

Atti del Convegno

Il ruolo dell'ossigenoterapia iperbarica nella terapia delle ulcere difficili

Torri di Quartesolo (VI), 24 novembre 2007

A cura di: **Dott. Luciano Ditri, OTI Medicale Vicenza S.r.l.,
Via degli Avieri, 19 - Torri di Quartesolo (VI)**

■ INQUADRAMENTO PATOGENETICO DELL'ULCERA

✚ **P. Bonadeo, M. Fumagalli**

U.O. Day Surgery e Chirurgia Vascolare - Ospedale di Tortona (AL)

Negli ultimi anni lo studio della patogenesi dell'ulcera dell'arto inferiore si è progressivamente spostato dal macro al microcircolo e, in particolare, all'endotelio inteso non più come un semplice rivestimento del circolo propriamente di scambio, il letto capillare, ma come un elemento altamente dinamico ovvero come un laboratorio biomolecolare con una propria fisiologia e patologia.

Ne deriva una nuova definizione di ulcera vascolare. Essa rappresenta l'evento finale dello scompenso microvascolotissutale dovuto ad ischemia (ulcera arteriosa) o a stasi (ulcera venosa, flebotatica, gravitazionale).

Ulcera venosa

Riconosce come momento patogenetico principale l'ipertensione venosa e la stasi conseguente. L'effetto emodinamico si esplica essenzialmente al III inferiore di gamba e in regione perimalleolare (mediale o laterale) per la conformazione stessa del segmento anatomico che vede a quel livello una riduzione della propria sezione a favore di un incremento pressorio (legge di La Place). Nel caso di reflusso venoso superficiale, lungo attraverso i sistemi safenici o breve a livello di vene perforanti incontinenti o misto, si determina uno stato ipertensivo venoso distrettuale macrocircolatorio (u. varicosa). Analogamente avviene in caso di sindrome post-trombotica con devalvolazione del sistema venoso profondo conseguente a ricanalizzazione dopo trombosi venosa profonda (u. post-trombotica) oppure per varici secondarie con ostruzione del sistema venoso profondo. Le stesse conseguenze emodinamiche compaiono in corso di insufficienza valvolare profonda primitiva con avalvulazione o ipoplasia valvolare della rete profonda. L'ipertensione venosa distrettuale finisce per ripercuotersi sulle unità microcircolatorie contenute nello stroma connettivale, da

intendersi anatomicamente e fisiologicamente come entità unitaria microvascolotissutale, determinando una situazione di stasi. Il connubio ipertensione venosa-stasi è comune denominatore di quattro teorie eziopatogenetiche.

- Teoria della cuffia di fibrina (Browse e Burnand, 1982). L'ipertensione venosa-stasi provoca un aumento della permeabilità endoteliale con il passaggio dal lume vasale all'esterno di fibrina che polimerizza formando depositi foggianti a manicotto (cuffia) pericapillari tali da ostacolare la diffusione di O₂ e di sostanze nutritizie. Parallelamente si ha una ridotta fibrinolisi. Ne consegue un danno tissutale di tipo ischemico.
- Teoria dello stress meccanico (Chant, 1990). L'ipertensione venosa, particolarmente in ortostatismo è sempre nell'ambito di un'insufficienza venosa troncolare superficiale, producendo un incremento della permeabilità capillare conduce ad un edema che a sua volta causa ipertensione tissutale e conseguente compressione critica estrinseca delle unità microcircolatorie oltre ad uno stress meccanico cutaneo. Anche in questo caso il danno è ischemico.
- Teoria dell'intrappolamento leucocitario (Thomas, Coleridge-Smith, 1988). L'ipertensione venosa-stasi induce una marginazione dei globuli bianchi verso l'endotelio al quale finiscono per aderire, la loro immobilizzazione da una parte funge da barriera meccanica al passaggio di O₂ e sostanze nutritizie occupando i pori, dall'altra instaura un rapporto di simbiosi metabolica col laboratorio endoteliale. Ne deriva l'attivazione dei leucociti e delle cellule endoteliali e il rilascio verso il connettivo di enzimi proteolitici (effetto positivo) di radicali liberi dell'O₂ e di sostanze chemiotattiche istolesive con danno tissutale di tipo metabolico.
- Teoria dell'inibizione dei fattori di crescita (Falanga, 1993). Come nella teoria della cuffia di fibrina avviene qui il passaggio di fibrinogeno ad altre macromolecole (α2-macroglobuline). Esse si legano con fattori di crescita epidermici normalmente presenti (ma in quota maggiore in caso di lesione cutanea) non rendendoli più disponibili per la riparazione tissutale. Questa teoria evidentemente spiega più che la formazione di un'ulcera il ritardo sulla ripielizzazione, quest'ultimo dovuto anche a tutta una serie di altri fattori biomorali dal cui squilibrio cronologico, qualitativo e quantitativo, in-

sieme a processi di inibizione di apoptosi cellulare, dipende la cronicizzazione dell'ulcera.

Nessuna di queste teorie può essere assunta come univoca. È probabile che la patogenesi dell'ulcera venosa derivi da più fattori compresi in tali ipotesi.

Un ulteriore dato viene dall'abolizione del riflesso veno-arteriolare. L'ortostatismo prolungato determina una sovradistensione delle pareti venose che a sua volta produce mediante un riflesso nervoso una costrizione sfinterica dell'arteriola terminale precapillare allo scopo di contenere l'ipertensione data dal reflusso venoso e le note conseguenze. Normalmente il meccanismo è di tipo periodico con momenti regolatori di vasocostrizione alternata a vasodilatazione "a domanda". Con il ripetersi della situazione, il progredire della malattia varicosa e l'incremento dello stato ipertensivo il meccanismo regolatore va incontro ad un esaurimento funzionale che si associa ad un sempre maggiore consumo di O₂ da parte dei cuscinetti sfinterici con risultato finale di apertura costante del canale arteriolare e sovraccarico ematico e pressorio, a monte oltre che a valle, del circolo di scambio. Da cui fenomeni trombotici dell'unità microcircolatoria e ulteriore danno ischemico.

Per motivi ancora non del tutto chiariti il quadro si completa con fenomeni di stasi e/o trombosi linfatica.

Infine, recentemente è stata proposta un'ipotesi puramente anatomica. Il presupposto è che le arteriole della gamba (III inferiore) e del piede sono terminali e che, solo a questo livello, costantemente le vene perforanti sono accompagnate da due arterie satelliti che spesso le avvolgono come tralci di vite o le oltrepassano a ponte. Quando la vena perforante si dilata comprime le arterie a loro volta contornate dall'anello fibroso della fascia muscolare orifizio di passaggio della vena, inestensibile ed ipoelastico. Ciò determinerebbe la trombosi delle arteriole che, essendo esse terminali, favorirebbe un'ischemia critica del territorio cutaneo di distribuzione del vaso.

Ulcera ischemica

Momento patogenetico primario è lo sviluppo di una lesione stenostrotiva a livello di un segmento arterioso. Ne consegue un gradiente pressorio per significativa riduzione del flusso ematico inizialmente solo per aumentata richiesta metabolica e successivamente, per progressivo squilibrio tra domanda e perfusione, anche per minima attività o a riposo. La risposta tessutale nervosa, emoreologica e metabolica aggrava la patologia di base e causa la perdita delle capacità compensatorie sia sul microcircolo (per inefficacia quantitativa e qualitativa del circolo collaterale soggetto ad evoluzione dell'arteriopatia obliterante) sia sul microcircolo con desertificazione delle unità microcircolatorie ed estensione del danno ischemico.

■ BASI ANATOMOPATOLOGICHE DELLE ULCERE DIFFICILI DELLA CUTE

✚ **Emanuela Bonoldi**

U.O. Anatomia Patologica, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

Raramente i clinici ricorrono all'esame istopatologico per completare lo studio diagnostico di un paziente affetto da ulcera dif-

ficile della cute. Nella maggior parte dei casi ciò accade con lo scopo principale di escludere o confermare la natura neoplastica di un'ulcera a lenta risoluzione.

In realtà, la valutazione anatomopatologica può offrire un prezioso contributo alla comprensione del danno tissutale in corso e delle modificazioni riparative messe in atto dall'organismo e affiancare così lo studio fisiopatologico nell'interpretazione delle alterazioni funzionali indotte. Ciò può fornire un razionale a un più preciso inquadramento nosologico della lesione e, quindi, a un suo trattamento più efficace.

Un corretto esame istopatologico, effettuato su campione adeguato, consente, nella maggior parte dei casi, di dirimere tra patologie neoplastiche, infiammatorie, infettive, vascolari, immuno-mediate, dismetaboliche e degenerative.

L'osservazione morfologica, fondamentale per l'inquadramento nosologico, comprende l'esame delle modificazioni subite dalle strutture anatomiche coinvolte nel processo ulcerativo (epidermide, derma superficiale e reticolare, annessi cutanei, vasi di piccolo, medio e grosso calibro, terminazioni nervose periferiche, sottocute, piani fasciali e tessuti molli sottostanti), mediante la valutazione della presenza di una o più lesioni elementari (erosione, ulcera, vescicole o bolle, edema, congestione, necrosi, trombosi, fibrosi, jalinosi, flogosi acuta, flogosi cronica).

Attualmente, il patologo dispone inoltre di una serie di indagini cosiddette ancillari, che consentono ad esempio, di definire con esattezza l'istotipo di una neoplasia anche scarsamente differenziata, nel caso di un'ulcera neoplastica, o ancora, di collaborare con il microbiologo nel riconoscimento di agenti infettivi eventualmente presenti nel tessuto inviato.

Tali tecniche spaziano ormai dalla istochimica tradizionale (ad esempio, reazione PAS per il riconoscimento di ife e spore fungine, Ziehl-Nielsen per il riconoscimento di micobatteri) alla immunoistochimica (determinazione, mediante anticorpi monoclonali, dei filamenti intermedi specifici di diversi istotipi cellulari, o di agenti infettivi virali), alla immunofluorescenza (ricerca della presenza di depositi di immunocomplessi e/o di fattori del complemento), alla biologia molecolare (ricerca del DNA/RNA di agenti infettivi) e, infine, alla microscopia elettronica (ricerca di strutture subcellulari e di microrganismi).

Oltre a chiarire la diagnosi etiopatogenetica, l'esame istopatologico può rivelarsi anche un utile mezzo per la preservazione di tessuto, con caratteristiche morfologiche note, per eventuali successive indagini microbiologiche, enzimatiche, molecolari e immunologiche.

Questo spettro di potenzialità di indagini è ovviamente condizionato sia dalle caratteristiche del prelievo, che dalle modalità di conservazione del campione.

Un prelievo adeguato deve necessariamente comprendere fondo e bordo dell'ulcera e, possibilmente, tessuto perilesionale. L'esame del solo fondo della lesione fornisce infatti, nella maggior parte dei casi, informazioni aspecifiche, se non addirittura fuorvianti.

Il fissativo migliore è comunque rappresentato dalla formalina neutra tamponata, poiché questa non modifica sostanzialmente l'antigenicità del tessuto e non danneggia il DNA, rendendo possibili le indagini immunoistochimiche e molecolari. Tuttavia, quando sia possibile, e comunque di norma se si sospetta una patologia immunomediata o infettiva, è sempre più corretto inviare il tessuto a fresco, appena prelevato, al laboratorio di anatomia patologica. Nel caso si sospetti una patologia infettiva, si suggerisce di suddividere il campione in ambiente sterile in due metà speculari, da destinarsi rispettivamente al laboratorio di microbiologia e di anatomia patologica.

La moderna diagnostica anatomopatologica è sempre più proiettata verso la correlazione clinico-patologica e, oltre a fornire una fedele descrizione analitica delle caratteristiche di una lesione, può realmente costituire uno strumento per spiegare le alterazioni funzionali dei tessuti che sottostanno ai segni e sintomi clinici presentati dal paziente. Ciò può avvenire solo se, accanto al campione bioptico, vengono fornite le indispensabili notizie cliniche (durata della lesione, sede anatomica precisa, singolarità o molteplicità, simmetria o asimmetria, dimensioni, caratteristiche macroscopiche, presenza di sintomi quali prurito, dolore, bruciore o altro, presenza di fase bollosa precedente alla ulcerazione, significativi dati di laboratorio, patologie note in anamnesi recente o remota) e vengono esplicitati eventuali quesiti clinici specifici sul caso in esame, consentendo così una corretta sintesi diagnostica della malattia e una cura mirata del paziente.

