



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

**ATTI XXII CONGRESSO
REGIONALE SIAPAV - LAZIO**

LE MICROANGIOPATIE NELLA PRATICA CLINICA



Roma, 12 maggio 2018
Ospedale Sandro Pertini



DA OLTRE 30 ANNI AL SERVIZIO DEL VOSTRO BENESSERE

Professionisti con esperienza nel settore
dell'elastocompressione e delle sue
applicazioni nelle varie branche specialistiche.



**nova
medical
2000**

novamedical2000.it

Nova Medical 2000 S.R.L. Via A. Coletta, 04100 Contrada dei Cacciatori LATINA (LT)



GERENZA

SUPPLEMENTO ALLA RIVISTA
"IL FILO DELLA VITA"

IN REDAZIONE

DIRETTORE RESPONSABILE
ROMINA D'ANIELLO

ART DIRECTOR
ENEA MARINELLI

UFFICIO CENTRALE EDITORIALE

Cooperativa Santa Lucia Life
via Leuciana 63
CASTROCELO (FR) Tel: 0776.79495
redazione.ilfilodellavita@gmail.com

AMMINISTRATORE
ANTONIETTA SARRACINO

COMITATO SCIENTIFICO

CONSIGLIO DIRETTIVO SEZIONE REGIONALE LAZIO

ALESSANDRO RICCI - Presidente
MOLFETTA STEFANO - Vice Presidente
FEDERICA POMELLA - Segretario
ANTONIO LORIDO - Consigliere
ANTONELLA MARCOCCIA - Consigliere
SANDRO TUCCI - Consigliere
www.siapav.it

COMITATO DI REDAZIONE

C. Allegra, G. Arpaia, A. Ricci,
M. Modesti, F. Pomella,
M. Lucchi, P. Caprari, R. Lo Presti,
M. Rossi, M. Ballestri, M. Papi,
A. Marcoccia, S. Bilancini, F. Conti,
A. Lorido, P. E. Mollo, P. Notari,
G. Lucchi, B. Ligas, A. Carlizza,
P. Nicosia, A. Izzo, A. Di Folca

STAMPA

Tipografia 4graph
via Ugo La Malfa 19 - 04020
Spigno Saturnia (LT)

REGISTRAZIONE

TRIBUNALE DI CASSINO N°3/16 DEL 27/09/2016

Questo numero è stato chiuso in redazione
il xxxxx 2018, stampato in 1000 copie.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del contenuto di
questo numero in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo.



L'insediamento di un nuovo consiglio direttivo è sempre difficile. Da un lato non si può evitare il confronto col passato, dall'altro si devono prima comprendere i meccanismi funzionali e gestionali dell'apparato societario, quindi elaborare progetti e mete avendo ben presente le risorse disponibili.

Tutti noi abbiamo ereditato una SIAPAV profondamente mutata e modernizzata, resa più complessa ma nel contempo capace di affrontare le sfide che i mutamenti della Medicina ci lanciano.

Di tutto ciò dobbiamo ringraziare Adriana Visonà ed i Consigli Direttivi che ci hanno preceduto, ma nel contempo non dobbiamo accontentarci, non dobbiamo vivere sugli allori, ma proseguire con determinazione la strada intrapresa trovando nuove motivazioni.

L'organizzazione del prossimo congresso nazionale, che si terrà a Cagliari il prossimo novembre, assorbe in questo periodo pressoché tutte le energie, ma il nostro CD ha comunque voluto prestare sin dalla prima riunione una grande attenzione al ruolo delle Sezioni Regionali.

Ci dovrà essere una stretta collaborazione tra i Consigli Direttivi che non potrà e non dovrà limitarsi alla organizzazione degli eventi regionali e dei simposi nell'ambito del Congresso.

Il contatto coi soci dovrà essere assiduo anche per la maggiore fidelizzazione e creazione di quel senso di appartenenza fondamentale per la crescita comune, la conoscenza dei loro ruoli dovrà essere volano per la ricerca, per il miglioramento continuo personale ed istituzionale, per l'eccellenza. A questo scopo sono state istituite le figure del responsabile dei rapporti con le sezioni regionali nella persona di Pierluigi Mollo ed è stata richiesta la nomina di un delegato per le relazioni con gli Uffici societari, che potrebbe essere il Presidente stesso della Sezione, un componente del suo CD od anche un iscritto, sempre sotto la responsabilità del Presidente, con lo scopo di rendere più stretto il rapporto e lo scambio di informazioni. La Formazione SIAPAV farà tesoro delle esperienze regionali e contemporaneamente sfrutterà i vari congressi per sviluppare un percorso formativo che proseguirà nel congresso nazionale e che vedrà nella organizzazione di corsi riservati ai Soci un momento non solo di studio ma anche di scambio di esperienze, di conoscenza, di coesione.

Sono passati pochi mesi, qualcosa comincia a muoversi, la collaborazione di tutti è indispensabile per continuare a costruire una Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare ancora più forte, prestigiosa, attiva e proiettata al futuro.

Buon lavoro a tutti!

Guido Arpaia

Presidente Nazionale SIAPAV

Gli atti sono integralmente disponibili sui siti web:

- www.siapav.it

- www.santalucialife.it

Introduzione

Dal 7 gennaio è in carica il nuovo Consiglio Direttivo 2018 - 20 della SIAPAV Regione Lazio che gode del buon lavoro svolto da chi lo ha preceduto e che ringraziamo, ancora una volta, di quanto egregiamente portato a termine. In particolare siamo grati a Stefano Molfetta che ha mantenuto la carica di vicepresidente e che rappresenta la continuità con il triennio passato. L'incarico delicato di segretario l'ha assunto l'attenta e puntuale Federica Pomella. Ma dai performanti consiglieri Antonio Lorido e Sandro Tucci ci aspettiamo il più valido contributo di idee e lavoro fattivo ed è quello che ci sta mostrando il consigliere Antonella Marcocchia con la realizzazione di questo convegno.

Il nostro impegno, come nuovo Consiglio Direttivo, non potrà che essere speso nel provare a dare risposta alle esigenze formative e di aggiornamento del vasto ed interessante territorio regionale, in un fil rouge che sappia far incontrare le periferie con i centri di eccellenza in un dialogo di contributi reciproci nell'interesse olistico del paziente e dell'essere medico, sia esso angiologo, chirurgo vascolare o di qualsiasi specialità interfacciante con le patologie vascolari.

Sarà un triennio di piena sintonia con l'altro ideale "fil rouge" formativo lanciato dal nuovo Presidente Nazionale della SIAPAV, Guido Arpaia, che prevede l'affrontare temi omogenei nelle sedi regionali ed organizzare corsi interattivi riservati ai soci SIAPAV, col fine di trasmettere lo scibile angiologico ai numerosi giovani vicini, coordinando queste attività con i Master attualmente attivi. Tutto questo potrà essere "speso" sul tavolo ministeriale anche in relazione agli sviluppi del riconoscimento delle Società Scientifiche come interlocutori qualificati, condizione prevista dalla legge n° 24/2017 detta Gelli-Bianco.

Punto rilevante nel futuro della SIAPAV sarà la comunicazione e la divulgazione capillare che oltre attraverso il sito (www.siapav.it), sarà implementata grazie alla pubblicazione cartacea degli atti del convegno regionale che verranno distribuiti nei prossimi tre anni negli ambienti sanitari, non solo di ambito strettamente vascolare, ma nell'intero territorio laziale.

Per lo stesso motivo è intenzione del Consiglio Direttivo SIAPAV Lazio svolgere azioni d'intervento mediante la pubblicazione annuale di opuscoli informativi/divulgativi mirati ai principali campi vascolari. Si è partiti quest'anno, con le patologie del microcircolo quali il fenomeno di Raynaud, la sclerodermia e la perniosi. Successive tappe saranno la malattia venosa cronica e la prevenzione delle malattie cardiovascolari. In tale ambito verranno presentati anche i risultati della ricerca/intervento di correlazione tra i principali fattori di rischio cardiovascolare e gli indici predittivi degli eventi vascolari.

Questo lavoro, che al momento può assumere sembianze cabalistiche, potrà essere svolto solo grazie al prezioso contributo, impegno e competenza dei tanti appassionati cultori dell'Angiologia e delle diverse discipline nel vasto campo delle patologie vascolari. Impegno profuso generosamente dai tanti autorevoli colleghi che hanno dato valenza e rigore scientifico nella produzione di questi atti. Segno di una cultura angiologica, e vascolare in genere, attiva e vivace, che non può che essere slancio, volano di crescita della nostra società scientifica.

L'intervento e il sostegno delle aziende farmaceutiche che credono nella bontà delle idee e nell'agire decennale della SIAPAV hanno permesso la realizzazione di questi atti del XXII Congresso Regionale; indispensabile è stato, come sempre, il lavoro di coordinamento, cesellatura preziosa, svolto dalla Gestione Congressi e da Andreina Mancini.

Vorrei terminare nel ricordo di Mauro Bartolo, tra i fondatori della SIAPAV, quando, chiamato ad intervenire dopo l'elezione quale presidente SIAPAV, chiosò sfilando cartucce dalle tasche "ho preparato due discorsi, uno breve: grazie, l'altro lungo: grazie tanto".

Alessandro Ricci
Presidente SIAPAV LAZIO

RAZIONALE

I Microcircolo è la porzione più distale del sistema circolatorio così denominata per le dimensioni dei microvasi che lo compongono. Tutta la complessità anatomica del microcircolo non è limitata alla grandezza dei vasi (arteriole, venule e capillari) ma alla organizzazione in reti che corrisponde ad un funzionamento complesso, altamente regolato ed estremamente adattabile alle condizioni ambientali e alle esigenze locali dei tessuti.

Il capillare è la sede elettiva degli scambi metabolici e dei liquidi tra interstizio e cellula. Dalla scoperta dei capillari alla descrizione della fisiologia corrono oltre 300 anni di storia della medicina. È affascinante pensare che le arterie e le vene sono dei semplici tubi di transito e che l'intero sistema cardiovascolare esiste solo allo scopo di servire i capillari ove si compie lo scambio tra torrente circolatorio e liquido intercellulare, al fine di garantire a ogni singola cellula il rifornimento di ossigeno e di molecole nutrienti allontanando dai tessuti i cataboliti tossici e dannosi.

Nel nostro organismo ci sono 10 miliardi di capillari e se tutti i capillari del corpo umano fossero messi in fila, raggiungerebbero una lunghezza di circa 100000 km ovvero 3 volte la circonferenza del pianeta se invece fossero tutti affiancati raggiungerebbero una superficie di 7000 m² ovvero quasi due campi di calcio che corrisponde alla estensione della superficie di scambio di liquidi, gas, macromolecole con vari meccanismi di trasporto.

Il letto capillare assume forme e caratteristiche diverse da un organo all'altro con differenze anatomiche di numero di capillari e di complessità delle articolazioni delle reti capillari così come della permeabilità della parete in funzione del tessuto e dell'organo. A seconda di specifici segnali di regolazione metabolici o nervosi il letto capillare viene bypassato o completamente perfuso e ciò determina la quantità variabile di sangue presente nei diversi organi in diversi momenti funzionali e metabolici così come la presenza di reservoir di capillari non perfusi che vengono variabilmente reclutati in una fine armonia di intenti che mantiene lo stato di salute del corpo umano.

Le Acrosindromi Vascolari rappresentano quadri clinici correlati alle variazioni dei flussi sanguigni nel microcircolo delle estremità distali (mani, piedi, naso, orecchie, lingua, pomelli) che si manifestano il più delle volte con variazioni termiche e del colorito cutaneo, talora associate anche a parestesie /ipoestesia per arrivare nelle forme più gravi al danno ischemico e alla necrosi. Tali modificazioni del flusso vascolare periferico sono conseguenti a disfunzioni vascolari che sono aggravate da fattori ambientali caratterizzate da escursioni termiche, esposizione a basse temperature e/o fonti di calore diretto e/o stress. Le indagini strumentali in grado di fornire elementi aggiuntivi a quelli raccolti anamnesticamente sono la capillaroscopia e il laser doppler. Spesso le manifestazioni cliniche delle acrosindromi possono essere considerate al limite tra la fisiologia e la patologia o meglio possono essere la manifestazione di un meccanismo fisiologico che ha perso la fisiologica regolazione in relazione alla presenza di altre patologie. L'importanza delle Acrosindromi Vascolari non consiste nella patologia in sé quanto nel fatto che possono essere "sindromi rivelatrici" di altre patologie molto più importanti per le quali sono un campanello di allarme favorendone la diagnosi precoce. Tutti siamo chiamati a conoscerle e a riconoscerle e per questo il congresso è stato accreditato per ben 16 branche specialistiche oltre alla medicina generale.

