziona, per fattori emodinamici negativi, il decorso neurologico postoperatorio nel CAS. Al contrario lo studio CREST riporta un maggiore rischio di IMA postoperatorio (2,3% vs 1.1%, p < 0,03) nel gruppo TEA testimoniando comunque l'importanza della compromissione dell'albero coronarico soprattutto come indicatore de rischio di mortalità cardiaca nel follow up¹⁰.

Si osserva altresì come risultati migliori, anche se non statisticamente significativi, sono presenti nei pazienti con età = < a 75 aa (100% vs 90%) spiegabili con la minore compromissione aterosclerotica del distretto cerebroafferente, nei pazienti con pervietà dell'ICA controlaterale (97% vs 80%) grazie al compenso emodinamico assicurato da quest'ultima, e nei paz ove è stata acquisita un' adeguata "skilness" cioè nel secondo periodo della nostra esperienza 2009-2011¹⁰⁻¹². Nel FU medio a 40 mm abbiamo riportato un tasso attuariale di sopravvivenza, di restenosi, e di libertà da stroke, rispettivamente del 97% nel gruppo 1, e del 96% nel gruppo 2.

In conclusione, i risultati della nostra esperienza, ancorché su un numero limitato di pazienti, sono incoraggianti, ma come evidenziato dagli orientamenti non univoci delle diverse Linee Guida, ad oggi non esistono dati esaustivi riguardo l'indicazione alla rivascolarizzazione delle stenosi carotidee asintomatiche anche alla luce di una più efficace terapia medica. Siamo in attesa dei risultati dello studio ancora in corso ACT I che è stato pensato esclusivamente per le stenosi carotidee asintomatiche¹⁴. Sino ad allora il trattamento delle stenosi carotidee asintomatiche deve essere eseguito in centri ad alto volume con basso tasso di morbi/mortalità postoperatoria.

Bibliografia

1. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE *et al.* Protecetd carotid-artery stentung versus endarterectomy in High risk patients. N Engl J med 2004;351:1493-501.
2. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL *et al.* 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. Circulation 2011;124:e54-130.
3. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK *et al.* Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. J Vasc Surg 2011;54:e1-e31.
4. Authors/Task Force Members, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, Collet JP, *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2851-906.
5. Carotid stenting guidelines committee: an intercollegiate committee of the RACP (ANZAN, CSANZ), RACS (ANZSVS) and RANZCR. Guidelines for patient selection and performance of carotid artery stenting. Int Med J 2011;41:344-7.

6. UK National Institute for Health and Clinical excellence carotid artery stent placement for asymptomatic carotid artery stenosis. 2011. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13026/54241/54241.pdf>. Accessed October 17, 2011.
7. International Carotid Stent Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study: an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-97.
8. Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Short term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patients. www.thelancet.com Published on line September 10, 2010 DOI:10.1016/S0140-6736(10)61009-4
9. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W *et al.* Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
10. Chaturvedi S, Wechsler R. Carotid revascularization strategies: the need for more data. *Stroke* 2012;43:929-930
11. George JC, White CJ. Carotid artery stenting. Lessons from CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial). *JACC: Cardiovascular Intervention* 2010;9:988-990
12. Mas JL, Chatellier G, Beyssens B *et al.* Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J med* 2006;355:1660-71.
13. The SPACE Collaborative Group. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368:1239-47.
14. Blackshear JL, Cutlip DE, Roubin GS *et al.* Myocardial infarction after carotid stenting and endarterectomy: results from the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Circulation* 2011;123:2571-8.

Efficacy of Rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism after Knee Arthroscopy: a randomized double-blind trial (ERIKA Study)

G. CAMPORESE¹, E. BERNARDI², F. NOVENTA³ on behalf of the ERIKA Study Group

Background

Knee arthroscopy (KA) carries a definite risk for venous thromboembolism (VTE) without thromboprophylaxis. Thromboprophylaxis is not routinely recommended by the last ACCP guidelines, other than for patients with a higher than normal risk profile. The efficacy of the new oral Factor Xa inhibitor rivaroxaban for VTE prevention in major orthopaedic surgery is well proven. No report about its effect in preventing VTE in this setting.

Aim of the study

Assess the efficacy and safety of Rivaroxaban for VTE prevention after KA as compared to placebo.

Design of the study

Multicentre, randomized, double blind, double dummy superiority trial comparing Rivaroxaban (10 mg od) or placebo for 7 days. Patients undergoing KA and able to sign full informed consent are included. Visit and bilateral whole-leg colour-coded Doppler ultrasonography (CCDU) scheduled for all patients at day 7(+1), and if the patients develop symptoms/signs suggestive of VTE earlier or during follow-up period. Final visit planned 3-month after the randomization.

Study Outcomes

Combined incidence of asymptomatic proximal deep-vein thrombosis, symptomatic VTE and all-cause mortality (primary efficacy outcome), and incidence of major bleedings (primary safety outcome).

Sample size determination

Assuming that the proportions of patients experiencing a VTE event are 8.0% and 1.2% in the groups receiving placebo or rivaroxaban for 7 days, respectively, a two group continuity corrected chi-square test with a 0.050 two-sided significance level will have 90% power to detect the difference between the two groups when the sample size in each group is 226. Considering a 10% drop-out rate, the total of patients to be randomized is about 500. Interim analysis is planned after 200 patients to get an accurate estimate of VTE prevalence in the study sample.

Based on this analysis, a recalculation of the needed number of subjects will be eventually performed.

At this very moment 72 patients have been included and randomized in the study. The end of recruitment is planned for December 31th, 2012. Preliminary data will be presented during the congress session.

References

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2008;133:381S-453S.
2. Hoppener MR, Ettema HB, Henny CP, Verheyen C, Buller H. Low incidence of deep vein thrombosis after knee arthroscopy without thromboprophylaxis A prospective cohort study of 335 patients. *Acta Orthop Scand* 2006;77:767-71.
3. Demers C *et al.* Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998;158:47-50.
4. Dahl OE *et al.* Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint operated patients. *Acta Orthop Scand* 2000;71:47-50.
5. Durica S, *et al.* Incidence of deep vein thrombosis after arthroscopic knee surgery [abstract]. *Thromb Haemost* 1997;77(suppl):183.
6. Williams JS *et al.* Incidence of deep vein thrombosis after arthroscopic knee surgery: a prospective study. *Arthroscopy*, 1995; 11:701-5.
7. Cullison TR, *et al.* The incidence of deep venous thrombosis in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 1996;12:657-9.
8. Jareguito JW *et al.* The incidence of deep venous thrombosis after arthroscopic knee surgery. *Am J Sports Med* 1999;27:707-10.
9. Delis KT *et al.* Incidence, natural history and risk factors of deep vein thrombosis in elective knee arthroscopy. *Thromb Haemost* 2001;86:817-21.

10. Wirth T *et al.* Prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy with low molecular weight heparin (Reviparin): results of a randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2001;17:393-9.
11. Schipinger G *et al.* Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery. Incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand* 1998;69:663-4.
12. Michot M *et al.* Prevention of deep-vein thrombosis in ambulatory arthroscopic knee surgery: a randomized trial of prophylaxis with low-molecular weight heparin. *Arthroscopy* 2002;18: 257-63.
13. Camporese G *et al.* Low-molecular-weight heparin versus graduated compression stockings for prevention of venous thromboembolism after knee arthroscopy. A randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008;149:73-82.
14. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ *et al.* for the RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008;358: 2765-75.
15. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE *et al* for the RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*, 2008;372:31-9.
16. Lassen MR, Ageno W, Borris LC *et al* for the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*, 2008;358:2776-85.
17. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson B *et al* for the RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *Lancet*, 2009; published online May 5. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60832-1.
18. Ilahi OA, Reddy J, Ahmad I. Deep venous thrombosis after knee arthroscopy: a meta-analysis. *Arthroscopy*. 2005;21:727-30.
19. Ramos J, Perrotta C, Badariotti G, Berenstein G. Interventions for preventing venous thromboembolism in adults undergoing knee arthroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD005259.

Renal Vascular Resistance Index and Urinary Albumin Excretion correlation to End-Organ Damage in Peripheral Arterial Disease

S. MASTROIANNO, G. DI STOLFO, M. A. PACILLI, M. IMPAGLIATELLI, A. RUSSO, R. FANELLI

Introduzione

La malattia renale cronica è caratterizzata da una perdita della funzione renale fino allo stadio terminale e da una progressione di malattia estremamente variabile. La perdita della funzionalità renale, il più delle volte riflette un aspecifico processo di cicatrizzazione con fibrosi interstiziale, perdita dei capillari e glomeruli e conseguente riduzione della numerosità e dell'estensione dell'area ricoperta dei vasi intraparenchimali. La stima dell'indice di resistenza (IR) riveste un ruolo importante in quanto è un marker di danno a valle del sito in cui viene stimato. Inoltre, può essere utile non solo nello stimare il danno ma anche la successiva perdita di funzionalità renale^{1,2}. È stato ampiamente studiato nei soggetti ipertesi, dove correla con la gravità del danno d'organo, e nei soggetti diabetici, dove correla con la disfunzione cardiaca e renale^{4,5}. Ohta e collaboratori hanno dimostrato che nella popolazione generale l'IR aumenta con l'aumentare della malattia aterosclerotica sistemica (stimata mediante la stiffness arteriosa) e che l'aumento differisce a seconda della malattia renale sottostante ed in misura maggiore nella nefropatia diabetica⁶. Altro marcatore di danno renale è rappresentato dall'aumento di escrezione urinaria di albumina, valutabile come rapporto albumina/creatinina urinarie (ACR, mg/g). L'aumento di escrezione urinaria di albumina è un forte predittore di sviluppo di nefropatia in soggetti diabetici⁷. È associata ad un aumentato rischio di mortalità e morbilità sia in diabetici che in ipertesi⁸. Scopo di questo studio è di valutare se esiste anche in presenza di aterosclerosi periferica avanzata una correlazione tra l'IR e/o l'ACR ed il danno d'organo.

Materiali e metodi

Soggetti

Sono stati studiati 116 pazienti consecutivi, afferiti presso l'Ambulatorio dell'Aterosclerosi dell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (FG) dall'ottobre 2009 all'ottobre 2010. I criteri d'inclusione erano rappresentati dalla presenza di aterosclerosi avanzata, definita come stenosi carotidea superiore al 40% e/o arteriopatia degli arti inferiori al II stadio A e B di Leriche-Fontaine. Sono stati esclusi tutti i soggetti con valvulopatie, distiroidismo, glome-

U.O.C. di Cardiologia, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

rulonefriti, stenosi renali, anomalità della struttura renale ed ischemia critica degli arti (III e IV stadio di Leriche-Fontaine). In ogni soggetto arruolato sono stati valutati gli aspetti clinici (diabete, ipertensione e dislipidemia secondo i criteri della World Health Organization e ATPIII), la terapia in corso, i valori della pressione arteriosa sistolica e diastolica, gli aspetti antropometrici (BMI, circonferenza vita), biochimici (HOMA_{air}, microalbuminuria, GFR, assetto glucidico e lipidico), lo stato di fumatore ed ulteriori manifestazioni della malattia aterosclerotica (cardiopatia ischemica ed ischemia cerebrale). La diagnostica vascolare non invasiva multi-distrettuale è stata eseguita mediante elettrocardiogramma, ecocolor Doppler, ecocardiogramma e treadmill test.

Metodi

Lo studio ecocolor Doppler delle arterie renali è stato eseguito utilizzando l'ecografo MyLab50 dell'Esaoe con sonda convex da 3,5 MHz. Abbiamo esplorato gli assi arteriosi sia a livello ostiale (emergenza dell'arteria renale dall'aorta) che ilare (imbocco dell'arteria renale a livello del seno renale). L'IR è stato ottenuto misurando a livello ilare il picco di velocità sistolica (PSV) e telediastolico (EDV) ed utilizzando la formula $IR = (PSV - EDV) / PSV$. L'IR è stato stimato due volte per ogni lato e successivamente è stata eseguita la media dei valori ottenuti.

L'escrezione urinaria di albumina è stata misurata mediante ACR (rapporto albumina/creatinina) su campione estemporaneo di urine del mattino ed espressa come milligrammi di albumina per grammo di creatinina.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando SPSS 13.0. Tutti i valori nel testo e nella tabella sono espressi come Media \pm DS. Le variabili continue dei pazienti con IR ed ACR al di sotto della mediana e quelli al di sopra sono state

Tabella I. – Caratteristiche cliniche della popolazione e dei due gruppi Low IR e High IR.

	Totale (n= 116)	Low RI	High RI	P value
Età (anni)	71 ± 8,4	70 ± 8	73 ± 8	0,049
Sesso (M/F)	95/23	49/9	44/14	ns
Body mass index (kg/m2)	28 ± 3,7	28 ± 3	29 ± 4	0,039
Stato di fumatore, n (%)	26 (22)	14 (24)	12 (21)	ns
sBP (mmHg)	132 ± 22	129 ± 18	135 ± 25	ns
dBp (mmHg)	78 ± 10	77 ± 10	79 ± 10	ns
Pressione differenziale (mmHg)	53 ± 17	51 ± 14	56 ± 19	ns
Glicemia (mg/dl)	118 ± 38	117 ± 37	120 ± 39	ns
HOMA _{ir}	5,35 ± 9,15	6,48 ± 12,03	4,25 ± 4,79	ns
Trigliceridi (mg/dl)	117 ± 57	114 ± 48	119 ± 66	ns
Colesterolo totale (mg/dl)	168 ± 43	169 ± 42	168 ± 44	ns
HDL-Colesterolo (mg/dl)	47 ± 12	47 ± 12	47 ± 13	ns
LDL-Colesterolo (mg/dl)	98 ± 38	99 ± 40	97 ± 36	ns
Hb (g/dl)	14 ± 1	14 ± 1	14,1 ± 1	ns
Creatinina siero (mg/dl)	1,07 ± 0,76	0,99 ± 0,33	1,16 ± 1,02	ns
eGFR (mL/min/1.73 m2)	81 ± 26	84 ± 27	78 ± 25	ns
IR	0,68 ± 0,72	0,62 ± 0,05	0,74 ± 0,03	<0,001
ACR (mg/g)	18,1 ± 56,9	16,1 ± 37,2	19,9 ± 70,7	ns
Ventricular mass index (gr/m2)	203 ± 60	190 ± 45	216 ± 70	0,044
Comorbidità				
Ipertensione, n (%)	105 (91)	52 (90)	53 (91)	ns
Dislipidemia, n (%)	111 (96)	57 (98)	54 (95)	ns
Diabete tipo 2, n (%)	56 (48)	26 (45)	30 (52)	ns
Cardiopatia ischemica, n (%)	39 (34)	20 (35)	19 (33)	ns
Vasculopatia cerebrale, n (%)	14 (12)	5 (9)	9 (16)	ns
AOCF Leriche/Fontaine, n (%) I IIA IIB	66 (57)35 (30)15 (13)	35(60)5 (26)8 (14)	31 (53)20 (35)7 (12)	ns
Trattamento farmacologico				
Sartanico, n (%)	48 (41)	24 (41)	24 (41)	ns
ACE inibitore, n (%)	53 (46)	24 (41)	29 (50)	ns
Calcio antagonista, n (%)	39 (34)	15 (26)	24 (41)	ns
Beta bloccante, n (%)	28 (24)	14 (24)	14 (24)	ns
Diuretico, n (%)	53 (46)	27 (47)	26 (45)	ns
Antiaggregante, n (%)	102 (88)	53 (91)	49 (85)	ns
Statina, n (%)	93 (80)	50 (86)	43 (74)	ns
Terapia ipoglicemizzante, n (%)	38 (33)	19 (33)	19 (33)	ns

sBP: pressione artriosa sistolica; dBp: pressione arteriosa diastolica; HOMA_{ir}. Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance, GFR = filtrato renale.

confrontate mediante T di Student; le variabili discrete mediante test del χ^2 o test di Fisher. I test sono entrambi a due code e sono stati considerati statisticamente significativi con $p < 0.05$ a confronto. La trasformazione logaritmica è stata eseguita per normalizzare la distribuzione di HOMA_{ir}, trigliceridi ed ACR.

Risultati

Sono stati reclutati 116 soggetti di età media di 71 ± 8 (93 maschi e 23 femmine) con aterosclerosi avanzata. L'IR medio stimato è di 0,68 ± 0,72. I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi (Low IR e High IR) al di sotto ed al di sopra della mediana dell'IR (0,69). La tabella I riassume le caratteristiche della popolazione studiata e dei due gruppi. Confrontando i due gruppi, i soggetti con IR più alto hanno una massa ventricolare aumenta, e tale dato resta statisticamente significativo anche quando aggiustato per altri fattori confondenti (P= 0,04; 0,01*; 0,03**; 0,05*** ; *P aggiustata per età e sesso; **P aggiustata per età, sesso e pressione arteriosa sistolica; ***P aggiustata per età, sesso, pressione arteriosa sistolica e BMI) Figura 1.

Suddividendo la popolazione per valore mediano di ACR e confrontando i due gruppi così ottenuti, si evidenzia una differenza statisticamente significativa della massa ventricolare ($p < 0,05$).