■ L'ANTIBIOTICO TERAPIA DELLE ULCERE DIFFICILI: IL PUNTO DI VISTA DELL'INFETTIVOLOGO

✚ **Luca Lazzarini**

*Unità Operativa Malattie Infettive e Tropicali Ospedale S. Bortolo
Vicenza*

Lo specialista in malattie infettive può fornire all'équipe che si occupa del trattamento delle ulcere difficili informazioni riguardo all'interazione tra i microrganismi presenti sull'ulcera e l'ospite. Contaminazione, colonizzazione ed infezione sono condizioni fisiopatologiche e patologiche alle quali corrisponde un diverso atteggiamento profilattico o terapeutico del clinico. L'utilizzo di corretti criteri diagnostici indirizza verso il giusto trattamento antimicrobico che può avvenire con agenti locali o sistemici.

Introduzione

La gestione clinica del paziente portatore di ulcera cronica coinvolge svariate figure professionali, tra le quali medici internisti con differenti specializzazioni, chirurghi, podologi, infermieri ed altri. È di estrema importanza che vi sia un nucleo di conoscenze comuni ed un linguaggio standardizzato riguardo ai più frequenti fenomeni d'interazione tra il paziente portatore di ulcera ed i microrganismi. Ciò costituisce anche il primo presupposto per un corretto trattamento delle infezioni delle ulcere croniche. Ruolo dell'infettivologo è quello di collaborare con le altre figure professionali fornendo informazione e consulenza sul ruolo sostenuto dai microrganismi nella patogenesi dell'ulcera difficile, nonché sulla gestione dei trattamenti antimicrobici locali e sistemici.

Contaminazione, colonizzazione ed infezione

La cute sana è colonizzata da una flora batterica polimicrobica. La cute lesa e le ulcere croniche tendono a colonizzarsi con la stessa flora microbica. Definiamo pertanto colonizzazione la stabile presenza di microrganismi nei tessuti dell'ospite, senza danno per quest'ultimo. Il fatto che il tessuto sottocutaneo, in precedenza sterile, venga colonizzato, non fa eccezione, in quanto tale presenza microbica non comporta, entro certi limiti, danno per l'ospite. Diverso è il caso della contaminazione, che è una condi-

zione transitoria durante la quale un microrganismo raggiunge un tessuto dell'ospite. È il caso, ad esempio, della penetrazione di batteri nei tessuti dell'ospite durante un intervento chirurgico. Tale contaminazione evolve sempre o nella completa eliminazione dei microrganismi dall'ospite, o in una mancata eradicazione senza danno per l'ospite (la colonizzazione), oppure in una infezione, che definiamo come un'invasione dell'ospite da parte dei microrganismi alla quale consegue un danno, e pertanto l'ospite reagisce con una risposta sistemica e/o locale. Solo il concetto d'infezione, quindi si identifica pienamente con quello di patologia. L'instaurarsi di un'infezione, a partire dalla condizione transitoria di contaminazione dipende dalla carica batterica (inoculo) e dai meccanismi di difesa dell'ospite. Ad esemplificare questi due fondamentali fattori ricordiamo la classificazione degli interventi chirurgici sulla base del loro rischio infettivo (puliti, pulito-contaminati, contaminati e sporchi) (1).

I concetti di colonizzazione ed infezione applicati all'ulcera cronica

La presenza stabile di microrganismi a livello di ogni ulcera non permette di porre diagnosi d'infezione sulla base di dati microbiologici, come ad esempio la positività di un tampone cutaneo. La diagnosi verrà invece posta su base clinica, per la presenza di segni sistemici (febbre) o locali (eritema, edema, essudato purulento) di infiammazione. Inoltre, l'infezione ha la tendenza più o meno rapida ed importante ad interessare tessuti contigui all'ulcera, mentre la colonizzazione non ha alcuna tendenza invasiva. Da un punto di vista qualitativo, la colonizzazione di un'ulcera è solitamente polimicrobica. Da un punto di vista quantitativo, è possibile calcolare la carica batterica complessiva presente su un'ulcera utilizzando colture quantitative. La quantificazione della carica batterica di un'ulcera non è priva d'interesse: infatti è da tempo dimostrato che un'elevata carica batterica dell'ulcera può interferire con la cicatrizzazione tissutale. Già nel 1967 Krizick et al. notarono che la sopravvivenza di innesti cutanei era danneggiata da un'importante colonizzazione batterica (2). Levine et al. descrissero che la microscopia diretta con colorazione di Gram, effettuata a partire da campioni di essudato da ustioni, diventava positiva per cariche batteriche pari o superiori a 10⁶ UFC/ml (3). Tale carica batterica risulta quella capace di interferire col processo di cicatrizzazione. Ci si chiede se, essendo la mancata cicatrizzazione tissutale un danno per l'ospite, essa possa entrare nella definizione di "malattia" e quindi se non sia meglio chiamare la colonizzazione massiva infezione. La risposta è, secondo l'opinione di molti esperti, negativa, in quanto la ritardata guarigione è un fenomeno troppo sottile e multifattoriale per essere utilizzato a tale scopo. Occorre tenere presente che spesso l'elevata carica batterica è conseguenza, e non causa, di alterate condizioni locali, ad esempio di perfusione ed ossigenazione, le quali hanno un peso notevole già di per sé sulla cicatrizzazione. Ciò naturalmente non esclude che la colonizzazione massiva non debba in determinate circostanze essere trattata ed eliminata. Kingsley et al. hanno proposto di considerare l'esistenza di un "gradiente continuo della ferita infetta": contaminazione, colonizzazione, colonizzazione critica, infezione (4). Tale visione non appare condivisibile in tutto e per tutto per almeno due motivi: considera la microbiologia dell'ulcera solo in termini quantitativi e non tiene conto che l'infezione ha solo e sempre come prerequisito necessario la contaminazione, ma non la colonizzazione. È noto infatti che microrganismi particolari posseggono una virulenza supe-

riore: è il caso di *Streptococcus pyogenes* e *Pseudomonas aeruginosa*, i quali sono in grado di causare infezione o colonizzazione con cicatrizzazione ritardata anche a bassa carica (5). In particolare, *Streptococcus pyogenes* era noto già in era preantibiotica come agente in grado d'inibire la guarigione di ferite chirurgiche, come descrisse Pasteur nel 1918. Per questa ragione molti autori ritengono che tali microrganismi debbano essere sempre eradicati anche in assenza di segni clinici d'infezione. Sempre per quanto riguarda la microbiologia qualitativa, non è chiaro se il sinergismo tra specie microbiche possa giocare un ruolo nel causare guarigione ritardata. Qualche autore considera degno d'attenzione in tal senso l'isolamento di quattro o più specie microbiche dalla ferita (5).

Trattamento antimicrobico di colonizzazioni ed infezioni

Dalle definizioni sopra fornite appare evidente che colonizzazione ed infezione necessiteranno di trattamenti antimicrobici differenziati. Infatti l'infezione ha tendenza ad interessare i tessuti vicini oppure ad estendersi per via sistemica, mentre la colonizzazione non ha alcuna tendenza invasiva. Di conseguenza la terapia della colonizzazione sarà nella stragrande maggioranza dei casi di tipo locale e solo eccezionalmente di tipo sistemico, mentre la terapia dell'infezione sarà sempre di tipo sistemico. La terapia locale ha i vantaggi dell'assenza di effetti sistemici, minore tossicità ed impatto ecologico. Nei moderni materiali da medicazione sono contenute varie molecole ad azione antibatterica. Per quanto riguarda gli antibiotici, solo alcuni si prestano all'uso locale, per cui è consigliato l'utilizzo di quelli in commercio in formulazioni per uso topico, mentre è sconsigliato l'utilizzo per irrigazioni o preparazioni estemporanee di altre molecole. Tra le sostanze antibatteriche e gli antibiotici per uso locale ricordiamo la sulfadiazina argento, la mupirocina, gli aminoglicosidi (6). Nel considerare una terapia antibiotica locale occorre tenere presente che i dati di sensibilità in vitro sono pensati in funzione della terapia sistemica, e quindi potrebbero non essere predittivi dell'efficacia della stessa molecola usata localmente. Tra l'altro, la terapia locale è influenzata da numerosi fattori, inclusa la preparazione farmaceutica, le modalità esatte di somministrazione, che aumentano la complessità della situazione, se comparata con la terapia sistemica. Per quanto riguarda quest'ultima, essa viene praticata per via orale nelle infezioni gravi, mentre si utilizza la via orale nelle forme lievi e quando è necessaria una terapia soppressiva cronica (ad esempio nelle osteomieliti). Vista la complessità del problema, sarebbe opportuno che la terapia antibiotica sistemica delle infezioni che si sviluppano a partire da ulcere difficili sia somministrata colla supervisione dello specialista infettivologo.

Bibliografia

- 1) Dow G, Browne A, Sibbald RG. Infection in chronic wounds: controversies in diagnosis and treatment. *Ostomy Wound Manage.* 1999 Aug;45(8):23-7, 29-40.
- 2) Levine NS, Lindberg RB, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr, Levine NS, Lindberg RB, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. *Trauma.* 1976 Feb;16(2):89-94.
- 3) Krizek TJ, Davis JH, Desprez JD, Kiehn CL. Topical therapy of burns: experimental evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 1967 Mar;39(3):248-55.

- 4) Kingsley A. The wound infection continuum and its application to clinical practice. *Ostomy Wound Manage.* 2003 Jul;49 (7A Suppl):1-7.
- 5) Trengove NJ, Stacey MC, McGeachie DF, Mata S. Qualitative bacteriology and leg ulcer healing. *J Wound Care.* 1996 Jun;5(6):277-80.
- 6) Monafó WW, West MA. Current treatment recommendations for topical burn therapy. *Drugs.* 1990 Sep;40(3):364-73.

■ RAZIONALE DELL'USO DELL'OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA NEL TRATTAMENTO DELLE ULCERE DIFFICILI

✦ Pasquale Longobardi
Centro Iperbarico Ravenna

■ LE MEDICAZIONI AVANZATE E SPECIALI

✦ Piero Bauà
U.O. di Geriatria - Ospedale di Bassano del Grappa - Bassano del Grappa (VI)

L'approccio locale all'ulcera cutanea consiste nel creare le condizioni perché la lesione possa essere riparata attraverso un fenomeno fisiologico ineluttabile che avviene attraverso le fasi di emostasi, infiammazione, proliferazione, angiogenesi, fibrogenesi e rimodellamento.

Esistono dei fattori locali che rallentano o bloccano il processo riparativo: presenza di tessuto necrotico, infezione, iperessudazione e secchezza, temperatura, pH, presenza di ferro emosiderinico, squilibrio delle metalloproteasi.

La preparazione del letto dell'ulcera (Wound Bed Preparation) segue i principi del "T.I.M.E." (fig. 1); è il primo intervento locale sulla lesione e ha lo scopo di rimuovere i blocchi riparativi locali, togliere il dolore e stimolare i processi di riparazione tissutale mantenendo un fondo dell'ulcera deterso, umido e non infetto. L'industria oggi ci propone una vasta gamma di prodotti che può determinare confusione nella scelta della medicazione più idonea al tipo di lesione. Tenendo in considerazione che non esiste una medicazione ideale per tutte le lesioni e che una singola medicazione non è sempre efficace nelle varie fasi della riparazione, l'obiettivo è quello di identificare un prodotto che possa soddisfare le necessità individuali. Inoltre, è necessario considerare le condizioni generali del paziente, le sue condizioni sociali e il personale che eventualmente dovrà gestire la medicazione. La medicazione, identificata da una attenta osservazione dell'ulcera e da una corretta conoscenza del prodotto, dovrà avere le seguenti caratteristiche:

- Favorire la rimozione del tessuto devitalizzato;
- Gestire l'essudato e mantenere un ambiente umido;
- Prevenire o trattare l'infezione;
- Controllare il dolore.