Ci auguriamo con questo Congresso di stimolare l'interesse e la curiosità dei clinici verso un mondo apparentemente invisibile ma sostanzialmente rilevante in tutti i campi della Medicina

Antonella Marcocchia

Alessandro Ricci

SOMMARIO DEL PROGRAMMA SCIENTIFICO

I SESSIONE : LE ACROSINDROMI

Presidente: **A. Ricci**
Moderatori : **P. Tondi, S. Tucci**

Il fenomeno di Raynaud - **M. Modesti**
L'acrocianosi - **B. Ligas**

L'eritromelalgia - **F. Pomella**
La Livedo - **M. Lucchi**

LETTURA MAGISTRALE: Le acropatie ulcero-mutilanti

S. Bilancini - Presiede: G. Ricci

II SESSIONE : MICROCIRCOLO ED EMOREOLOGIA

sessione congiunta SIAPAV LAZIO - SIECM

Presidente: **G. Caimi**
Moderatori: **G. Arpaia, A. Colantuoni**

Alterazioni emoreologiche e microcircolo - **P. Caprari**
Sindromi da iperviscosità plasmatica e ulcere cutanee - **R. Lo Presti**
La reattività del microcircolo periferico: significato fisiopatologico e clinico - **M. Rossi**
Emoreologia: un link fra il cuore e il rene - **M. Ballestri**

III SESSIONE : MICROANGIOPATIE ORGANICHE

Presidente: **A. Paone**
Moderatori : **V. Antonini, C. Riccioni**

Vasculiti cutanee - **M. Papi**
Microangiopatie ostruttive - **S. Bilancini**
Microangiopatia sclerodermica - **A. Marcoccia**
Microangiopatia diabetica - **A. Carlizza**

LETTURA MAGISTRALE: La capillaroscopia

C. Allegra - Presiede: S. Molfetta

IV SESSIONE: PATOLOGIA MACROCIRCOLATORIA E RUOLO DEL MICROCIRCOLO

Presidente: **N. Mangialardi**
Moderatori: **G. Guarnera, G. Morettini**

Microangiopatia e Morbo di Buerger - **F. Conti**
Ischemia critica d'arto: quando operare? - **A. Lorido**
Ischemia critica non rivascolarizzabile: il ruolo della terapia farmacologica - **P.E. Mollo**
Nuove opzioni terapeutiche dell'arto ischemico - **P. Notari**

V SESSIONE: MICROCIRCOLO E PATOLOGIE DI CONFINE

Presidente: **E. Marchitelli**
Moderatori: **R. Pepe, A. Santoliquido**

Orage ecchymotic digital (S di Ackenback) - **G. Lucchi**
Perniosi acuta e cronica - **A. Izzo**
Acrosindromi e tecnopatie - **P. Nicosia**
La sindrome del dito blu - **A. Di Folca**

Il Fenomeno di Raynaud

Mariagrazia Modesti, Antonella Marcoccia

UOS Microangiopatie e Ulcere Sclerodermiche
Centro di Riferimento regionale per la Sclerosi Sistemica
Ospedale Sandro Pertini - Roma

Il Fenomeno di Raynaud (FR), oltre ad essere la prima manifestazione clinica della vasculopatia sclerodermica in oltre il 90% dei pazienti affetti da Sclerosi Sistemica e quindi un formidabile campanello d'allarme che ne favorisce la diagnosi precoce, è la più frequente acrosindrome parossistica presente in circa il 3-5% della popolazione generale.

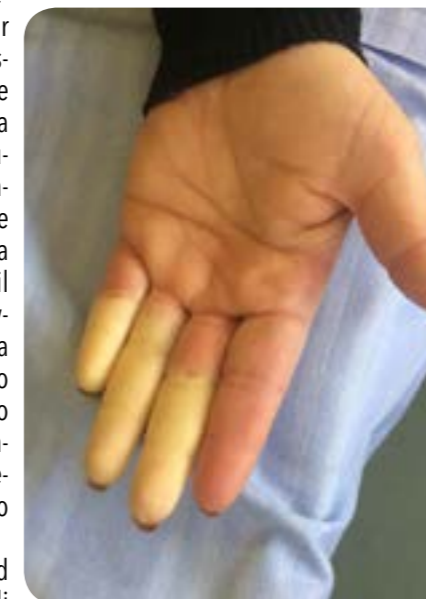
Avviene un'intensa vasocostrizione delle arteriole dermiche che determina il cambiamento di colore delle dita delle mani (ma anche piedi, orecchie, naso, lingua) principalmente in rapporto all'esposizione a basse temperature o a emozioni e si caratterizza per la comparsa del "il dito bianco come fosse morto". Il fenomeno è classicamente trifasico: c'è un arresto completo della circolazione (fase bianca) e poi c'è l'accumulo di anidride carbonica e di sostanze di scarto delle cellule (fase blu) che favoriscono la vasodilatazione arteriosa (fase rossa) che fa ritornare alle mani il sangue "rosso" ricco di ossigeno. Il Raynaud con prevalenza della fase bluastra è quella più comunemente secondario alla sclerosi sistemica nella quale allo spasmo delle arteriole si aggiunge anche una alterazione della struttura arteriolo-capillare e la riduzione del numero dei capillari.

È classificato in Fenomeno di Raynaud Primario ovvero la manifestazione di una disregolazione vasomotoria primaria non associata ad altre epatologie e in Fenomeno di Raynaud Secondario ad una serie di patologie che debbono essere autoimmuni e non autoimmuni che vanno opportunamente valutate in corso di inquadramento anamnestico e diagnostico.

Le malattie autoimmuni che vanno ricercate comprendono le connettiviti (in primis la sclerosi sistemica ma anche il Lupus eritematoso sistemico, la connettivite indifferenziata, la connettivite mista, l'artrite reumatoide, la dermatopolimiosite e la sindrome di Sjogren), le vasculiti (anticorpi anti-fosfolipidi e crioglobulinemie). Le malattie non autoimmuni comprendono le sindromi da iper-viscosità (le malattie ematologiche e le sindromi paraneoplastiche), il morbo di Buerger, le malattie da strumenti vibranti, la sindrome del tunnel carpale, le sindromi dell'egresso toracico superiori, i farmaci (es. beta

bloccanti).

Pertanto di fronte ad un FR che si presenti isolato, ovvero senza altri segni o sintomi evocatori o diagnostici di una patologia, prima di rassicurare il paziente sulla natura funzionale e benigna del fenomeno dobbiamo innanzitutto quantificare la severità delle crisi e mettere in atto una serie di indagini che consentano di escludere le cause di secondarietà e tra queste l'esame di prima linea non invasivo, economico e ripetibile è rappresentato dalla video-capillaroscopia della plica



ca ungueale. L'esame capillaroscopico permette di selezionare i pazienti che necessitano di completamento diagnostico e in particolare lo specialista che effettua la capillaroscopia può richiedere gli esami di completamento diagnostico. Dobbiamo innanzitutto riconoscere il ruolo strategico del FR nel favorire la diagnosi precoce della Sclerosi Sistemica: è il segno d'esordio pressoché costante della malattia e può precedere anche di molti anni le altre manifestazioni cliniche. Così come dobbiamo riconoscere l'evidente ruolo predittivo della video-capillaroscopia nell'individuare nel contesto dei soggetti con FR i tipici pattern capillaroscopici della vasculopatia sclerodermica a rischio di sviluppare la Sclerosi Sistemica. Per tale ragione entrambi hanno trovato spazio tra i nuovi

criteri classificativi ACR/EULAR 2013 della Sclerosi Sistemica. La presenza del FR associato al riscontro capillaroscopico della vasculopatia sclerodermica permette di individuare le forme early e pre-cliniche di malattia la cui unica manifestazione clinica è rappresentata dai fenomeni di ischemia parossistica reversibile che devono essere tempestivamente contrastati iniziando la terapia con nifedipina a lento rilascio, acido acetilsalicilico e, ove necessario, terapia infusione con endoprost. Il tutto associato ad adeguate norme di vita del paziente finalizzate a minimizzare le crisi asfittiche digitali. Purtroppo ancora troppi pazienti giungono alla nostra osservazione presentando quadri di ischemia acuta e necrosi delle dita senza avere una diagnosi e senza aver effettuato mai una capillaroscopia pur presentando il FR da molti anni.

L'eritromelalgia

Federica Pomella

Angiologo ASL di Frosinone

Definizione: Il termine eritromelalgia è stato inserito nel "Dictionary of Vascular Disease" della Unione Internazionale di Angiologia perché esprime le caratteristiche della malattia descritta da Silas Weir Mitchell nel 1878. Anche per l'eritromelalgia si distingue una forma primitiva o idiopatica (m. di Weir Mitchell) ed una secondaria o subalterna. Etimologia: La denominazione è la somma di tre etimi greci: Ερυθρος (**rosso**) - Μελοσ (**arto**) - Αλγος (**dolore**).

La malattia classificabile tra le acrosindromi vascolari come un quadro angiostorico 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. L'epidemiologia della eritromelalgia indica 2,5-3,3/1.000.000 nello studio norvegese di Oslo (unico studio in questa patologia), 18-20 casi /1.000.000 abitanti nella popolazione norvegese. Non vi sono in letteratura altri studi epidemiologici attendibili. oltre lo studio di Oslo a documentare l'epidemiologia di questo quadro nosografico. L'Autore sottolinea che in questa ricerca sono state escluse tutte le forme "borderline" di tale acrosindrome.

È possibile distinguere due forme: una idiopatica o primaria o Malattia di Weir Mitchell, funzionale, non associata a patologia organica, insorgente prevalentemente in età adolescenziale e giovanile, l'altra 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). Sinonimi: Eritermalgia, 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". Sintomatologia: è caratterizzata da dolore urente, arrossamento ed ipertemia cutanea (5-15°

oltre la norma), tipicamente in sede palmare o plantare, correlate con l'aumento della temperatura ambientale, sovente attenuate dal sollevamento degli arti e dal contatto con superfici "fredde", senza alterazioni del trofismo cutaneo.

Può coesistere turgore venoso ed iperpulsatilità arteriosa a conferma della ipotesi patogenetica correlata alla iperfunzione delle anastomosi arteriolo-venulari.

È considerata affezione antitetica alla malattia di Raynaud in quanto l'esposizione al freddo risolve il quadro sintomatologico. Alla base sembra esservi una alterata reattività termica per



la quale un aumento minimo della temperatura ambientale può scatenare la manifestazione a carico dei preferenziali distretti quali le superfici palmari e plantari e possono essere intense e violente fino a causare sintomatologia dolorosa. Lewis ha descritto tale "disreattività" come "tempesta vasomotoria transitoria" scatenata da un livello termico critico. Nelle manifestazioni cliniche 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. 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 e durante la crisi il sangue refluo dal distretto cutaneo interessato presenta elevata tensione parziale di O₂, espressione di attivazione di anastomosi arteriolo-venulari presenti in grande numero nei distretti palmari e plantari. L'elemento patogenetico essenziale risiede in una disreattività allo stimolo termico con coesistente iperstomia arteriolo-venulare. 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 eritromelalgica 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. La diagnosi di eritromelalgia può essere difficile 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 può variare da alcuni minuti a molte ore fino all'instaurarsi di un condizione dolorosa eritralgica persistente. Il periodo estivo determina un incremento della frequenza e della intensità delle crisi che 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, si attenua con il sollevamento dell'arto e con il raffreddamento in acqua. La temperatura distrettuale può aumentare significativamente fino a 10 gradi rispetto alle zone cutanee non interessate. Il colorito appare rosso vivo o talora cianotico. La durata delle crisi varia 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. Occorre sempre escludere una possibile secondarietà (patologia ematologica, connettivopatie, patologia oncologica, disordini infettivi, muscolo-scheletrici e neurologici ecc.). Una diagnosi corretta si basa sul rilievo dei criteri di Thompson:

1. Dolore urente a livello acrale;
2. Dolore esacerbato dal calore;
3. Dolore attenuato dal freddo;
4. Marcata eritrosi cutanea distrettuale;
5. Incremento termico della cute interessata.

Le forme secondarie o subalterne riconoscono numerose patologie e/o condizioni alla loro origine e sono riconducibili a policitemia, trombocitemia, porpora trombotica trombocitopenica, sferocitosi, arteriopatia obliterante degli arti inferiori, malattia post flebitica, ipertensione arteriosa, diabete mellito, gotta, artrite reumatoide, LES, AIDS, alcune infezioni batteriche e virali, neoplasie addominali, neoplasie del colon, sclerosi multipla, neoplasie cerebrali. Anche alcuni farmaci possono essere all'origine di questa acrosindrome come nifedipina, felodipina, verapamil, alcuni vaccini (epatite B, antiinfluenzale), mezzi ionici di contrasto ovvero sono descritte forme subalterne a particolari condizioni quali intossicazioni da metalli pesanti e congelamento. L'elemento patogenetico essenziale risiede in una disreattività allo stimolo termico, coesiste una iperstomia arteriolo-venulare e questo spiega la localizzazione sintomatologica alle mani ed ai piedi in considerazione della maggiore localizzazione delle anastomosi.

Diagnosi differenziale

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. Va differenziata da quadri di neuro-radicalopatia sensitiva, dall'acroclosi condizione di permanente incremento della temperatura cutanea a livello delle estremità, 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 purpurea o vermiglia è costante e indipendente dalle variazioni termiche. Trattasi di acrosindrome permanente correlata ad una iperemia cutanea, diffusa ed omogenea delle palme delle mani tali da conferire alle stesse una colorazione vermiglia o purpurea (Lane, 1929) Terapia: Deve essere mirata alla patologia di base nelle forme secondarie (epatite, epatopatie croniche, alcoolismo, connettivopatie, intossicazione arsenicale) e fisiopatologicamente alla correzione della ipotonia venulare e della stasi capillare nelle forme primitive (febotonici ed emoreologici). A tutt'oggi non risulta validato alcun protocollo terapeutico. Secondo lavori ed esperienze riportate in letteratura sembrano doversi privilegiare alcuni anticonvulsivanti (gabapentin) alcuni antidepressivi (venlafaxina) e l'associazione (asa - b-bloccante), prostaglandine (PGE1 ed anal. (misoprostolo), stimolanti b-recettori (isosuprina), anticonvulsivanti (gaba-agonista, carbamazepina), piroxicam, mexiletina cloridrato, capsaicina per uso topico (nonostante azione revulsiva).

In conclusione l'eritromelalgia rappresenta quadro nosografico connotato, nella gran parte dei casi, da benignità prognostica anche se in una discreta percentuale può rappresentare l'epifenomeno di malattie rilevanti sul piano clinico e non sempre ad esito favorevole. Le manifestazioni eritromelalgiche, dopo una identificazione diagnostica accurata sul piano clinico, (al pari del fenomeno di Raynaud), devono essere ritenute un segno di predittività e di potenziale "allarme" fino ad esclusione di una patologia seria e a prognosi sfavorevole ad esse sottesa, di cui tale meccanismo di "maldistribuzione" del flusso sanguigno cutaneo ne rappresenta il segnale "esternistico" di subalternità.

L'acrocianosi

Bianca Ligas

Angiologo ASL di Cagliari

Acrocianosi è una Acrosindrome Vascolare Distonica Permanente.

Sindrome vasomotoria pura in assenza di lesione organica evidenziabile.

Del gruppo delle Acrosindromi Vascolari Distoniche Permanenti fanno parte: Acrocianosi Essenziale e Sindromi acrocianotiche.