Ad un'ulteriore analisi che prende in considerazione l'AOCF di Leriche-Fontaine (I stadio, II stadio A e II stadio B), l'IR non è diverso nei tre gruppi di AOCF, mentre l'ACR aumenta in maniera statisticamente significativa con il peggiorare dell'AOCF ($p=0,02$). Ed inoltre l'aumento dell'ACR nei gruppi di AOCF è molto più evidente nei soggetti affetti ad diabete mellito di tipo 2.

Conclusioni

Nella popolazione in studio, affetta da aterosclerosi pluridirettoriale avanzata, si apprezza come sia l'IR che l'ACR, correlano con un aumentato danno d'organo, rappresentato dall'ipertrofia ventricolare sn.

I limiti dello studio sono rappresentati dalla numerosità del campione e dalla mancanza di un follow up, essendo uno studio trasversale; in futuro, l'obiettivo del nostro gruppo, è di esaminare una più ampia popolazione, sottoponendola ad

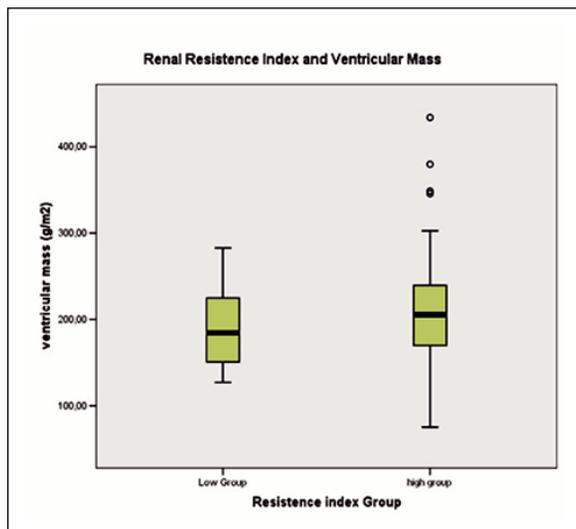


Figura 1. – Correlazione tra IR e massa ventricolare.

un adeguato follow up, secondo i criteri di uno studio longitudinale. In conclusione, nei pazienti affetti da aterosclerosi avanzata, un aumento dell'IR ed ACR correlano con un aumento della massa ventricolare, suggerendo che l'IR e l'ACR possano essere predittori di danno d'organo cardiaco.

Bibliografia

- Jörg Radermacher, Sebastian Ellis, Hermann Haller. Renal Resistance Index and Progression of Renal Disease. *Hypertension*. 2002; 39:699-703.
- Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, Kurtz AB, Foy PM, McGlynn E, Canino C, Baltarowich OH, Pennell RG, Goldberg BB. Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of the resistive index. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148:759-62.
- Nosadini R, Velussi M, Brocco E, Abaterusso C, Carraro A, Piarulli F, Morgia G, Satta A, Faedda R, Abhyankar A, Luthman H, Tonolo G. Increased renal arterial resistance predicts the course of renal function in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Diabetes*. 2006;55:234-9.
- Richard J MacIsaac, Merlin C Thomas, Sianna Panagiotopoulos, Trudy J Smith, Huming Hao, D Geoffrey Matthews, George Jerums, Louise M Burrell, Piyush M Srivastava. Association between intrarenal arterial resistance and diastolic dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2008, 7:15
- Ohta Y, Hypertens J. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography. 2005.
- Viberti GC, Walker JD, Pinto J, Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P; eds. Diabetic nephropathy. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd, 1992; pp 1267-328.
- Ronald MAHenry, Piet J Kostense, Gri_t Bos, Jacqueline M. Dekker, Giel Nijpels, Robert J. Heine, Lex M. Bouter, Coen D.A. Stehouwer. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *International Kidney*, 2002;62:1402-7.

La classificazione di hach e la chirurgia delle varici degli arti inferiori

A. SELLITTI¹, A. DI FILIPPO², M. PAGANO¹, R. GIORDANO¹, M. APPERTI³

Introduzione

Nella chirurgia delle varici degli arti inferiori la conoscenza anatomica ed ecografica della giunzione safeno-femorale e delle sue tributarie, della giunzione safeno-poplitea, dei sistemi safenici e delle perforanti sono indispensabili per effettuare un buon trattamento, evitare accidenti operatori e prevenire le recidive varicose. Riteniamo che W. Hach sia stato un precursore della chirurgia ablativa emodinamica, ovvero la eliminazione dei punti di fuga e l'asportazione dei segmenti venosi "malati". Già dagli inizi degli anni '70 con l'ausilio della flebografia, W. Hach aveva intuito che non era necessario procedere allo stripping lungo di principio sia della grande che della piccola safena, ma limitarsi all'exeresi segmentaria, alla crossectomia, alla legatura-interruzione di perforanti, alla varicectomia.

W. Hach con i suoi studi clinici e flebografici aveva messo a punto una classificazione anatomica e funzionale della malattia varicosa (H1, H2, H3, H4), indicando anche una strategia chirurgica che oggi trova pienamente conferma nello studio con l'ecocolordoppler.

Riteniamo che la chirurgia ablativa alla luce delle consolidate acquisizioni di emodinamica ed effettuata con accuratezza e precisione resta, a nostro avviso, il pilastro della chirurgia delle varici. L'obiettivo è quello di ottenere un risultato funzionale ed estetico soddisfacente, duraturo nel tempo.

Prevede:

- Tempo di crosse (crossectomia selettiva sec. Genovese);
- Stripping lungo della safena interna, dalla giunzione safeno-femorale al malleolo mediale (nel 9% dei casi), stadio Hach 4;
- Stripping corto della safena interna, dalla giunzione safeno-femorale fino al terzo superiore di gamba (31% dei casi), stadio Hach 3;
- Stripping ultra-corto della safena interna, dalla giunzione safeno-femorale fino al terzo medio inferiore di coscia (41% dei casi), stadio Hach 2;
- Stripping della safena esterna, dalla giunzione safeno-poplitea al malleolo laterale (meno dell'1%) o, più frequentemente, a metà polpaccio (stripping corto);
- Stripping dei sistemi safenici accessori (19% dei casi), stadio Hach 1;

¹ASL Salerno, Ospedale Nocera Inferiore, Pagani, U.O.C. Chirurgia Generale ed Oncologica, Servizio di Angiologia e Flebologia Chirurgica
²Servizio di Ecocolordoppler Vascolare
³Centro Interuniversitario di Ricerca e Formazione in Flebologia

- Varicectomia;
- Revisione della giunzione S-F e/o S-P in caso di recidiva;
- Legatura-interruzione di perforanti incontinenti, isolate o a completamento di trattamento ablativo dei tronchi safenici.

Materiali e metodi

Le moderne acquisizioni di emodinamica nello studio del sistema venoso superficiale degli arti inferiori consentono di effettuare un corretto mappaggio morfo-funzionale preoperatorio finalizzato ad un approccio chirurgico che evita o riduce gli errori tecnici. L'ecocolordoppler, utilizzato secondo il metodo di studio di C. Franceschi (suddivisione del sistema venoso in compartimenti N1, N2, N3, N4T, N4L e Shunt), consente di valutare:

- Variabilità anatomica del sistema;
- Valutazione degli apparati valvolari;
- Accurato studio dei punti di fuga e di rientro;
- Interpretazione della direzione dei flussi;
- Giusta esecuzione ed interpretazione delle manovre statiche e dinamiche.

Questi parametri sono indispensabili per classificare lo stadio della malattia varicosa e per effettuare una corretta procedura chirurgica. Tuttavia, nella pratica quotidiana abbiamo notato una similitudine tra i modelli di malattia varicosa studiati con ecocolordoppler e la classificazione anatomo-flebografica di Hach.

Possiamo anche asserire che gli ultrasuoni hanno rivalutato la varicectomia, considerata in passato un trattamento estetico ("eliminazione del visibile"). Essa è indicata:

- A completamento di stripping ultra-corto, corto o lungo e nella recidiva;

- Asse safenico non dilatato, con valvola preterminale incontinente e valvola terminale continente;
- Reflusso N2 > N3 alto (con incontinenza breve safeno-femorale) e con safena sottostante continente;
- Reflusso N1 > N3;
- Reflusso di N3 a partenza dal golfo safenico con tronco safenico continente;
- Presenza di perforanti di rientro sulla safena (in genere sotto il ginocchio) capace di svuotare la quota refluenta una volta eliminate le varici di N3;
- Pazienti molto giovani o anziani dove una chirurgia di minima può essere giustificata (difficile stabilire l'evoluzione nel primo caso, risultati funzionalmente adeguati nel secondo caso);
- Varici di piccolo calibro in pazienti che rifiutano la scleroterapia;
- Altre situazioni: malattia ischemica cardiaca o periferica, artropatia, epatopatia, cause psicologiche, ecc.

Risultati

Nel periodo dicembre 1997 – aprile 2012 abbiamo trattato 1631 arti inferiori, in 971 casi (59,53%) abbiamo effettuato varicectomie senza interventi sul sistema safenico interno o esterno, in 660 casi (40,47%) siamo intervenuti sul sistema safenico interno o esterno con varicectomie associate. Tali interventi sono stati eseguiti in regime di Day-Hospital, in anestesia locale o spinale.

- Tutti i pazienti trattati chirurgicamente, secondo tali protocolli, hanno riferito, nel tempo, un miglioramento estetico e funzionale più che soddisfacente;
- Non abbiamo mai rilevato nei controlli ecodoppler, che sistematicamente effettuiamo a un mese, tre mesi, sei mesi, un anno dall'atto operatorio, recidive di crosse, laddove è stato necessario intervenire anche sul sistema delle safene;
- Le varici residue ed evolutive post-operatorie hanno sempre trovato giovamento con il trattamento scleroterapico.

Considerazioni

- La varicectomia può essere ritenuta intervento di scelta e non "palliativo" in circa il 60% dei pazienti varicosi;
- L'atto operatorio (varicectomia isolata e/o a completamento di interventi sul sistema delle safene interne o esterne) viene eseguito in regime di Day-Surgery, generalmente in anestesia locale o spinale, effettuando mini incisioni cutanee che praticamente non alterano il profilo estetico;
- Le collaterali varicose quando non sono molto tortuose anziché "mullerizzate" possono essere incannulate ed eliminate con ministripping;
- In caso di stripping corto o ultra-corto safenico, previo corretto marcaggio preoperatorio, si può orientare la sonda per un "incannulamento in blocco" safenico + collaterale (N2+N3);
- Dopo l'intervento viene effettuato un bendaggio elasto-compressivo sostituito il giorno successivo da una calza elastica post-operatoria;
- I pazienti possono essere dimessi dopo poche ore dall'intervento o al massimo il giorno dopo perfettamente deambulanti riprendendo, in casi di necessità, anche l'attività lavorativa.

Conclusioni

Il trattamento ablativo nella chirurgia delle varici trova il razionale nella genialità di W. Hach, precursore di un atto operatorio conservativo finalizzato all'exeresi del patrimonio venoso patologico dopo valutazione clinica-flebografica e, successivamente, negli studi emodinamici di C. Franceschi. Il trattamento ablativo rappresenta il gold standard nella chirurgia delle varici solo se viene preceduto da un accurato studio ecodoppler. Lo studio emodinamico preoperatorio con gli ultrasuoni, sostituendo nel tempo quasi completamente l'esame flebografico, evita e/o riduce gli errori tecnici, al fine di ottenere un soddisfacente risultato estetico e funzionale, duraturo nel tempo.

Bibliografia

- Apperti M, Sellitti A, Verde I. Ambulatory varicectomy. Atti 14 th Word Congress U.I.P. Rome, September 9-14 2011, pag. 314.
- Apperti M, Sellitti A. Proposta di metodica alternativa alla varicectomia ambulatoriale. Atti com. 102° Congr. Naz. S.I.C. Roma 15-20 ottobre 2000, pag. 200.
- Cardamone B, Sellitti A, Apperti M, Di Filippo A, Quarto G. Anatomia del sistema venoso degli arti inferiori – Updates in Flebologia 2012; pag. 12-6.
- C.I.F. Linee Guida diagnostiche-terapeutiche delle malattie delle vene e dei linfatici 2003;4.
- Delfrate R. Manuale di emodinamica venosa degli arti inferiori. Ed. Ass. Umanizzazione della Chirurgia – Parma 2011.
- Di Filippo A, Cardamone B, Riccio I, Sellitti A, Giordano R. La giunzione safeno-femorale: anatomia ecografica e varianti anatomiche. Comunicaz. Congr. Naz. S.I.F. Ostuni 25-27 maggio 2012
- Donadi GC, Genovese G. Flebologia. Nuove Edizioni, Milano 1994.
- Franceschi C. Théorie et pratique de la cure CHIVA. Ed. de l'Armanoçon, Prècy-sous. Thil, 1988.
- Genovese G. Superficial Epigastric Vein Sparing in Saphenous-Femoral Crossectomy. 26th World Congress of the International College of Surgeons, Milan-Italy. 1988.
- Genovese G. News on Crossectomy of Sapheno-Femoral Junction. Main lecture 15th of the I.U.P. world congress, Rio de Janeiro, Brasil 2005.
- Genovese G. Treatment of Varicose Veins News, main lecture world congress asian chapter of the I.U.P. Kyoto, Japan. 2007.
- Genovese G. News on Crossectomy of Sapheno-Femoral Junction. International Angiology, 2007;26:68.
- Genovese G. Rol de las colaterale en la recidiva de lev. Main lecture XIV Congreso International del Colegio Argentino de Cirugia Venosa y Linfatica, Buenos Aires, Argentina 2010.
- Genovese G. Chirurgia delle vene e dei linfatici. Ed. Masson S.p.A. Milano 2003.
- Hach W. Venen chirurgie. Rezensionen. Schattauer Verlag. 2007 - 368 seiten.
- Hach W. Phlebographie der Bein- und Beckenvenen- Stnetzto - Konstanz 1985.
- Hach W. Rezirkulationskreise der Stammvarikose und ihre chirurgische therapie. Herz u. Gefäße 11, 1991;136-45.
- Hach W, Hach-Wunderle V. Phlebographie der Bein - und Bekkenvenen, 4 - Aufl. Springer, Berlin 1994.
- Hach W, Hach-Wunderle V. Die Untersuchung des venenkranken Patienten. Z. Allg. Med. 1992;68:679-85.
- Hach W, Hach-Wunderle V. Die sekundäre Popliteal - und Femoralvenen-insuffizienz. Phlebologie 1992;21:52-8.
- Mancini S. Trattato di Flebologia e Linfologia. Ed. U.T.E.T. 2001.
- Mancini S. Manuale di Flebologia. Laris editrice. Colle Val D'Elsa (Si), 2009.
- Mariani F. Selective crossectomy, of the great saphenous vein: result at five years, Acta Phlebologica, 2008;9:6.

- Mumme A. Die Hach-Klassifikationen als Leitlinie für die operative Therapie der Stammvarikosi. Relaz. 19° Congr. Flebs des Alpes. Alta Badia 8-11 Febbraio 2011.
- Ricci S, Georgiev M. Flebectomia ambulatoriale. Ed. P.R. Bologna 1999.
- Sellitti A. *et al.* Mappaggio morfo-funzionale e trattamento delle varici: la chirurgia ablativa. Updates in Flebologia 2012, pag. 35-7.
- Sellitti A. Diagnostica strumentale del paziente varicoso. Relaz. Meeting. Soc. Int. Dermatologia, Sorrento 3-8 luglio 2000.
- Sellitti A, Apperti M. Tipi e tecniche di stripping. Atti 100° Congr. Naz. S.I.C. Roma 11-16 Ottobre 1998; 4:111-7.
- Sellitti A. Le varici degli arti inferiori: Terapia di exeresi o emodinamica? Riv. Salerno 1 – nov. 1999, pag. 16-7.
- Sellitti A, Giordano R, Apperti M. La chirurgia ablativa del sistema venoso superficiale con finalità emodinamica: orientamenti attuali. Atti 32° Congr. Naz. SIAPAV Padova 17-20 novembre 2010 – Minerva Cardioangiol. 2010;5 (Suppl. 1 al n. 6):181-2.
- Stritecky, Kähler. Cirurgia de las venas varicosas. Marban Libros, S.L. 1997 Edición española.

Recupero di autonomia nelle “activity daily living” (ADL) mediante trattamento riabilitativo delle mani concepito per la Sclerodermia, associato a terapia farmacologica, in una coorte di 15 pazienti affette da Sclerosi Sistemica Long Standing: risultati preliminari a 12 mesi

A. IZZO¹, C. MARRESE², E. BOVE³, P. SERGIACOMI², C. RICCIONI¹

Introduzione

La Sclerosi Sistemica (SSc) o Sclerodermia è una malattia cronica del tessuto connettivo, ad eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmunitaria, caratterizzata da una tipica vasculopatia del microcircolo, fibrosi della cute e degli organi interni (cuore, polmone, reni, apparato gastrointestinale, muscoli articolazioni e tendini)¹. Si manifesta prevalentemente fra i 30 ed i 50 anni di età, e colpisce con maggiore frequenza il sesso femminile rispetto a quello maschile (F:M=8:2).