Le medicazioni avanzate per essere considerate tali devono avere efficacia clinica e devono poter gestire l'ulcera per più giorni con lo scopo di ottimizzare le risorse umane. Le principali categorie di prodotti sono:

Figura 1.

T	▶ rimozione Tessuto necrotico
I	▶ trattamento Infezione
M	▶ controllo dell'essudato (Macerazione)
E	▶ favorire l'Epitelizzazione

Schultz G, Sibbald G, Falanga V et al - Wound Rep Reg 2003.

- Alginati e idrofibre con o senza argento;
- Idrocolloidi e idrogel;
- Garze non aderenti con argento a lento rilascio;
- Schiume in poliuretano.

Nella scelta della medicazione devono essere prese in considerazione alcune importanti caratteristiche:

- Capacità assorbente;
- Capacità idratante;
- Conformabilità;
- Azione prolungata nel tempo;
- Costi.

Talvolta i processi di proliferazione fibroblastica, angiogenesi e riepitelizzazione, per fenomeni non sempre chiariti, subiscono un blocco. In questi casi l'uso di medicazioni speciali interattive può funzionare da "start" o da "acceleratori" nel processo di riparazione. I principali prodotti sono:

- Collagene eterologo di origine bovina o equina;
- Acido ialuronico di sintesi;
- Fattori di crescita da gel piastrinico;
- Modulatore delle metalloproteasi;
- Scaffold di proteine eterologhe (amelogenina);
- Innesti di cute omologa.

Alcuni di questi prodotti hanno un costo elevato ed il loro uso è giustificato nei casi in cui un corretto approccio sistemico e locale di base non ha dato "vitalità" ad un fondo di un'ulcera detersa. Poiché la maggior parte delle ulcere degli arti inferiori è di origine venosa non bisogna dimenticare l'importanza di una corretta elastocompressione per la quale esiste una netta evidenza clinica della sua utilità.

Infine, nel trattamento dell'ulcera cutanea bisogna ricordare che l'aspetto più importante che preoccupa il paziente e ne compromette spesso l'integrità psico-fisica è il dolore che va capito e trattato con il metodo più efficace perché l'analgesia è il primo risultato che dobbiamo ottenere.

Bibliografia

- "Wound bed preparation: a systematic approach to wound management", Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al; Wound Repair Regen 2003.
- "Protocol for the successful treatment of venous ulcers", Harold B, Robert K, Falanga V; Am J Surg 2004.
- Eaglstein WH, Falanga V (1997) "Chronic wounds". Surg Clin North Am 77: 689-697.
- Masina M, Menzani A "Valutazione economica di un protocollo di medicazione moderna nella assistenza domiciliare". Geriatria Vol. XI gen/feb 1999.
- "L'ambulatorio di vulnologia: principali caratteristiche di un

gruppo di pazienti portatori di lesioni ulcerative croniche". MT Corradin, C Fava, G Marcuz; Acta Vulnologica, marzo 2007.

INTEGRAZIONE TRA I PROTOCOLLI D'USO DELL'OSSIGENOTERAPIA IPERBARICA ADOTTATI DA SIMSI E SIAARTI E LA RICOSTRUZIONE TESSUTALE

∴ Emanuele Nasole

Istituto Iperbarico SpA, Via Francia 35 - Villafranca (VR)
manuel.nasole@terapiaiperbarica.com

Le linee guida SIAARTI-SIMSI per il trattamento delle ulcere cutanee con ossigenoterapia iperbarica (OTI) sono state licenziate agli inizi del 2007⁽¹⁾ e pubblicate sull'Organo ufficiale della Società italiana di Medicina Subacquea e Iperbarica.

Le linee guida rappresentano linee di indirizzo condivise sulla base di criteri operativi già esistenti nei vari centri iperbarici italiani; partendo dall'esame delle linee guida 2003⁽²⁾, sono state formulate dopo raccolta e valutazione critica delle linee-guida o rapporti di Technology Assesment (TA), delle revisioni Cochrane (RC), della versione italiana di Clinical Evidence (CE) e dei trial clinici randomizzati (RCT) disponibili sulle principali banche dati di letteratura medico-scientifica e dopo analisi delle conferenze di consenso europee sull'uso clinico dell'OTI (ECHM, Lille 1994, 2003 - Londra, 1998 - Ravenna 2006)⁽³⁾ e delle linee guida elaborate dalle altre società scientifiche (SIAPAV; AMD).

Di seguito sono riportate per le varie tipologie di ulcere cutanee le fonti bibliografiche disponibili.

Ulcere cutanee in pazienti diabetici. Tra gli studi analizzati, il lavoro di Faglia dimostra una significativa riduzione delle amputazioni maggiori nel paziente diabetico arteriopatico sottoposto a OTI⁽⁴⁾. Su tale lavoro e su altri 3 RCT⁽⁵⁻⁶⁾ si basano i rapporti di TA, le RC e CE che indicano l'OTI come terapia ad alta priorità in tale complicità riducendo la percentuale di amputazioni maggiori come conseguenza della malattia diabetica (con un NNT = 4).

Ulcere cutanee in pazienti non diabetici. Secondo i revisori del Gruppo Cochrane⁽⁷⁾ non vi sono buone evidenze che possano giustificare l'uso di routine dell'OTI in tali ulcere. È presente un unico RCT⁽⁸⁾ per il trattamento con OTI delle ulcere venose per le quali il gold standard è l'elastocompressione. La Consensus Conference ECHM di Ravenna, 2006⁽³⁾, conclude che, prima di avviare il paziente all'OTI, è necessario risolvere le cause locali e sistemiche responsabili della ritardata guarigione dell'ulcera; che bisogna considerare la rivascolarizzazione del paziente, quando indicato e possibile; che le 2 condizioni necessarie per poter utilizzare l'OTI come terapia adiuvante sono l'infezione dell'ulcera e l'ipossia e che la correzione di quest'ultima deve essere misurata con metodi obiettivi in condizioni iperbariche.

Innesti e lembi a rischio e compromessi. In letteratura è presente un unico RCT del 1967⁽⁹⁾ e una recente review⁽¹⁰⁾. Nelle situazioni a rischio l'OTI è utile per i lembi cutanei ad esclusione del lembo libero entro 36 ore dall'evento ischemico. Per i lembi e innesti compromessi, assimilabili alle ulcere cutanee, si applica il protocollo di queste ultime.

Ulcere post-traumatiche. Lo studio RCT di Bouachour del 1996, condotto su pazienti con crush injuries dimostra che l'OTI as-

sume ruolo adiuvante riducendo i tempi di guarigione e la necessità di ulteriori interventi ricostruttivi⁽¹¹⁾ con un NNT = 2.

Ulcere radionecrotiche. Sono difficilmente risolte dalle terapie comunemente in uso. La 5ª Consensus Conference sull'OTI di Lisbona-2001⁽³⁾ conclude sull'uso adiuvante dell'OTI per la risoluzione delle radioulcere in stadio 2 o in preparazione di un eventuale innesto o lembo delle radioulcere allo stadio 3. Secondo i revisori del Gruppo Cochrane⁽¹²⁾ vi sono buone evidenze che possano giustificare l'uso di routine dell'OTI nelle ulcere della testa e del collo irradiate con almeno 6000 cGy da almeno 6 mesi e non più di 15 anni, riportando un NNT = 5 a favore dei pazienti trattati con OTI.

Nel corso della presentazione sono espresse le possibilità ricostruttive possibili per le ulcere cutanee che ben si integrano con l'ossigenoterapia iperbarica nel percorso di trattamento delle ulcere cutanee croniche. Sono esplicitate le indicazioni per ciascuna delle procedure.

Impianti di colture cellulari autologhe

- Lesioni neuropatiche o neuroischemiche che non abbiano dimostrato un miglioramento clinicamente evidente entro 30 gg dall'applicazione dello standard care (controllo della componente infettiva, correzione dell'arteriopatia, corretta applicazione dello scarico plantare in caso di lesione plantare)
- Lesioni (di grado 1-2 wagner) estese con dimensioni ≥ 5 cm²
- Lesioni profonde ed estese dopo intervento chirurgico
- Lesioni ulcerative di pazienti dializzati
- Deiscenza di chirurgia demolitivi o correttiva anche in presenza di esposizione di osso vitale o di esposizione tendinea
- Lesioni ulcerative anche X5 cm² in pazienti con problematiche specifiche che rendono difficile la guarigione
- Ulcere plantari neuropatiche in cui, per cause cliniche concomitanti, non sia possibile l'applicazione di apparecchi di scarico totale e in cui si voglia ottenere una riduzione del tempo di riparazione della lesione

Innesto omologo

- Ustioni
- Ulcere venose di grandi dimensioni, anche se non perfettamente detese
- Ulcere cutanee dolenti, refrattarie a ogni altra soluzione medica e chirurgica

Innesto autologo

- Ulcere di ogni tipologia (grandezza) ed eziologia, purché sia già presente tessuto di granulazione sul fondo

Innesto derma sintetico

- Ulcere di varia tipologia ed eziologia, anche in assenza di tessuto di granulazione sul fondo lesionale anche in presenza di esposizione di tessuti nobili (osso, tendini, ad es.)

Gel Piastrinico

- Ulcere di ogni tipologia (grandezza) ed eziologia

Bibliografia

1. Linee guida sulle indicazioni all'ossigenoterapia iperbarica, 2007, 29(1):7-37

2. Nasole E, Mussoni C, Scondotto G, Infascelli RM. Ossigenoterapia iperbarica nelle ulcere cutanee: le linee guida della SIMSI. *Minerva cardioangiologica*, 2003, 51 Suppl 1 (6):135-8
3. www.echm.org
4. Faglia E et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. *Diabetes Care*, 1996, 19 (12):1338-43
5. Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med* 1992; 38:112-4, 111
6. Abidia A, Laden G, Kuhan G, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:513-8
7. Kranke P, Bennett M, Roedel-Iedemann I, Debus S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1, Art No.: CD001423.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001423.pub2
8. Hammerlund C et al. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double blind study. *Plast Reconstr Surg*, 1994;93:829-34
9. Perrins DJ Influence of HBO on the survival of split skin graft. *Lancet*, 1967, aprile 22, 868-71
10. Friedman HIF et al. An evidence-based appraisal of the use of hyperbaric oxygen on flaps and grafts. *Plast Reconstr Surg*, 2006; 117 (Suppl): 175S-190S
11. Bouachour G et al. HBO in the management of crush injuries: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Trauma: Injury, Infection and Critical Care*, 1996, 41: 333-39
12. Bennet M et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD005005. Review

■ IL PIEDE DIABETICO

■ Marco Strazzabosco, Alfonso Basso

U.O. Endocrinologia, Malattie Metaboliche e Servizio di Diabetologia Ospedale San Bortolo - ULSS n. 6 VICENZA

Il piede diabetico è un'alterazione anatomica e funzionale del piede con o senza lesioni trofiche causata da un deficit neurologico e/o vascolare con la componente infettiva spesso ad aggravare il quadro.

Circa il 15% dei pazienti diabetici nel corso della loro vita svilupperanno un'ulcera al piede. Questa complicanza è il principale fattore di rischio di amputazione d'arto.

Si calcola che il 50% delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori siano a carico dei pazienti diabetici.

Il riconoscimento precoce del rischio è l'approccio più importante a questo problema; la valutazione della sensibilità tattile con Monofilamento da 10 g e vibratoria con diapason graduato o Biotensiometro, la palpazione dei polsi periferici e la misurazione dell'Indice di Winsor permettono un rapido riconoscimento dello stato neurologico e vascolare del paziente. L'analisi della conformazione del piede e l'anamnesi di precedenti ulcere o amputazioni permettono di avere tutti gli elementi per la stadiazione del rischio ulcerativo del paziente.

Di fronte ad un paziente con un'ulcera, dovremo preoccuparci di rilevare, oltre a quanto su detto, la profondità, l'eventuale coinvolgimento dell'osso e la presenza di segni di infezione; raccolti questi elementi potremo stadiazione la lesione con la Texas University Classification. Se c'è infezione, dovremo quantificarla con la Classificazione dell'International Working Group of Diabetic Foot (Pedis).