Acrocianosi Essenziale:

Disfunzione Unità Microcircolatoria ove lo stimolo scatenante: escursione termica -stress -crisi ipertensive o ipotensive.

Ipotesi etiopatogenetica:

Costituzionale alterazione anatomo-funzionale microcircolatoria, con ipoafflusso per apertura permanente del canale preferenziale e cianosi con ipoafflusso capillare da diversione.

Alterazione congenita del normale rapporto arteriolo-venulare dell'ansa capillare, a favore del versante venulare, più lungo e slargato, con rallentamento ed alterato scambio metabolico.

La sequenza degli eventi vascolari comprende: Ipotonia venulare, Chiusura degli sfinteri precapillari, Iperstomia arteriolo-venulare, Stasi capillare-venulare.

Prevalenza giovani donne.

Quadro clinico:

Cianosi permanente bilaterale simmetrica mani e piedi. Iperidrosi. Ipotermia. Parestesie ed ipoestesia. Segno di Laidet-Levassine.

Metodiche di studio:

Capillaroscopia:

Aumento del numero dei capillari perfusi con dilatazione della branca venulare dell'ansa (A/V1:4)

Visibilità e tortuosità del plesso Subpapillare. Flusso granuloso fino alla stasi marcata.

Quadro tipico capillaroscopico capillare è la anomalia morfologica dell'ansa.

Pletismografia ad impedenza o reografia:

Riduzione globale di ampiezza dell'onda con aspetto cupoliforme dell'onda.

Ritardo dell'onda ascendente con aumento del tempo di cresta.

Accentuazione dell'incisura dicrota sull'onda discendente con aspetto a dorso di cammello.

Ossimetria transcutanea

Flussimetria laser-doppler (microemodinamica).

Capillaroscopia dinamica o Capiflow (morfofunzionale)

Terapia:

Sinpaticolitici Betastimolanti Vasoattivi Calcio-modulatori Emoreologici.

Viene ormai descritta anche una Acrocianosi rarissima non essenziale

Acrocianosi secondaria

Nelle connettivopatie di tipo sclerodermico, disturbi neurologici, vasculiti, problemi che determinano cianosi centrale, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, crioglobulinemia, infezioni, tossicità e neoplasie.

Distribuzione meno simmetrica, età più matura, possono provocare dolore e danni tessutali.



per gentile concessione dall'archivio fotografico UOS Microangiopatie Ospedale Sandro Pertini

La livedo

Massimo Lucchi

Centro Studi Malattie vascolari JF Merlen Frosinone

È una Acrosindrome Vascolare Permanente.

Quadro clinico caratterizzato da una colorazione violacea della cute che assume tipicamente un aspetto a forma di reticolo. È dovuta alla stasi sanguigna nelle venule dermiche con desaturazione in ossigeno del sangue (desossiemoglobina). Le zone violacee scompaiono alla vitreopressione.

Si distinguono classicamente la Livedo Raeticularis costituita da maglie regolari e chiuse e la Livedo Racemosa in cui le maglie sono aperte e rassomiglianti alle ramificazioni di un albero. Il primo tipo è ritenuto funzionale e "benigno" mentre il secondo è ritenuto il riflesso di una affezione organica. Tuttavia questa distinzione attualmente tende a non essere più accettata e soprattutto la scuola anglosassone ne fa una sindrome unitaria. Soprattutto nel primo quadro possono esserci forme organiche più disparate.

La livedo "fisiologica" è sempre vasomotoria e prevale agli arti. È caratterizzata da maglie abbastanza piccole e chiuse (talora a forma di anello da cui anche il termine di Livedo Anularis). Si riduce con il riscaldamento degli arti o con il loro sollevamento. Non è infiltrata e non si complica con necrosi. Insorge soprattutto nelle donne ed in età giovanile. Migliora con gli anni e si associa di frequente ad altre Acrosindromi Vascolari come l'Acrocianosi nella sua forma classica e/o nella sua variante di Eritrocianosi Sopramalleolare.

La livedo patologica è raramente vasomotoria. Abitualmente è sospesa e può interessare il tronco. È costituita da maglie aperte piccole o grandi. Non è influenzata dal cambiamento di posizione, può essere infiltrata e si può necrosare.

La stasi venulare responsabile della formazione della maglia è abitualmente la conseguenza di un interessamento dell'arteriola nutrice del territorio cutaneo. Può trattarsi di una alterazione funzionale vasomotoria, di un aumento della viscosità ematica o di una occlusione.

Le forme secondarie si possono riscontrare in corso di connettiviti, soprattutto in corso di LES testimoniandone praticamente sempre la presenza di Anticorpi AntiFosfolipidi (più raramente una Crioglobulinemia). La biopsia al centro della maglia mostra una trombosi arteriolare.

È indicato in un/a paziente con Livedo e anticorpi anti-fosfolipidi eseguire un Ecocardio per la ricerca di un danno valvolare ed una RMN cerebrale per la ricerca di infarti silenti. Le livedo appaiono come un fattore di rischio di insorgenza di un infarto cerebrale in pazienti con anticorpi anti-fosfolipidi. L'associazione infarto cerebrale e livedo è conosciuta come S. di Sneddon. La presenza di una livedo, di anticorpi anti-fos-

lipidi e di lesioni ischemiche cerebrali giustifica una terapia anticoagulante prolungata perché il rischio evolutivo è la demenza.

La scoperta di una livedo con aspetti patologici (oltre ai dati obiettivi anche il contesto clinico) debbono spingere verso un bilancio etiologico ampio perché la cause sono numerose come riportato nella tabella. Una biopsia cutanea aiuta di frequente a porre la diagnosi corretta.

PRINCIPALI CAUSE E PATOLOGIE ASSOCIATE AD UNA LIVEDO

ANOMALIE DEL CONTENUTO

- Sindrome Mieloproloferativa
- Criopatie (Crioglobuline soprattutto tipo I, Criofibrinogeno, Agglutinine fredde)
- Trombofilie (S. Anticorpi Antifosfolipidi, Deficit Prot C o S da Vit. K, Piastrinopenia indotta da Eparina, Disfibrinogenemie congenite)

EMBOLIE

- Embolie fibrino-ematiche o settiche di origine cardiaca
- Embolie da colesterolo
- Embolie gassose
- Embolie adipose
- Embolie neoplastiche
- Mixoma
- S. di Nicolau

ANOMALIE DEL CONTENENTE

- Vasculite arteriolare o venulare: Periarterite Nodosa, Vasculite con ANCA, Vasculite Leucocitoclastica+livedo (LES, Wegener), Crioglobulinemie (soprattutto II e III), Vasculite Livedoide (con Livedo in secondo piano rispetto alla Atrofia Bianca)
- S. di Sneddon
- S. Anticorpi anti fosfolipidi
- Calcifilassi

LIVEDO VASOMOTORIA NON "FISIOLOGICA"

- Stato di shock
- Stasi di natura neurologica (S. disautonomica)
- Da farmaci: Amantadina, Minociclina, Interferone,.....)

LIVEDO PIGMENTATE

- Livedo "pigmentata" da calore
- Livedo da chinidina

Alterazioni emoreologiche e microcircolo

Patrizia Caprari, Carlotta Bozzi, Sara Massimi, Loretta Diana

Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità - Roma

Negli ultimi anni l'interesse per lo studio dei parametri reologici è notevolmente aumentato poiché in numerose condizioni cliniche sono state messe in evidenza alterazioni del profilo emoreologico strettamente correlate con l'entità dei disturbi di flusso. La viscosità ematica partecipa alla regolazione del flusso a livello del microcircolo e alterazioni sia plasmatiche che cellulari a carico delle componenti emoreologiche possono determinare uno stato di iperviscosità che, rallentando il flusso ematico, può facilitare l'insorgenza di eventi trombotici occlusivi attraverso la formazione di aggregati eritrocitari e piastrinici.

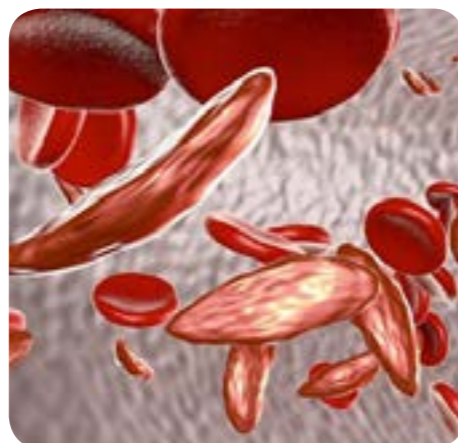
Il comportamento reologico del sangue dipende essenzialmente dalle caratteristiche delle componenti plasmatiche e cellulari, in particolare la viscosità del plasma, determinata dal contenuto di proteine plasmatiche, l'ematocrito e la deformabilità e l'aggregazione eritrocitaria. La capacità del globulo rosso di deformarsi è di importanza cruciale per la sua funzione di trasporto di ossigeno ai tessuti, ma è anche un fattore determinante per la sua sopravvivenza in circolo.

Sono descritti in letteratura difetti congeniti del globulo rosso che, presentando una diminuita deformabilità eritrocitaria, provocano alterazioni emoreologiche con conseguenti alterazioni del microcircolo. In questo lavoro verranno descritte le alterazioni emoreologiche osservate nell'Anemia Falciforme e nella Talassemia.

Nell'Anemia Falciforme l'emoglobina S, a bassa affinità per l'ossigeno, in condizioni di ipossia, gelifica portando alla falcizzazione delle emazie. Gli eritrociti a falce irrigiditi circolano con difficoltà nel letto vascolare ostruendolo e innescando fenomeni emolitici. L'espressione più caratteristica della falcemia è rappresentata dalle crisi dolorose vaso-occlusive, scatenate dalla falcizzazione degli eritrociti. La ridotta deformabilità delle cellule falcemiche provoca rallentamento del flusso, aggravamento dell'ischemia ed ulteriore falcizzazione.

Nella Talassemia i globuli rossi presentano alterazioni morfo-

logiche e di membrana che ne modificano le proprietà reologiche. Diversi studi hanno dimostrato la presenza di un'alta incidenza di eventi tromboembolici nella β -Talassemia, più comuni nella Talassemia intermedia che nei casi di Talassemia major. I globuli rossi di pazienti β -talassemici mostrano alterate proprietà emodinamiche che facilitano le malattie del microcircolo quali aumentata aggregabilità e ridotta deformabilità, come pure un marcato aumento dell'aderenza alle cellule endoteliali.



In questo lavoro sono stati studiati i profili emoreologici di pazienti con Anemia falciforme e β -Talassemia major ed intermedia determinando i parametri di viscosità ematica, viscosità plasmatica, indice di aggregazione eritrocitaria e le proprietà viscoelastiche con il Reometro MCR301 (Anton Paar) e in accordo con le Raccomandazioni dell'International Committee for Standardization in Haemorheological Methods.

L'Anemia Falciforme si presenta con un quadro clinico molto eterogeneo. I fattori che influenzano la severità e la frequenza degli episodi di CVO sono oltre al genotipo e al contenuto di HbS e HbF, l'assetto coagulativo ed il danno ossidativo eritrocitario. Il profilo emoreologico risulta alterato e correlabile con lo stato clinico. Le modificazioni del profilo fluidodinamico nei pazienti sottoposti a terapia trasfusionale risultano meno evidenti a conferma dell'efficacia terapeutica.

La Talassemia si presenta con significative differenze dei parametri emoreologici nelle diverse forme cliniche. I pazienti con β -talassemia intermedia non sottoposti a terapia trasfusionale hanno alterazioni del profilo emoreologico più marcate, confermate dall'analisi delle caratteristiche viscoelastiche. I diversi gruppi di talassemia presentano pertanto profili reologici diversi che risultano essere influenzati non soltanto dal tipo di mutazione molecolare ma anche dalla terapia trasfusionale, dall'assunzione di farmaci ferrochelanti, e dalla splenectomia. I risultati di questo studio indicano che i pazienti con talassemia presentano alterazioni emoreologiche importanti che possono spiegare la frequenza di eventi tromboembolici osservata in letteratura.

Sindromi da iperviscosità plasmatica e ulcere cutanee

Rosalia Lo Presti, Caterina Urso, Gregorio Caimi

Università di Palermo

Sono numerose le malattie che si accompagnano ad iperviscosità plasmatica e il cui decorso clinico può complicarsi con la comparsa di ulcerazioni cutanee. Un aumento della viscosità del plasma si verifica in presenza di proteine plasmatiche anomale (paraproteine) o di livelli particolarmente elevati di proteine normali. Nell'ambito delle paraproteinemie vanno inclusi il mieloma multiplo (MM) e la macroglobulinemia di Waldenstrom (MW), emopatie caratterizzate da proliferazione di un clone neoplastico derivato dai linfociti B. Nel MM la paraproteina è una immunoglobulina o più raramente una parte di essa (catena pesante o leggera). Nella MW la paraproteina è una immunoglobulina della classe IgM, il cui elevato peso molecolare rende ragione dell'elevata incidenza e gravità della sindrome da iperviscosità in questa condizione. Nell'ambito delle paraproteinemie abbiamo recentemente studiato pazienti affetti da MM ed MW, evidenziando elevati valori della viscosità plasmatica (VP), misurata a diversi shear rates, come esposto nella tabella.

La crioglobulinemia è dovuta alla presenza in circolo di una o più immunoglobuline che precipitano a bassa temperatura (< 37°C). Esistono tre tipi di crioglobulinemia, e il tipo I è quello che più spesso si accompagna ad iperviscosità. Sono comunque documentati casi di ulcerazioni cutanee in

pazienti con crioglobulinemia di tipo II e III. La criofibrinogenemia è un disordine caratterizzato da crioprecipitazione del fibrinogeno nativo nel plasma, con possibile conseguente occlusione trombotica delle arterie di piccolo e medio calibro. La criofibrinogenemia può essere primaria o secondaria; nel primo caso sono presenti livelli più elevati di crioprecipitato. Le alterazioni cutanee che accompagnano la criofibrinogenemia sono molteplici e includono le lesioni ulcerative.