Il coinvolgimento muscoloscheletrico in corso di Sclerodermia è descritto circa nel 46-97% dei casi² e può variare da semplici artralgie sino ad artriti vere e proprie, e/o tenosinoviti, soprattutto a carico delle mani³. A questo livello la tenosinovite può essere precoce e manifestarsi clinicamente con i caratteristici sfregamenti tendinei (tendon friction rubs), a causa dell'edema e dei depositi di fibrina, sino alla contrattura in flessione delle dita⁴ che spesso correlano con un quadro più grave di malattia⁵ e positività⁶ per l'anticorpo Scl70.

In corso di Sclerodermia le mani sono spesso coinvolte in fase precoce con edema, e in fasi successive con la sclerosi della cute e del sottocutaneo; così che l'indurimento cutaneo ed il coinvolgimento di articolazioni, muscoli e tendini porta ad una progressiva riduzione di movimento. Esita perciò disabilità soprattutto a carico delle mani, con contrattura in flessione delle articolazioni metacarpofalangee (MF), perdita di estensione delle interfalangee prossimali (IFP), ridotta mobilità del 1° dito e del polso oltre alle eventuali ulcere.

Materiali e metodi

Scopo del nostro lavoro è stato valutare l'efficacia di un programma riabilitativo specifico, concepito per ridurre e prevenire le limitazioni cutanee e muscolo-scheletriche delle mani nei pazienti affetti da Sclerodermia Long Standing.

Sono state arruolate 15 pazienti ambulatoriali, tutte di sesso femminile, affette da Sclerodermia, in accordo con i criteri ACR (American College of Rheumatology) 1980², età 58,0±15,2 anni; durata di malattia 15±6,3 anni, e quadro capillaroscopico di tipo Scleroderma pattern active o late secondo Maricq⁵ con varie anomalie, edema diffuso, disordine architetonico, megacapillari ed aree avascolari.

¹ASL RMA UOC Angiologia Presidio Nuovo Regina Margherita, Roma

²ASL RMA Ambulatorio di Reumatologia e Fisiatria Presidio Nuovo Regina Margherita, Roma

³ASL RMA Serv. Ambul. Recup. Funz. IV Distretto, Roma

Principali caratteristiche clinico-epidemiologiche delle 15 pazienti con SSc.

Età (anni)	58.0±15.2
Durata malattia (anni)	15±6.3
Subset clinico	
- Diffusa	12
- Limitata	3
ANA positività	15
ACA positività	8
Presenza Anti Scl 70	9
Pattern VCP:	
- Late	12
- Active	3

Le pazienti, in trattamento farmacologico con Iloprost ed in alcuni casi anche con Bosentan, in 1 anno sono state sottoposte a 3 cicli di un programma riabilitativo delle mani concepito per la Sclerodermia. Ciascun ciclo prevedeva 1 ora di trattamento, 2 volte la settimana, per n° 5 settimane.

L'esercizio terapeutico è stato condotto sotto la soglia algica, con caute mobilizzazioni attive-assistite ed esercizi in flessione-estensione delle articolazioni MCF, IFP ed IFD delle mani, in modo da ripristinare un'ampiezza articolare (ROM) soddisfacente per poter svolgere normali attività della vita quotidiana. All'arruolamento (T0), dopo 6 mesi di trattamento (T1) ed al follow up dopo 1 anno (T2), sono stati somministrati alle pazienti i questionari per la valutazione della qualità di vita e della disabilità, HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index) ed HAQ-S versione modificata per la Sclerosi Sistemica⁷, mentre la funzionalità delle mani è stata quantificata con il test HAMIS⁸ (Hand Mobility In Scleroderma) tramite 9 items che esaminano i vari movimenti della mano: ogni item è graduato su una scala 0-3 (0=funzione normale e 3=impossibilità ad eseguire il compito).

Inoltre, a tutte le pazienti è stato effettuato un esame capillaroscopico con definizione del tipo di pattern al baseline e al follow up a 12 mesi.

Risultati

Dopo 3 cicli di trattamento riabilitativo ambulatoriale delle mani concepito per la Sclerodermia, sono stati ottenuti dei risultati significativi, successivamente mantenuti al follow up. A T1 versus T0 si è assistito ad un miglioramento di tutti i parametri che valutano il coinvolgimento delle mani, con riduzione del punteggio medio della scala HAMIS, e ad un recupero delle condizioni generali.

Al follow up dopo un anno (T2) si è assistito ad una persistenza nel tempo del trend positivo di tutti parametri, con un significativo recupero della funzionalità delle mani ed un miglioramento altrettanto significativo della qualità della vita, analizzato sia con la scala HAQ-DI che SHAQ.

SCALA	T0	T1	T2
HAMIS mano dx	10,2±3,8	9,7±2,1	7,9±2,1
HAMIS mano sn	9,8±1,6	9,2±1,4	7,6±1,8
HAQ-DI	1,35±1,2	0,85±0,92	0,65±0,8
SHAQ	1,45±0,25	1,25±0,20	1,09±1,03

Conclusioni

In base ai risultati raggiunti ed al positivo riscontro da parte delle nostre pazienti, riteniamo che un programma riabilitati-

vo delle mani concepito per la Sclerodermia che favorisca un miglioramento della funzionalità articolare, possa assumere, insieme al trattamento farmacologico, un ruolo importante nel trattamento dei pazienti sclerodermici, permettendo di recuperare buoni livelli di attività motoria delle mani, di mantenere una soddisfacente autonomia nelle activity daily living (ADL) ed influenzare positivamente la Qualità di vita (QoL).

Questi risultati ci invitano ad un ulteriore passo: poter fornire ai pazienti un manuale pratico di esercizi delle mani da effettuare a domicilio per mantenere nel tempo gli effetti del trattamento riabilitativo ambulatoriale.

Bibliografia

1. Varga J. Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed. Philadelphia, W.B. Saunders 2009; 1311-51.
2. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA jr. *et al.* Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581-90.
3. Baron M. *Ann Rheum Dis* 1982;41:147-52.
4. Steen VD. *Arthritis Rheum* 1997;40:1146-51.
5. Maricq HR. *Clin Exp Rheumatol.* 1983;1:195-205.
6. Rodnan GP. *Clin Orthop* 1968;57:81-91.
7. Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1991; 4:27-31.
8. Medsger TA. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin N Am* 2003; 29:255-73.

Ruolo della vitamina D in pazienti affetti da malattia aterosclerotica pluridistrettuale avanzata

G. DI STOLFO, S. MASTROIANNO, M. FANELLI, G. DE LUCA, M.A. PACILLI, M. IMPAGLIATELLI, A. RUSSO, R. FANELLI

Background

Recenti studi epidemiologici hanno mostrato un legame tra il deficit di vitamina D ed un aumentato rischio di eventi cardiovascolari nella popolazione generale. Il deficit di vitamina D sembra predisporre al diabete, all'ipertensione arteriosa, alla sindrome metabolica, all'ipertrofia ventricolare, allo scompenso cardiaco e alle malattie infiammatorie croniche. I recettori della vitamina D sono stati identificati in diversi tessuti umani, tra cui muscolatura liscia dei vasi e nei cardiomiociti. La vitamina D sembra avere un ruolo nel modulare oltre duecento geni tra cui quelli coinvolti nella sintesi della renina e dell'insulina, nel rilascio di citochine e nella proliferazione di cellule muscolari.

Obiettivi

Stimare i livelli circolanti di 25-idrossivitamina D [25(OH)D] in pazienti affetti da vasculopatia periferica avanzata e valutarne l'eventuale impatto clinico in termini di eventi cardiovascolari maggiori.

Materiali e metodi

Sono stati studiati 134 pazienti afferiti consecutivamente presso l'Ambulatorio dell'Aterosclerosi dell'IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" di San Giovanni Rotondo (FG) tra ottobre 2010 ed ottobre 2011. I criteri d'inclusione erano rappresentati dalla presenza di aterosclerosi avanzata, definita come stenosi carotidea superiore al 40% e/o arteriopatia degli arti inferiori al II stadio A e B di Leriche-Fontaine. Sono stati esclusi tutti i soggetti con ischemia critica degli arti (III e IV stadio di Leriche-Fontaine). In ogni soggetto arruolato abbiamo valutato gli aspetti clinici (diabete, ipertensione e dislipidemia) secondo i criteri della World Health Organization e ATPIII, la terapia in corso, i valori della pressione arteriosa sistolica e diastolica, gli aspetti antropometrici (BMI, circonferenza vita), biochimici (insulino-resistenza, funzionalità renale, assetto glucidico, lipidico e fosforo-calcico), la stiffness arteriosa (pulse wave velocity e augmentation index) ed ulteriori manifestazioni della malattia aterosclerotica (cardiopatia ischemica, ischemia cerebrale, rivascolarizzazione miocardica e periferica). La diagnostica vascolare non invasiva multidistrettuale è stata eseguita mediante elettro-

U.O. Cardiologia, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG)

cardiogramma, ecocolorodoppler, ecocardiogramma e treadmill test. I livelli di 25(OH) D sono stati determinati mediante metodo immunoenzimatico.

Analisi statistica

I dati delle variabili continue sono state espresse in media \pm DS e confrontate mediante T di Student; le variabili discrete sono state analizzate mediante test del χ^2 o test di Fisher (SPSS 13.0). I test sono entrambi a due code e sono stati considerati statisticamente significativi con $p < 0.05$ a confronto. La trasformazione logaritmica è stata eseguita per normalizzare la distribuzione di HOMA_{air} e trigliceridi.

Risultati

Nella popolazione studiata il valore medio della 25(OH)D riscontrato è di 16,7 ng / ml (range 1-90), inferiore ai valori medi riportati negli studi epidemiologici. La frequenza di infarto miocardico e rivascolarizzazione miocardica è stata del 24% e 35% rispettivamente. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate in tabella I.

Suddividendo la popolazione in due gruppi [Low 25(OH)D e High 25(OH)D, rispetto alla mediana di 25(OH)D (14.1 ng/ml)] non è emersa differenza statisticamente significativa per età, sesso, funzionalità renale, diabete, ipertensione e dislipidemia. Mentre si è apprezzata una maggiore e significativa frequenza di infarto miocardico (33% vs 15%, $p=0,015$; p corretta per diabete, ipertensione, dislipidemia ed insufficienza renale =0,018) e di rivascolarizzazione miocardica (46% vs 29%, $p=0,05$) nel gruppo con bassi livelli di 25(OH)D. Tabella I.

Conclusioni

Nella nostra popolazione di pazienti con aterosclerosi periferica avanzata si riscontrano bassi livelli di 25(OH)D rispetto ai dati epidemiologici forniti dalla letteratura, ed in particolare, si apprezza come il gruppo con minori livelli di 25(OH)D sia gravato da una maggiore frequenza di infarto e rivascola-

Tabella 1. – Caratteristiche cliniche ed analisi della popolazione suddivisa per mediana di 25(OH)D.

	Totale (n= 134)	Low 25(OH)D	High 25(OH)D	P value
Età (anni)	72.8 ± 7.7	75.5 ± 6.5	70.0 ± 7.9	ns
Sesso (M/F)	94/40	45/22	49/18	ns
BMI (kg/m ²)	29.1 ± 4.1	29.2 ± 4.0	29.0 ± 4.2	ns
PAS (mmHg)	133 ± 19	134 ± 19	132 ± 19	ns
PAD (mmHg)	80 ± 6	79 ± 6	80 ± 6	ns
Pressione differenziale (mmHg)	53 ± 18	54 ± 19	52 ± 17	ns
FPG (mg/dl)	118 ± 39	121 ± 43	114 ± 34	ns
HOMA _{1c}	4.5 (0.34-34)	4.8 (0.34-26.8)	4.1 (0.76-34)	ns
Trigliceridi (mg/dl)	120 (51-325)	121 (51-325)	119 (52-313)	ns
Colesterolo totale (mg/dl)	167 ± 38	163 ± 37	168 ± 40	ns
Colesterolo HDL (mg/dl)	50 ± 12	48 ± 11	46 ± 13	ns
Colesterolo LDL (mg/dl)	96 ± 33	92 ± 31	100 ± 35	ns
25(OH)D (ng/ml)	16.7 (1-90)	7.8 (1-14)	25.6 (14.2-90.7)	<0.001
Calcio corretto (mg/dl)	8.6 ± 0.4	8.5 ± 0.5	8.6 ± 0.4	ns
PxcCa	28.1 ± 5.2	28.4 ± 5.8	27.9 ± 4.7	ns
iPTH (pg/ml)	89.6 (26-325)	102.3 (35-325)	78.5 (26-139)	0.01
Creatinina siero (mg/dl)	1.06 ± 0.7	1.01 ± 0.40	1.10 ± 0.93	ns
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	79.2 ± 25.5	77.6 ± 25.2	80.7 ± 25.9	ns
ABI	0.89 ± 0.13	0.86 ± 0.14	0.92 ± 0.13	ns
Augmentation index (%)	22.9 ± 6.0	22.9 ± 6.0	22.8 ± 6.1	ns
PWV (m/sec)	14.5 ± 4.5	15.0 ± 5.3	14.0 ± 3.4	ns
Indice di massa ventricolare (gr/m ²)	77.6 ± 19.1	80.5 ± 14.8	74.9 ± 22.4	ns
QTc (ms)	415 ± 22	416 ± 22	415 ± 22	ns
Iperensione arteriosa n (%)	123 (92)	62 (93)	61 (91)	ns
Dislipidemia n (%)	131 (98)	66 (99)	65 (97)	ns
Diabete mellito di tipo 2 n (%)	57 (43)	33 (49)	24 (36)	ns
Infarto miocardico n (%)	32 (24)	22 (33)	10 (15)	0.015
Ictus cerebri n (%)	12 (10)	8 (12)	4 (6)	ns
Rivascolarizzazione/occlusione carotidea n (%)	42 (31)	20 (30)	22 (33)	ns
Rivascolarizzazione miocardica n (%)	47 (35)	31 (46)	16 (29)	0.05
AOCP Leriche/Fontaine				
I n (%)	82 (61)	39 (58)	43 (64)	ns
IIA n (%)	28 (21)	12 (18)	16 (24)	
IIB n (%)	24 (18)	16 (24)	8 (12)	

rizzazione miocardica. Tale dato suggerisce come bassi livelli di 25(OH)D possano essere un importante fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari.

Bibliografia

Stefan Pilz, Andreas Tomaschitz, Christiane Drechsler, Jacqueline M. Dekker and Winfried März. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. Mol. Nutr. Food Res. 2010;54:1103-13.
 Stefan Pilz, Andreas Tomaschitz, Winfried März, Christiane Drechsler, Eberhard Ritz, Armin Zittermann, Etienne Cavalier, Thomas R Pieber, Joan M Lappe, William B Grant, Michael F Holick, Jacqueline M Dekker. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. Clinical Endocrinology; Accepted: 05-Jun-2011.

John J. Green, Dustin A. Robinson, G.E. Wilson, Robert U. Simpson, Margaret V. Westfall. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2006;41:350-9.
 Songcang Chen, Denis J. Glenn, Wei Ni, Christopher L. Grigsby, Keith Olsen, Minobu Nishimoto, Christopher S. Law, David G. Gardner. Expression of the Vitamin D Receptor Is Increased in the Hypertrophic Heart. Hypertension. 2008;52:1106-12.
 Cozzolino M, Ketteler M, Zehnder D. The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney. European Journal of Heart Failure 2010;12:1031-41.
 Giovannucci E. Expanding Roles of Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. February 2009;94:418-20.

Occlusione carotidea cronica bilaterale asintomatica: caso clinico e revisione della letteratura

S. MASTROIANNO, G. DI STOLFO, M.A. PACILLI, M. IMPAGLIATELLI, A. RUSSO, R. FANELLI

Introduzione

L'occlusione bilaterale della arteria carotide comune (CCAO) è un reperto patologico raro, con una prevalenza che va dal 0,25 al 2,5% nel paziente con ateromasia carotidea asintomatica, e da 1 a 5% dei pazienti con malattia cerebrovascolare sintomatica.

Lo scopo della nostra presentazione è di sottolineare il ruolo importante di un approccio integrato di imaging multidisciplinare durante il processo diagnostico e la pianificazione chirurgica nella gestione di tale patologia rara.

Case report

Un uomo di 60 anni, recentemente in pensione dalla professione di muratore, è stato ricoverato presso il nostro centro per una caduta accidentale associata a vertigini; sua moglie riferiva anche la perdita di coscienza, negata dal paziente. L'anamnesi era positiva per fumo di sigaretta, dislipidemia, diabete, obesità centrale e storia familiare di vasculopatia aterosclerotica. L'esame fisico ha mostrato la pressione arteriosa normale, con evidenza di pulsus differens, caratterizzata da riduzione della pressione arteriosa sul braccio destro (90/60 mmHg) rispetto al sinistro (120/80 mmHg), all'auscultazione si apprezzava un soffio rude, IV/VI, sistolico, in sede sub-clavicolare destra; assenza di soffi a livello dell'area cardiaca, né a livello carotideo. L'esame neurologico non ha evidenziato deficit sensito-motori focali. L'esame ecocolor-Doppler TSA ha mostrato la CCAO bilaterale, con una stenosi emodinamicamente significativa lungo l'arteria succlavia destra prossimale (picco di velocità sistolica, PSV 360 centimetri/sec), che coinvolgeva l'origine della vertebrale omolaterale, con furto. A sinistra l'arteria vertebrale presentava un flusso ortodromico. A livello delle carotidi interne era presente, bilateralmente, flusso ortodromico associato ad inversione di flusso nelle carotidi esterne.