La terapia dell'ulcera diabetica riconosce i 4 punti basilari: il debridement rapido, la terapia antibiotica ad ampio spettro, il ripristino della perfusione ematica e l'offloading.

Introduzione

Il piede diabetico è un'alterazione anatomica e funzionale del piede con o senza lesioni trofiche causata dal concorso della neuropatia, della vasculopatia e spesso complicato da un'infezione. L'esplosione quasi epidemica del Diabete Mellito nel mondo occidentale sta determinando un aumento del numero di soggetti affetti da complicanze agli arti inferiori.

Il 15% dei pazienti diabetici presenteranno un'ulcera al piede nel corso della loro vita.

Il 50% delle amputazioni non traumatiche degli arti inferiori sono effettuate in diabetici.

La prevalenza della neuropatia diabetica è molto variabile a seconda delle casistiche e dei criteri adottati per la diagnosi e va dal 10 al 65% (Boulton, Young). Nello storico lavoro di Pirart già all'esordio il 7.5% dei pazienti studiati risultavano affetti da neuropatia, mentre dopo 25 anni la percentuale saliva al 50%.

Anche la vasculopatia periferica risente dei diversi criteri diagnostici e dell'età della popolazione presa in esame. Un recente lavoro di Faglia et al. ha riscontrato una prevalenza del 21.8% in un'ampia casistica di diabetici di tipo 2 di nuovo riscontro, utilizzando per la diagnosi un indice di Winsor (ABI) < 0.9. In una nostra casistica di 1490 soggetti con durata media di diabete di 15 anni la prevalenza era del 28.7%. I dati del NHANES sui diabetici americani mostrano invece una prevalenza più bassa, 10.8%.

La stessa casistica americana mostra che il 30% dei diabetici studiati, presenta un ABI < 0.9 oppure un deficit di sensibilità protettiva testato col monofilamento da 10 g. La stessa prevalenza di deficit vascolare o neurologico, è stata riscontrata nei nostri pazienti.

Patogenesi dell'ulcera diabetica

Nel 63% dei casi la lesione può essere ricondotta alla classica triade:

1. Neuropatia periferica
 - a. componente sensitiva
 - b. motoria
 - c. autonoma
2. Eccessiva pressione a livello plantare
3. Traumatismi, specie se ripetuti

Una volta che si è instaurata la lesione vi sono dei fattori che favoriscono l'aggravamento della lesione e il ritardo della riparazione della stessa che sono:

1. Vasculopatia periferica
2. Infezione
3. Perturbazione del sistema immunitario
4. Ridotta capacità di riparazione delle ferite

A ritardare la diagnosi, concorrono deficit visivi, problemi osteo-articolari, obesità e condizioni economico-sociali disagiate.

L'osservazione della nostra casistica mostra che la maggior parte

dei pazienti che afferiscono ad un ambulatorio podologico hanno un'ulcera neuro-ischemica, e che il 75% dei pazienti ha un deficit di sensibilità protettiva (vedi tabella 1).

Neuropatia periferica

Questa complicanza rappresenta il fattore causale principale; essa contribuisce alla genesi della lesione attraverso un coinvolgimento di tutte le sue componenti, sensitiva, motoria ed autonoma.

La perdita della sensibilità protettiva è l'elemento chiave che favorisce la formazione di una lesione cutanea; il fatto che l'ulcera neuropatica si sviluppi soprattutto in sede plantare a livello delle teste metatarsali e della superficie d'appoggio dell'alluce è dovuto all'incapacità dell'individuo di percepire come spiacevole il traumatismo ripetuto che si esercita durante la deambulazione in aree in cui c'è un eccesso di forze verticali e tangenziali.

L'eccessiva pressione plantare in queste sedi è favorita dal deficit delle fibre motorie che conduce ad una ipostenia dei muscoli intrinseci del piede con alterazione del delicato equilibrio tra i flessori e gli estensori delle dita. L'atrofia dei piccoli muscoli responsabili della flessione plantare metatarso-falangea conduce allo sviluppo di dita a martello, dita a clava, prominente delle teste metatarsali e piede cavo.

All'aumento delle pressioni plantari durante la deambulazione contribuisce la limitata mobilità articolare a carico della caviglia e della 1ª metatarso-falangea; questa rigidità articolare è legata ad anomalie strutturali del collagene, favorite dall'iperlipidemia cronica, che portano ad un ispessimento della fascia plantare.

L'aumento del picco pressorio a livello delle teste metatarsali e della superficie plantare dell'alluce è direttamente proporzionale alla riduzione di mobilità articolare, al deficit della sensibilità vibratoria valutato al Biotesiometro (Zimny) e allo spessore della fascia plantare (D'Ambrogi).

La rigidità articolare può essere corretta chirurgicamente con interventi di allungamento del tendine di Achille o di artroplastica dell'articolazione metatarso-falangea dell'alluce che hanno dato in studi prospettici ridotti tassi di recidive ulcerative plantari.

Interessante quanto osservato da Anichini et al. che un programma di attività fisica di 12 settimane basato su esercizi di mobilizzazione articolare, correzione della postura ed attività aerobica ha portato ad un miglioramento della mobilità articolare.

I traumatismi a livello del piede possono essere di varia origine:

- 1) Il traumatismo ripetuto che avviene durante la deambulazione sulle aree di iperpressione, in un piede insensibile, produce una proliferazione di tessuto calloso con autolisi infiammatoria, raccolta siero-ematica sottostante e rottura della cute per un aumento delle forze tangenziali (shear stress) ripetuti sui piedi insensibili porta alla formazione di lesioni.
- 2) Una pressione mantenuta per tempi lunghi in un'area di prominente ossea (conflitto piede-calzatura).

Tabella. 1. Casistica Amb. Podologico Osp. Vicenza.

Patogenesi ulcere del piede diabetico (483 pz)	
Neuropatiche	28%
Ischemiche	13%
Neuro-ischemiche	47%
Altre (venose, vasculitiche, post-traumatiche, neoplastiche)	12%

- 3) Una pressione elevata in una superficie limitata (corpo estraneo, ferita da punta, ecc.).
- 4) Non trascurabili come causa di lesione al piede i traumi termici.

La neuropatia autonoma si estrinseca a livello del piede con:

- 1) Perdita della capacità di sudorazione che comporta secchezza cutanea e fissurazioni specie ai talloni che possono rappresentare la porta d'ingresso di germi.
- 2) Apertura di shunt artero-venosi, documentabile con metodi che pletismografiche e dopplersonografiche, che comporta cute calda, turgore delle vene del dorso del piede, edema del piede, iperafflusso ematico all'osso con attivazione osteoclastica e conseguente rarefazione ossea, suscettibilità a microtraumi e lesioni osteolitiche, abbondante sanguinamento in corso di toilette chirurgica. La neuropatia autonoma può avere ripercussioni a livello del microcircolo del piede, con mancata vasodilatazione post-infiammatoria, e ridotta concentrazione di antibiotico nelle sedi ulcerate. L'osteoartrite di Charcot, complicanza avanzata della neuropatia periferica vede nella componente autonoma un elemento chiave, anche se non ne è ancora del tutto chiara la patogenesi.

Vasculopatia periferica

Una volta che su un piede insensibile e malformato si è instaurata una lesione cutanea, la vasculopatia periferica è il fattore determinante principale della prognosi.

Questa complicanza ha una prevalenza doppia nella popolazione diabetica e la sua diagnosi è spesso mascherata dall'assenza di sintomi, compare in età più giovanile rispetto ai non-diabetici, ha una distribuzione polisegmentaria con un coinvolgimento prevalente dei tronchi sotto-poplitei.

La palpazione dei polsi periferici e la rilevazione dell'indice caviglia-braccio sono sufficienti per avere una diagnosi:

ABI < 0.90 arteriopatia obliterante.

ABI > 1.30 sclerosi calcifica della media.

Non trascurabile la prevalenza di sclerosi calcifica della media di Monckeberg (ABI > 1.30) che nella nostra casistica supera il 10%; questa potrebbe essere legata ad una sofferenza delle fibre simpatiche che porterebbe ad alterazioni degenerative delle fibrocellule muscolari lisce della parete vasale con conseguente calcificazione.

La sclerosi di Monckeberg è stata considerata per anni fattore limitante l'utilizzo dell'indice di Winsor nei pazienti diabetici; la valutazione della morfologia dell'onda sfigmica e la palpazione dei polsi periferici contribuisce a diminuire il rischio che sfuggano alla diagnosi pazienti con concomitante arteriopatia obliterante. Non è noto il perché le lesioni vascolari diabetiche prediligano il distretto sotto-popliteo; un recente lavoro di Edmonds et al. su arti amputati, ha evidenziato una correlazione tra entità del danno a livello dei nervi periferici, il numero di calcificazioni vascolari e le lesioni stenotiche, concludendo che esiste una correlazione tra la vasculopatia distale e la neuropatia periferica.

In caso di ABI patologico vengono sempre eseguiti esami di secondo livello, Ossimetria Transcutanea, Ecodoppler ed arteriografia.

Il tempo di guarigione di un'ulcera diabetica è direttamente proporzionale al deficit di perfusione.

È noto che una lesione in un soggetto con ABI < 0.5 o TcPO₂ < 20 mmHg non ha alcuna probabilità di guarigione se non si attuano procedure di rivascularizzazione.

Infezioni

L'infezione è una complicanza molto frequente di una lesione aperta, e pone molti interrogativi, a partire dalla definizione stessa.

La cute è normalmente colonizzata dai batteri, che in particolari condizioni possono diventare virulenti; ma il riscontro di batteri ad un esame colturale non è sinonimo di infezione se non vi sono segni clinici che la caratterizzino.

Le linee guida per il trattamento del piede diabetico hanno proposto una classificazione clinica delle infezioni del piede diabetico che tiene conto della diffusione locale, della profondità e della presenza di segni sistemici (vedi tabella 2).

I germi maggiormente riscontrati sono i cocchi gram positivi, tra i quali lo *Stafilococcus aureus* e lo *Streptococcus B-emoliticus* sono i più virulenti; frequente nelle lesioni di lunga durata e dopo frequenti cicli di terapia antibiotica il riscontro di Stafilococchi meticillino-resistenti e di *Pseudomonas species*; nelle ulcere con forte componente necrotica non raro è il riscontro di Anaerobi. Non va sottovalutato il riscontro di Corynebacteri o di Staphilococchi coagulasi negativi, di solito considerati dei contaminanti, in quanto nelle ulcere diabetiche possono avere ruolo di patogeni.

Fondamentale quindi alla prima osservazione, quando vi sono

Tabella. 2. Guidelines for Diabetic Foot Infections, CID 2004 39 (1 October) - Lipsky BA et al.

MANIFESTAZIONI CLINICHE	Gravità dell'infezione	PEDIS grade
Ulcera priva di secrezioni purulente e di segni di infiammazione	Non infetta	1
Presenza di ≥ 2 segni (secrezione purulenta, eritema, dolore, calore, tenderness o induratio), con cellulite/eritema ≤ 2 cm attorno all'ulcera, e infezione limitata alla pelle o tessuto sottocutaneo superficiale; nessun'altra complicanza locale o sintomi sistemici	Lieve	2
Infezione come sopra, in un paziente privo di sintomi sistemici e metabolicamente stabile, ma con ≥ 1 delle seguenti caratteristiche: cellulite ≥ 2 cm, strie linfangitiche, diffusione sotto la fascia superficiale, ascesso del tessuto profondo, gangrena, e coinvolgimento di muscolo, tendine, articolazioni o osso	Moderata	3
Infezione in paziente con tossicità sistemica o instabilità metabolica (febbre, brividi, tachicardia, ipotensione, confusione, vomito, leucocitosi, acidosi, severa iperglicemia o iperazotemia)	Severa	4

segni clinici di infezione, un esame colturale che deve essere eseguito in maniera accurata dopo detersione della lesione con soluzione salina sterile; la biopsia di tessuto eseguita in profondità da risultati più attendibili rispetto al classico cotton swab.

Importante ripetere settimanalmente il tampone per la grande variabilità della flora batterica, e l'instaurazione di resistenza agli antibiotici.