Un altro disordine che può associarsi ad ulcere cutanee è la disfibrinogenemia, in cui la molecola del fibrinogeno è strutturalmente e funzionalmente alterata. Nel nostro laboratorio abbiamo esaminato un paziente affetto da disfibrinogenemia congenita, il quale presentava elevati valori di VP ad alto shear rate (1,41 mPa · s) e a basso shear rate (5,10 mPa · s). Infine, l'insorgenza di ulcere cutanee associate ad iperviscosità plasmatica può verificarsi nelle malattie del connettivo. In queste ultime responsabile dell'alterazione emoreologica è la presenza di immunoglobuline policlonali in elevata concentrazione. La condizione in cui le ulcerazioni cutanee sono più frequenti è la sclerosi sistemica, ma sono descritti casi associati ad artrite reumatoide, connettivite mista o altre patologie correlate.

	Soggetti di controllo	MM	MW
VP 450 sec ⁻¹ (mPa · s)	1,210 ± 0,065	1,175 ± 0,286	1,687 ± 0,127***
VP 20,4 sec ⁻¹ (mPa · s)	1,318 ± 0,070	1,540 ± 0,207***	2,477 ± 1,470***
VP 0,51 sec ⁻¹ (mPa · s)	2,657 ± 0,659	5,640 ± 0,827***	5,110 ± 2,217***
*** p < 0,001 vs soggetti di controllo (test t di Student per dati non appaiati)			

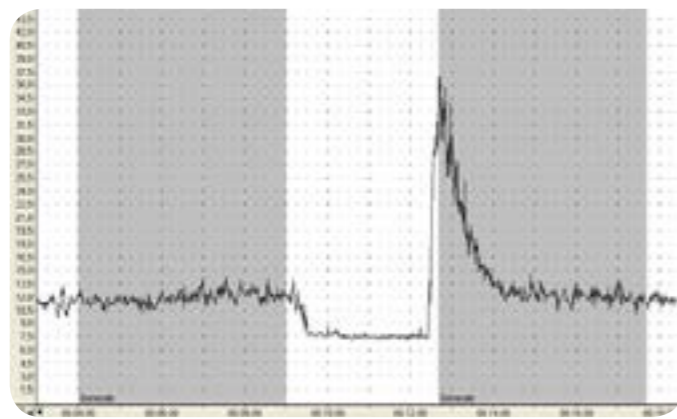
La reattività del microcircolo periferico: significato fisiopatologico e clinico

Marco Rossi

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Università di Pisa

La reattività del microcircolo periferico è proprietà intrinseca e qualificante di questa parte del sistema vascolare, là dove si consideri che la stessa definizione di microcircolo è basata sulla sua caratteristica essenziale di adattare la propria perfusione in relazione alle esigenze metaboliche del tessuto irrorato. Ne è espressione la reazione del microcircolo che ha luogo in risposta ad una transitoria condizione di ischemia del tessuto o alle sue aumentate richieste metaboliche indipendentemente da una condizione ischemica. Prima che fenomeno fisiopatologico suscettibile di realizzarsi in territori interessati da occlusione arteriosa a carattere transitorio o da ostruzione vascolare cronica, una fugace iperemia post-ischemica è il fenomeno squisitamente fisiologico che interviene ogni qualvolta il soggetto sposta il proprio peso da una regione corporea ad un'altra. In questa circostanza, infatti, a seconda di rigidità del piano di appoggio, i tessuti cutaneo e sottocutaneo (e talora lo stesso tessuto muscolare) della regione corporea su cui gravava sino a qualche istante prima il peso del soggetto vanno incontro ad una fisiologica iperemia post-ischemica che "ristora" dal punto di vista perfusionale, e quindi metabolico, la regione corporea resa in precedenza ischemica in conseguenza della pressione che il del soggetto esercitava su di essa. Questa risposta adattativa del microcircolo, unita alla capacità di movimento del soggetto, impediscono il verificarsi di fenomeni di prolungata ischemia durante la vita attiva, come pure durante il riposo ed il sonno. Il venir meno di tali meccanismi è invece responsabile delle ulcere "da pressione" cui sono esposti, in assenza di adeguate contromisure, soggetti allettati con microcircolo poco "reattivo" e con ridotta capacità di movimento. I meccanismi implicati nella iperemia post-ischemica sono stati oggetto di studio sia in condizioni fisiologiche che patologiche, variando in parte a seconda del tessuto e della sede corporea presa in esame. A livello cutaneo l'iperemia post-ischemica

appare dipendente da mediatori vasodilatatori assimilabili al fattore iperpolarizzante endoteliale (EDHF), mentre i risultati concernenti un'eventuale implicazione delle prostaglandine di origine endoteliale sono contrastanti. I dati non sono conclusivi anche circa il possibile ruolo dell'ossido nitrico. L'inibizione della sua sintesi non risulta infatti ostacolare l'iperemia post-ischemica a livello dell'avambraccio, mentre questo mediatore risulterebbe implicato nell'iperemia post-occlusiva delle dita. Sicuramente dimostrato è invece il ruolo dell'adenosina nell'iperemia post-ischemica che coinvolge i distretti muscolari degli arti inferiori in pazienti con arteriopatía obliterante periferica, durante le fasi di iperemia-riperfusion che a più riprese si verificano al secondo stadio di questa malattia, quando il paziente deambula ed è costretto ad interrompere la marcia per la comparsa del tipico dolore della claudicatio intermittens. Le prove recentemente accumulate a favore del fatto che la funzionalità microcircolatoria della cute rispecchia quella di altri tessuti ed organi corporei, hanno portato all'impiego dell'iperemia post-ischemica cutanea quale test per valutare la reattività del microcircolo in diverse condizioni patologiche. A questo scopo si è dimostrata utile la metodica laser-Doppler grazie alla possibilità che essa offre di misurare le variazioni di perfusione cutanea in risposta a vari stimoli, compresa l'ischemia, provocata durante il test mediante occlusione arteriosa indotta (da cui il termine di iperemia post-occlusiva). Questa particolare indagine è stata impiegata recentemente in numerosi studi clinici. Dei loro risultati, dimostratisi utili per una più approfondita conoscenza fisiopatologica delle patologie indagate, sarà fatta una rapida sintesi nel corso della relazione. Dalla valutazione della reattività del microcircolo periferico, anche il clinico può trarre utili indicazioni nell'impostare il percorso diagnostico-terapeutico più appropriato per il singolo paziente.



Iperemia post-ischemica

In mezzo scorre il fiume: l'emoreologia fra rene e cuore

M. Ballestri, J. Diffo, L.Sironi*, F. Ferrari**, F. Fontana, G. Cappelli.

Dipartimento ad attività integrata della cura delle malattie nefrologiche, cardiache e vascolari, Azienda Policlinico di Modena. * Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari Università di Milano, **Divisione di Nefrologia e Dialisi Azienda USL di Modena.

L'elevata prevalenza delle malattie renali nei paesi occidentali, l'incidenza di uremia con crescita annua della popolazione dialitica del 7% circa e gli altissimi costi umani e sociali rendono imperativo identificare tutti i potenziali fattori di progressione dell'IRC per definire nuovi bersagli terapeutici e rallentare il più possibile l'ingresso in dialisi dei pazienti. Obiettivo prioritario anche per le strette relazioni che intercorrono fra l'insufficienza renale cronica (IRC) e la malattia cardiovascolare. I risultati che presentiamo suggeriscono il possibile contributo dell'emoreologia nella progressione dell'IRC e nello sviluppo della ipertrofia cardiaca. Abbiamo osservato 61 ratti S. Dawley di cui 41 con nefrectomia 5/6 e 20 sham-operati; 21 ratti nefrectomizzati sono stati trattati con pentossifillina (90 mg/Kg i.p. bis in die) e 8 con placebo i.p. bis in die per 10 settimane. Abbiamo studiato il profilo emoreologico (viscosità

ematica a alto e basso shear rate, indice aggregazione eritrocitaria, limite di scorrimento del sangue e modulo elastico), la creatininemia, l'albuminuria e la curva di accrescimento e l'istopatologia renale. Il contributo della pressione arteriosa è stato valutato utilizzando 32 ratti SHR-Stroke prone, di cui 16 trattati con pentossifillina. La viscosità ematica ad alto e basso shear rate e la deformabilità eritrocita sembrerebbero avere il peso maggiore sull'albuminuria e la progressione dell'IRC, mentre l'ipertrofia cardiaca parrebbe influenzata soprattutto dal limite di scorrimento del sangue (+20%), parametro di particolare interesse in quanto finora mai misurato in fisiopatologia umana. A discapito di un outcome nettamente migliore, la pressione arteriosa non ha mostrato differenze sostanziali fra animali trattati e non trattati.





**APRI LE MANI
GUARDA LE DITA
AIUTACI A VINCERE
LA SFIDA:**

***Una capillaroscopia
per ogni fenomeno di
Raynaud***

- La capillaroscopia è un esame semplice e non invasivo della durata di pochi minuti che si effettua applicando una goccia di olio di cedro alla base dell'unghia di ciascun dito.
- Una telecamera digitale posta a contatto con la plica ungueale con ingrandimento 200x permette di visualizzare su uno schermo PC l'architettura, la forma, il numero e le dimensioni dei capillari.
- È necessario evitare manicure e rimuovere smalto o gel ungueali almeno 15 giorni prima dell'esame

Se ti riconosci in questo fenomeno o se lo riconosci in altre persone fatti portavoce del messaggio e invita a parlarne con il medico di famiglia per prenotare una capillaroscopia tramite cup regionale 803333.

Per informazioni contatta direttamente il nostro centro per lo studio della Microcircolazione presso
Ospedale Sandro Pertini - Palazzina B - Primo Piano - Primo corridoio a dx (stanze 3-4).

Tel. 0641433895 dal Lun al Ven 12.30-13.30

o scrivi una email: antonella.marcoccia@aslroma2.it - mariagrazia.modesti@aslroma2.it

Le vasculiti cutanee

Massimo Papi

Responsabile Nazionale ADOI Gruppo di studio ulcere cutanee e dermatologia vascolare
Consulente INMP Progetto ulcere

La cute è uno degli organi più spesso sede di vasculite per le caratteristiche anatomiche delle venule post-capillari e per la fisiologia del microcircolo degli arti inferiori condizionato dalla pressione idrostatica. Per questi motivi la maggior parte delle lesioni vasculitiche si localizza alla metà inferiore della gamba e al dorso del piede. Spesso la cute è soltanto in apparenza l'unico organo coinvolto (single organ vasculitis). È stato segnalato un interessamento di organi interni nel 20% dei pazienti con vasculite cutanea. Rene, polmone, cervello e intestino sono le altre strutture frequentemente coinvolte in associazione o colpite in modo isolato dalla vasculite.

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

sabili di ulcere cutanee.

Le vasculiti possono manifestarsi in associazione ad un corredo semeiologico-sintomatologico che difficilmente risulta indicativo di forme specifiche. L'edema degli arti inferiori, la sensazione soggettiva di bruciore lesionale ed i sintomi tipici della malattia da siero (artralgie, mialgie, febbre) sono molto comuni. L'estensione del processo vasculitico agli organi interni deve essere sospettato in presenza di manifestazioni neurologiche, poliartrite persistente, dolori addominali, dolore toracico di tipo pleurítico o pericarditico.

È molto indicativa di malattia di Schonlein-Henoch la comparsa di segni di compromissione gastroenterica in bambini con vasculite e note anamnestiche di pregresse infezioni delle alte vie respiratorie.

La terapia sistemica si basa sull'uso di farmaci immunosoppressivi (cortisone, azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina A), antineutrofili (colchicina, dapsona), antiaggreganti, fibrinolitici e anticoagulanti. La terapia locale prevede l'uso di medicazioni interattive, soluzioni antisettiche e antinfiammatori e, qualora possibile, di terapia elastocompressiva.



vasculite leucocitoclastica idiopatica *



vasculite associata a malattia infiammatoria cronica intestinale *



porpora di Schonlein-Henoch *

* per gentile concessione dall'archivio fotografico UOS Microangiopatie Ospedale Sandro Pertini

La microangiopatia sclerodermica

Antonella Marcocchia

Responsabile UOS Microangiopatie e Ulcere Sclerodermiche
Centro di Riferimento regionale per la Sclerosi Sistemica
Ospedale Sandro Pertini - Roma

La Sclerosi Sistemica è una malattia cronica e progressiva di tipo autoimmune che colpisce la cute e gli organi interni, sostenuta da tre principali eventi patogenetici quali la vasculopatia, l'autoimmunità e la fibrosi. La disfunzione endoteliale si manifesta precocemente con un aumento delle permeabilità capillare e una disregolazione del tono vasomotorio che corrisponde alla fase clinica delle dita edematose e del fenomeno di Raynaud (RP). La ridotta produzione di vasodilatatori NO e prostaciline rispetto alle sostanze vasoconstrictrici come l'endotelina, promuove il rimodellamento vascolare con proliferazione intinale delle cellule endoteliali, delle cellule muscolari lisce. L'endotelina contribuisce alla fibrosi stimolando la mitosi dei fibroblasti, la produzione di collagene e inibendo la produzione di collagenasi. Il danno

endoteliale determina alti livelli sierici di fattore VIII di Von Willebrand e promuove l'attivazione delle piastrine. L'alterazione della bilancia emostatico fibrinolitica conduce ai depositi di fibrina, proliferazione intinale e obliterazione del lume capillare. La microangiopatia obliterativa e l'alterazione proliferativa della parete delle arteriole configurano la vasculopatia obliterante arteriolocapillare di multipli letti vascolari che causa l'ischemia cronica tissutale multiorgano. La videocapillaroscopia periungueale è un esame "morfologico qualitativo" di primo livello che permette non solo la diagnosi precoce ma anche di distinguere le diverse fasi evolutive delle lesioni endoteliali in tre pattern morfologici definiti Iniziale (Early), attivo (Active) e avanzato (Late). Il regolare pettine di capillari normali viene sostituito da microvasi con alterato calibro e decorso, ectasie, megacapillari (capillari giganti), microemorragie, ramificazioni come espressione di una neoangiogenesi compensatoria. I recenti dati emersi dal primo e più grande studio prospettico multicentrico osservazionale e di coorte volto a valutare i reperti capillaroscopici e i fattori di rischio associati all'insorgenza di ulcere

sclerodermiche (CAP study) hanno supportato il dato che la numerosità dei capillari è uno dei parametri più importanti della microangiopatia sclerodermica e correla inversamente con l'aumentato rischio di sviluppare ulcere digitali. Il progressivo danno vascolare conduce alla progressiva ipossia tissutale promuovendo l'infiammazione e la fibrosi. Il meccanismo patogenetico della vasculopatia a partire dall'azione di una "noxa patogena" endoteliale è in parte interpretato come iniziale tentativo di "risposta al danno" da parte dell'endotelio finalizzato a mantenere un flusso adeguato formando prima megacapillari ed in seguito cercando di generarne nuovi mediante neoangiogenesi; la progressiva apposizione interstiziale di matrice extracellulare favorisce la progressiva rarefazione

dei capillari fino al quadro noto come "desertificazione". La necrosi digitale sclerodermica non è che il prevedibile scenario della storia naturale della vasculopatia. La diagnosi precoce della vasculopatia sclerodermica e il trattamento volto a contrastare i meccanismi fisiopatologici della ipossia tissutale sono finalizzate a prevenire le ulcere ischemiche digitali. Gli interventi terapeutici mirano a "spegnerne" uno degli aspetti più precoci della malattia in una fase che precede il processo di fibrosi irreversibile e terminale in assenza al momento di una terapia antifibrotica.