L'ecocolor-Doppler transcranico ha rilevato un flusso ortodromico a livello delle arterie oftalmiche e delle cerebrali anteriori e medie, ed inoltre l'attivazione delle arterie comunicanti posteriori. Le arterie cerebrali posteriori destra e sinistra avevano velocità normali. L'arteria vertebrale destra intracranica aveva uno spettro di velocità alterato come da furto. Le arterie vertebrale sinistra e basilare avevano un flus-

*U.O.C. di Cardiologia,
Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza",
San Giovanni Rotondo (Fg)*

so ortodromico. Dopo la diagnosi di CCAO bilaterale, il paziente è stato ricoverato nel nostro reparto di cardiologia ed è stato sottoposto a Tomografia Computerizzata collo/cervello, senza evidenza di lesioni ischemiche. L'esame angiografico dei vasi epiaortici, confermava la CCAO bilaterale, all'origine, con le arterie carotidi interne riperfuse dalle esterne che erano alimentate dall'anastomosi del tronco tireocervicale a livello dell'arteria occipitale. Inoltre, l'angiografia evidenziava la stenosi severa dell'arteria succlavia destra che coinvolgeva anche l'origine dell'arteria vertebrale omolaterale ed una stenosi non critica (40%) dell'arteria vertebrale sinistra. Durante la degenza, il paziente è stato sottoposto a screening per la trombofilia (apolipoproteine A1 e B, anti-trombina, omocisteina, proteina C, proteina S, proteina Z, fattore V Leiden, protrombina, e le mutazioni MTHFR 5,10 e anticorpi anticardiolipina e lupus anticoagulante) senza riscontro di anomalie. L'esame del fondo oculare è risultato nei limiti della normalità.

Durante la valutazione chirurgica pre-operatoria, il chirurgo vascolare ha deciso di eseguire un by-pass tra l'aorta ascendente e l'arteria carotide interna sinistra in quanto il processo aterosclerotico coinvolgeva il tratto prossimale dell'arteria carotide interna destra e non sinistra. La valutazione del rischio cardiovascolare è stata eseguita mediante ecostress con dobutamina, che ha evidenziato una ipocinesia inducibile a livello della parete cardiaca inferiore, e con successiva coronarografia, che ha dimostrato l'occlusione cronica prossimale dell'arteria coronarica destra rifornita da circoli collaterali.

In attesa di essere sottoposto all'intervento chirurgico, il paziente ha chiesto di essere dimesso per motivi personali e di continuare a casa il trattamento farmacologico con statina, antiaggregante ed ipoglicemizzanti. Una settimana più tardi, durante una cena, dopo un colpo di tosse, il paziente ha avuto un episodio sincopale. È stato ricoverato, e dopo aver ottenuto il consenso informato, è stato sottoposto ad inter-

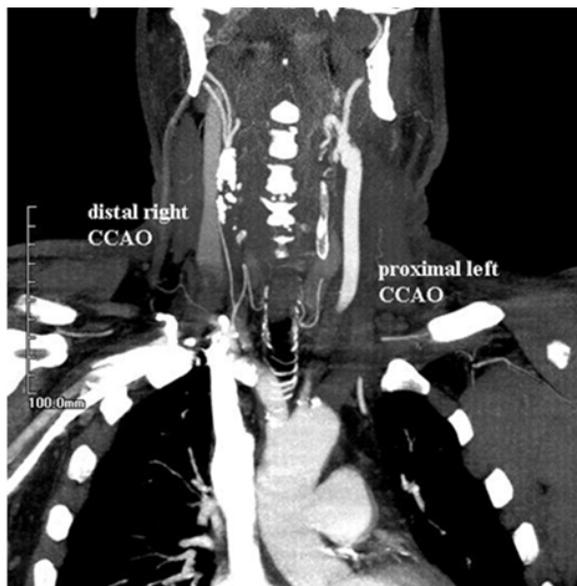


Figura 1. – TC collo: occlusione bilaterale della carotide comune.

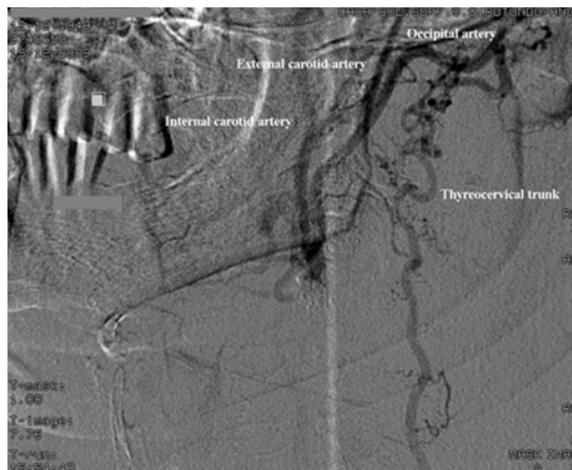


Figura 2. – Angiografia: circolo collaterale dell'arteria occipitale attraverso il tronco tireocervicale.

vento chirurgico di by-pass aorta ascendente-arteria carotide interna sinistra distale in toracosopia. Nelle immediate ore post-operatorie il paziente è stato trattenuto in terapia intensiva, e dimesso pochi giorni dopo dal reparto di chirurgia vascolare. Il successivo controllo ecocolor Doppler ha mostrato la pervietà del bypass aorto-carotideo. Dopo 24 mesi di follow up il paziente è in buona salute, conduce una normale attività quotidiana e non ha presentato ulteriori episodi sincopali.

Secondo la classificazione proposta da Parthenis e Karfoulas¹, il nostro paziente aveva una occlusione carotidea bilaterale di tipo Ia, infatti presentava flusso ortodromico nelle carotidi interne che venivano rifornite dalle carotidi esterne mediante inversione di flusso. Nel nostro caso un ruolo fondamentale per il compenso cerebrale è stato svolto dai circoli collaterali extracranici. Infatti l'ecocolor Doppler transcranico ha evidenziato un flusso anterogrado a livello dell'arteria oftalmica bilateralmente, e un flusso ortodromico e simmetrico a livello delle arterie cerebrali medie, anteriori e posteriori, a testimonianza del buon compenso a livello del circolo di Willis. L'esame ecografico si è dimostrato esaustivo nella valutazione dei vasi intracranici, nell'identificazione dell'CCA-O e della pervietà delle carotidi interne ed esterne bilateralmente. Per tale motivo, lo studio angiografico è stato limitato al tratto extracranico ed ha mostrato chiaramente come la carotide esterna veniva rifornita dal tronco tireocervicale attraverso l'arteria occipitale.

Nella gestione del CCAO l'integrazione delle informazioni provenienti dalle diverse tecniche diagnostiche è stata fondamentale, così come l'integrazione con le informazioni cliniche². Il nostro paziente era rimasto completamente asintomatico fino alla settimana prima del ricovero; il coinvolgimento anatomico dell'aterosclerosi a livello della succlavia e delle carotidi comuni, ci fa supporre una malattia aggressiva che potrebbe essere iniziata dall'arco aortico ed aver dato seguito ad una trombosi

anterograda di tutto il decorso delle carotidi comuni fino alle biforcazioni carotidee. Nel nostro paziente, la progressione dell'aterosclerosi aveva raggiunto verosimilmente un punto emodinamico critico a livello delle vertebrali. Infatti le caratteristiche emodinamiche riscontrate a livello della succlavia destra (stenosi severa interessante anche l'origine dell'arteria vertebrale omolaterale) e della vertebrale sinistra (stenosi del 40%) potrebbero essere alla base della transitoria ischemia cerebrale associata ad amnesia retrograda durante il colpo di tosse o l'ipotensione clino-ortostatica. Il nostro paziente non era mai stato sottoposto a valutazione clinica prima di questi episodi né a trattamenti farmacologici, quindi ciò che abbiamo osservato potrebbe essere il risultato della naturale evoluzione di una grave aterosclerosi dell'arco aortico.

La decisione di non trattare l'occlusione della coronaria destra mediante angioplastica coronarica è stata presa per evitare la necessità di una duplice antiaggregazione piastrinica con il conseguente rischio emorragico aumentato nella fase perioperatoria. Tutto ciò sottolinea l'importanza di considerare sempre l'aterosclerosi come una malattia sistemica, che coinvolge diverse distretti vascolari, e di conseguenza a valutare i pazienti affetti ad alto rischio quando li sottoponiamo ad interventi di chirurgia vascolare. Nel caso specifico, al fine di ridurre il rischio perioperatorio, il paziente è stato sottoposto ad ottimizzazione della terapia farmacologica con statine, antiaggregante e antidiabetici orali. Si è soprasseduti ad utilizzare il beta-bloccante, obbligatorio per ridurre il rischio perioperatorio³, per il riscontro all'ECG Holter di bradicardia spontanea.

Conclusione

L'occlusione bilaterale della arteria carotide comune è una manifestazione rara di aterosclerosi cerebrovascolare, con manifestazioni cliniche variabili, dalla completa assenza di sintomi a manifestazioni cliniche devastanti con ischemia

cerebrale massiva. Lo scopo delle nostre riflessioni su questo caso è di sottolineare l'importanza di un approccio multidisciplinare al trattamento del paziente affetto da aterosclerosi avanzata multidistrettuale, dove l'integrazione di diverse tecniche di imaging durante il processo diagnostico e la pianificazione chirurgica adeguata sono in grado di fornire il miglior trattamento per il paziente.

Bibliografia

1. Parthenis DG, Kardoulas DG, Ioannou CV *et al.* Total occlusion of the common carotid artery: a modified classification and its relation to clinical status. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34:867-73.
2. Riles TS, Imparato AM, Posner MP, Eikelboom BC. Common carotid occlusion. Assessment of the distal vessels. *Ann Surg.* 1984;199:363-6.
3. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E *et al.* Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur HeartJ.* 2009;30:2769-812.

Implicazioni metaboliche e salvataggio d'arto nell'ischemia acuta degli arti inferiori: nuovo approccio terapeutico

F. BENEDETTO, D. SPINELLI, D. BARILLÀ, N. PIPITÒ, M. MASSARA, D. SQUILLACI,
F. STILO, G. DECARIDI, F. SPINELLI

Introduzione

Nella gestione del paziente affetto da ischemia acuta, oltre al momento chirurgico, fondamentale per la risoluzione del quadro clinico, altrettanto importante risulta il management del paziente intraoperatorio. Nonostante il miglioramento delle tecniche di rivascolarizzazione, i risultati si sono mantenuti insoddisfacenti, con un alto tasso di amputazione e mortalità¹⁻²⁻³. Gli scarsi risultati della sola rivascolarizzazione sono dovuti principalmente alla ripercussione, assolutamente necessaria per il salvataggio d'arto, ma causa di ulteriori danni tissutali che possono esitare nell'apoptosi, necrosi tissutale periferica e danno d'organo. Per migliorare l'outcome di questi pazienti si sono ideati dei protocolli di ripercussione controllata. Presso il nostro Centro è stato messo a punto un protocollo per la processazione intraoperatoria di una quantità di sangue proveniente dal tessuto ischemico rivascolarizzato, con la finalità di evitare un rialzo sistemico dei valori ematici di metaboliti potenzialmente tossici.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio prospettico osservazionale su 20 pazienti consecutivi affetti da severa ischemia acuta agli arti inferiori. Tutti i pazienti selezionati, in un periodo 12 mesi, presentavano ischemia acuta grado III, PH>7,20, cpk, LDH, mioglobina positiva. Dieci di questi pazienti sono stati sottoposti, dopo rivascolarizzazione, a lavaggio d'arto intraoperatorio (gruppo II). Dei dieci pazienti del gruppo I, 9(90%) erano affetti da ipertensione arteriosa, 4 (40%) da cardiopatia, 7 (70%) da fibrillazione atriale cronica, 4 (40%) da diabete mellito, 4 (40%) da arteriopatia cronica polidistrettuale. Dei dieci pazienti del gruppo II, 8 (80%) affetti da ipertensione arteriosa, 4 (40%) da cardiopatia, 6 (60%) da fibrillazione atriale cronica, 5 (50%) da diabete mellito, 5 (50%) da arteriopatia cronica polidistrettuale. Le tecniche utilizzate per effettuare la rivascolarizzazione sono state chirurgiche (embolectomia, by-pass), endovascolari (fibrinolisi ed angioplastica, pta+stenting) o entrambe. L'end-point primario dello studio è stato quello di valutare il salvataggio d'arto e la mortalità dei due gruppi in esame; la funzionalità renale e la cardiopatia ischemica è stato l'end-point secondario.

*Divisione di Chirurgia Vascolare,
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Toraciche,
Università degli Studi di Messina*

Analisi statistica

I risultati sono stati valutati statisticamente con *Anova test*. $P < 0.05$ è considerata statisticamente significativa.

Risultati

Nello studio sono stati inclusi venti pazienti. Dieci sono stati sottoposti ad intervento chirurgico (gruppo I), dieci ad intervento chirurgico e washout (gruppo II). Tutti i pazienti sono stati trattati dopo 30/60 minuti dall'arrivo in ospedale. L'insorgenza dei sintomi era compresa tra le 3h e le 24 h precedenti. Nel gruppo I, 5 pazienti (50%) sono stati sottoposti a tromboembolectomia, 2 (20%) a tromboembolectomia associata a bypass (femoro-tibiale posteriore in vgs in un caso, femorale comune-femorale superficiale in PTFE nell'altro), 2 (20%) a tromboembolectomia con angioplastica e stenting, 1 (10%) a bypass axillo-femorale. Dopo rivascolarizzazione, in un caso (10%) si sono rese necessarie fasciotomie di coscia e gamba. Nessun paziente è stato sottoposto ad amputazione d'arto. Nel gruppo II in 5 pazienti (50%) è stata effettuata la sola tromboembolectomia, in 1 (10%) un bypass axillo-femorale, in 1 (10%) tromboembolectomia associata ad intervento endovascolare di angioplastica. In un altro caso (10%) è stato necessario effettuare un bypass iliaco-femorale profonda in PTFE e protedo-peroniero con pantaloone vein graft e in due la disostruzione è stata associata al confezionamento di bypass (femoro-tibiale anteriore in vgs in un caso, femoro-popliteo in PTFE nell'altro) con pta e stenting iliaco. In 3 casi (30%) si sono rese necessarie fasciotomie di gamba. Nessun paziente è stato sottoposto ad amputazione d'arto. In entrambi i gruppi sono stati effettuati controlli seriati nel tempo (perioperatori, a 6-12-24-36 h) della concentrazione ematica di potassio, creatinina, mioglobina e cpk, ldh, tropoina. Nel gruppo I abbiamo riscontrato una variazione della concentrazione ematica del potassio di 4,54 - 4,94 - 4,79 - 4,95 - 5,01 mmol/l ($P 0,0927$); della creatinina di 1,2 - 1,4 -

1,5 - 1,7 - 1,6 mg/dl (*P* 0,8054); della mioglobina di 725 - 1198 - 1240 - 1467 - 1531 ng/ml (*P* 0,8970); del cpk di 698 - 5856 - 8736 - 1794 - 2516 U/l (*P* 0,2614); dell'ldh di 470 - 694 - 873 - 2694 - 2143 U/l (*P* 0,3410); della troponina di 1,45 - 1,4 - 1,14 - 1,26 - 1,34 ng/ml (*P* 0,1266). Nel gruppo II abbiamo avuto una variazione della concentrazione ematica del potassio di 5,43 - 4,96 - 4,15 - 4,05 - 3,86 mmol/l (*P* 0,0927); della creatinina di 1,8 - 1,4 - 1,3 - 1,2 - 1,1 mg/dl (*P* 0,8054); della mioglobina di 2089 - 2150 - 1267 - 654 - 338 ng/ml (*P* 0,8970); del cpk di 2697 - 3485 - 4243 - 3297 - 1840 U/L (*P* 0,2614); dell'ldh di 656 - 505 - 507 - 508 - 467 U/l (*P* 0,3410); della troponina di 0,14 - 0,1 - 0,3 - 0,08 - 0,05 ng/ml (*P* 0,1266). Abbiamo osservato 3 decessi perioperatori (30%) ed 1 decesso (10%) a 12 mesi nel gruppo I. Nessun decesso perioperatorio ed 1 decesso (10%) a 5 mesi nel gruppo II.