Altra manovra importante nella stadiazione di una lesione infetta è il probing to bone, che se positivo ha un elevato valore predittivo positivo, confermato con studi di confronto con la biopsia ossea e con la Risonanza Magnetica Nucleare.

Una volta che la patogenesi della lesione è stata determinata, e l'aspetto dell'ulcera valutato clinicamente per dimensioni, profondità, segni di infezione e coinvolgimento dei tessuti profondi e dell'osso, è possibile eseguire una stadiazione utilizzando la classica classificazione di Wagner, o la più recente e completa classificazione della Texas University (vedi tabella 3).

Ridotta risposta immunitaria

L'ipotesi che il paziente diabetico abbia una aumentata suscettibilità alle infezioni ed una ridotta risposta immunitaria è ancora molto dibattuta; è certo che in condizioni di scompenso glicometabolico e di acidosi ci sia un'alterazione della produzione e attività dei leucociti polimorfonucleati in tutte le loro tappe, chemiotassi, adesione, fagocitosi, killing. Van de Bergh et al. hanno evidenziato come i pazienti critici, ed il paziente con grave piede diabetico lo è, abbiano una ridotta mortalità intra e post-ricovero, ed una ridotta incidenza di setticemia quando la loro glicemia è normalizzata con terapia insulinica intensiva.

L'osservazione della ridotta risposta leucocitaria in corso di gravi infezioni ha indotto alcuni gruppi, tra cui il nostro, ad utilizzare fattori stimolanti la crescita di colonie leucocitarie, nel nostro caso il lenogastrin, allo scopo di rendere più efficace la risposta all'infezione. Nel follow up a 6 mesi osservammo una riduzione significativa delle amputazioni nei soggetti trattati.

Alterata riparazione tissutale

Altro aspetto interessante e molto studiato è il ritardo della riparazione tissutale riscontrato nelle ulcere diabetiche, che malgrado siano adottati tutti i presidi terapeutici ormai consolidati, hanno

un'insufficiente capacità di generare tessuto di granulazione e una ridotta progressione dei bordi della lesione.

Sono stati imputati deficit di fattori di crescita, di citochine, alterazioni quantitative e qualitative dei fibroblasti. Questi presupposti hanno dato impulso alla sperimentazione di numerose terapie adiuvanti a base di fattori di crescita (il più studiato è il rhPDGF) e di tessuti ingegnerizzati.

Interessanti alcuni lavori sull'effetto dell'Ossigeno Terapia Iperbarica sulla capacità di proliferazione dei fibroblasti e sulla capacità di esporre in maggiore quantità recettori per i fattori di crescita.

Conclusioni

Il deficit di sensibilità protettiva è il fattore causale principale dell'ulcera diabetica; esso impedisce il riconoscimento di traumi ripetuti anche di modesta entità su aree del piede sottoposte durante la deambulazione a pressioni abnormemente elevate a causa di un deficit delle fibre motorie e per la ridotta mobilità articolare.

La componente autonoma rende la cute secca e più fragile e le anomalie del microcircolo possono perturbare il metabolismo dell'osso e rendere la risposta infiammatoria e la terapia antibiotica meno efficaci.

La vasculopatia è il fattore che più di tutti ostacola la riparazione tissutale e conduce all'amputazione maggiore, in caso di mancata rivascularizzazione.

L'infezione è la causa principale di ricovero per piede diabetico, ed il suo mancato riconoscimento, specie quando l'osso è coinvolto è altresì causa di interventi demolitivi.

L'alterazione della risposta immunitaria e l'alterazione dei meccanismi di riparazione tissutale in pazienti spesso in scadente controllo glicemico può provocare un prolungamento dell'infezione e la cronicizzazione dell'ulcera.

La conoscenza di questi meccanismi patogenetici ha dato impulso ad un notevole impegno nel campo della terapia del piede diabetico che per non fallire deve tenere conto dei 4 cardini basilari che sono: il debridement rapido, la terapia antibiotica ad ampio spettro, il ripristino della perfusione ematica e l'offloading.

La riduzione delle amputazioni però, a livello di popolazione, sarà possibile solo attraverso un massiccio intervento preventivo che deve partire, dal controllo dei fattori di rischio di vasculopatia, da un buon controllo glicemico, dalla stadiazione del rischio, dalla diffusione delle calzature con solette personalizzate e dall'educazione continuativa di pazienti ed operatori sanitari.

Tabella 3. Texas University Classification.

	0	1	2	3
A	Lesione pre o post ulcerativa completamente riepitelizzata	Ulcera superficiale	Ulcera penetrante tendini o capsula articolare	Ulcera coinvolgente l'osso o l'articolazione
B	Infezione	Infezione	Infezione	Infezione
C	Ischemia	Ischemia	Ischemia	Ischemia
D	Infezione ed ischemia	Infezione ed ischemia	Infezione ed ischemia	Infezione ed ischemia

■ ULCERE DIFFICILI: TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE, INDICAZIONI E LIMITI

✦ **M. Manzi**

U.O. Emodinamica e Cardiologia Interventistica - Foot and Ankle Clinic, Ospedale Abano Terme (PD)

■ TERAPIA ORTESICA

✦ **A. Senesi**

U.O. per il trattamento del piede diabetico, Foot and Ankle Clinic, Ospedale Abano Terme (PD)

Le lesioni del piede diabetico si manifestano frequentemente in seguito alla combinazione di due o più fattori di rischio. Una volta individuati e corretti tali fattori di rischio il trattamento completo delle lesioni ulcerative prevede un valido debridement chirurgico, una idonea medicazione, scarico delle lesioni. L'omissione anche parziale di questi trattamenti può condizionare in senso negativo l'evoluzione della lesione. Uno degli obiettivi del trattamento terapeutico deve essere lo scarico della lesione ulcerativa e in questo tipo di trattamento dobbiamo tener presente l'importanza dei fattori biomeccanici. Questi fattori infatti giocano un ruolo fondamentale nell'eziologia della maggior parte delle ulcere del piede. La lesione insorge generalmente in seguito a una deformità del piede che porta a delle zone di ipercarico. Questa eccessiva pressione plantare causa danni ai tessuti e se il trauma persiste si possono sviluppare vere e proprie lesioni. Una volta sviluppata la lesione ulcerativa è obbligatorio scaricarla mediante l'utilizzo di calzature curative con caratteristiche idonee per la tipologia della lesione.

L'apparecchio gessato (TCC o total contact cast) è sempre stato considerato il gold standard per il trattamento di ulcere neuropatiche plantari. Molti studi hanno infatti dimostrato che le ulcere plantari possono essere guarite in 8 settimane di trattamento con TCC. Dobbiamo comunque sempre tenere presente che tale presidio non può essere utilizzato in presenza di infezione, e/o ischemia, grave deficit visus del paziente, grave difficoltà motoria. In queste particolari situazioni devono essere utilizzati altri metodi, che, seppur meno efficaci sono sicuramente più sicuri per il paziente come l'air cast o la più semplice calzatura da medicazione piatta con eventuale plantare adeguatamente scaricato.

Per le lesioni plantari dell'avampiede può essere utilizzata la calzatura da medicazione "talus"; per le lesioni al retro piede la "taraheel" o il PRAFO. Quest'ultimo è un dispositivo che permette di scaricare totalmente il tallone, permettendo, anche se in modo limitato, una certa deambulazione e può essere utilizzato anche in clinostatismo durante il riposo notturno; grazie alla sua imbottitura impedisce o almeno limita la formazione di nuove lesioni per frizionamento.

Una volta risoltasi la lesione ulcerativa è fondamentale l'utilizzo di calzature preventive. La calzatura confezionata per ridurre le pressioni di carico del piede al di sotto della soglia di ulcerazione è infatti di importanza cruciale per prevenire le ulcere o per lo svilupparsi di recidive.

Tali calzature sono costruite in materiale morbido, deformabile. Non hanno cuciture all'interno in modo da evitare conflitti. I plantari sono personalizzati, preparati su misura con materiali specifici per alleviare le pressioni di carico.

■ L'ULCERA VASCULOPATICA

✦ **Domenico Milite***, **Luca Lazzarini****, **Federico Tosato*****, **Dario Danieli***, **Francesco Campanile***, **Massimiliano Zaramella***, **Fabio Pilon***

U.O. di Chirurgia Vascolare ULSS n. 6 - Ospedale S. Bortolo, Vicenza, ** U.O. Malattie Infettive e Tropicali Ospedale S. Bortolo, Vicenza, *Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Padova*

Le ulcere degli arti inferiori sono molto frequenti, presentando un costo sanitario estremamente elevato sia in termini di risorse che di tempi di degenza. Vi è una generale carenza di studi epidemiologici su questa patologia che riflette certamente lo scarso interesse nei confronti di queste problematiche che, non letali, colpiscono quasi esclusivamente i pazienti anziani.

Numerose sono le cause di ulcera degli arti inferiori (tabella I); va tuttavia sottolineato come le ulcere di più frequente riscontro in Occidente nella pratica clinica siano le ulcere vasculopatiche.

Le ulcere vasculopatiche sono di tre tipi:

- ulcere flebostatiche, sostenute da uno stato di ipertensione venosa distrettuale secondaria alla malattia varicosa essenziale o alla sindrome post-flebica;
- ulcere ischemiche, legate ad una arteriopatia obliterante degli arti inferiori;
- ulcere miste, caratterizzate da un duplice meccanismo eziopatogenetico che comprende sia l'ischemia cronica da arteriopatia obliterante sia l'insufficienza venosa.

La diversità eziopatogenetica dell'ulcera vasculopatica rende necessaria una precisa diagnosi clinico-strumentale al fine di guidare uno specifico intervento terapeutico. È di fondamentale importanza identificare e trattare la patologia che determina l'ulcera rispetto alla mera gestione dell'ulcera stessa, spesso scarsamente considerata da molti operatori sanitari ed etichettata come problema tedioso e di lunga durata.

Le ulcere di più frequente riscontro sono le ulcere flebostatiche. Spesso una lesione ulcerativa dolente in sede paramalleolare, associata ad una sindrome varicosa o ad anamnesi positiva per episodi flebotrombotici, viene ricondotta ad una condizione di stasi venosa. Una valutazione superficiale, tuttavia, non fornisce elementi sufficienti per una corretta diagnosi differenziale dell'ulcera, poiché spesso la deambulazione è in questi pazienti condizionata dal dolore riferito all'ulcera e presente spesso anche nelle ore notturne. Da qui l'importanza di non limitarsi alla sola ispezione effettuando sempre la manovra di palpazione dei polsi arteriosi; la loro assenza svela una eventuale arteriopatia obliterante associata all'insufficienza venosa ed orienta in questo modo verso un diverso approccio diagnostico-terapeutico.

Ulcere flebostatiche

Il circolo venoso è costituito da un sistema superficiale e profondo, messi tra loro in comunicazione dalle vene perforanti.

Il sistema profondo è costituito da collettori situati nella profondità dei muscoli, a decorso satellite delle arterie, e drena il sangue dai tessuti sottoaponeurotici.

Il sistema superficiale, invece, drena il sangue dalla cute e dal tessuto sottocutaneo, e lo convoglia nel circolo profondo attraverso le giunzioni safeno-femorale, safeno-poplitea e attraverso le vene perforanti.

Il ritorno venoso è garantito dalla pompa del piede, dalla pompa addominale, dalla pompa respiratoria e dalla pompa del polpac-

cio. È soprattutto quest'ultima a garantire un adeguato flusso venoso; l'integrità della fascia profonda rigida, dell'azione muscolare di "spremitura" del sangue a partire dagli ampi sinusoidi nelle vene profonde e la corretta funzionalità degli apparati valvolari garantiscono infatti la maggior spinta centripeta del sangue.

Una insufficiente azione della pompa del polpaccio, vuoi per ipotrofia muscolare, vuoi per collasso della fascia (es. fasciotomia), o un quadro di incontinenza valvolare primitiva o secondaria a sindrome ostruttiva o post-flebitica del sistema profondo sono responsabili di una marcata insufficienza venosa. Questa condizione comporterà la formazione di ulcere venose solo quando le perforanti diverranno incontinenti. Allo stesso modo una insufficienza del circolo venoso superficiale (varici essenziali con reflusso safeno-femorale) comporterà la comparsa di un'ulcera flebotatica solo quando si realizzerà una concomitante incontinenza delle perforanti.