1. Cronstein et al Clin Exp Rheumatol 2005
2. Distler JH et al Arthritis Rheum 2005
3. G. Valentini .Autoimmunity Reviews 2014
4. G.Valentini , A. Marcocchia Curr Rheumatol Rev 2014
5. Cutolo et al CAP Study Arthritis & Rheumatology 2016



Le microangiopatie ostruttive

Salvino Bilancini

Centro Studi Malattie vascolari JF Merlen Frosinone

Le Microangiopatie ostruttive sono delle patologie caratterizzate da ostruzione microvasale che provoca ischemia e secondariamente lesioni trofiche fino alla formazione di ulcere. Possiamo classificare tali forme cliniche da un punto di vista etiopatogenetico in Microangiopatie ostruttive "e vitio sanguinis", cioè da alterazione del contenuto del vaso, ed "e vitio vasculi" cioè da alterazione del vaso stesso. Escludendo le vasculiti dei piccoli vasi e le microangiopatie da connettiviti che formano un capitolo a sé stante, possiamo classificare come e vitio sanguinis: le ulcere da crioproteine, la Sindrome da Anticorpi anti Fosfolipidi (S.APLA), la Coagulazione Intravascolare Disseminata (CID), la Trombocitemia, le ulcere da M. di Klinefelter, le ulcere da deficit di Prot.C ed S. Le forme e vitio vasculi sono: la Livaedo con ulcere, l'Angiodermite Necrotica, l'ulcera da Idrossiurea, la calcifilassi, l'ulcera da cardiopatie emboligene o da emboli di cristalli di colesterolo, la papulosa atrofizzante maligna di Degos.

Crioproteine

Possono essere crioglobuline o criofibrinogeno, l'occlusione può avvenire per precipitazione intravasale della crioproteina o per deposizione di immunocomplessi, con conseguente danno endoteliale e trombotici. Classicamente si hanno manifestazioni livedoidi o purpuriche che possono ulcerarsi.

Sindrome APLA

È caratterizzata dalla presenza di uno o più tra Anticoagulante Lupico (LAC), anticorpi anti cardiolipina, anticorpi anti beta 2 glicoproteina 1. La tripla positività ha una prognosi più severa. Tipicamente sono presenti trombotici arteriosi e/o venosi, aborti ripetuti, piastrinopenia, allungamento dell'APTT, dal punto di vista microcircolatorio possono essere presenti ulcere, Livaedo Racemosa, necrosi acrali.

la coesistenza di Livaedo ed ischemia cerebrale configura la S. di Sneddon che nel 40% dei casi è secondaria ad APLA. La S. catastrofica da antifosfolipidi è caratterizzata da una trombotica microcircolatoria massiva cutaneo viscerale con Insufficienza multiorgano ed esito spesso fatale.

Coagulazione Intravascolare Disseminata

È una trombotica microvasale diffusa con interessamento viscerale cutaneo ed insufficienza multiorgano. Tipiche sono le manifestazioni purpurico ecchimotiche cutanee ad evoluzione necrotica. L'etiopatogenesi è spesso infettiva (soprattutto meningococcemia), la prognosi è spesso infausta.

La Trombocitemia

È una malattia oncoematologica caratterizzata da un massivo aumento delle piastrine circolanti. La microtrombosi è frequente, con formazione di lesioni livedoidi ed ulcere cutanee. La ricerca della mutazione Jack 2 è utile per la diagnosi delle forme precoci.

M. di Klinefelter

Le ulcere sono causate da una microtrombosi vasale legata ad una riduzione della fibrinolisi da aumento dell'inibitore dell'at-

tivatore tissutale del plasminogeno. Le ulcere sono spesso multiple.

Deficit di Prot C ed S.

Si tratta di trombofilie maggiori che provocano trombotici venosi ed embolia polmonare, ma in alcuni casi sono presenti ulcere cutanee da trombotici microvasale, soprattutto arteriolare.

Ulcere e vitio vasculi

Livaedo con ulcere

È caratterizzata da lesioni livedoidi, con aspetto purpurico, associate a zone di atrofia bianca, localizzate tipicamente al terzo inferiore di gamba, in sede perimalleolare. Le ulcere sono in genere dolorose, non di grandi dimensioni ed arborescenti. Talora recidivano con andamento stagionale (ulcera estiva).

Angiodermite Necrotica

È un'ulcera non rara, che tipicamente colpisce i soggetti ipertesi ed i diabetici anche normotesi. È caratterizzata da ulcere che esordiscono con una escara nerastra che si distacca esitando in una ulcera che si estende perifericamente in modo serpiginoso e può raggiungere dimensioni notevoli. È estremamente dolorosa e guarisce con estrema lentezza. Clinicamente è indistinguibile dall'ulcera di Martorell ma se ne differenzia per l'istologia.

Ulcera da Idrossiurea

È legata alla somministrazione del farmaco e spesso si risolve con la sua sospensione. In genere è in sede malleolare ed è legata, forse, alla rarefazione capillare ed atrofia cutanea provocate dal farmaco.

Calcifilassi

È tipica dei dializzati, ma può colpire anche soggetti con funzionalità renale normale. Prevalde nelle donne intorno ai 40-50 anni. Le ulcere possono essere di dimensioni molto varie, precedute da placche infiltrate eritematose e livedoidi, molto dolorose. Istologicamente vi è una massiva calcificazione arteriolare con trombotici. Talora può colpire gli organi interni. La prognosi è infausta (Mortalità ad un anno 40/80%).

Microembolie

Possono essere di origine cardiaca (ematice) o arteriosa (piastriniche o da cristalli di colesterolo). Possono manifestarsi con cianosi acrale delle dita (S. del dito blu) o ulcere acrali o "sospese" in qualunque sede. Talora possono manifestarsi con una Livaedo Racemosa. Istologicamente possono essere visualizzati, quando presenti, i cristalli di colesterolo. Le terapie anticoagulanti e le manovre endovascolari possono causare questa eventualità.

Papulosa atrofizzante maligna di Degos

È caratterizzata da lesioni eritemato papulose purpuriche ad evoluzione necrotica ulcerativa centrale e guarigione con cicatrice atrofica e teleangectasie pericicatriziali.

Può interessare gli organi interni con perforazioni intestinali.

La prognosi è spesso infausta.

Microangiopatia diabetica

Anita Carlizza

UOC Angiologia, Azienda Ospedaliera S. Giovanni-Addolorata, Roma

La microangiopatia e la macroangiopatia diabetica sono il risultato di alterazioni dell'omeostasi vascolare. Lo stress ossidativo con l'aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno è il meccanismo unificatore delle ipotesi etiopatogenetiche. La microangiopatia colpisce i piccoli vasi dell'organismo, in particolare nella retina, nei reni, nella cute, nei muscoli, nel cuore e interessa i vasa nervorum e i vasa vasorum. Dopo la retina e il rene, è il piede il bersaglio più frequente. L'espressione clinica varia a seconda del prevalere dell'una o dell'altra componente, dal quadro di ischemia necrotizzante all'ulcera neuropatica o neuroischemica. La microangiopatia è il comune denominatore della patogenesi bifocale, vascolare e nervosa delle lesioni. La componente microcircolatoria della neuropatia è rappresentata dai vasa nervorum. Lesioni trofiche neurovascolari interessano in vario grado le ossa con sublussazioni e deformazioni dell'architettura del piede fino all'osteopatia di Charcot o piede quadrato o da elefante. La coesistenza di un'alterata microcircolazione con la neuropatia e con l'arteriopatia periferica è responsabile di un'aumentata suscettibilità al danno tissutale e della ritardata guarigione delle lesioni trofiche. Secondo l'ipotesi emodinamica, il precoce aumento della pressione idrostatica capillare e dello shear stress inducono le alterazioni strutturali del microcircolo che portano alla perdita della funzione microvascolare e dell'autoregolazione e a ipoperfusione. Parallelamente, si verifica un danno dell'innervazione somatica e autonoma che accelera tali anomalie funzionali microcircolatorie. La denervazione simpatica può portare all'apertura degli shunt arterio-venosi con conseguente alterata distribuzione del flusso alla cute, perdita della vasocostrizione posturale ovvero del riflesso venoarteriolare, riduzione della risposta iperemica reattiva a stimoli dannosi. L'alterata risposta neurovascolare è un evento precoce, come l'alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente e l'aumento della permeabilità vascolare con fuoriuscita di proteine plasmatiche.

La disfunzione endoteliale annovera tra le sue cause l'iperlipidemia, l'iperinsulinemia e la resistenza all'insulina. Si attua attraverso per lo più alterazioni nella via mediata dal NO la cui produzione è ridotta: eccessiva attivazione della via dei pollioli, aumentata produzione di ROS, attivazione della protein chinasi C (PKC), aumentata produzione di vasocontrittori come endotelina e angiotensina, riduzione dell'attività della Na-K ATPasi, attivazione della poli ADP-ribosio polimerasi (PARP), formazione di AGE, attivazione piastrinica. Le alterazioni anatomiche del microcircolo comprendono l'ispessimento della membrana basale di capillari, arteriole e venule, che aumenta con la durata del diabete, età e distanza dei microvasi dal cuore, e alla cui genesi concorrono, oltre all'iperlipidemia, fattori genetici. Altre alterazioni morfologiche di rilievo sono la fibrosi perivasale e la presenza di microaneurismi, l'ispessimento della parete arteriolare con fibrosi e alterazioni delle fibre elastiche, dilatazione venulare, densità dei capillari ridotta mentre il lume microvascolare medio è aumentato. A parità di volume microvascolare, la superficie disponibile per gli scambi tissutali è sensibilmente ridotta e il transito di ossigeno e nutrienti è rallentato per l'aumentato spessore. Le alterazioni strutturali di parete ostacolano il passaggio delle cellule dell'immunità aumentando la suscettibilità alle infezioni. Al contrario delle piccole molecole, la permeabilità per le grosse molecole è aumentata probabilmente per effetto dell'aumentata pressione idrostatica capillare, con conseguente stravasamento proteico in particolare di fibronectina che aggrava la fibrosi perivasale e la rarefazione microvascolare. Il diabete causa una vasodilatazione arteriolare e venulare cronica, iperperfusione e aumento della pressione idrostatica capillare. La capillaroscopia alla plica ungueale delle dita delle mani mostra spesso il quadro "a branco di pesci" con lieve dilatazione delle anse, inoltre sono più frequenti le tortuosità rispetto ai controlli. È interessante notare che il diametro medio dei capillari alla plica ungueale del piede è maggiore rispetto a quello rilevato alle mani, suggerendo il ruolo modellante dei fattori idrostatici nel diabete di lunga durata. Si osserva un'aumentata tortuosità della branca venulare, dilatazione con congestione della stessa. Al dorso del piede, il quadro capillaroscopico ischemico fino alle papille prive di capillari è raro e la più severa alterazione è la marcata dilatazione dei capillari specie nei diabetici insulino-dipendenti, nei diabetici con

più basso indice pressorio dito/braccio e quelli con neuropatia. Nel diabete sono documentate alterazioni emoreologiche che causano una sindrome da iperviscosità secondaria coinvolta nella patogenesi e progressione delle complicanze microvascolari. La deformabilità degli eritrociti è ridotta, è aumentata l'aggregabilità dei globuli rossi e la viscosità del sangue intero e del plasma. Tali alterazioni riducono la capacità di trasporto di ossigeno ai tessuti. Anche i leucociti subiscono modificazioni: ridotta deformabilità della membrana, alterato pattern di espressione di integrine, esaltata produzione di ROS, aumentata interazione leucociti-endotelio. Le piastrine nei diabetici presentano un'aumentata attivazione, aggregazione e adesione all'endotelio, non correggibili con il trattamento ipoglicemizzante. L'alterato metabolismo del Ca piastrinico comporta una ridotta produzione di NO. Un'aumentata produzione piastrinica di ROS e la facilità a formare complessi piastrine-leucociti possono contribuire alla ridotta capacità di recupero dopo ischemia-riperfusion. Qualora si sviluppi anche una macroangiopatia ostruttiva con caduta della pressione di perfusione, la riduzione di afflusso al microcircolo può superare la capacità di autoregolazione del microcircolo danneggiato, causando un quadro clinico più severo nel paziente diabetico rispetto al non diabetico. Importante è il ruolo dello stress meccanico sul microcircolo indotto da un appoggio plantare patologico, specie nei diabetici con neuropatia periferica. L'indagine anamnestica sulla presenza, durata e controllo metabolico del diabete, su possibili traumi o microtraumi ripetuti del piede, l'ispezione del piede, con attenzione ai punti di appoggio e di contatto e la palpazione dei polsi periferici, orientano la diagnosi dell'angiologo. Se non già accertata, andrà fatto lo screening per la neuropatia diabetica.