Discussione

La rivascolarizzazione di arti ischemici è gravata da un alto tasso di mortalità (10-20%) e di morbilità (20-30%)⁴⁻⁵⁻⁶. Determinati dall'effetto della ripercussione e rilascio di metaboliti come potassio, mioglobina⁷. Per diminuire gli effetti locali e sistemici della ripercussione, sono stati proposte diverse metodiche extracorporee come il lavaggio dell'arto⁸ con ripercussione controllata, l'emodialisi⁹ e l'emofiltrazione¹⁰⁻¹¹. Il principio terapeutico della ripercussione controllata è stato introdotto circa un decennio fa con i primi modelli sperimentali effettuati inducendo l'ischemia nelle zampe posteriori di topi. Si è osservata una riduzione delle conseguenze locali, determinata da una diminuzione del rilascio della quantità di fosfati con conseguente riduzione dell'edema muscolare. I più importanti studi sulla ripercussione controllata sull'uomo sono stati condotti da Beyersdorf⁸. L'autore ha effettuato l'incannulamento dell'arteria femorale nel sito d'intervento, con infusione sistemica di una soluzione cristalloide al fine di contrastare i processi catabolici. La soluzione infusa risultava arricchita di glucosio come sostanza iperosmolare per ridurre l'edema, di trometamina per contrastare l'acidosis ischemica, di allopurinolo per ridurre la produzione di radicali liberi e di citrato di sodio per ridurre il calcio intracellulare. In questo studio preliminare non si registrarono morti ed amputazioni nel periodo perioperatorio nei pazienti sottoposti a ripercussione controllata rispetto al gruppo di controllo. L'esperienza riportata da Beyersdorf risulta interessante sia per i risultati a breve termine raggiunti che per la tecnica attuata facilmente riproducibile. La casistica, però, si basa su un numero esiguo di pazienti reclutati e non esiste un follow-up a lungo termine. Anche la nostra esperienza, maturata nel corso di un anno, si basa su un numero esiguo di reclutati. Per evitare le conseguenze locali e sistemiche della ripercussione, abbiamo stilato un protocollo per il management intraoperatorio con la finalità di valutare la diminuzione della concentrazione dei metaboliti tossici derivanti dalla ripercussione. L'incannulamento retrogrado della vena femorale con interruzione temporanea del flusso venoso a monte ha permesso di ottenere una risposta immediata nell'eliminazione di cataboliti, non permettendo l'immissione nel circolo, minimizzando i danni a livello cardiaco e renale. Questa procedura, in tutti i casi effettuati, non ha determinato nessuna complicanza locale (lacerazione della parete venosa o

trombosi endoluminale) e sistemica (embolia polmonare). Il prelievo di circa 500 ml di sangue venoso è stato effettuato in maniera graduale con contestuali infusioni sistemiche di soluzioni cristalloidi per mantenere una volemia normale. Rispetto all'esperienza riportata da Beyersdorf, abbiamo valutato non soltanto il valore del Cpk, ma anche gli indici di funzionalità renale e cardiaca. I risultati ottenuti evidenziano che l'azione del washout è significativa rispetto al gruppo di controllo, per quanto riguarda l'azione sul potassio e mioglobina. Le concentrazioni sieriche si dimezzano, in maniera significativa, a 12/24 ore. Altro dato rilevante è la differenza in termini di mortalità riscontrata nel periodo perioperatorio. Nel gruppo del washout non abbiamo avuto decessi, mentre nel gruppo di controllo se ne sono verificati tre.

Conclusioni

I risultati conseguiti indicano che il washout intraoperatorio determina una riduzione significativa dei cataboliti tossici immessi nella circolazione sistemica dopo rivascolarizzazione. Vengono quindi annullate le ripercussioni sistemiche, soprattutto a carico dei reni e del cuore, e quelle locali con riduzione dell'edema interstiziale e della necrosi tissutale. Ciò si traduce in una riduzione significativa della morbilità e mortalità dei pazienti affetti da ischemia acuta sottoposti a rivascolarizzazione.

Bibliografia

- Ljungmann C, Holmber L, Bergquist D, Bergstrom R, Adami H. Amputation risk and survival after embolectomy for acute arterial ischemia. Time trends in defined Swedish population. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:176-82.
- Pemberton M, Varty K, Nydahl S, Bell PR. The surgical management of acute limb ischemia due to native vessel occlusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:72-6.
- Yeager RA, Moneta GL, Taylor LM Jr, Hamre DW, Mc Connel DB, Porter JM. Surgical management of severe lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 1992;15:385-91.
- Paul M, Walker A, Alexander D, Romaschin, Scott Davis, Jon Piovesan. Lower Limb Ischemia: Phase 1 Results of salvage perfusion. *Journal of Surgical Research* 84,193-198.
- Vohra R, Zaharani H, Lieberman D. Factor affecting limb salvage and mortality in patients undergoing femoral embolectomy. *J.R. Coll Surg Edinb* 1991;36:213.
- Mavor A, Lindsay T, Kalman P, Johnston K, And Walker P. Femoral embolectomy-A good operation with bad consequences. *CJS* 1994;37:357.
- Haimovici H. Muscular, renal and metabolic complications of acute arterial occlusion: Myonephropathic-metabolic syndrome. *Surgery* 1979;85:461.
- Wilhelm MP, Schlensak C, Hoh A, Knipping L, Mangold G, Rojas DD, Beyersdorf F. Controlled reperfusion using a simplified perfusion system preserves function after acute and persistent limb ischaemia: a preliminary study. *J Vasc Surg* 2005;42:690-4.
- Urajama H, Harada T, Kawasuji M, Watanabe Y. Immediate haemodialysis and steady fasciotomy in the treatment of reperfusion injury. *Cardiovasc Surg* 1994;2:519-21.
- Ronco C, Barbacini S, Digito A, Zoccali G. Achievements and new directions in continuous renal replacement therapy. *New Horiz* 1995;3:708-16.
- Shigemoto T, Rinka H, Matsuo Y, Kaji A, Tsukioka K, Ukai T, Shimaoka H. Blood purification for crush Syndrome. *Ren Fail* 1997;19:711-9.

Ischemia critica arti inferiori: trattamento endovascolare o open?

N. PIPITÒ, F. BENEDETTO, D. BARILLÀ, D. SPINELLI, M. MASSARA, D. SQUILLACI,
F. STILO, G. DECARIDI, F. SPINELLI

Introduzione

L'ischemia critica degli arti inferiori (CLI) nei paesi sviluppati è una patologia in forte crescita a causa dell'invecchiamento della popolazione, dell'aumento dell'incidenza del diabete e dell'elevata percentuale di soggetti consumatori di tabacco^{1,2}. La rivascularizzazione costituisce la scelta terapeutica più idonea per garantire il salvataggio d'arto³. Le tecniche di rivascularizzazione che abbiamo a disposizione sono quelle endovascolari e quelle chirurgiche.

Materiali e metodi

Tra gennaio 2006 e dicembre 2008 abbiamo selezionato due gruppi di pazienti (80 pazienti gruppo A ed 80 pazienti gruppo B), associati per sesso ed età, affetti da CLI in stadio Rutherford 4 o 5, che sono stati sottoposti a PTA multilivello (gruppo A) ed a bypass distale in materiale autologo (gruppo B).

La scelta terapeutica, endovascolare o chirurgica, si è basata sulle caratteristiche topografiche, morfologiche ed anatomo-patologiche delle lesioni dei vasi e sull'entità delle lesioni trofiche, stabilita mediante la "Texas wound classification".

Tutti i pazienti classificati come grado II (ulcera profonda che interessa i tendini o la capsula articolare) in stadio D (con infezione ed ischemia) sono stati sottoposti a rivascularizzazione distale mediante bypass.

Tutti i pazienti candidati a trattamento endovascolare (PTA multilivello) presentavano steno/ostruzioni multiple di lunghezza compresa tra 2-10 cm, a livello del distretto femorale e/o popliteo e di almeno 2 vasi di gamba.

La presenza di malattia aterosclerotica dell'arteria femorale comune con occlusione lunga dell'arteria femorale superficiale (SFA) dall'origine, l'occlusione estesa dell'arteria poplitea (PA) e la presenza di calcificazioni occludenti per intero i vasi, sono stati i criteri di esclusione per il trattamento endovascolare e di inclusione per il trattamento chirurgico.

Sono stati, pertanto, candidati a trattamento chirurgico tutti i pazienti con lesioni occlusive sia a livello femoro-popliteo che tibiale, lunghe più di 10 cm, che interessavano due vasi

*Divisione di Chirurgia Vascolare,
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Toraciche,
Università degli Studi di Messina*

di gamba con calcificazioni severe e significative alterazioni flussimetriche.

Abbiamo valutato pervietà primaria e secondaria, salvataggio d'arto e sopravvivenza a cinque anni utilizzando il test di Kaplan-Maier. Il tasso di mortalità, la sopravvivenza, la pervietà primaria e secondaria a 5 anni, la guarigione delle lesioni trofiche e la remissione del dolore a 12 mesi tra i due gruppi, sono stati confrontati con il metodo del chi quadro.

Risultati

I pazienti reclutati per i due gruppi (A e B) sono associabili per sesso ed età: 58 uomini e 22 donne con età media 72,56 aa, in ciascun gruppo. I gruppi A e B risultano omogenei per abitudine tabagica, ipertensione arteriosa, patologia cardiaca ed insufficienza renale cronica; risultano, invece, significativamente più numerosi i pazienti affetti da BPCO trattati con bypass (38%) rispetto a quelli trattati con PTA (20%, $p=0,0050$), mentre i pazienti diabetici sono significativamente più numerosi nel gruppo A (84%) rispetto al gruppo B (62%, $p=0,0005$).

A 5 anni, il salvataggio d'arto è stato del 95%, sia per il gruppo A che per il gruppo B ($p=NS$), mentre la sopravvivenza è stata del 51% per il primo gruppo e del 58% per il secondo ($p=NS$); la pervietà primaria è stata rispettivamente del 78% e dell'84% ($p=NS$), mentre quella secondaria del 93% e del 97% ($p=NS$). A 12 mesi, la guarigione delle lesioni e la remissione del dolore sono state significativamente superiori nei pazienti rivascularizzati mediante bypass ($p=0,002$).

Considerazioni conclusive

Un'analisi accurata, clinica e morfologica, del paziente con CLI e delle sue lesioni trofiche e vascolari, risulta fonamen-

tale nella scelta terapeutica. Il trattamento endovascolare rappresenta un'arma di fondamentale importanza nel trattamento, ma non può essere esteso a tutti i quadri clinici e morfologici complessi. Riteniamo che i buoni risultati ottenuti, derivino dall'adozione di criteri di selezione accurati che risultano fattori predittivi del successo della rivascolarizzazione.

Bibliografia

1. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005;366:1725-35.
2. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ* 2003;326:584-88.
3. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II): Treatment of critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(Suppl 1):S39-S44.

Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in a patient affected by uterine fibroids: clinical case

E. IPPOLITO, A. BUORA, G. BELCARO, G. ALARI, S. SOMMARUGA, M.R. CESARONE

Introduzione

La stasi venosa da compressione estrinseca è un fattore predisponente per tromboembolismo venoso; la compressione da fibroma uterino sui vasi venosi della pelvi è tuttavia una causa piuttosto rara di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Descriviamo un caso clinico di voluminoso fibroma uterino associato a trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

Case Report

Una donna di 51 anni, nullipara, veniva condotta in Pronto Soccorso per episodio di dispnea acuta associata ad ipotensione e lipotimia. Da dieci giorni circa la paziente lamentava insorgenza di tosse, progressivamente ingravescente, ed astenia; due giorni prima la paziente riferiva edema notturno della gamba sinistra, associato a dolore e senso di pesantezza all'arto, poi progressivamente regredito. La paziente non presentava precedenti anamnestici di rilievo, non erano note patologie associate eccetto che un'ipertensione arteriosa in terapia medica con vasodilatatore e betabloccante. All'arrivo in Pronto Soccorso la donna presentava dispnea intensa con ipotensione (PA 100/60 mmHg) e perdita di coscienza. Al ricovero venivano rilevati i parametri vitali con riscontro di temperatura corporea di 36,8 °C, pressione arteriosa di 124/85 mmHg, frequenza cardiaca di 105 bpm, saturazione 96% in O₂ terapia a 6 litri/minuto. L'emogasanalisi arteriosa rilevava ipossiemia ed ipocapnia. La radiografia del torace mostrava modesta accentuazione del disegno polmonare in assenza di alterazioni parenchimali e pleuriche in atto e ventricolo sinistro modestamente ingrandito. La paziente veniva sottoposta a valutazione ecocardiografica, con evidenza di normale cinesi segmentaria del ventricolo sinistro e dilatazione del ventricolo destro con moderata disfunzione di parete libera e ipertensione polmonare (PAPs 60 mmHg). Veniva quindi eseguita TAC del torace senza e con mdc per lo studio dei vasi polmonari, con riscontro di tromboembolia a carico di entrambe le arterie polmonari. In considerazione del quadro clinico ed ecocardiografico e della diagnostica per immagini la paziente veniva sottoposta a terapia trombolitica con Alteplase (rt-PA) con somministrazione di 10 mg ev in bolo e successivamente 50 mg in infusione endovenosa

Milano, Chieti

in 2 ore, associata a bolo di 4000 UI di eparina non frazionata (UFH) e successiva infusione di 25000 UI di UFH in 500 cc di soluzione fisiologica nelle 24 ore; alla paziente veniva inoltre somministrato ossigeno in maschera a 6 l/min. Agli esami ematici di routine si riscontravano valori di emoglobina inferiori ai limiti di norma (Hb 8,0 gr/dl) per cui la paziente veniva sottoposta a emotrasfusione di due unità di emazie concentrate. Nelle ore successive la paziente veniva sottoposta a stretto monitoraggio dei parametri vitali e a controlli seriatati di emocromo ed elettroliti, con impostazione di adeguata terapia con ossigeno, KCl in infusione endovenosa, terapia insulinica per riscontro di elevati valori glicemici, ulteriori trasfusioni di emazie concentrate e prosecuzione della terapia anticoagulante endovenosa con UFH e precoce embriacazione con terapia anticoagulante orale con acenocumarolo. A causa del persistere dell'edema e del dolore alla gamba sinistra, la paziente veniva sottoposta nel terzo giorno di ricovero ad ecocolor-Doppler venoso degli arti inferiori, con riscontro di trombosi venosa profonda a carico della vena poplitea, femorale superficiale, femorale comune ed iliaca esterna sinistra. Nel nono giorno di ricovero la paziente è stata sottoposta a TAC addome completo con riscontro di utero notevolmente aumentato di volume, bernoccolato, assai disomogeneo, determinante modesta compressione sui fasci vascolari con rilievo di trombosi dell'asse iliaco-femorale sinistro. Il giorno successivo la paziente veniva ulteriormente indagata con esame ecografico dell'addome, che confermava la presenza di un utero di volume aumentato per fibromatosi. La paziente veniva quindi valutata dallo specialista ginecologo; vista la sintomatologia e il quadro clinico riferito, il ginecologo eseguiva ecografia transvaginale, che documentava: utero di volume aumentato di morfologia alterata, presenza di due miomi principali, di cui uno intracavitario di 53,2 x 53,7 mm e uno anterolaterale istmico di 40,1 x 48,1 mm, annessi non valutabili per ingombro del viscere uterino. Il ginecologo poneva quindi indicazione ad interven-

Tabella I. – Fattori di rischio per il tromboembolismo venoso.

	Rischio elevato	Rischio moderato	Rischio basso
Fattori di rischio acquisiti	Sostituzione di anca o ginocchio Chirurgia generale maggiore Trauma maggiore Danno del midollo spinale	Artroscopia di ginocchio Catetere venoso centrale Chemioterapia Insufficienza cardiaca congestizia Insufficienza respiratoria Terapia ormonale sostitutiva Neoplasie Contraccezione orale Paralisi/paresi Gravidanza e puerperio Pregresso tromboembolismo trombofilia	Allettamento > 3 gg Immobilità prolungata (voli aerei > 8 h) Età > 40 anni Chirurgia laparoscopica Obesità (BMI > 30) Gravidanza/preparto Vene varicose
Fattori di rischio ereditari	Deficit di AT, proteina C o proteina S Deficit dell'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI) Deficit di trombomodulina Deficit del recettore endoteliale della proteina C Elevati livelli di FVIII	Mutazione FV Leiden Mutazione 20210A della protrombina Mutazioni del fibrinogeno Gruppo sanguigno (gruppo non-0)	Mutazione MTHFR Omozigosi FXIII

to di isterectomia dopo stabilizzazione clinica. La paziente veniva dimessa dopo venti giorni di ricovero in condizioni di stabilità clinica, valori di saturazione in aria ambiente nella norma, asintomatica per angore o dispnea, con regressione completa della sintomatologia dolorosa alla gamba; alla dimissione veniva impostata TAO da proseguire a domicilio e indicazione a bendaggio elastocompressivo. A due mesi dalla dimissione la paziente eseguiva ecocolor-Doppler venoso di controllo che dimostrava apparente ricanalizzazione della vena iliaca esterna, mal visualizzabile per compressione estrinseca da massa solida intra-addominale; la vena femorale superficiale, la poplitea e le gemellari risultavano pervie e comprimibili, come da ricanalizzazione pressoché completa. Un mese più tardi la paziente si sottoponeva a precricovero ginecologico e successivamente ad intervento di isteroannessiectomia, senza complicazioni.