Nonostante molte ulcere flebotatiche guariscano spontaneamente nell'arco di 2-3 mesi a prescindere dal tipo di medicazione, molte di esse recidivano negli anni successivi; da qui l'importanza di utilizzare corrette norme igieniche (deambulazione quotidiana, mantenimento dell'arto in scarico) associate all'indispensabile elastocompressione e all'eventuale utilizzo di farmaci flebotropi. Qualora però sopraggiungano le complicanze dell'insufficienza venosa cronica è necessario intraprendere un approccio chirurgico (bonifica delle varici, scleroterapia, chirurgia delle vene perforanti).

Ulcere ischemiche

Le arteriopatie obliteranti degli arti inferiori danno, nella maggior parte dei casi, una sintomatologia cronica di intensità variabile e proporzionale al grado di diminuzione del flusso causato dalla presenza di stenosi od obliterazioni dell'asse arterioso.

Il sintomo caratteristico è la *claudicatio intermittens*, ossia la comparsa di dolore dopo lavoro muscolare allorché si è superato il tratto di cammino compatibile con il flusso possibile. Il paziente sarà in grado di riferire con precisione l'entità dell'intervallo che riesce a percorrere prima di accusare dolori crampiformi ai polpacci, talora estesi ai glutei e più raramente ai piedi. Il dolore scomparirà non appena il paziente si sarà arrestato, consentendo così alla muscolatura di usufruire di una quantità di sangue sufficiente al proprio metabolismo basale.

La *claudicatio intermittens* (II stadio di Fontaine, vedi tabella II) degli arti inferiori viene individuata con un'opportuna anamnesi del paziente, soffermandosi attentamente sulle caratteristiche del dolore; l'esame obiettivo è sufficiente per confermare la diagnosi. Una lesione stenobliterativa di un'arteria, infatti, condiziona una diminuzione del flusso ematico a valle; la diagnosi di localizzazione è agevole in quanto all'esame obiettivo la presenza dei polsi arteriosi risulterà sempre diminuita o assente.

Allorché la *claudicatio*, in relazione all'entità della lesione, diviene serrata, il paziente riuscirà a percorrere solo pochi passi prima dell'insorgenza del dolore. Se il flusso scende ulteriormente, l'ischemia raggiunge livelli critici ed il paziente entrerà nello stadio dei dolori a riposo, riferiti caratteristicamente alle estremità più distali dell'arto, laddove il sangue arriva con più difficoltà (III stadio di Fontaine). La fase clinicamente successiva è rappresentata dalla morte dei tessuti a partire dalle regioni più distali (IV stadio di Fontaine), configurando quadri variabili dall'ulcera ischemica parcellare alla gangrena dei tessuti. Questo stadio rappresenta la manifestazione clinica di un pro-

cesso degenerativo dell'albero arterioso a carattere cronico e progressivo.

Nei pazienti con *claudicatio intermittens* la progressione della malattia sino al IV stadio è un fatto raro (meno del 3% a 5 anni).

Le ulcere ischemiche possono essere legate ad una arteriopatía obliterante che si localizza a diversi livelli dell'asse arterioso, dal tratto aorto-iliaco sino al circolo arterioso del piede. Tanto più distali saranno le lesioni, tanto più grave sarà la sintomatologia in relazione alla progressiva diminuzione del circolo collaterale di compenso. Molto spesso, tuttavia, questi pazienti presentano una localizzazione polidistrettuale della malattia stenobliterativa, comportando la presenza di quadri arteriografici estremamente eterogenei e complessi rappresentati da blocchi arteriosi multipli o sequenziali, che rendono altrettanto difficoltosi gli interventi di rivascolarizzazione.

Se le lesioni si localizzano a livello delle iliache comuni o del carrefour aortico, oltre al deficit ematico distale, si verificherà un certo grado di ischemia della regione glutea e dei muscoli della coscia e, nel maschio, dei corpi cavernosi, cioè degli organi vascolarizzati dall'arteria ipogastrica. Il risultato di questa condizione sarà la comparsa di facile stancabilità degli arti inferiori e *claudicatio* glutea, associata ad impotenza funzionale (*Sindrome di Leriche*).

Il distretto femoro-popliteo-distale è quello più frequentemente interessato nella arteriopatía obliterante degli arti inferiori; la diagnosi clinica è agevole, in quanto all'esame obiettivo sarà presente il polso femorale mentre risulteranno assenti i polsi periferici. Un esame ecocolordoppler dell'arto inferiore, in questi casi, non è dirimente per la diagnosi, ma consentendo di rilevare un flusso trifasico in femorale comune, indice di assenza di stenosi significative nel tratto esplorato e a monte di esso, permetterebbe di limitare l'esame angiografico al distretto femoro-popliteo (femoralgrafia), soprassedendo allo studio completo dell'asse aorto-iliaco (aortografia + periferia), che è invece indicato quando il flusso appare sottostenotico.

Le lesioni del distretto femoro-popliteo-distale sono rappresentate pressoché costantemente da un blocco femorale superficiale; l'arteria può in alcuni casi essere riabilitata dalla grande anastomotica all'uscita dal canale di Hunter (1° gruppo), oppure possono risultare coinvolte dalla malattia la porzione sovraarticolare dell'arteria poplitea (2° gruppo) sino a tutta la porzione sottoarticolare della stessa (3° gruppo). Quando la malattia stenobliterante comporta l'estensione delle lesioni anche al tronco tibio-peroneale con riabilitazione al terzo inferiore di gamba di una o più arterie tibiali la prognosi risulta essere sensibilmente diversa rispetto ai sottotipi precedenti (4° gruppo).

Tutte le lesioni anatomo-patologiche descritte in precedenza possono naturalmente associarsi fra loro, configurando quadri assai complessi. Il doppio blocco sequenziale, ad esempio, consegue generalmente all'associazione di lesioni aorto-iliache e femoro-poplitee; in questo caso il circolo collaterale, superato il blocco iliaco, raggiungerà la periferia non attraverso la femorale superficiale ma tramite il circolo sostenuto dalla femorale profonda.

La chirurgia arteriosa ricostruttiva trova indicazione assoluta nei pazienti con ulcera ischemica, in quanto l'evoluzione della malattia clinica ha raggiunto un punto in cui l'unica alternativa terapeutica è rappresentata dall'amputazione maggiore dell'arto al terzo medio di coscia. L'atto demolitivo maggiore è gravato nell'anziano da una mortalità dell'80% a 6 anni. A fronte di ciò, sono ancora purtroppo frequenti gli errori terapeutici di chirur-

ghi inesperti che, in virtù di diagnosi errate, effettuano in arti non rivascularizzate interventi demolitivi che, seppur minimi, possono scatenare una gangrena ingravescente ed irreversibile dell'arto.

Il principio fondamentale su cui si basa la chirurgia arteriosa è quello di convogliare il flusso da una zona del sistema arterioso a monte delle lesioni obliteranti, dove cioè il sangue arriva in quantità normale, a valle di tali lesioni. Non sempre il punto esatto di riabilitazione degli assi arteriosi a valle della lesione (valutato angiograficamente) corrisponde anche a quello adatto all'aboccamento distale dell'intervento di rivascularizzazione prescelto; bisogna in altre parole distinguere tra riabilitazione arteriografica e riabilitazione a un livello in cui le lesioni della parete siano tali da consentirne l'utilizzo per un intervento ricostruttivo.

Sulla base di queste considerazioni i principali metodi di rivascularizzazione diretta sono due:

- disobliterazione mediante asportazione della placca aterosclerotica (*endoarteriectomia*), che consiste nell'apertura dell'arteria e nella rimozione dell'intima e di parte della media colpite dal processo aterosclerotico;
- sostituzione funzionale del tratto stenotico oppure oblitterato dell'arteria mediante materiale autologo (vena grande safena) o protesico (Dacron, PTFE), che viene innestato tramite sutura con fili speciali mediante una arteriotomia a monte e a valle della lesione. Quando il tratto malato viene sostituito con la protesi scelta mediante anastomosi in termino-terminale a monte e a valle si parla di *innesto*, mentre si definisce bypass l'aboccamento della protesi su una arteriotomia condotta sulla superficie superiore o laterale dell'arteria (anastomosi termino-laterale) lasciando in sede il tratto malato che viene per l'appunto "saltato" dal flusso ematico.

In caso di doppi blocchi sequenziali si potrà prelevare il flusso a monte della prima lesione e trasferirlo a valle della seconda oblitterazione al punto di riabilitazione definitiva, oppure lo si potrà trasferire a valle della sola prima lesione, lasciando in sede il secondo blocco, in base alle caratteristiche anatomico-cliniche specifiche.

Il bypass aorto-bifemorale viene eseguito in presenza di lesioni interessanti il carefour aortico e gli assi iliaci, nel caso risulti tecnicamente inattuabile una *endoarteriectomia*; esso rivascularizza la femorale comune o, in caso di concomitante blocco femoro-popliteo, la femorale profonda.

L'*endoarteriectomia* iliaca utilizza una via di accesso extraperitoneale attraverso una incisione paraombelicale traversa, meno traumatizzante della laparotomia xifopubica, associata eventualmente ad un'incisione inguino-crurale per l'isolamento della femorale comune.

I bypass femoro-poplitei possono essere portati sopra o sotto la rima articolare del ginocchio, ed eventualmente ad una delle arterie tibiali (bypass femoro-distali); si utilizza preferibilmente la vena grande safena che, dopo l'isolamento e la legatura delle collaterali, può essere prelevata e anastomizzata dopo inversione, oppure lasciata *in situ* dopo devalvulazione endoluminale. A questo livello infatti le protesi in materiale alloplastico non danno i medesimi risultati a distanza (in particolare nei bypass sottoarticolari) e devono essere riservate ai casi in cui non sia utilizzabile una vena. L'utilizzo di materiale autologo è ancora più importante se il bypass deve essere anastomizzato con una delle arterie tibiali, data la particolare lunghezza richiesta.

Quando i pazienti portatori di lesioni aorto-iliache non possono giovare delle tecniche di rivascularizzazione descritte, per gravi o gravissime condizioni generali, l'arteria donatrice può essere l'arteria femorale controlaterale o l'arteria axillare omolaterale. Questi bypass si definiscono quindi extraanatomici, in quanto il loro percorso avviene lontano dal regolare decorso dei vasi. Per la durata limitata di questi bypass, tali metodiche sono da riservarsi solo ad alcuni casi selezionati ed è assolutamente da proscrivere il loro uso routinario.

Esperienza personale

Su un campione totale di 1125 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico tra il giugno 2005 ed il settembre 2007 presso la Chirurgia Vascolare dell'ULSS N 6 - Ospedale San Bortolo di Vicenza sono stati considerati 96 pazienti con lesioni trofiche legate ad arteriopatia obliterante degli arti inferiori. Si trattava di 62 maschi e di 34 femmine, di età compresa tra i 52 e i 94 anni (vedi tabella III). I criteri diagnostici per la patogenesi ischemica dell'ulcera si sono basati sull'esame clinico (palpazione dei polsi arteriosi) e sulla diagnostica non invasiva (ecocolordoppler). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad uno studio arteriografico dell'arto inferiore coinvolto, e successivamente ad intervento chirurgico tradizionale/endovascolare di rivascularizzazione (tabella IV).

In 16 casi, non considerati in questa serie, è stato necessario procedere d'emblée ad intervento demolitivo per l'assenza di spazio chirurgico.

Sono stati effettuati 12 interventi chirurgici di rivascularizzazione aorto-iliaca, 13 interventi di rivascularizzazione femorale (*endoarteriectomia* + patch d'allargamento in VGS), 26 bypass femoro-poplitei sia sopra che sottoarticolari, 15 bypass femoro-distali, 19 procedure di PTA ed infine 11 casi di intervento combinato trazionale/endovascolare. In 12 pazienti, oltre all'intervento di rivascularizzazione, si è resa necessaria anche una disarticolazione di dita o transmetatarsale.