Esami vascolari non invasivi, ultrasonografia, TC e RMN, documenteranno l'eventuale presenza della macroangiopatia e contribuiranno alle decisioni terapeutiche invasive, nel caso dell'ischemia critica, e/o conservative. Gli esami microcircolatori, dalla capillaroscopia al laser Doppler all'ossimetria transcutanea, possono fornire parametri per definire la gravità del quadro clinico e monitorare la risposta alle terapie. L'unico metodo comprovato per rallentare l'insorgenza e la progressione della microangiopatia è il controllo glicemico ottimale. Tra le terapie di supporto con antiossidanti, trial multicentrici hanno dimostrato un effetto benefico dell'acido α -lipoico, uno scavenger di ROS e un chelante di metalli di transizione, nella neuropatia diabetica. Vitamine del gruppo B sono considerate per ridurre le complicanze correlate agli AGE. Tra i glicosaminoglicani (GAG), evidenze cliniche supportano l'impiego della sulodexide. Caratteristica è l'estensiva adesione all'endotelio di cui mantiene e ripristina l'integrità e le funzioni, inibisce le metalloproteinasi e svolge un'azione antiproliferativa.

La microangiopatia diabetica e l'elevata suscettibilità alle infezioni peggiorano l'outcome dell'ischemia critica. In questo contesto clinico trovano indicazione i prostanoidei, tra questi in particolare l'loprost, che, è stato dimostrato, riduce l'espressione di α MP2 integrina sui leucociti con conseguente riduzione dell'interazione leucociti-endotelio e leucociti-piastrine, dell'attivazione della cascata coagulativa e della produzione di anione superossido. L'loprost riduce inoltre la produzione di TNF e aumenta la produzione di IL6, induce un incremento del numero di cellule progenitriche endoteliali circolanti. Promuove il rilascio del tPA a livello endoteliale e inibisce il rilascio del PAI1, favorendo la fibrinolisi. Depime l'attività procoagulante sulla superficie piastrinica. Dunque l'loprost interviene su molteplici punti del circolo vizioso che si viene a creare nel microcircolo, nell'ischemia critica, e che conduce alla fine alla microtrombosi con esclusione di capillari nutritivi, responsabile delle lesioni trofiche ischemiche. La terapia della microangiopatia diabetica contempla inoltre inibitori della PKC, strategie contro lo stress ossidativo e gli AGE, inibitori dell'angiogenesi per la retinopatia diabetica, ma soprattutto le terapie cellulari con cellule staminali, in particolare le cellule progenitriche endoteliali, e la terapia genica con somministrazione di fattori di crescita che promuovono la proliferazione e migrazione delle cellule endoteliali e neoformazione vasale.

La Capillaroscopia

Claudio Allegra

Founding President Gruppo di Studio di Capillaroscopia

Past President European Society of Microcirculation

Dal nome stesso si deduce che è la visione in vivo sull'animale o sull'uomo del circolo capillare e di conseguenza di ciò che vi scorre dentro, i globuli rossi, e di ciò che circonda i medesimi cioè il tessuto interstiziale; in sintesi i rapporti microvascolotessutali come li definiva la scuola toscana di Pisa, Comel, e di Firenze, Pratesi. È da circa cinque secoli da Malpighi a Muller attraverso Harvey e Marshall, che si cerca di immaginare, vedere e interpretare il settore della microcircolazione ma sempre come elemento di curiosità e non come elemento determinante la omeostasi tessutale. È come se ci si interessasse dei tubi di distribuzione del calore in un impianto termico e non della sua finalità di distribuire il calore cioè dei radiatori che rappresentano in vero la prima e unica finalità di questo impianto. Questo verosimilmente perché la microcircolazione è talmente ben costruita che riesce a tollerare i più grandi insulti da parte della macrocircolazione e dunque della prima nessuno si preoccupa. La capillaroscopia cioè la visione in vivo dei capillari nell'uomo ha un grosso limite rappresentato dalla sede di esplorazione cioè cute e mucosa; per l'esattezza le finestre esplorative sono la cute a qualsiasi livello ma usualmente la plica ungueale, il pomello, la lingua e la congiuntiva.

Ognuna di queste sedi ha le sue peculiarità: la plica ungueale come indicatore di connettivopatie o dismetabolismo, il pomello come indicatore di acropatie a permanenza, la lingua come indicatore di particolari connettivopatie tipo la malattia di Beechet, la congiuntiva per le malattie vascolari degenerative o infiammatorie, per le acrosindromi, per il dismetabolismo glucidico e lipidico. Sorge spontanea la domanda che tali patologie possono essere diagnosticate anche attraverso gli esami di laboratorio e questo è indiscutibile ma la cosa importante sono i tempi.

La capillaroscopia, come da ricerche ampiamente pubblicate, ci fornisce elementi discriminatori ancora prima del Laboratorio per esempio un fenomeno di Raynaud quale spia di una connettivopatia, e ci aiuta a individuarne la evoluzione, in modo da potere intervenire anzitempo evitando le gravi complicanze sia locali che sistemiche. In questo la plica ungueale è la sede privilegiata di informazioni. La congiuntiva da qualche decennio trascurata, è una sede utile per le malattie dismetaboliche e un modello importante per vedere e non immaginare, le conseguenze circolatorie per esempio di un carico di grassi.

Ecco un punto chiave: la Capillaroscopia ci permette di vedere e non di immaginare; questa è la differenza fondamentale rispetto tutte le altre metodiche di ricerca, noi possiamo vedere i danni circolatori provocati o da malattie del sistema immunitario o da una cattiva alimentazione o da una alterata qualità di vita. Di fronte ad una visione diretta non è possibile mentire anche a livello di azioni farmacologiche dove l'interesse economico spesso prevale sulla eticità.

Ancora più importante si rileva la capillaroscopia dinamica secondo Intaglietta, Fagrell e Bollinger perfezionata poi da Allegra e Bartolo jr. Con questa metodica, purtroppo negli ultimi anni negletta, possiamo misurare la velocità di scorrimento dei GR, calcolare un ematocrito capillare, numero dei capillari disponibili, il loro diametro, le modificazioni non solo di base ma dopo stimolo farmacologico. Tutto questo con una visione diretta e dunque non controvertibile.

La cosa ancora più importante è la verifica delle condizioni dell'endotelio capillare cioè la barriera selettiva tra sangue circolante e tessuto; questo attraverso la capillaroscopia dinamica con fluorescina. Questa sostanza vitale iniettata alla piega del gomito ci dà i tempi di arrivo della sostanza fluorescente nella sede di esplorazione ma fondamentale ci fornisce indicazioni sul tempo di permanenza del colorante vitale all'interno del capillare e dunque, attraverso i tempi di passaggio dall'interno del capillare al tessuto, la normale o alterata filtrazione-barriera endoteliale. Per esempio nel diabete di tipo 1 o 2 il tempo di filtrazione varia in modo altamente significativo a favore del trattamento con insulina, nel diabete dopo 7 anni non esiste più la barriera endoteliale e questo spiega le complicanze diabetiche. Nella verifica farmacologica tale indagine sarebbe fondamentale in quanto riproducibile e controllabile anche a occhio nudo.

Credo che questo mondo fondamentale per capire direttamente cosa avviene a livello del circolo di scambio, andrebbe rivalutato da noi angiologici sia in senso diagnostico-preventivo sia di verifica della evoluzione morbosa sia di risposta terapeutica.

In vivo veritas

Microcircolazione e Morbo di Buerger

Franco Conti

Angiologo Roma

È una vasculite ossia un processo di tipo flogistico che interessa fundamentalmente le arterie di medio e piccolo calibro degli arti, prevalentemente gli inferiori, ma che comporta anche l'interessamento delle vene e dei nervi. ha un carattere segmentario e occlusivo. La prima descrizione risale a von Winiwarter nel 1879 ma quella classica e basilare si deve a Buerger nel 1908 da cui la malattia prese il suo nome. Specie all'inizio il problema nosologico che si è dovuto affrontare è stato quello di considerare tale patologia una entità anatomico-clinica a se stante oppure come aspetto di altri processi arteriopatici.

Oggi sulla base di analisi di dati clinici, isto-patologici ed arteriografici si è giunti alla conclusione che la tromboangiite obliterante è una malattia con una propria identità. L'etiopatogenesi è incerta, sono state avanzate varie ipotesi ma nessuna concreta; spesso è presente nell'anamnesi remota una infezione da Rickettsie e in tutti i pazienti si è dimostrata una particolare reattività immunologica oltre a un'eccessiva dipendenza dal tabagismo.

Dal punto di vista fisiopatologico la scarsità dei dati in letteratura negli stadi iniziali del processo endoangioitico è dovuto al fatto che la maggior parte delle osservazioni istopatologiche sono state evidenziate su prelievi eseguiti in corso di interventi demolitivi o su reperti autoptici quando la malattia era in fase avanzata. La TAO è il prototipo delle vasculiti obliteranti, interessa prevalentemente la parete delle arterie di medio e piccolo calibro e più tardivamente le arterie di maggiori dimensioni; è verosimile che il processo endoangioitico inizi a livello del circolo preterminale, del microcircolo con particolare riferimento alle anastomosi artero-venose di tipo glomero. Anche le vene subiscono lo stesso processo. Il processo è limitato al circolo sottopopliteo negli arti inferiori e al tratto distale delle arterie brachiali negli arti superiori.

Le modificazioni patologiche sono caratterizzate da una iperplasia connettivo-elastica con aspetti endoangiotici che comportano uno scompaginamento della media, una progressiva rarefazione del mantello mioepiteliale e da ultimo una trombosi endoluminale con conseguente ostruzione vasale. Clinicamente le caratteristiche della TAO sono l'età giovanile, il tabagismo, l'insorgenza in modo repentino presentandosi subito con un quadro da claudicatio di pianta oppure da

ischemia critica al 3°-4° stadio di Fontaine. L'interessamento degli arti superiori comporta la comparsa, ancor prima dell'insorgenza della claudicatio, del fenomeno di Raynaud che si manifesta in oltre il 40% dei pazienti e spesso è legato alla presenza di una angiodisplasia delle arcate palmari e negli stadi terminali si è costretti ad amputazioni parziali delle dita delle mani. La compartecipazione del distretto venoso è rappresentata dalla comparsa in anamnesi di flebiti nodulari migranti.

Gli esami strumentali sono caratteristici per una diagnosi di specificità della patologia. L'ecolor Doppler è peculiare nel senso di una normalità femoro-poplitea e di una localizzazione distale sottopoplitea con scarsità del circolo collaterale e immagini specifiche caratterizzate dalla presenza di vasi a cavaturacciolo. La Pletismografia con prova farmacologica vasoattiva spesso mostra un fenomeno di emostorno per scarso run-off periferico. L'angiografia e/o l'angio T.C. evidenziano l'aspetto tipico ad albero spoglio della biforcazione aorto-iliaca e confermano la compromissione sottopoplitea. L'obiettività clinica ci rivela delle particolarità come il colore rosso salmone delle dita dei piedi sedi delle lesioni trofiche, il massaggio continuo a scopo antalgico che eseguono i pazienti sul dorso dei piedi e la difficoltà nelle medicazioni che quasi sempre sono eseguite dagli stessi pazienti.

La terapia medica è quella classica delle arteriopatie periferiche con vasoattivi, antiaggreganti, Prostaciclina in infusione endovenosa, analgesici, Cilostazolo. Una menzione a parte merita la nostra esperienza con Rheomacrodex, oggi purtroppo abbandonata stante le frequenti ed importanti reazioni allergiche e il sovraccarico cardiaco secondario all'ipovolemia provocata dal farmaco. Non possiamo dimenticare la malarioterapia di Corelli, in seguito sostituita con dei vaccini, per provocare una iperpiressia che spesso si è dimostrata efficace nel migliorare il microcircolo e ridurre il dolore. *La terapia chirurgica con i by-pass ha dato risultati deludenti stante lo scarso run-off periferico. L'impianto di Stimolatori Cordali Spinali non ostante le aspettative è stato incostante ed ha agito solo parzialmente sul sintomo dolore.*

L'unico approccio chirurgico che ha dimostrato nel tempo risultati soddisfacenti è la Simpaticectomia lombare che alla luce della nostra esperienza non solo migliora il sintomo dolore e l'afflusso periferico con una costante vasodilatazione ma in moltissimi casi ha determinato uno stop nella progressione della malattia.

Ischemia critica d'arto: quando operare?

Antonio Lorido

UOC Chirurgia vascolare S.Camillo - Roma

L'ischemia critica (CLI) è la forma più avanzata di arteriopatia periferica e comporta gravi implicazioni cliniche in termini di morbidità e mortalità. Entro 1 anno, infatti, dalla diagnosi, metà dei pazienti diabetici con CLI andrà incontro ad amputazione ed un quarto morirà¹. Hanno infatti un rischio di morte cardiovascolare 3-5 volte maggiore rispetto ai pazienti non affetti da ischemia critica.

È per questo che, il trattamento e la gestione del paziente affetto da CLI, non deve essere finalizzato esclusivamente al tentativo di salvataggio d'arto con un intervento di rivascularizzazione periferica, ma anche e soprattutto all'ottimizzazione della terapia medica e al controllo dei fattori di rischio.

Le linee guida dell'American College americano (AHA) hanno evidenziato come l'assunzione di acido acetilsalicylico (associato o meno al clopidogrel), di farmaci beta-bloccanti, e di ipolipemizzanti come le statine rappresentino il gold standard della terapia medica nella prevenzione della mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti da ischemia critica degli arti inferiori, riducendone significativamente il tasso di insorgenza².

La finalità del trattamento chirurgico di rivascularizzazione è quello di garantire un flusso adeguato in periferia tale da alleviare il dolore ischemico a riposo o favorire la guarigione delle lesioni trofiche, associando, in questo caso, all'atto chirurgico, ove necessario, interventi demolitivi minori, terapia antibiotica mirata e trattamenti locali con medicazioni.