Discussione

Il tromboembolismo venoso, che per definizione comprende la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, rappresenta la terza causa di patologia vascolare del mondo occidentale, dopo l'infarto del miocardio e lo stroke¹. Lo sviluppo di tromboembolismo venoso può dipendere da fattori di rischio acquisiti e/o ereditari²; i principali fattori di rischio sono schematizzati nella tabella I.

Nel caso da noi presentato la paziente non presentava fattori di rischio noti, acquisiti o ereditari, per lo sviluppo di trombosi venosa profonda, ma era portatrice di un voluminoso fibroma asintomatico e altrimenti misconosciuto, determinante deviazione dell'utero a sinistra e compressione dell'asse venoso iliaco-femorale.

I fibromi uterini derivano dalla proliferazione di cellule miometriali iperresponsive agli estrogeni; essi rappresentano la neoplasia benigna più comune tra le donne in età riproduttiva, colpendo il 25% circa delle donne caucasiche nella terza

decade e il 50% circa delle donne afroamericane. Generalmente diventano sintomatici dopo i 40 anni e nella metà dei casi circa rimangono asintomatici. Nonostante la loro frequenza, le complicanze acute di tali neoplasie sono rare. In particolare la trombosi venosa profonda da compressione dei vasi della pelvi, seppure sia tecnicamente sempre possibile, si manifesta solo molto di rado⁴ e, contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, non nelle donne in età fertile o in gravidanza, a rischio per gli elevati livelli di estrogeni – che conducono a una rapida crescita della massa neoplastica – e per l'ipercoagulabilità connessa alla gravidanza stessa. Al contrario la frequenza delle trombosi associate a fibroma uterino aumenta con l'avanzare dell'età, colpendo soprattutto la fascia compresa tra i 39 e i 51 anni.

La patogenesi della trombosi venosa è tradizionalmente fatta dipendere da anomalie nelle tre componenti della triade di Virchow: stasi, ipercoagulabilità, danneggiamento dell'endotelio vasale. Le trombosi venose profonde da fibroma uterino sono collegate senza dubbio alla stasi, che tuttavia non sembra essere un fattore sufficiente a provocare la trombosi venosa profonda, se non in associazione con altri meccanismi patogenetici, quali la produzione di fattori di crescita da parte del fibroma, l'aumentato livello di estrogeni e l'eventuale policitemia associata al fibroma stesso⁴.

Dallo studio dei dati disponibili in letteratura, l'associazione tra fibroma uterino ed embolia polmonare è un evento ancor più raro⁴⁻¹⁷.

Nel caso giunto alla nostra attenzione i primi sintomi sviluppati dalla paziente erano tosse secca persistente e dispnea progressivamente ingravescente, fino all'insufficienza respiratoria acuta e lipotimia da ipotensione arteriosa. I segni di trombosi venosa profonda erano invece molto sfumati, tanto che al ricovero la paziente riferiva semplicemente un senso di fastidio e di pesantezza alla gamba, ed un edema notturno poi regredito spontaneamente. All'accesso in PS, anche a causa della gravità del quadro embolico polmonare, la

paziente non è stata sottoposta ad ecocolorDoppler venoso degli arti inferiori, eseguito solo in un secondo tempo.

La bassa percentuale di sequele emboliche, fatali o non, associate a fibromatosi uterina potrebbe derivare dal fatto che la compressione meccanica e l'ostruzione dei vasi pelvici potrebbe anche impedire fisicamente l'embolizzazione di materiale trombotico¹⁵.

La terapia dei fibromi uterini spazia dal trattamento medico conservativo, con agonisti del GnRH, medrossiprogesterone acetato e antiprogesterone RU 486, a interventi più aggressivi quali la miomectomia, l'embolizzazione dell'arteria uterina e l'isterectomia^{14,16,18}.

Conclusioni

Il tromboembolismo venoso da compressione del circolo venoso profondo da fibroma uterino è un evento piuttosto raro e ancora poco descritto in letteratura. Alla luce della nostra esperienza, desideriamo richiamare l'attenzione sulla compressione estrinseca quale causa di tromboembolismo venoso e sulla necessità di non sottovalutare i sintomi di tromboembolismo in pazienti con anamnesi negativa per le cause più frequenti di trombofilia ereditaria o acquisita.

Bibliografia

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P *et al.* Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007;5:692-9.
2. Moheimani F, Jackson DE. Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, an management, *ISRN Hematology*, pp. 1-7, 2011.
3. Gupta S, Manyonda IT. Acute complications of fibroids, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2009; 23:609-17.
4. Barsam S, Bargot C, Patel R *et al.* Extrinsic venous compression: a sufficient explanation for venous thromboembolism due to massive fibroids? *Thrombosis and Haemostasis*, 2006;96: 694-6.
5. Chong YS, Fong YS. Deep vein thrombosis in patients with large uterine myomata. *Obstetrics & Gynecology*, 1998;93:707.
6. Ogawa N, Hayashi Y, Maehara T *et al.* A surgically treated case of acute pulmonary embolism owing to deep vein thrombosis of the leg mainly caused by uterine myoma, *Kyobu Geka*, 1992;45: 631-4.
7. Nishikawa H, Ideishi M, Nishimura T. Deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism associated with a huge uterine myoma, *Angiology*, 2000;51:161-6.
8. Stanko CM, Severson MA, Molpus KL. Deep vein thrombosis associated with large leiomyomata uteri, *Journal of Reproductive Medicine*, 2001;46:405-7.
9. Dekel A, Rabinerson D, Dicker D *et al.* Thrombosis of the pelvic veins associated with a large myomatous uterus, *Obstetrics & Gynecology*, 1998;92:646-7.
10. Tanka H, Umekawa T, Kikukawa T. Venous thromboembolic disease associated with uterine myomas diagnosed before hysterectomy, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2002;28:300-3.
11. Carbonne B, Van Den Akker M, Villet R, Pelvic Thrombosis and uterine fibroids, *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 1992;21:179-81.
12. Osoba L, Ogden JR. Deep vein thrombosis secondary to compression by uterine leiomyoma, *Journal of Obstetrics and Gynaecology: the Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 1998;18:397.
13. Falcone M, Serra P. Massive pulmonary embolism in a woman with leiomyomatous uterus causing pelvic deep venous thrombosis, *Annali Italiani di Medicina Interna: Organo Ufficiale della Società Italiana di Medicina Interna*, 2005;20:104-7.
14. Huffman-Dracht HB, Coates WC. Uterine leiomyomata-related thromboembolic disease: a case report, *The Journal of Emergency Medicine*, 2010;39:e101-e104.
15. Rosenfeld H, Byard RW. Lower extremity deep venous thrombosis with fatal pulmonary thromboembolism caused by benign pelvic space-occupying lesions, *Journal of Forensic Sciences*, 2012;57:665-8.
16. Pakiz M, But I. Management of acute deep vein thrombosis due to enlarged symptomatic uterine fibroids, *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 2009;105:177-8.
17. Bonito M, Gulemi L, Basili R *et al.* Thrombosis associated with a large uterine myoma, *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2007;34:188-9.
18. Hawes J, Lohr J, Blum B *et al.* Large uterine fibroids causing mechanical obstruction of the inferior vena cava and subsequent thrombosis, *Vascular and Endovascular Surgery*, 2006;40: 425-7.

Revisione casistica di pazienti trattati con eparina a basso peso molecolare per trombosi retiniche artero-venose

A. BRANCALEONI², M.A. PASSANITI¹, S. LA PLACA¹, C. RENZI¹, M. ORTOLANI²,
A. GROSSI¹, N. DE FRANCISCI³, N. TAGLIABRACCI^{1,3}

Introduzione

Le occlusioni arteriose e venose retiniche sono frequenti disturbi vascolari, secondi solo alla retinopatia diabetica, in grado di determinare severo deterioramento della funzione visiva; si differenziano per patogenesi, aspetti clinici, decorso e complicanze. L'occlusione arteriosa retinica si manifesta con riduzione improvvisa del visus e difetto campimetrico; mentre l'occlusione venosa si presenta con riduzione graduale del visus e difetto campimetrico. L'esame del fundus oculi permette di differenziare le due forme: nelle occlusioni arteriose si evidenzia edema ischemico retinico con macula "rosso ciliegia", flusso "granulare" arterioso con emboli di colesterolo (placche di Hollenhorst) o di calcio: la presenza di embolo retinico arterioso si associa ad aumentata mortalità. Nelle occlusioni venose retiniche si evidenziano al fundus emorragie diffuse, essudati cotonosi, turgore venoso, edema della papilla. L'esame strumentale atto a studiare le occlusioni è la fluorangiografia retinica che consente di localizzare le aree di non perfusione retinica da cui potrebbero originare neovasi, emorragia vitreale e glaucoma neo vascolare; l'esame inoltre permette di valutare l'edema della macula. La prognosi visiva delle occlusioni arteriose retiniche è generalmente peggiore della prognosi delle occlusioni venose. Al momento non esiste trattamento sistemico efficace per la prevenzione e/o trattamento delle occlusioni vascolari retiniche. Sono pochi gli studi sugli effetti della eparina a basso peso molecolare nel trattamento delle occlusioni vascolari retiniche; alcuni studi hanno testato l'efficacia della enoxaparina nel trattamento delle occlusioni vascolari retiniche.

Materiali e metodi

Al fine di valutare l'efficacia della enoxaparina nel trattamento delle occlusioni vascolari retiniche abbiamo preso in considerazione i pazienti afferiti nel nostro ambulatorio di Angiologia, inviati dalla Unità Operativa Oculistica, affetti da occlusione artero/venosa retinica monoculare, dal gennaio 2010 al dicembre 2011. I pazienti considerati sono stati 86, di cui 37 donne e 49 uomini, età compresa tra 37 e 91 anni, età media 65 anni (64,9).

I pazienti sono stati sottoposti ai seguenti esami: ECG e visita cardiologica, esame emocromocitometrico, elettroliti sierici,

¹U.O. Medicina Interna-Angiologia,
Ospedale Ceccarini, Riccione

²U.O. Oculistica, Ospedale Ceccarini Riccione

³Infermiere Professionali, Ospedale Ceccarini Riccione

ci, funzionalità renale, glicemia, assetto lipidico, assetto coagulativo, PCR, ecocolordoppler dei tronchi sovraortici; nei soggetti di età inferiore a 40 anni è stato eseguito screening per le vasculiti e per la trombofilia. Abbiamo considerato i fattori di rischio cardiovascolare: 12 pazienti erano diabetici, 40 pazienti presentavano ipertensione arteriosa, 11 pazienti erano fumatori, 43 pazienti presentavano dislipidemia, 19 pazienti presentavano stenosi carotidee non emodinamiche, 2 pazienti avevano stenosi carotidee emodinamiche; alcuni pazienti presentavano due o più fattori di rischio associati.

I pazienti sono stati sottoposti a valutazione oftalmologica: misurazione della acuità visiva (visione da vicino e visione da lontano), esame biomicroscopico, esame fundus oculi, tonometria, fluorangiografia, OCT (tomografia retinica a coerenza ottica). 10 pazienti presentavano OAC retinica (6 donne, 4 uomini età minima 56 anni età massima 88 età media 72,1 anni). 20 pazienti presentavano OAB retinica (12 donne, 8 uomini età minima 45 anni età massima 91 età media 67,8 anni). 32 pazienti presentavano OVC retinica (11 donne, 21 uomini età minima 36 anni età massima 82 età media 64,9 anni). 24 pazienti presentavano OVB retinica (8 donne, 16 uomini età minima 37 anni età massima 91 età media 59,8 anni). 51 pazienti hanno ricevuto enoxaparina 100U/kg BID iniettata sottocute per 7 giorni, poi enoxaparina 100U/kg/die per 3 mesi, successivamente terapia antiaggregante. 34 pazienti hanno assunto solo terapia antiaggregante (popolazione di controllo). 1 paziente ha continuato ad assumere warfarin per la sua patologia cardiaca (fibrillazione atriale). Il follow-up è stato effettuato dopo 1 mese, 3 mesi, 6 mesi dall'evento acuto.

Risultati

Lo stato retinico è stato accertato documentando: la acuità visiva, il fundus oculi, la tonometria, la fluorangiografia e l'esame OCT a 1, 3, 6 mesi dall'evento acuto. I 51 pazienti che

Tabella I.

	Occlusioni arteriose				Occlusioni venose			
	OAC 10 occhi		no EBPM		OAB 20 occhi		56 occhi	
Età Media:	72,1				67,8		63	
Follow-up: 1,3,6 mesi	EBPM		no EBPM		EBPM		no EBPM	
Pazienti	7	3	12	8	32	23		
Miglioramento visivo	1	14,3%	10	83,4%	3	37,5%	19	59,4%
peggioramento visivo	1	14,3%	1	33,3%	1	12,5%	2	6,2%
Visus invariato	5	71,4%	2	66,7%	4	50,0%	11	34,4%
							6	26,0%
							2	13,0%
							14	61,0%

1 Paziente in TAO

Parole Chiavi: EBPM=eparina basso peso molecolare; OAC= occlusione arteriosa centrale retinica ;OAB= occlusione arteriosa di branca retinica; OVC= occlusione venosa centrale retinica ;OVB= occlusione venosa di branca retinica.

hanno ricevuto terapia con EBPM erano così suddivisi 23 donne e 28 uomini. Fra le 23 donne in terapia con EBPM 15 sono migliorate (65,2%), 8 sono rimaste stazionarie (34,8%). Fra i 28 uomini in terapia con EBPM 15 sono migliorati (53,6%), 10 sono rimasti stazionarie (35,7%) e 3 sono peggiorati (10,7%). 34 pazienti hanno assunto terapia antiaggregante ed erano così suddivisi 16 donne, 18 uomini. Fra le 16 donne in terapia antiaggregante 4 sono migliorate (25%), 8 sono rimaste stazionarie (50%), 4 sono peggiorate (25%). Fra i 18 uomini in terapia antiaggregante 5 sono migliorati (28%), 10 sono rimasti stazionari (55,5%), 3 sono peggiorati (16,5%). 1 paziente uomo ha continuato ad assumere warfarin ed è migliorato. Nei 51 pazienti che hanno ricevuto terapia con EBPM non sono state osservate complicanze emorragiche sistemiche e locali. Nelle OAC (10 occhi) abbiamo osservato che fra i 7 pazienti trattati con EBPM, 1 migliora lievemente l'acuità visiva (da percezione luce a 2/50 cioè contare le dita a due metri di distanza), 5 rimangono stazionari (3 uomini e 2 donne), mentre 1 peggiora; dei 3 pazienti trattati con terapia antiaggregante 2 rimangono stazionari e 1 peggiora. Nelle OAB (20 occhi) abbiamo osservato che fra i 12 pazienti trattati con EBPM 10 (4 uomini e 6 donne) migliorano l'acuità visiva mentre 2 rimangono stazionari; degli 8 pazienti trattati con terapia antiaggregante 3 (1 uomo e 2 donne) migliorano, 4 rimangono stazionari (1 uomini e 3 donne) e 1 peggiora. Nelle OVC (31 occhi) abbiamo osservato che fra i 17 pazienti trattati con EBPM 12 (7 uomini e 5 donne) migliorano l'acuità visiva mentre 5 (3 uomini e 2 donne) rimangono stazionari; dei 14 pazienti trattati con terapia antiaggregante 3 (uomini) migliorano, 10 rimangono stazionari (5 uomini e 5 donne) e 1 peggiora. Nelle OVB (24 occhi) abbiamo osservato che fra i 15 pazienti trattati con EBPM 7 (4 uomini e 3 donne) migliorano l'acuità visiva mentre 6 (4 uomini e 2 donne) rimangono stazionari e 2 (uomini) peggiorano; dei 9 pazienti trattati con terapia antiaggregante 3 (1 uomo e 2 donne) migliorano, 4 rimangono stazionari (uomini) e 2(1 uomo e 1 donna) peggiorano. 1 paziente uomo ha continuato ad assumere warfarin ed è migliorato.

Conclusioni

Dal nostro studio si evince che nei pazienti affetti da OAC la terapia con EBPM raramente aiuta il recupero visivo dell'oc-

chio colpito; la prognosi è influenzata dalla tempestività del trattamento, almeno entro 24 ore dall'evento acuto, considerando che le OAC hanno generalmente prognosi visiva infausta. Nei pazienti affetti da OAB in terapia con EBPM la prognosi visiva è risultata buona a meno che la foveola non sia completamente circondata da pallore retinico. La sola terapia antiaggregante nelle OAC e OAB non comporta miglioramento della prognosi visiva; il rationale del mantenimento della terapia consiste nel prevenire eventi cardio vascolari e/o recidive oculari. Nella nostra casistica i pazienti affetti da occlusione venosa retinica in terapia con EBPM hanno migliorato l'acuità visiva. Il recupero visivo nel paziente giovane (<55anni) nel nostro studio risulta migliore sia nelle OAB che nelle occlusioni venose.