Una volta effettuato l'intervento di rivascularizzazione, tutti i pazienti sono stati sottoposti al seguente protocollo terapeutico:

- curettage dell'ulcera o disarticolazione al termine dell'atto chirurgico;
- terapia antibiotica sistemica a largo spettro;
- medicazioni giornaliere;
- ciclo di OTI, se tollerato dal paziente.

Dal momento della dimissione i pazienti sono stati controllati con frequenza settimanale sino alla guarigione completa dell'ulcera.

I parametri presi in considerazione per la valutazione delle lesioni ulcerative nella fase post-operatoria sono stati la riduzione del diametro dell'ulcera, la pervietà della rivascularizzazione, la remissione della sintomatologia dolorosa e la ripresa della deambulazione.

Dei 96 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di rivascularizzazione, 57 (59,4%) sono andati incontro a miglioramento del quadro clinico con guarigione dell'ulcera (tabella V).

In 3 casi si è verificato un insuccesso immediato dell'intervento chirurgico, dovuto a trombosi protesica precoce e a risultati emodinamici non soddisfacenti.

Non vi sono stati casi di mortalità immediata, mentre 21 sono

stati i decessi a distanza (21,9%), dovuti a cardiopatia ischemica, neoplasie e malattia cerebrovascolare.

Sono stati effettuati 15 reinterventi chirurgici a distanza (15,6%) in seguito a complicanze tardive della rivascolarizzazione, quali trombosi protesiche, infezioni protesiche ed evoluzione della malattia.

La guarigione delle ulcere è avvenuta in un arco di tempo compreso tra 10 giorni e 10 mesi (media 4 mesi). I tempi di guarigione più lunghi si sono osservati nelle ulcere dei pazienti diabetici e nelle ulcere con una componente eziopatogenetica mista (3-5 mesi in entrambi i gruppi). I pazienti con ulcere ischemiche pure sono invece andati incontro a tempi di guarigione più rapidi (1-3 mesi), una volta ripristinata la vascolarizzazione. Il miglioramento clinico si è accompagnato pressoché costantemente alla pervietà della rivascolarizzazione e alla ripresa della deambulazione, anche se scarsa.

Conclusioni

L'ulcera ischemica degli arti inferiori rappresenta una problematica non rara nella popolazione anziana. Essa rappresenta l'espressione di una patologia stenoblittrativa ad evoluzione cronica dell'albero arterioso.

I pazienti con ulcera ischemica presentano un elevato rischio di perdita dell'arto in virtù della storia naturale della malattia; anche la prognosi *quod vitam* è infausta, poiché spesso esiste una elevata co-morbilità.

Nei pazienti con ulcera ischemica vi è indicazione assoluta allo studio arteriografico e, ove possibile, all'intervento chirurgico di rivascolarizzazione. Molto spesso le lesioni stenoblittrative si localizzano in maniera polidistrettuale lungo l'albero arterioso, configurando quadri chirurgici estremamente complessi.

La rivascolarizzazione chirurgica è la tappa fondamentale per il salvataggio dell'arto; esiste inoltre una correlazione pressoché costante fra pervietà della rivascolarizzazione e guarigione dell'ulcera.

La mortalità a distanza rimane elevata, soprattutto nei pazienti anziani che subiscono l'amputazione di coscia.

È necessario un approccio multidisciplinare per affrontare questa patologia che, spesso sottostimata, necessita di terapie complesse ed impegnative.

Bibliografia

- 1) Grego F, Milite D, Cognolato D, Deriu GP et al. Le ulcere miste degli arti inferiori. *Minerva Angiol* 1992; 17: 165-74.
- 2) Velazquez OC. Angiogenesis and Vasculogenesis: induce the growth of new blood vessels and wound healing by stimulation of bone-marrow-derived progenitor cell mobilization and homing. *J Vasc Surg* 2007;45 Suppl A:39-47.
- 3) Grego F, Antonello M, Stramanà R, Deriu GP et al. Popliteal-to-distal bypass for limb salvage. *Ann Vasc Surg*. 2004;18:321-8.

Tabella I. Principali ulcere degli arti inferiori.

Vasculopatiche
Diabetiche
Da linfedema

Reumatoide e vasculitiche
Da ipertensione
Da steroidi
Maligne
Da sarcoma di kaposi
Da discrasia ematica
Da carenze alimentari

Tabella II. Classificazione di Leriche-Fontaine dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori.

I stadio	assenza di sintomatologia
II stadio	claudicatio intermittens (lieve, moderata, serrata)
III stadio	dolori a riposo
IV stadio	lesioni trofiche

Tabella III. Principali fattori di rischio nei pazienti considerati.

Rapporto m/f	62/34
Cardiopatia	43 (44,8%)
Iperensione	65 (67,8%)
Diabete	39 (40,6%)
Dislipidemia	24 (25,0%)
Fumo	76 (79,2%)

Tabella IV. Tipologie di intervento chirurgico di rivascolarizzazione.

Rivascolarizzazione aorto-iliaca	12
Rivascolarizzazione femorale	13
Bypass femoro-poplitei	26
Bypass distali	15
Interventi combinati	11
PTA	19

Tabella V. Risultati della rivascolarizzazione.

Insuccessi immediati	3	3,1%
Mortalità immediata	0	-
Mortalità a distanza	21	21,9%
Reinterventi	15	15,6%
Miglioramento clinico	57	59,4%

■ LA TERAPIA ANALGESICA

✚ Marco Visentin

U.O. Terapia del Dolore e Cure Palliative, ULSS Vicenza

Per trattare il dolore in modo razionale è necessario riconoscere le seguenti caratteristiche:

- dolore nocicettivo;
- dolore neuropatico;
- dolore continuo;
- dolore parossistico spontaneo;

- dolore ricorrente provocato dai cambi di medicazione;
- dolore provocato dalle manovre cruente (*debridement*).

Inoltre, per valutare l'efficacia del trattamento, è essenziale che l'intensità del dolore venga monitorizzata quotidianamente durante la terapia analgesica con l'uso di opportune scale di valutazione (di norma la scala numerica decimale).

Il trattamento del dolore provocato da lesioni cutanee può essere condotto con mezzi non farmacologici (medicazioni adatte, attenzione alle esigenze individuali, ambiente sereno, ecc.) e con metodiche farmacologiche. Queste ultime possono essere così suddivise:

1. farmaci analgesici somministrati per via sistemica;
2. farmaci attivi nel dolore neuropatico;
3. anestetici locali e analgesici per applicazione topica;
4. anestetici locali ed analgesici per via loco-regionale e spinale.

Gli analgesici per via sistemica

I farmaci dei quali disponiamo si possono suddividere in:

- non oppioidi (FANS e paracetamolo);
- oppioidi (oppioidi "deboli" e "forti");
- adiuvanti (in particolare quelli attivi sul dolore neuropatico).

Per quanto riguarda le modalità di utilizzo è consigliabile seguire la "scala degli analgesici" dell'OMS (tabella 1) che prevede un uso sequenziale delle diverse categorie di farmaci e la possibilità di associare farmaci di classi diverse.

Se il dolore è continuo i farmaci vanno somministrati secondo un orario fisso, stabilito in base alla loro durata d'azione, in modo che la copertura analgesica sia costante. La via di somministrazione dovrà essere la più agevole: la via orale costituisce quella di prima scelta; qualora questa non sia attuabile andrà privilegiata la somministrazione continua per via transcutanea (disponibile per un numero di farmaci limitato), sottocutanea o endovenosa.

Il dolore ricorrente e parossistico andrà se possibile prevenuto con la somministrazione di farmaci ad azione rapida, effettuata con congruo anticipo sull'orario previsto di insorgenza del dolore (ad esempio un'ora prima delle medicazioni).

Una corretta prescrizione di analgesici dovrebbe prevedere sempre la somministrazione di farmaci ad orario fisso ed inoltre la possibilità di ricorrere ad analgesici in caso di bisogno.

Tra i farmaci del primo scalino il **paracetamolo** è da considerare l'analgesico di prima scelta perché è dotato di un effetto analgesico paragonabile a quello dell'aspirina e non possiede gli effetti collaterali tipici dei FANS. È opportuno però non superare il dosaggio di 4 grammi al giorno per evitare la tossicità epatica.

I FANS a disposizione sono molto numerosi e particolarmente indicati quando il dolore è in relazione ad un processo flogistico. Vanno usati tenendo presenti gli effetti collaterali (tossicità gastro-intestinale, renale, effetti sul sanguinamento, interazioni con altri farmaci) e le conseguenti controindicazioni, la durata d'azione e i dosaggi massimi consentiti. Non vanno usati diversi FANS contemporaneamente, mentre può essere vantaggioso combinarli con gli oppioidi.

Gli oppioidi deboli sostituiscono i FANS in caso di controindicazione all'uso di questi ultimi o si associano ad essi in caso di

inefficacia (passaggio al secondo scalino). La *codeina* (30 mg) associata al *paracetamolo* (500 mg) è un preparato molto maneggevole, disponibile solo per via orale. Il *tramadolo*, disponibile in varie formulazioni anche per via parenterale, può provocare con una certa frequenza gli effetti collaterali tipici degli oppioidi come nausea, vomito e vertigini: per minimizzarli è opportuno iniziare con le dosi più basse.

Gli oppioidi forti sostituiscono quelli deboli in caso di inefficacia. A differenza dei farmaci precedenti il loro dosaggio può essere aumentato notevolmente senza che esista una dose massima: risultano quindi efficaci anche per dolori molto intensi. La dose efficace va ricercata nel singolo individuo iniziando con dosi basse ed effettuando aumenti graduali (del 25-50%), anche quotidianamente, fino ad ottenere un soddisfacente controllo del dolore; la comparsa di effetti collaterali importanti costituisce il limite all'incremento dei dosaggi. Gli effetti collaterali frequenti (stipsi, nausea, sonnolenza) non sono particolarmente preoccupanti e spesso diminuiscono dopo i primi giorni. La depressione respiratoria, di per sé temibile, non si verifica se gli aumenti di dosaggio vengono condotti gradualmente, in base alla risposta individuale.

Il fenomeno della tossicodipendenza è stato evidenziato solo eccezionalmente negli individui che assumono questi farmaci a scopo analgesico, essendo di norma in relazione allo stato psicologico di chi ne fa abuso. La possibile insorgenza di sindrome da astinenza impone la sospensione graduale del farmaco quando se ne voglia interrompere l'assunzione.

Gli oppioidi forti disponibili in Italia sono:

- la *morfina*, che viene considerata il farmaco di prima scelta in questa categoria, presente come preparazione per uso orale (sia ad azione rapida che a rilascio lento) e parenterale a vari dosaggi;
- il *metadone*, che in alcuni casi può risultare più efficace e tollerato, però è di uso un po' meno semplice perché la sua lunga emivita può determinare accumulo e quindi sovradosaggio;
- il *fentanyl*, che per la sua elevata liposolubilità viene impiegato, nel dolore cronico, sotto forma di cerotto a cessione transdermica. È disponibile anche una formulazione orosolubile di fentanyl ad assorbimento orale transmucoso, ad azione rapidissima (10 minuti) che potrebbe essere utilizzata immediatamente prima di manovre dolorose;
- la *buprenorfina* sotto forma di fiale per uso parenterale, di compresse ad assorbimento sublinguale e di cerotto ad assorbimento transcutaneo;
- l'*ossicodone* è presente in combinazione con il paracetamolo e in formulazione a lento rilascio; può avere un profilo farmacologico più favorevole rispetto alla morfina in alcuni pazienti.

I farmaci "adiuvanti"

Si dà questa denominazione a farmaci che di norma non possiedono un effetto analgesico se non in determinati casi come nel dolore neuropatico (determinato da sofferenza o lesioni del tessuto nervoso e non da stimoli periferici dolorosi). Quelli di utilizzo più frequente sono:

- **gli antidepressivi triciclici**, come l'*amitriptilina*, la cui efficacia è stata dimostrata nel dolore delle nevralgie diabetica e post-erpetica, anche a dosaggi inferiori a quelli necessari per ottenere l'effetto antidepressivo;

- **gli anticonvulsivanti**, come la *carbamazepina* e il *gabapentin* ed il *pregabalin*, dimostratisi efficaci nelle nevralgie trigeminale, diabetica e post-erpetica.

Il loro impiego va preso in considerazione, da soli o in associazione con gli analgesici del paragrafo precedente, quando si evidenziano i sintomi caratteristici del dolore neuropatico (alterazioni della sensibilità quali intorpidimento, iperalgesia, allodinia).

Gli anestetici locali e gli analgesici per applicazione topica

La via topica risulta particolarmente interessante nel caso di un dolore localizzato, come spesso avviene per le lesioni cutanee, perché permette di ottenere una maggiore concentrazione locale del principio antidolorifico ed una minore incidenza di effetti collaterali, con una modalità di applicazione estremamente semplice. I farmaci utilizzati sono:

- Anestetici locali: vi sono evidenze scientifiche che la miscela eutectica di *prilocaina* e *lidocaina* 0.5% (sotto forma di crema) è efficace nel diminuire il dolore legato all'esecuzione del *debridement*; la dose utilizzata è di 1-2 g/10 cm². Questa pratica richiede una buona organizzazione d'équipe perché vengano rispettati i tempi necessari per l'azione degli anestetici (30-45 min).
- Gli oppioidi che, amalgamati nel gel delle medicazioni da porre in situ, possono esplicare un effetto analgesico an-

che protratto per azione sui recettori oppioidi che compaiono sulle terminazioni nervose in seguito a fatti flogistici. Prodotti di questo tipo non sono presenti in commercio, ma diverse osservazioni ed uno studio controllato e randomizzato, su un piccolo numero di pazienti affetti da ulcere sacrali da decubito, hanno riportato risultati interessanti che, se confermati in più ampie casistiche, potrebbero aprire nuovi orizzonti per il trattamento di questo tipo di dolore.

Gli anestetici locali e gli analgesici iniettati per via loco-regionale e spinale

Si tratta di metodiche più complesse, che richiedono competenze specialistiche e possono dare origine a complicazioni se non si attua un attento monitoraggio dei pazienti; di conseguenza il loro impiego non può essere generalizzato ma va riservato ai casi di dolore più difficile da controllare. L'esecuzione di un'anestesia regionale, come avviene per la chirurgia, per la sua breve durata d'azione, non è proponibile per il controllo di un dolore protratto; in questi casi si rende necessaria una somministrazione continua di anestetico locale che può essere attuata attraverso un catetere posto a dimora. Le tecniche utilizzabili per controllare un dolore nocicettivo proveniente dagli arti inferiori sono:

- il blocco continuo del nervo tibiale a livello del cavo popliteo;
- il blocco peridurale continuo.

Tabella 1. Analgesici non oppioidi.

Nome	Via somm.	Dose iniziale	Dose max	Effetti collaterali
paracetamolo	os	500 mg × 4	1 g × 4	Tossicità epatica (12 g)
ibuprofene	os, i.m.	400 mg × 3	600 mg × 4	Tossicità gastrica, sanguinamento
diclofenac	os, i.m.	50 mg × 2	100 mg × 2	Tossicità gastrica, sanguinamento
ketorolac	os, i.m., e.v.	10 mg × 3	30 mg × 2	Tossicità gastrica, renale, sanguinamento

Tabella 2. Analgesici oppioidi.

Nome	Via somm.	Dose iniziale	Dose max	Effetti collaterali
codeina §	os	30 mg × 3	60 mg × 4	Stipsi, sonnolenza
tramadolo	os, i.m, e.v.	50 mg × 2	200 mg × 3	Nausea/vomito, vertigini, sonnolenza, stipsi
buprenorfina	subling, i.m. e.v., transcut	0.2 mg × 2, 35 µg/h	1.2 mg/die	Nausea/vomito, vertigini, sonnolenza, stipsi
ossicodone	os	5 mg × 4	80 mg/die	Stipsi, sonnolenza, nausea
morfina	os, s.c, e.v.	10 mg × 2	*	Stipsi, sonnolenza, nausea (depress. resp.)
metadone	os, (e.v.)	2 mg × 2	*	Stipsi, sonnolenza, nausea, accumulo
fentanyl	transcutanea buccale	25 µg/h 200 µg	* 1600 µg	Stipsi, sonnolenza, nausea, insonnia

§: in combinazione con il paracetamolo (30 mg; 500 mg) - *: il dosaggio massimo è individuale e dipende dagli effetti collaterali

Tabella 3. Farmaci adiuvanti.

Nome	Via somm.	Dose iniziale	Dose max	Effetti collaterali
amitriptilina	os	10 mg (sera)	100-150 mg	Sedazione, ipotensione, xerostomia
carbamazepina	os	100 mg × 2	400 mg × 3	Sedazione, atassia, nausea/vomito
gabapentin	os	100 mg × 3	1200 mg × 3	Sonnolenza, vertigini, atassia

La prima metodica comporta il posizionamento, per via percutanea, di un sottile catetere a livello del cavo popliteo, in stretta vicinanza del nervo tibiale (l'esatta posizione va individuata mediante prove di stimolazione elettrica motoria). Nella seconda metodica il catetere deve essere posizionato nello spazio peridurale lombare (preferibilmente sotto controllo radiologico). In entrambi i casi si possono iniettare boli di anestetico locale oppure instaurare una infusione continua mediante pompe di vario tipo, trovando il dosaggio opportuno che determini analgesia senza interferire in modo pesante sulla attività motoria. L'aggiunta di una piccola quantità di morfina (1-5 mg al giorno) alla soluzione iniettata per via peridurale ne migliora l'efficacia analgesica.

Poiché con questi metodi si ottiene una blanda anestesia regionale si può raggiungere il controllo del dolore anche in casi nei quali l'intensità degli stimoli nocicettivi è tale che i soli farmaci analgesici non sono sufficienti.

Effetti collaterali e possibili complicanze di queste metodiche sono:

- spostamento od occlusione del catetere con conseguente perdita di effetto;
- infezione a partenza del punto di penetrazione percutanea del catetere;
- blocco nervoso motorio;
- ipotensione, nel caso di somministrazione peridurale.

La valutazione del rapporto rischi-benefici andrà fatta per il singolo paziente anche tenendo conto della complessità assistenziale.

Bibliografia

- 1) Briggs M, Nelson EA. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Oxford: Update Software.
- 2) Mercadante S. La via spinale. In "Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro" (a cura di S Mercadante e C Ripamonti), pagg. 260-265, Masson 2000.
- 3) Organizzazione Mondiale della Sanità. Dolore da cancro e cure palliative. Collana Rapporti Tecnici 804. Ginevra 1990.
- 4) Visentin M, Zermiani G, Zimol R. Analgesici non oppioidi. In "libro italiano di cure palliative" (a cura di D. Amadori ed altri), pagg. 59-71, Poletto Editore 2007.
- 5) Trentin L. Adjuvanti. In "libro italiano di cure palliative" (a cura di D Amadori ed altri), pagg. 136-142, Poletto Editore 2007.
- 6) Zeppetella G, Paul J, Ribeiro MDC. Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers. J Pain Symptom Manage 2003; 25: 555-558.

■ ESPERIENZA E RISULTATI DEL CENTRO IPERBARICO DI PADOVA NELLA CURA DELLE ULCERE DIFFICILI

✚ G. Garetto (*), V. Zanon (**)

(*) A.T.i.P. - Centro Iperbarico del Club Sommozzatori Padova, Serv. Agg. Istituto di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di Padova (**) IIM (Istituto Interuniversitario di Miologia)

L'A.T.i.P. (Associazione Tecnici Iperbarici di Padova) è un cen-

tro iperbarico privato accreditato col S.S.N.; nato nel 1984, grazie agli sforzi e l'impegno del Club Sommozzatori di Padova, dispone di due camere multiposto che riescono a garantire, con rispettivamente 12 (camera α) e 14 postazioni (camera β), delle caratteristiche di ampia flessibilità per quanto riguarda il numero ed il tipo di trattamenti che possono esservi simultaneamente condotti.

La prima terapia risale al 1982, quando venne trattato un pilota militare americano esposti in volo a patologia da decompressione.

ATiP è un UHMS Corporate Member dal 1986 ed è gemellato dal 2005 con l'Unità di Medicina Subacquea e Iperbarica del Prince of Wales Hospital di Randwick, Sydney (Australia).

Il Centro Iperbarico di Padova (che grazie agli sforzi profusi dal Club Sommozzatori di Padova è una delle prime camere iperbariche nate in Italia) sta erogando una media di più di 16.000 trattamenti all'anno (dati 2007), con una punta di 18.089 trattamenti nel 2004.

Introduzione

Vengono ribaditi e riassunti i messaggi chiave già trattati in dettaglio dai relatori delle precedenti presentazioni, ovvero:

- per ulcera cronica è da intendersi qualsiasi ulcerazione che presenti una diminuita o assente risposta a terapia medica o chirurgica dovuta a fattori locali o sistemici;
- il ritardo nella guarigione è principalmente correlato a uno stato ipossico-ischemico;
- nelle ulcere difficili si riscontra una tensione di O₂ lesionale e perilesionale < 20 mmHg;
- quando la tensione di ossigeno nella zona di lesione è inferiore ai 10 mmHg, i fibroblasti non migrano in maniera corretta, si riduce la produzione di collagene e la neoangiogenesi.

L'ipossia ostacola l'azione battericida intracellulare dei leucociti sugli aerobi comunemente presenti favorendone la proliferazione.

È pertanto importante correggere l'ipossia e se ne dettagliano i punti di intervento:

- perfusione, strettamente correlata a:
 - calibro dei vasi, ed alla
 - pressione arteriosa.

Se non vi è una adeguata perfusione, è possibile aumentare la tensione di O₂ tissutale aumentando la pressione dell'ossigeno inspirato grazie all'OssigenoTerapia Iperbarica (O.T.I.).

- diffusione, con una breve rivisitazione del modello di diffusione di Krogh.
- l'uso aggiuntivo di O.T.I. può ripristinare un ambiente cellulare favorevole nel quale il processo di guarigione delle ferite e i meccanismi di difesa contro i batteri vengono potenziati.

I casi trattati, valori e loro distribuzione

Quanto ai pazienti trattati vengono quindi presentate alcune tabelle: una documenta la distribuzione del numero dei pazienti da noi trattati negli anni per ulcera, la seconda pone l'accento

sul solo biennio 2005-2006, per scendere poi, pur nel rispetto delle indicazioni ad OTI localmente normate dal DGRV 852/96, a dettagliare quale sia stata la distribuzione delle diverse osservazioni possibili.

Tabella 1.

Anno	Nr. Pazienti	Nr. sedute
2000	277	5115
2001	267	5817
2002	348	7086
2003	337	6801
2004	265	5957
2005	265	5414
2006	195	3475
<i>Tot.</i>	1954	39663

Tabella 2.

Anno	Nr. Pazienti	Nr. sedute
2000		
2001		
2002		
2003		
2004		5957
2005	265	5414
2006	195	3475
<i>Tot.</i>	460	8889

In merito alle diverse possibili presentazioni, abbiamo potuto osservare:

- Ulcere per insufficienza arteriosa 67
- Ulcere diabetiche 341
- Ulcere da stasi venosa 15
- Ulcere da decubito 20
- Ulcere da congelamento 5
- Ulcere perineali in Morbo di Crohn 12
- totale 460

In particolare:

- Ulcere per insufficienza arteriosa 67
- Ulcere diabetiche 341

Ed in questi ultimi 341 casi abbiamo osservato:

Grading	W ₀	W ₁	W ₂	W ₃	W ₄	W ₅
Paz. trattati	46	97	73	55	53	17
Risultato ottenuto (nr. pazienti)	42	92	63	41	39	7
Percentuale di successo	92%	95%	86%	75%	74%	42%

Considerazioni conclusive

La rivisitazione retrospettiva dell'outcome dei casi e dei dati clinici relativi ai pazienti trattati, indica che una delle possibili posologie efficaci è costituita da:

- Sedute giornaliere, 6 giorni /sett.
- 2.5 ATA (147,1 kPa, 15 mca), 25' × 3 di O₂, con due pause interposte di 5' in aria, sino a completa guarigione o ad un risultato giudicato soddisfacente dallo specialista inviante.