Il trattamento di salvataggio d'arto può essere effettuato per via endovascolare o con una rivascularizzazione chirurgica tradizionale. Non esistono, ad eccezione del Basil Trial³, studi randomizzati in grado di definire quale sia il gold standard di trattamento del paziente affetto da CLI. Molteplici studi osservazionali pubblicati ed ampie revisioni⁴, spingono, però, il chirurgo vascolare soprattutto alla luce delle molteplici comorbidità del paziente, ad un approccio iniziale a minor invasività possibile, prediligendo il trattamento endovascolare, condotto in anestesia locale, e che prevede tempi operatori e di degenza post-operatoria limitati. L'evoluzione tecnologica, inoltre, ha permesso lo sviluppo e l'introduzione in commercio di nuovi presidi in grado di migliorare i risultati di pervietà a distanza. L'utilizzo di stent (DES), ma soprattutto di cateteri a palloncino a rilascio di farmaco (DEB) ha rivoluzionato l'approccio e l'indicazione nel trattamento dei pazienti affetti

da CLI. Si tratta di palloni per angioplastica che nel momento in cui vengono dilatati rilasciano un farmaco antimitotico (paclitaxel) in grado di inibire la proliferazione cellulare nella tunica media del vaso, responsabile a distanza del fallimento della procedura con insorgenza di restenosi. Utilizzabili sia nel distretto femoro-popliteo che tibiale, hanno dimostrato la miglior efficacia rispetto alla PTA semplice come evidenziato in diversi trial randomizzati. Nel DEBATE-BTK trial randomizzato DEB v/s PTA, infatti, sono stati trattati 132 pazienti diabetici affetti da CLI. Ad un anno il tasso di restenosi è stato del 27% nel primo gruppo v/s 74% nel gruppo della semplice PTA ($p < 0.001$).

Altro aspetto estremamente importante nel trattamento dei vasi tibiali per via endovascolare è rappresentato dalla possibilità di effettuare la rivascularizzazione seguendo il concetto dell'angiosoma, ovvero la perfusione diretta della regione anatomica lesionata, garantendo, come evidenziato in letteratura, frequentemente, la completa guarigione ed il salvataggio d'arto⁵. Non sempre

però ad un successo tecnico, endovascolare o chirurgico nel salvataggio d'arto, corrisponde un successo clinico. I pazienti, infatti, con limitata aspettanza di vita, paresi o contrattura in flessione dell'arto, sepsi grave o con lesioni gangrenose estese del piede, cioè pazienti che si gioverebbero scarsamente di una rivascularizzazione, devono essere valutati per un'eventuale amputazione maggiore primaria.

¹ Contemporary reviews in cardiovascular medicine, peripheral arterial disease, morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006;114:688-99.

² 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Circulation* 2011;124:2020-45.

³ Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1925-1934.

⁴ An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). The TASC Steering Committee* TASC Steering Committee, *J Endovasc Ther*. 2015 Oct;22(5):663-77. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation*. 2013;128:615-621.

⁵ Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2017 Apr;65(4):1208-1219.



Ischemia critica non rivascularizzabile: il ruolo della terapia farmacologica

Pierluigi Edgar Mollo

Servizio di Angiologia Medica Casa di Cura Privata Accreditata INI Divisione Città Bianca VEROLI (FR)

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

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

Trattasi di una definizione che riunisce diverse stadiazioni cliniche che correlano ad un elevato rischio di amputazione e di morte, criticità che caratterizzano anche il quadro della claudicazione severa. L'incidenza della ischemia critica d'arto è in Europa di circa 450 casi/milione di abitanti con un rischio relativo di amputazione del 50% nei pazienti non rivascularizzati e del 26% nei soggetti sottoposti a trattamenti di rivascularizzazione diretta o indiretta, mentre il rischio relativo di morte è rispettivamente del 50% e del 18%.

In presenza di diagnosi certa di ischemia critica il paziente deve essere indirizzato, senza ulteriori indugi, in strutture dedicate di Chirurgia Vascolare. Il percorso terapeutico, infatti, esige in primo luogo un intervento di rivascularizzazione diretta tradizionale o endovascolare, seguito da un trattamento farmacologico teso a garantire la pervietà del o dei by-pass. Se i rilievi angiografici risultano sfavorevoli per una soluzione chirurgica l'opzione è per un trattamento farmacologico

intensivo in strutture ospedaliere dedicate al trattamento delle malattie cardiovascolari, al fine di assicurare al paziente le migliori possibilità di successo. Attualmente il trattamento farmacologico del paziente con ischemia critica non passibile di rivascularizzazione chirurgica prevede dunque l'utilizzo di diverse medicamenti che possono essere raggruppati in tre gruppi: 1) farmaci convenzionali diversi dai prostanoidi; 2) prostanoidi; 3) terapia genica e con cellule staminali

Farmaci convenzionali: Il gruppo dei farmaci convenzionali non ascrivibili alla categoria dei prostanoidi comprende gli antiaggreganti piastrinici, gli anticoagulanti, i fibrinolitici, gli emoreologici vasoattivi. Tra gli antiaggreganti, di cui è noto il meccanismo d'azione sulla prevenzione del danno endoteliale conseguente alla aggregazione piastrinica, vanno citati, l'aspirina, la ticlopidina, il clopidogrel,

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

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

Il gruppo dei farmaci cosiddetti vasoattivi comprendono molecole differenti come la pentossifillina, il buflomedil,



farmaco a prevalente azione alfa-1 e alfa-2 antiadrenergica, il naftidrofuryl antagonista della serotonina, impropriamente definiti vasodilatatori nel recente passato, per la illusione di determinare un aumento di "r" nella formula di Hagen-Poiseuille perché in grado, in taluni casi, di incrementare il flusso ematico distrettuale. Non esistono tuttavia evidenze in studi controllati su una loro azione efficace. Anche la nifedipina, ca-antagonista con effetti sul sistema vascolare periferico per la sua attività "antivasospastica", non ha mostrato significativi effetti favorevoli nel trattamento della ischemia critica. Tali risultati scarni per quantità di produzione scientifica e per il ridotto numero di farmaci testati in maniera appropriata non ne consigliano l'impiego in tale quadro clinico. Al contrario l'impiego degli antiaggreganti (ticlopidina, clopidogrel ed ASA) è raccomandato in considerazione della dimostrata riduzione di eventi cardiovascolari (IMA, ictus e mortalità cardiovascolare). Controverso l'impiego a lungo termine degli anticoagulanti orali in quanto a tutt'oggi non esistono dati che possano confermare una maggiore percentuale di salvataggi d'arto.

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

La prostaciclina naturale, utilizzata nei primi studi sul trattamento della ischemia critica, ha una emivita di pochi minuti. La **PGE1**, secondo quanto confermato dalla TASC è da somministrare solo per via endoarteriosa, a causa della sua nota inattivazione polmonare. Per tale fugacità di azione queste molecole sono state sostituite nell'uso clinico dalla **PGI2** (Iloprost) analogo di natura sintetica chimicamente più stabile ed attivo. Con questo farmaco sono stati condotti numerosi trial in pazienti con ischemia degli arti inferiori sia in aperto che in doppio cieco, a breve ed a lungo termine. I risultati emersi hanno dimostrato che la PGI2 (Iloprost) costituisce un efficace presidio farmacologico per il paziente critico, in particolare in soggetti non passibili di procedure di rivascolarizzazione ovvero in quelli nei quali è prevedibile o si è verificato un insuccesso di altri trattamenti e/o per i quali l'intervento demolitivo costituisce l'unica alternativa. Iloprost, come innanzi detto, costituisce l'analogo stabile di sintesi della prostaciclina PGI2, e possiede in vitro una potente azione antiaggregante piastrinica e vasodilatante arteriosa, ascrivibile prevalentemente all'incremento dei livelli di

AMPC nelle cellule muscolari lisce vasali e secondariamente alla riduzione della risposta vasoconstrictrice al trombossano A2, oltreché una attività angiogenetica (induzione del fattore di crescita endoteliale). Il razionale di iloprost nella pratica clinica si basa sulla sua azione di "blocco" della interazione tra piastrine ed endotelio "danneggiato" con conseguente miglioramento del flusso ematico e ripristino del normale equilibrio tra prostanoidi endogeni quali il trombossano e la prostaciclina.

Numerosi studi (GISAP 1994, Staben e Albring 1996, DAWID Study Group 1998, Duthois e coll. 2000) effettuati per ragioni etiche non vs placebo ma in aperto o verso trattamenti farmacologici tradizionali, hanno confermato l'efficacia di Iloprost nel ridurre il dolore, nel migliorare le lesioni trofiche, nell'incrementare l'intervallo libero di marcia, nel ridurre il tasso di mortalità e quello di eventi cardiovascolari maggiori e di amputazione. Pertanto può concludersi che la terapia con Iloprost debba essere ritenuto il trattamento di elezione nel paziente con ischemia critica con rischio di amputazione, non passibile di intervento di rivascolarizzazione chirurgica o in caso di fallimento di precedenti interventi.

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

Cilostazolo: farmaco inibitore della fosfodiesterasi III, potente inibitore dell'aggregazione piastrinica con effetti vasodilatanti, induce vasodilatazione, inibisce la formazione di trombi, aumenta i livelli plasmatici di colesterolo HDL ed esplica effetti antiproliferativi sulla muscolatura liscia vascolare. Anche se trattasi di farmaco con specifica indicazione nella claudicatio intermittens può essere prescritto nei casi in cui, dopo trattamento con prostanoidi, si realizza la regressione dal III stadio al II b.

L-propionil-carnitina:

È una molecola che fa parte del sistema biologico delle carnitine ed è dotata di proprietà farmacodinamiche tali da conferirle un ruolo fondamentale nel mantenimento della omeostasi macro- e microcircolatoria. Sul versante microcircolatorio sono dimostrate azioni quali la protezione delle cellule endoteliali dall'ischemia (soprattutto per "stabilizzazione" della membrana), la protezione dell'integrità e della funzione delle cellule stesse per riduzione della concentrazione dei radicali liberi e del calcio intracellulare, l'effetto profibrinolitico (aumento della sintesi del t-PA ed inibizione della sintesi dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno PAI-1), la prevenzione del rilascio di fattori vasoconstrictivi di origine endoteliale (inibizione della liberazione di endotelina-1), l'azione antinfiammatoria (inibizione del fattore di attivazione piastrinico - PAF e riduzione della componente vascolare del processo infiammatorio), la diminuzione dei processi di lisi

eritrocitaria, l'azione sui parametri emoreologici (riduzione della viscosità ematica e conseguente aumento del flusso eritrocitario). Sul muscolo scheletrico la formazione di succinil-CoA con conseguente aumento di attività del ciclo di Krebs e della produzione di energia ed un aumento della produzione di ATP. Il farmaco può essere somministrato per via endovenosa e per via orale.

In conclusione, nessuno dei singoli farmaci utilizzato nel trattamento delle arteriopatie si è dimostrato tuttavia in grado di modificare la prognosi a distanza della CLI. Sono riportati in letteratura buoni risultati con protocolli di trattamento intensivo basato sul contemporaneo utilizzo, in ambiente specialistico, di anticoagulanti, antitrombotici, prostanoidi, antidolorifici e terapia iperbarica. Molti studi confermano la severità prognostica dei pazienti con CLI e la correlazione con la perdita d'arto e l'esito infausto. Ad oggi Iloprost rappresenta l'unica opzione terapeutica nei soggetti

con ischemia critica non rivascolarizzabile. Rappresenta anche efficace terapia adiuvante per i pazienti chirurgici perché permette di demarcare le aree di necrosi e consente di controllare il fenomeno di preconditionamento dei tessuti che saranno ripersi. È importante sottoporre i pazienti a terapia con Iloprost nelle fasi precoci della loro storia clinica di ischemia critica, cioè prima della irreversibilità. Iloprost trova indicazione anche in pazienti anziani fragili o con significative comorbidità, non immediatamente rivascolarizzabili e in tutti quei soggetti nei quali le procedure chirurgiche ed endovascolari possono essere procrastinate senza ulteriori danni. È possibile associare alla terapia con Iloprost altri trattamenti quali farmaci metabolici (LPC) e inibitori delle fosfodiesterasi III (Cilostazolo). Quest'ultimo può costituire trattamento di «mantenimento» utile in caso di miglioramento del quadro perfusivo con ritorno al II stadio B o di claudicatio severa.

Nuove opzioni terapeutiche dell'arto ischemico

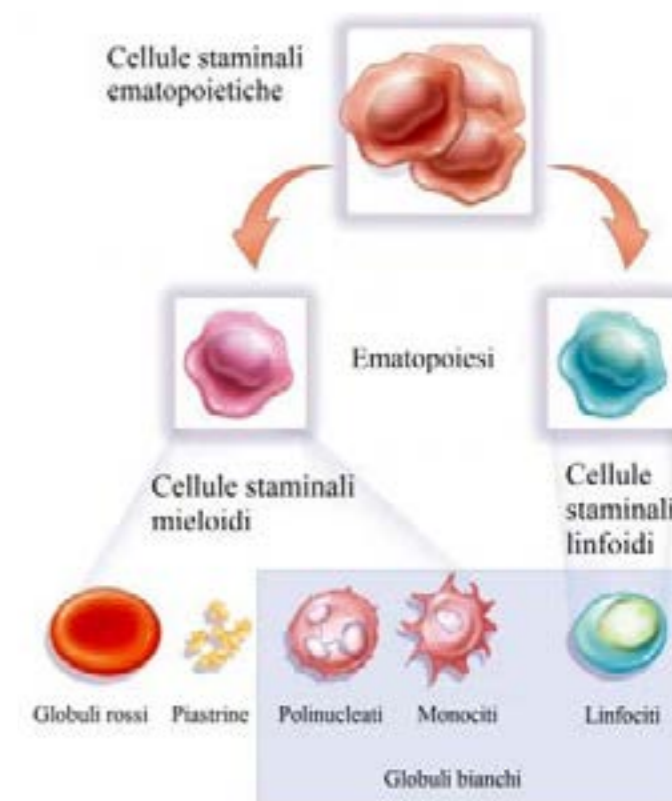
Paola Notari

La terapia con cellule mononucleate da midollo osseo è ormai una pratica clinica consolidata nel trattamento dei pazienti con ischemia critica degli arti inferiori non rivascolarizzabili.