Bibliografia

1. Curzi S, Pintucci S, Treatment of retinal vein occlusion with low molecular weight heparin (enoxaparin) IOVS, 1998;39:S998 AB: 4612-B363.
2. Pascarella A, De Angelis M *et al.* Treatment of vascular retinal occlusions with enoxaparin. Ophthalmology Science November 2002.
3. Kohner EM, Laatlakainen L, Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. Ophthalmol 1992;3:372.
4. Bellan B, Prozio P, Scassa E, Ricci A. Indagine sui fattori di rischio nelle occlusioni venose retiniche. Clinica Oculistica n. 3-4/1997 Università degli Studi di Torino.
5. Gutman FA. Evaluation of a patient with central vein retinal occlusion. Ophthalmology 1983;90:481.
6. Simons BD, Brucker AJ, Branch Retinal Vein Occlusion. Retina, The Journal of retinal and vitreous diseases. 1997;17.
7. Farahvash MS, Moghaddam MM, Moghimi S *et al.* Dalteparin in the management of recent onset central retinal vein occlusion: a comparison with acetylsalicylic acid. Can J Ophthalmol. 2008;43:79-83.
8. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E *et al.* Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. Thromb Res 2009; Epub ahead of print.
9. Jannsen MC, den Heijer M, Cruysberg JR *et al.* Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. Thromb Haemost 2005;93:1021-6.

La profilassi anti-trombotica venosa nell'out-patient e nel territorio

G. CAMPORESE

Introduzione

Il tromboembolismo venoso rappresenta una complicazione potenzialmente pericolosa nei pazienti medici e chirurgici. La crescente adozione di strategie farmacologiche di tromboprofilassi ha contribuito a ridurre significativamente l'incidenza di eventi tromboembolici venosi. L'utilizzo di alcuni farmaci quali le eparine a basso peso molecolare ha consentito di allargare progressivamente le indicazioni profilattiche di questi farmaci, ma contemporaneamente numero studi su nuovi farmaci, quali il fondaparinux prima ed i nuovi farmaci antitrombotici orali (anti Xa ed anti trombinici) dopo, hanno posto progressivamente l'indicazione a modificare il panorama di agenti profilattici a disposizione dei clinici con il probabile obiettivo di modificare le prossime Linee Guida Internazionali ormai di imminente prossima pubblicazione.

Materiali e metodi

Sono stati considerati tutti i lavori della letteratura relativi alla profilassi nel tromboembolismo venoso a partire dalla pubblicazione delle ultime Linee Guida dell'ACCP (9° edizione, Febbraio 2012) fino a Giugno 2012. In particolare sono stati considerati i trial che hanno apportato significative informazioni tali da poter potenzialmente apportare modifiche sostanziali nella stesura delle prossime Linee Guida nel campo della tromboprofilassi

Risultati

Nella presentazione dei risultati dei vari studi vengono messi in evidenza i dati principali dei trial sulla tromboprofilassi pubblicati successivamente all'ultima edizione delle Linee Guida Internazionali (9th ACCP Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, Chest 2012), proponendo una sorta di aggiornamento in tempo reale delle novità nel campo della profilassi farmacologica, mirata soprattutto alla gestione del paziente che ritorna sul territorio dopo la dimissione.

Conclusioni

Alla luce dei dati presentati dagli studio più recenti si può concludere che l'era dei nuovi anticoagulanti orali è iniziata

*Unità Operativa Complessa di Angiologia,
Azienda Ospedaliera di Padova*

ma la rivoluzione sarà lenta. Bisogna evitare scelte sbagliate che rallentino lo loro introduzione nella pratica clinica e, proprio per questo motivo, gli anticoagulanti tradizionali resteranno nel prontuario ancora per molti anni, così come i pazienti che traggono il massimo beneficio dalla terapia classica non dovrebbero sospenderla per i nuovi farmaci. I costi andranno valutati da rigorose analisi farmacoeconomiche ma senza demonizzazioni strumentali e dovranno anche tenere conto dei costi del monitoraggio della terapia attuale e della qualità di vita dei pazienti. Infine, anche e soprattutto i servizi sanitari dovranno adeguarsi alla nuova realtà e fornire adeguata competenza e supporto.

Bibliografia

1. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C *et al.* Efficacy of extended thromboprophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? *Thromb Haemost* 2008;99:1104-11.
2. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004318.
3. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ *et al.* for the RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75.
4. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE *et al.* for the RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372:31-9.
5. Lassen MR, Ageno W, Borris LC *et al.* for the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2776-85.
6. Turpie AGG, Lassen MR, Davidson BL *et al.* for the RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *Lancet* 2009; 373:1673-80.
7. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A *et al.* The efficacy and

- safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2368-75.
8. Lassen MR, Gallus A, Pineo G *et al.* for the ADVANCE-1 Investigators. Randomized double blind comparison of apixaban with enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement: the ADVANCE-1 trial [abstract#31]. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008; 112.

A man with recurrent thrombophlebitis at the upper limbs: a Mondor's disease?

R. CACCIA¹, M. FUMAGALLI¹, E. IPPOLITO¹, Gab. ALARI¹, Gaia ALARI¹, P. BONADEO¹, A. GIANATTI²

Introduzione

La tromboflebite di Mondor è una patologia rara, caratterizzata da tromboflebiti superficiali che coinvolgono, prevalentemente, le vene della mammella e del tronco. Sono stati descritti rarissimi casi con localizzazioni atipiche alle braccia, addome, inguine e alla vena dorsale del pene¹⁻³. Il sesso femminile è più frequentemente colpito; la malattia può verificarsi in qualsiasi fascia d'età. Tipicamente si caratterizza per l'improvvisa comparsa, in una vena del sottocute, di una placca lineare o tortuosa, inizialmente arrossata e leggermente dolente. L'evoluzione è caratterizzata dalla fibrosi e dalla retrazione cutanea. La malattia di Mondor può essere primitiva o secondaria a trauma locale, procedure chirurgiche, bendaggi, infezioni o patologie neoplastiche. Le metodiche ultrasonografiche aiutano nella diagnosi e nel monitoraggio clinico. La condizione è solitamente benigna, a risoluzione spontanea e richiede solo un trattamento del sintomo; l'indicazione chirurgica è rara¹⁻³.

Il caso

Uomo di 46 anni, di razza caucasica, peso 82 kg, professione ingegnere elettronico, normale attività fisica. Affetto da dermatite atopica e ipercolesterolemia. La storia clinica era priva di eventi trombo-embolici venosi e arteriosi. Nel dicembre del 2010, rilevava una tumefazione cutanea, rossa e dolente, al polso destro. Nel marzo del 2011, eseguiva uno studio ecografico dell'avambraccio destro che poneva il sospetto di trombosi di una vena del sottocute. Nel luglio dello stesso anno effettuava l'asportazione della lesione. L'esame istologico mostrava il lume di un vaso venoso occluso da un trombo in fase di organizzazione; a questo si associava infiltrato infiammatorio acuto e cronico della parete vasale. La risoluzione era spontanea. Nel dicembre 2011, per la comparsa di una nuova formazione cutanea all'avambraccio destro, effettuava indagine ultrasonografica vascolare. All'eco-color Doppler si rilevava area ipo-anecogena, non comprimibile, estesa per circa 4 cm; l'immagine era compatibile con un processo trombotico localizzato alla vena dorsale dell'avambraccio. Il paziente fu sottoposto a trattamento con eparina a basso peso molecolare (Nadroparina calcica 11.400 U.I. s.c./die, per sei settimane) con rapida risoluzione clinica. Nel marzo

¹Dipartimento di Angiologia,
Casa di Cura Beato Luigi Palazzolo, Bergamo
²USC di Anatomia Patologica, Ospedali Riuniti di Bergamo

del 2012, a seguito di trauma accidentale, insorgeva identica tumefazione alla regione volare dell'avambraccio destro. Fu dunque sottoposto ad una nuova indagine vascolare con diagnosi di trombosi della vena mediana all'arto superiore destro; inoltre, era rilevabile una trombosi in un ramo venoso superficiale (vena basilica) al braccio controlaterale, clinicamente asintomatica. Tutti i test trombofilici, volti all'identificazione di alterazioni acquisite e congenite della coagulazione, erano negativi. Lo studio TC toraco- addominale dimostrava linfadenopatie peri-aorto-cavali ai limiti della significatività clinica. Fu poi eseguito un agoaspirato dei linfonodi per prelievo biptico: negativa la ricerca delle cellule tumorali. Anche i markers per neoplasie ghiandolari, l'ecografia addominale e l'indagine endoscopica del tratto gastroenterico escludevano malattie neoplastiche. Alla luce di tutto questo iniziava una terapia con eparina a basso peso molecolare, a dosaggio terapeutico (Nadroparina calcica 11.400 UI s.c./die per due mesi), ottenendo la remissione del quadro clinico ed il recupero funzionale.

Discussione

La malattia di Mondor è una condizione benigna caratterizzata da tromboflebiti delle vene superficiali della mammella e della parete laterale del torace. La tipica localizzazione, in regione mammaria, venne descritta per la prima volta da Faage nel 1869. Solo nel 1939 la malattia venne caratterizzata con maggior precisione dal chirurgo francese Henri Mondor⁴. Da allora questa patologia ne assunse il nome entrando nel novero delle malattie eponimiche. Vengono segnalati in letteratura casi con localizzazioni atipiche, extratoraciche o eterotopiche, coinvolgenti le vene superficiali degli arti superiori ed inferiori e della parete addominale. Lo stesso Mondor notò nel 1939 l'omologia del cordone da lui descritto con certe flebiti senza periflebite proprie delle vene superficiali degli arti superiori. Anche Mocqot, citato da Mondor,



Figura 1. – Immagine ultrasonografica della vena mediana coinvolta dal processo trombotico.



Figura 2. – Flusso arterioleare paratromboflebitico vena mediana dx.

dichiarava di aver osservato a livello del braccio i cordoni flebitici descritti da Mondor. Ciò fa concludere, anche in base ad osservazioni di altri Autori, che la flebite di Mondor può interessare anche le vene del braccio. La localizzazione del braccio è sicuramente una localizzazione atipica e può interessare: la faccia anteriore dell'avambraccio, la piega del gomito, l'ascella, tutto il braccio ed in particolare la vena basilica⁵. Il sesso maggiormente colpito è quello femminile, in particolare nella fascia d'età compresa tra i trenta e i sessanta anni. La malattia di Mondor molto più raramente coinvolge il sesso maschile ove prevale la localizzazione alla vena dorsale del pene. L'eziopatogenesi non è mai stata definita e si fonda essenzialmente su ipotesi multifattoriali. I più comuni eventi scatenanti includono: traumi, eccessiva attività fisica a carico esclusivo e ripetitivo su una determinata regione corporea, interventi chirurgici, processi infiammatori o tumori⁶⁻⁹.

Nel caso specifico della localizzazione all'arto superiore^{10,11} possibili fattori determinanti possono essere: la resezione mammaria omolaterale per neoplasia, una flebectomia ascellare per trombosi venosa da sforzo dell'arto superiore dello stesso lato, una contusione diretta del versante anteriore della spalla senza lesioni ossee, una ferita della falange ungueale del pollice. L'improvvisa insorgenza del dolore, dapprima leggero, insidioso, seguita dalla comparsa di un rilievo cutaneo lineare, immediatamente sottodermico, palpabile con sensazione di "pelle troppo corta", come riferito dai pazienti, costituisce la presentazione più comune della malattia. La formazione a cordone appare ben delimitata, senza periflebite, di consistenza dura come una briglia sottocutanea. La mobilizzazione laterale è agevole e non vi è adesione ai piani profondi. La successiva impotenza funzionale coinvolge alternativamente l'estensione dell'avambraccio, l'abduzione o l'elevazione del braccio. Leger e Zipper¹². Distinguono topograficamente forme segmentarie, tipo la piega del gomito, il solco deltoideo-pettorale o il cavo ascellare e forme estese a tutto l'arto, dal polso all'ascella, lungo il piano flessorio dell'asse brachiale. Anche nel caso di localizzazione della malattia a livello dell'arto superiore l'interessamento sistemico è quasi nullo e nulla emerge dai dati di

laboratorio. Ciò che autorizza a definire queste flebiti come localizzazioni eterotopiche della classica malattia di Mondor, in diagnosi differenziale con le altre trombosi venose superficiali dell'arto superiore, è lo studio anatomico-patologico. L'esame istologico evidenzia una tromboflebite superficiale ad evoluzione subacuta coinvolgente tutte le tre tuniche della vena. Similmente alle presentazioni più tipiche, l'evoluzione è benigna con risoluzione, spesso spontanea in 2-3 mesi. Solo in caso di disturbi clinici e funzionali persistenti, considerando pure l'attività quotidiana del paziente, sussiste l'indicazione all'exeresi chirurgica in anestesia locale e senza sequele.

Nel nostro caso la manifestazione clinica presentava tre atipie rispetto alla classica descrizione della malattia di Mondor: soggetto di sesso maschile, la localizzazione alle vene superficiali degli arti superiori e la bilateralità, le frequenti recidive, sia spontanee sia post traumatiche. Clinicamente tipica era la sintomatologia con una prima fase dominata da sintomatologia acuta a cui è seguito un processo di lenta risoluzione.

All'indagine ultrasonografica (eseguita con apparecchiatura Aloka ProSound α10, utilizzando una sonda lineare da 7 MHz) mirata al segmento venoso coinvolto dal processo trombotico, appariva un'immagine ipo-aneogena, non comprimibile. Il dato morfologico era confermato dall'assenza del segnale vascolare venoso e dalla presenza di flusso arterioleare paratrombotico meglio evidenziato con tecnologia power-doppler (Figura 1-2)¹⁵. La componente ipo-aneogena si correlava alla lesione cutanea rilevabile clinicamente^{1,13,14}.

Come accennato in precedenza, gli studi istologici, dove effettuati, mostrano l'assottigliamento della parete vascolare con perdita della differenziazione tra lo strato intimo, medio e adventizio del vaso in associazione ad una reazione infiammatoria localizzata nella parete vasale e con lume venoso occupato dal materiale trombotico. Tutti questi dati anatomopatologici, descritti in letteratura, erano sovrapponibili all'esame istologico da noi eseguito: il trombo occupava completamente il lume vasale in presenza di un infiltrato cellulare infiammatorio acuto e cronico (Figura 3)¹⁷.

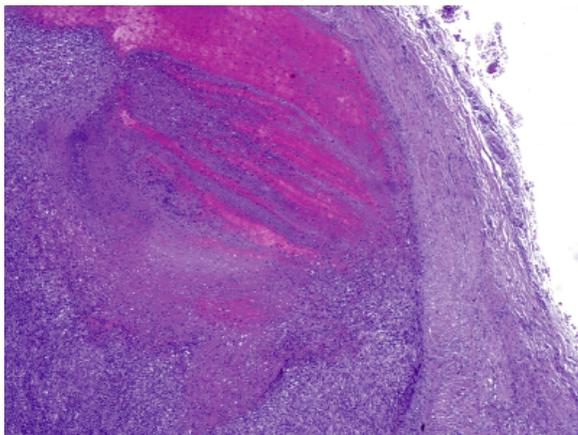


Figura 3. – Trombosi venosa con infiltrato cellulare infiammatorio acuto e cronico.

I pazienti solitamente sono trattati con farmaci anti-infiammatori e analgesici poiché la malattia di Mondor è una condizione benigna e autolimitante. Nel caso da noi osservato, inizialmente la risoluzione era spontanea. Tuttavia, le frequenti riacutizzazioni, pur senza rischio di coinvolgimento del sistema venoso profondo, hanno posto indicazione ad una terapia antitrombotica con eparina a basso peso molecolare. Il risultato ottenuto era una rapida regressione della sintomatologia e recupero della funzionalità dell'arto, in linea con quanto riportato dalla letteratura^{1,3,13,16}.

Conclusioni

“Si trattava di una linfangite tronculare dal disegno particolarmente netto? O piuttosto di una flebite oblitterante, sottocutanea, eccezionalmente facile da palpare? Se non era una angioite sottocutanea e indurita, come credo sia fin qui autorizzato a pensare, sarà a livello della cresta lattea che bisogna cercare sia la spiegazione topografica che l'eziologia?”.

Con questi interrogativi Henri Mondor apriva la sua relazione il 6 Dicembre 1939, in onore del giubileo del professor Tixier, dal titolo “Longue angeite sous cutanée et indurée de la parithoracique” in cui parlava di una Tronculite sottocutanea subacuta della parete toracica antero-laterale come di

una rara affezione di cui non era mai stata data una esauriente descrizione e definizione.

Conoscere questa rara malattia è indispensabile per porre una corretta diagnosi. Per far questo sono fondamentali: il sospetto clinico, l'attenta osservazione del paziente e il corretto utilizzo dell'eco-color-Doppler.

Bibliografia

1. Mahesh KS, Alfred BW. Mondor's Disease of the Breast: Sonographic and Mammographic Findings. *AJR* 2000;177:893-6.
2. Ming FH, Chin HH, Hon MC, et al. Mondor's disease of the breast – three case reports. *Ka ohsiung J Med Sci* 1992;8:231-5.
3. Chakraborty J, Umakanth S, Vikram K, Yashodhara BM. A subcutaneous cord over the chest in Mondor's disease. *BMJ case report* 2011.
4. Mondor H. Sous cutanée subaigue de la paroi thoracique antero-laterale. *Mem Acad Chir* 1939;65:1271.
5. Todini AR, Ricci G, Antignani PL *et al.* Atti IX Congresso Nazionale SIAPAV 1987; tomo 1:247-51.
6. Emily FC, Annina NW, Ellen BM *et al.* Superficial Thrombophlebitis of the Breast (Mondor's Disease): Mammographic Findings. *AJR* 1993;160:1201-3.
7. Maryam J, Shawna CW, Rachel FB. Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy: An Unusual Cause of Mondor's Disease. *AJR* 2002;179:185-6.
8. Giovanni André PV, Fabrício MO. Superficial thrombophlebitis Mondor's Disease after breast augmentation surgery. *Indian J Plast Surg* 2008; 41:219-21.
9. Carla MP, Robert LD. Mondor's disease. *J Natl Med Assoc* 1996; 96:359-63.
10. Bartolo M, Spigone C, Antignani PL. La malattia di Mondor. *Masson Ed. Milano*, 1984;16-7.
11. Hattori Tomoyasu, Nahai Yayoi. A case of Mondor's disease on the upperarm. *Jap J Clin Dermatol* 2003;57:34-6.
12. Leger L, Zipper A. Phlebites superficielles du membre superieur. Localisations heterotopiques da la maladie de Mondor. *Presse Med.* 1960;68:2033.
13. Mayor M, Buron I, Calvo de Mora J *et al.* Mondor's disease. *Int J Dermatol* 2000; 39:922-5.
14. Alvarez-Garrido H, Garrido-Ríos AA, Sanz-Muñoz C, Miranda-Romero A. Mondor's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:753-6.
15. Machan K, Rojo-Carmona LE *et al.* Ultrasound diagnosis of three cases of Mondor's disease. *Arch. Esp. Urol.* 2012;65:262-6.
16. Molina Escudero R, Cabello Benavente R *et al.* Mondor's syndrome. Case review and bibliographic review. *Arch Esp Urol.* 2009;62:317-9.
17. Hofer T. Palmar digital vein thromboses: their different expressions. *Dermatology.* 2002;204:240-3.

Malattia di Takayasu: follow up clinico-strumentale di cinque pazienti

I. ORLANDO, L. GABRIELE FALCONE, V. ROSATO, R. LEBANO, L.I. SINISCALCHI,
M.C. RUSSO, G. LA MONTAGNA, A. NIGLIO

Introduzione

L'arterite di Takayasu è una vasculite dei grossi vasi che interessa l'aorta e principalmente i suoi rami determinando vari gradi di stenosi, occlusione o dilatazione dei vasi interessati^{1,2}. La malattia colpisce maggiormente le giovani donne ed è caratterizzata, in un terzo dei casi, da claudicatio degli arti, assenza dei polsi periferici, soffi vascolari, ipertensione severa, infarto del miocardio, TIA e altri segni di ischemia^{1,2,10}.

La diagnosi si avvale di tecniche d'*imaging* vascolare (i.e., ultrasonografia, FDG-PET) che vengono utilizzate anche per il *follow up* della malattia. Un segno ultrasonografico specifico di malattia in fase attiva è rappresentato dall'ispessimento parietale circonfenziale del vaso interessato, noto come *macaronisign*, espressione dell'edema infiammatorio di parete. La FDG-PET è principalmente utilizzata, invece, per la definizione dell'estensione delle lesioni e per la valutazione dell'attività di malattia.

Il trattamento della malattia attiva impiega steroidi a dosaggio elevato associato a immunosoppressori (i.e., metotrexate, azatioprina, ciclofosfamide, micofenolatomofetile) nei casi di risposta inadeguata o di recidiva^{1,6,11,15}. Nei pazienti non responsivi al trattamento convenzionale sono attualmente utilizzati gli anti TNF α , in particolare Etanercept e Infliximab, in relazione al ruolo rilevante svolto da questa citochina nel processo flogistico¹⁶.

In questo studio riportiamo i dati di cinque pazienti affetti da arterite di Takayasu osservati consecutivamente tra gennaio 2000 e giugno 2012.

Materiali e metodi

Sono stati studiati cinque pazienti osservati consecutivamente tra il 1 gennaio 2000 ed il 30 giugno 2012. Malattia di Takayasu: follow up clinico-strumentale di cinque pazienti. (ACR) del 1990¹⁷. I pazienti, dopo la diagnosi, sono stati valutati ogni sei mesi secondo le linee guida proposte nello studio NIH¹⁶, che contemplano la valutazione dei segni/sintomi sistemici, incremento degli indici specifici di flogosi, segni e/o sintomi di insufficienza vascolare, lesione/i vascolari in territori non precedentemente interessati, uso di *imaging*. La remissione è stata definita in base all'assenza di segni e sintomi di malattia attiva e nuove localizzazioni vascolari.

*Dipartimento di Internistica Clinica
e Sperimentale "F Magrassi e A. Lanzara",
Seconda Università degli Studi di Napoli*

Risultati

I pazienti osservati erano donne di età compresa tra 20 e 40 anni (mediana 31) con durata di malattia, considerata dall'epoca della diagnosi, compresa tra 4 e 12 anni (mediana 8).

Le manifestazioni cliniche rilevate all'esordio sono risultate astenia (100%), claudicatio degli arti superiori (88%), iposfigmia e/o l'assenza di uno o entrambi i polsi radiali (80%), artralgie (80%), differenza pressoria tra i due arti superiori >10% (60%), febbricola (60%), dolore addominale (20%), dolore toracico (20%).

Stenosi/occlusione delle carotidi è stata dimostrata in tutti i pazienti con la ultrasonografia doppler, in 2 di essi è stato rilevato inoltre all'esordio anche il *macaronisign*, quale espressione di attività di malattia confermata dalla FDG-PET. L'impegno dell'arco aortico è stato messo in evidenza in 2 casi (40%) e quello di una o entrambe le arterie succlavie in 4 (80%). Nessun paziente ha presentato impegno cardiaco, del sistema nervoso centrale o delle arterie renali. Al momento della diagnosi tutti i pazienti presentavano alterazione dei reattanti di fase acuta che correlavano con il diverso grado di attività di malattia.

Durante il follow up un paziente ha mostrato un decorso monofasico, 3 un decorso polifasico e un paziente un decorso cronico. I pazienti con decorso monofasico/polifasico presentavano un impegno vascolare più limitato rispetto a quanto osservato nel paziente con decorso cronico che aveva presentato un interessamento esteso anche all'aorta addominale.

La remissione clinica è stata ottenuta dopo sei mesi di terapia steroidea ad alte dosi in 4/5 pazienti. La quinta paziente risultata *non responder* al trattamento cortisonico è stata trattata con immunosoppressori e successivamente con inibitori del TNF α con parziali risultati.

Conclusioni

I nostri risultati sembrano indicare che il decorso dell'arterite di Takayasu sia più frequentemente di tipo polifasico, rappre-

Tabella I. – Caratteristiche epidemiologiche, attività di malattia.

Paziente	Età (anni)	Durata di malattia (anni)	VES (mm/h)	PCR** (mg/dl)	Macaronisign*	18-FDG PET TC
1E.A.	44	8	25	9	assente	negativa
2T.V.	30	6	77	66	Succlavia dx, carotide comune dx e sx	Succlavia dx (SUV 4.5) Carotide comune dx (SUV 4.4)
3C.L.	24	8	26	7	assente	negativa
4F.A.	44	4	34	36	assente	negativa
5E.N.	31	12	18	6	assente	negativa

*) ultrasonografia; **)valori normali: $\leq 0,5$ mg/dl.

sentando l'estensione del coinvolgimento dei distretti arteriosi un fattore prognosticamente sfavorevole.

Bibliografia

1. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J *et al.* Takayasu Arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
2. Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. *J Clin Pathol* 2002;55:481-6.
3. Sato EI, Hatta FS, Levy-Neto M, Fernandes S. Demographic, clinical, and angiographic data of patients with Takayasu arteritis in Brazil. *Int J Cardiol* 1998; 66:S67-S70.
4. Vanoli M, Daina E, Salvarani C *et al.* Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum* 2005;53:100-7.
5. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S9-S15.
6. Park MC, Lee SW, Park YB, Chung NS, Lee SK. Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Med* 2005;34: 284-92.
7. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome of for 120 Japanese patients with Takayasu's disease: clinical and statistical analysis of related prognostic factors. *Circulation* 1994;90:1855-60.
10. Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis. *Lancet* 2000;356:1023-5.
11. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, HoVman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:1000-9.
12. HoVman GS, Leavitt RY, Kerr GS *et al.* Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasuarteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578-82.
13. Valsakumar AK, ChiramalValappil U, Jorapor V *et al.* Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003;30:1793-8.
14. Shinjo SK, Pereira RMR, Tizziani VAP *et al.* Mycophenolatemofetil reduces disease activity and steroid dosage in Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1871-5.
15. Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolatemofetil for the treatment of Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1999;130: 422-6.
16. HoVman GS, Merkel PA, Brasington RD *et al.* Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-304.
17. Arend WP, Michel BA, Bloch DA *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-34.

Indice degli Autori

- A**
 Abbritti F., 111
 Aceto G., 49
 Agus G.B., 65
 Alari G., 183
 Alari G.la, 54, 190
 Alari G.le, 54, 190
 Aloï M., 134
 Alunno A., 117, 144
 Amitrano M., 69
 Anastasio L., 148
 Andreoli E., 28
 Andreozzi G.M., 141
 Apperti M., 169
 Ardita G., 3
 Arosio E., 41, 157
 Arpaia G., 81, 111, 141
 Aversano V., 6
- B**
 Baggio E., 129
 Baldo C., 34
 Baratto F., 106
 Barillà D., 179, 181
 Barillari G., 22
 Belcaro G., 183
 Belletti S., 111
 Benedetto F., 179, 181
 Bernardi E., 164
 Bernucci C., 28
 Bianchini D., 157
 Bilancini S., 44, 101
 Blasi S., 115, 119, 126, 134
 Bonadeo P., 54, 190
 Bonfanti M., 150
 Boracchi P., 141
 Bounameaux H., 159
 Bove E., 172
 Brancaleoni A., 186
 Brocadello F., 143
 Brucoli C., 148
 Buora A., 183
 Busato F., 88
- C**
 Caccia R., 54, 190
 Caimi G., 8
 Caliumi C., 146
 Campanini M., 150
 Camporese G., 93, 164, 188
- Cappellari T., 129
 Carelli F., 65
 Carini F., 161
 Carioti B., 47
 Carlisi M., 20
 Carotta M., 121
 Carzaniga G., 121
 Casartelli L., 150
 Casiglia E., 63
 Cassaro L., 161
 Cassino R., 90
 Castagnola M., 37
 Castiglione A., 117, 144
 Catalano M., 121
 Cavallini A., 102
 Cerqua G., 139
 Cesarone M.R., 183
 Cherubini S., 49
 Chiamonte A., 157
 Ciammaichella M.M., 139
 Cimminiello C., 141
 Cinquini M., 121
 Colombo F., 150
 Colosimo V., 65
 Crescenzi B., 109, 128, 133
 Cucchiara S., 134
- D**
 Dalla Valle F., 99
 De Francisci N., 186
 De Luca G., 123, 174
 De Marchi S., 95, 157
 De Nicola P., 128, 133
 De Rosa R., 133
 DeCaridi G., 179, 181
 Del Giudice E., 134
 Dentali F., 18
 Di Benedetto B., 128, 133
 Di Filippo A., 169
 Di Micco P., 22, 99, 136, 159
 Di Rocco G., 115, 119
 Di Salvo M., 148
 Di Salvo M.M., 3
 Di Stolfo G., 123, 166, 174, 176
 Dilillo A., 134
 Dimitrov G., 121
- E**
 Enea I., 22
 Errico C., 153
- F**
 Faccenna F., 117
 Falcone L.G., 193
 Falvo N., 22
 Fanelli M., 123, 174
 Fanelli R., 123, 166, 174, 176
 Favaretto E., 31
 Felli M.M.G., 117, 144
 Ferro G., 161
 Fiengo L., 105
 Filippone G., 161
 Foggia C., 109, 128, 133
 Foglia E., 150
 Fontanella A., 148
 Forma O., 86
 Frasson S., 34, 136, 150
 Frezzotti F., 115, 134
 Frulla M., 88
 Fumagalli M., 54, 190
 Fusco G., 106
- G**
 Gattuso R., 144
 Gentile S., 15
 Ghilardi D., 34
 Ghirarduzzi A., 22, 32, 159
 Gianatti A., 54, 190
 Giannotti D., 126
 Giordano R., 169
 Gossetti B., 117, 144
 Grassi G., 67
 Greco R., 148
 Grimaldi E., 65
 Grossi A., 186
 Guerra M.V., 99
 Gussoni G., 34, 136, 148, 150, 159
- H**
 Hopps E., 8
- I**
 Impagliatelli M., 123, 166, 174, 176
 Ippolito A.M., 90
 Ippolito E., 54, 183, 190
 Itrace I., 144
 Irsara S., 106
 Izzo A., 146, 172
- J**
 Jabbour J., 117

INDICE DEGLI AUTORI

- L**
 La Barbera G., 161
 La Montagna G., 193
 La Placa S., 186
 La Regina M., 22, 136
 Lebano R., 193
 Leonardo G., 43, 99, 109, 128
 Limoni P., 29
 Lipari G., 102, 129
 Lo Presti R., 8
 Lucchi G., 101
 Lucchi M., 45, 101
 Lunghi C., 88
- M**
 Magni L., 67
 Maida C., 139
 Maida R., 139
 Marano G., 141
 Maresca L., 43, 99, 128, 133
 Maresca L.cio, 109
 Maresca L.na, 109
 Margarita A., 83
 Marigo L., 88
 Marrese C., 146, 172
 Martinelli O., 117
 Martini R., 141, 143
 Martini R.C., 153
 Massara M., 179, 181
 Mastroianno S., 123, 166, 174, 176
 Mazzone A., 148, 150
 Mazzuca S., 148
 Mecca M.L., 139
 Minola M., 121
 Mollo P.E., 49
 Monreal M., 22, 99, 136, 159
 Mosti G., 77
 Mugno F., 3, 148
- N**
 Navarretta F., 37
 Neri S., 13
 Niglio A., 24, 99, 193
 Nobile G., 128
 Noventa F., 164
 Nozzoli C., 148
- O**
 Orlando I., 193
 Ortolani M., 186
- P**
 Pacilli M.A., 123, 166, 174., 176
 Pagano M., 169
 Parisi R., 59
 Passaniti M.A., 186
 Patrizi C., 139
 Patrizi G., 119, 126
 Peinetti F., 37
 Pepe R., 27
 Pesavento R., 61
 Petriella D., 128, 133
 Pinto A., 72
 Pipitò N., 179, 181
 Poggio R., 99
 Pomella F., 49
 Porreca G.P., 128, 133
 Prandoni P., 63
 Prior M., 157, 52
- Q**
 Quintavalla R., 22, 74
- R**
 Redler A., 115, 119, 126, 134
 Renzi C., 186
 Riccioni C., 146, 172
 Riciputi M.G., 34
 Rigoni A., 157
 Rocci A., 74
 Romano A.M., 69
 Rosato V., 24, 193
 Rossi M., 11
 Rulfo F., 157
 Ruscazio A., 155
 Russo A., 123, 166, 174, 176
 Russo G., 115, 119, 126
 Russo M.C., 193
- S**
 Salemi A., 3
 Sanchez Muñoz-Torrero J.F., 159
- Sanguuolo P., 128
 Saugo M., 153
 Scandale G., 121
 Scarpazza O., 92
 Scolari F., 150
 Scomparin M.A., 91
 Scudieri E., 109
 Sellitti A., 169
 Sergiacomi P., 172
 Signorelli S.S., 13
 Siniscalchi L.I., 193
 Siragusa S., 20
 Solai F., 115
 Sommaruga S., 183
 Spezzigu G., 111
 Spinelli D., 179, 181
 Spinelli F., 179, 181
 Squillaci D., 179, 181
 Stavri D., 117
 Stilo F., 179, 181
- T**
 Tagliabracci N., 186
 Talarico F., 161
 Tiraferri E., 22
 Tonello C., 93
 Tonello D., 88, 106, 153, 159
 Tromba L., 115, 119, 126, 134
 Tucci S., 101
- V**
 Valentino F., 161
 Valerio A., 34, 148
 Vallone M., 161
 Vazzana N., 112
 Vescovo G., 34, 148
 Viola F., 134
 Visonà A., 22, 88, 99, 106, 136, 153, 159
 Volpe M., 67
- Z**
 Zalunardo B., 88, 99, 106, 159
 Zambito A., 157
 Zaratti I., 34
 Zotta L., 88