In letteratura numerosi studi hanno documentato l'efficacia e la sicurezza di questa procedura nello stimolo dell'angiogenesi terapeutica. Le cellule staminali adulte sono da considerarsi multipotenti, in grado cioè di differenziarsi in vari tipi cellulari, fra i quali le cellule progenitrici endoteliali. La scoperta di anticorpi monoclonali che si legano a glicoproteine di superficie presenti sui precursori primordiali ha permesso di differenziare linee cellulari con specifiche funzioni nella rigenerazione tissutale.

Negli ultimi anni sono state pubblicate meta-analisi dei principali trials randomizzati in ordine di attestare il ruolo della terapia con cellule mononucleate prelevate da midollo osseo (BMMNC) nei pazienti affetti da ischemia critica degli arti inferiori.

Sulla base di queste evidenze scientifiche la UOC di Chirurgia Vascolare dell'Ospedale Sandro Pertini ha cominciato da tempo la terapia rigenerativa da midollo osseo nei pazienti non rivascolarizzabili con risultati incoraggianti non solo per il salvataggio d'arto ma anche per la riduzione del dolore a riposo.



Orage Ecchymotic digital: Sindrome di Achenback

Gabriella Lucchi

Centro Studi Malattie vascolari JF Merlen Frosinone

La Sindrome di Achenback ha numerosi sinonimi (apoplezia venosa digitale, orage ecchymotic digital, ematoma parossistico della mano...), la sua presentazione clinica è un dolore improvviso, di tipo puntorio, localizzato, il più delle volte, a livello di un dito della mano, con zona tumefatta e pastosa.

Insorge spontaneamente o in seguito ad un lieve trauma. Il dolore si attenua nell'arco di alcuni minuti, per essere sostituito da una tensione dolorosa e da una ecchimosi.

Talora il gonfiore può far assumere al dito un aspetto pseudo artritico associato ad un modesto impaccio motorio.

Esistono forme incomplete, con presenza di solo dolore o della sola ecchimosi.

Nel 25% dei casi può associarsi ad una ipoestesia del polpastrello.

Di frequente coesiste una acrosindrome vascolare:

- Acrocianosi (40%)
- Perniosi acuta (45%)
- Fenomeno di Raynaud (37%).

Colpisce prevalentemente le donne, nella quarta e quinta decade e colpisce prevalentemente le dita mediane.

Le recidive sono sempre a livello delle dita e non interessano altre sedi.

La patogenesi è dovuta alla rottura di una venula per compressione muscolare e/o tendinea o a fragilità della parete venulare senza alterazioni della coagulazione.

La diagnosi differenziale si fa con:

- ISCHEMIA DIGITALE ACUTA
- ORTICARIA DA PRESSIONE
- TROMBOFLEBITE DIGITALE (che può essere una complicanza delle sindrome di Achenback).

Nonostante la sintomatologia acuta e la preoccupazione dei pazienti, questa sindrome non è un'urgenza.

È importante tranquillizzare il paziente, poiché si tratta di un'afezione benigna e autorisolvibile (si può prescrivere un FANS per 1-2 giorni ed un "capillaro protettore")



Acrosindromi e tecnopatie

Pio Nicosia

Direttore UOSD Angiologia Ospedale S. Camillo - Roma

Nella pratica diagnostica clinica e strumentale delle acrosindromi vasali riveste una particolare importanza la diagnostica differenziale con le acrosindromi professionali.

Distinguiamo alcuni principali capitoli.

Per l'etiologia:

(cause chimiche) Sclerodermia secondaria a esposizione a cloruro di vinile-monomero

(cause fisiche) Esposizione a radiazioni ionizzanti
 Esposizione a vibrazioni e rumori
 Perfrigerazioni
 Esposizione a traumi fisici diretti

Per le manifestazioni:

Discheratosi, ragadi, disonichia
 Cianosi e geloni
 Parestesie
 Fenomeno di Raynaud
 Ischemie (o subischemie persistenti) digitali

I quadri principali

Sclerodermia da esposizione al cloruro di vinile monomero
 Diventata rara dopo i miglioramenti apportati al processo di detersione delle vasche di trasformazione del monomero in polimero, attualmente più sicure. Si ha un fenomeno di Raynaud tardivamente complicato da ischemie digitali. Si manifestava nel personale addetto al lavaggio con un quadro sia clinico che strumentale (anche capillaroscopico) sovrapponibile a una sclerodermia secondaria (megacapillari, atrofia).

Radiodermite

Manifestazioni di distrofia cutanea e ungueale, parestesie e fenomeno di Raynaud in personale di radiologia. Attualmente è di minore diffusione per la migliorata efficienza delle apparecchiature radiologiche ma occorre prestare sempre attenzione per il personale addetto a scopie con manovre diagnostiche e interventistiche. Il quadro capillaroscopico è aspecifico con prevalenti alterazioni sul lato maggiormente esposto al danno. Può aversi lieve rarefazione capillare; assottigliamento dei capillari e moderate convoluzioni; frequenza variabile di emorragie, più significative quelle recidivanti. Le alterazioni possono dipendere dall'assottigliamento dell'interstizio.

Vibropatia professionale

Fenomeno di Raynaud, parestesie da danno neurologico periferico. Quadro capillaroscopico non dirimente con danno

aspecifico nei quadri più rilevanti. È discretamente conosciuta in ambiente medico legale e subisce un vaglio prevalentemente neurologico mentre è trascurata una valutazione angiologica che a volte è in grado di evidenziare un danno organico dovuto alla compresenza di patologie vascolari di base o acquisite per cause professionali.

Perfrigerazioni

Agiscono soprattutto in relazione a un quadro clinico di angiostasia preesistente con acrocianosi, livoedo, o aggravandone i segni e determinando o aggravando il possibile danno trofico collaterale (geloni, piede da trincea, congelamento).

Il quadro capillaroscopico è quello dell'angiostasia (rallentato transito eritrocitario, congestione capillaro-venulare, danno microvasale aspecifico concomitante).

Notevole il fatto che l'acrocianosi può determinare una invalidità anche per l'esposizione al calore con manifestazioni a tipo eritemalgico in soggetti esposti al calore (cuochi, inserienti di cucina).

Traumatismo ripetuto da percussione

In particolare il modello tipico è quello della sindrome da martello ipotenare. Ne sono affetti lavoratori manuali (meccanici, ebanisti, carrozzieri ma anche caffettieri) che tendono per negligenza e ignoranza, a volte, ma, il più delle volte, per maggiore accuratezza e abitudine di esecuzione del lavoro a usare l'eminenza ipotenare al posto del martello di gomma o di legno.

La percussione ripetuta in corrispondenza all'origine dell'arcata palmare superficiale (tratto estremo dell'ulnare) ne determina l'ostruzione raramente d'emblée ma più frequentemente come esito finale di una lesione parietale cronica con formazione di un aneurisma emboligeno e la chiusura di multipli rami perfusivi digitali a valle.

Si ha la caratteristica insorgenza di subischemie e ischemie digitali che vanno nettamente distinte dal fenomeno di Raynaud per la mancanza di accessionalità e di bilateralità. L'ipotermia è ristretta a uno-due dita, è monolaterale, e, insieme col dolore, s'aggrava la notte. Il test di Allen è generalmente positivo, l'esame capillaroscopico poco indicativo (oppure è quello generico dell'ischemia distrettuale se presente), l'esame ecocolorDoppler è dirimente e presenta una lesione dell'ulnare distale spesso con ectasia aneurismatica dell'arcata palmare superficiale con trombosi parziale o completa; danno irrorativo variabile alle arterie dei polpastrelli.

Perniosi acuta e cronica

Annamaria Izzo

Direttore UOSD Angiologia ASL Roma 1

La perniosi, anche nota come gelone, pernione o impropriamente detta eritema pernio, è un'acrosindrome vascolare molto comune, annoverata tra le microangiopatie funzionali con disturbi di tipo distrofico.

Colpisce più frequentemente le donne, in particolare in età giovanile.

La base patogenetica risiede in una disfunzione della regolazione termica cutanea alle basse temperature con risposta anomala o torpida delle anastomosi arteriolo-venulari all'azione del freddo.

Si manifesta infatti nei mesi freddi, in particolare in ambiente umido e guarisce generalmente in modo spontaneo con l'arrivo della primavera e dell'estate.

Può colpire tutte le aree periferiche del corpo, in particolare le dita delle mani e dei piedi, i talloni, il bordo anteriore della tibia, le ginocchia, la punta del naso, i lobi delle orecchie.

Caratteristicamente le zone colpite si presentano con un'eritema cutaneo ed edema localizzato o con piccole papule perifollicolari o noduli molli rosso-bluastri, tutti associati ad intenso prurito (che peggiora ponendo le zone colpite al caldo), bruciore, senso di fastidio o dolore intenso.

Tale quadro clinico evolve verso la formazione di bolle o placche bluastre che facilmente vanno incontro a rottura provocando anche piccole lesioni ulcerative molto dolenti.

Generalmente le forme acute benigne durano poche set-

timane e regrediscono spontaneamente anche con l'arrivo della stagione calda.

La predisposizione familiare è un fattore favorente.

Colpisce prevalentemente coloro che lavorano in luoghi freddo-umidi come le macellerie, i contadini che lavorano la terra nelle prime ore mattutine, chi pratica sport su ghiaccio o chi usa abbigliamento poco protettivo (es. scarpe e/o guanti non sufficientemente adatti, calze sottili).

Quando la perniosi esordisce d'estate oppure quando il fenomeno di eritema pernio dura più a lungo bisogna sospettare una forma secondaria tipo Lupus, Crioglobulinemia, Sindrome da anticorpi anti fosfolipidi, Macroglobulinemia, Leucemia mielomonocitica cronica.

E' necessario quindi effettuare una corretta diagnosi per un corretto approccio terapeutico.

La diagnosi è clinica, può essere supportata da un esame capillaroscopico.

In genere nelle forme acute, la prognosi è buona e la terapia si basa nel proteggersi dal freddo, nell'indossare adeguati indumenti e nel riscaldamento graduale delle regioni colpite; eventuale uso di prodotti locali topici antinfiammatori, lenitivi in grado di evitare eventuali sovrainfezioni e di favorire la ripitelizzazione in caso di ulcerazione.



La sindrome del dito blu

Annalisa Di Folca

Angiologo Roma

La sindrome del dito blu è caratterizzata dalla insorgenza improvvisa di una colorazione bluastro di uno o più dita conseguente ad una ischemia critica distrettuale. Si verifica spesso in presenza dei polsi periferici palpabili; colpisce prevalentemente le estremità inferiori; relativamente frequente in campo arteriologico, è molto rara in campo venoso. La sindrome è determinata dall'ostruzione delle due arterie del dito con ischemia assoluta o relativa con genesi embolica o da trombosi acuta. I microemboli possono essere:

- cardiogeni per lo più da fibrillazione atriale ma anche ai cardiopatia ischemica, valvulopatie, endocarditi, mixoma, aneurismi, dispositivi intracavitari;
- colesterinici da placche aterosclerotiche ulcerate, instabili: la sindrome del dito blu è la manifestazione extrarenale più frequente della embolia colesterinica. Può essere una forma spontanea come complicanza diretta della aterosclerosi ulcerata o può avere una causa iatrogena: in corso di cateterismi arteriosi, procedure endovascolari, interventi sulle valvole cardiache, isolamento chirurgico di vasi aterosclerotici con rottura di placche durante incisione clampaggio e manipolazione dei vasi;
- la terapia anticoagulante (eparina, dicumarolici, NAO) e la terapia fibrinolitica possono essere causa di microemboli periferici: la prima previene la formazione del trombo protettivo sovrastante la placca, la seconda lisa i trombi ricoprenti la placca;
- da aneurismi arteriosi per distacco di materiale trombotico: aneurismi sopradiaframmatici, aorto-iliaci, femoro-poplitei, succlavie;
- da iniezione intraarteriosa accidentale o volontaria di sostanze stupefacenti per ostruzione del microcircolo da parte delle sostanze da taglio.

La sindrome del dito blu da trombosi acuta si può manifestare nelle arteriopatie aterosclerotiche e/o infiammatorie, nella sindrome da iperviscosità (poligloblia, piastrinosi, gammapatia, monoclonale, crioglobulinemia), insufficienza renale cronica, diabete, connettiviti, neoplasie, angiodisplasie. Lo screening diagnostico della sindrome del dito blu è attuato con: eco color Doppler aorta addominale ed arti, Doppler CW con studio delle arterie digitali, delle arcate palmari e plantari, ecodoppler cardiaco, angioTAC toraco-addominale, emocromo (caratteristica l'eosinofilia), VES, assetto coagula-

tivo, assetto immunologico e marcatori neoplastici.

La terapia per eccellenza è quella causale con rimozione delle cause quando possibile. In prima istanza è necessario combattere la sintomatologia dolorosa sempre presente anche se di entità diversa. I risultati migliori si hanno nelle forme da iperviscosità, quelli più deludenti nelle forme legate a patologia neoplastica.

La terapia comprende terapia emoreologica (emodiluizione, salassi, plasmaferesi, pentossifillina), terapia vasoattiva (nitrati, prostaciclina), terapia antiaggregante (ASA, ticlopidina, Clopidogrel), terapia del dolore (farmacologica, peridurale continua) e terapia chirurgica (disarticolazioni).

In presenza di una embolia colesterinica la condotta terapeutica prevede la cessazione immediata della terapia anticoagulante se in corso, il rinvio di procedure invasive radiologiche, il differire interventi chirurgici su aorta o altre arterie in assenza di condizioni di emergenza, la prevenzione dell'embolia colesterinica prevede la restrizione di indagini RX invasive.



Atti realizzati con il contributo incondizionato di:

