

Nautilus

Viaggio al Centro
della Salute



TRIMESTRALE SCIENTIFICO DI PATOLOGIA VASCOLARE

Anno VIII - N. 1, 2014 - ISSN 1973-7564

www.nautilussalute.com

EDITORIALE

Diagnosi vascolari: nuove terapie, nuove patologie. Il ruolo dell'ecocolordoppler
Giovanni B. Agus

LEADING ARTICLE

Studio eco-color-Doppler dell'emodinamica venosa
Claude Franceschi

ARTICOLI ORIGINALI

"CCSVI, a Long and Winding Road".
Esperienza personale in tre anni di lavoro diagnostico
Pietro Maria Bavera

Sviluppo dei GAGs nel trattamento delle patologie vascolari
Sergio Coccheri, Ferdinando Mannello

Gestione perioperatoria del paziente in terapia anticoagulante
Fulvio Pomerio, Christian Bracco, Alessia Giraudo, Virna Olocco, Luigi Fenoglio

CULTURA

Feriti e bendaggi nell'arte greca e romana
Simone Rambaldi

Nautilus

Viaggio al Centro
della Salute

Editore

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Via La Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

Direttore responsabile

Mauro Rissa

Direttore scientifico

Giovanni B. Agus Milano

Steering Committee

Giovanni B. Agus Milano
Raffaele Pesavento Padova

Board scientifico

Claudio Allegra Roma
Giuseppe Maria Andreozzi Padova
Pier Luigi Antignani Roma
Stefano De Franciscis Catanzaro
Giovanni de Gaetano Campobasso
Vincenzo Gasbarro Ferrara
Arkadiusz Javien Bydgoszcz, Polonia
Andrew N. Nicolaides Cipro
Gualtiero Palareti Bologna
Hugo Partsch Vienna, Austria
Michel Perrin Chausseu, Francia
Paolo Prandoni Padova
Maurizio Puttini Milano
Eberhard Rabe Bonn, Germania
Angelo Scuderi San Paolo, Brasile
Carlo Setacci Siena
Roberto Simkin Buenos Aires, Argentina
Andrea Stella Bologna
Adriana Visonà Castelfranco Veneto (TV)
Paolo Zamboni Ferrara

Segreteria di redazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura

12.000 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 139
del 07/03/2007

© Copyright 2014 SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere
fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

TRIMESTRALE SCIENTIFICO
DI PATOLOGIA VASCOLARE
Anno VIII - N. 1, 2014

SOMMARIO

EDITORIALE

Diagnosi vascolari: nuove
terapie, nuove patologie.
Il ruolo dell'ecocolordoppler
Giovanni B. Agus 4

LEADING ARTICLE

Studio eco-color-Doppler
dell'emodinamica venosa
Claude Franceschi 6

ARTICOLI ORIGINALI

"CCSVI, a Long and Winding Road".
Esperienza personale in tre anni
di lavoro diagnostico
Pietro Maria Bavera 17

Sviluppo dei GAGs nel trattamento
delle patologie vascolari
Sergio Coccheri, Ferdinando Mannello 22

Gestione perioperatoria del paziente
in terapia anticoagulante
*Fulvio Pomero, Christian Bracco,
Alessia Giraud, Virna Olocco, Luigi Fenoglio* 28

CULTURA

Feriti e bendaggi nell'arte greca
e romana
Simone Rambaldi 33

*La bibliografia integrale degli articoli
sarà disponibile sul sito della rivista
www.nautilussalute.com*



Diagnosi vascolari: nuove terapie, nuove patologie. Il ruolo dell'ecocolordoppler

Editoriale

L'ecocolordoppler (ECD) è divenuto negli anni, allo stesso tempo, esame basilare nella diagnostica di ogni malattia vascolare periferica quanto esame "feticcio" troppo spesso richiesto, prescritto ed eseguito inappropriatamente. Partiamo da questa seconda eventualità. Infatti, «sono pochi i campi della medicina in cui i reperti emergenti unicamente da un'anamnesi completa e da un attento esame obiettivo portano da soli e così prontamente ad una diagnosi, come nel caso delle malattie vascolari. Lo specialista di questa branca rimane spesso sorpreso di fronte alle difficoltà che i colleghi incontrano nel formulare la diagnosi di un'alterazione vascolare periferica. La maggior parte dei disturbi sono causati da uno o due processi patologici basilari (aterosclerosi e tromboflebite) che, di solito, colpiscono predominantemente la circolazione degli arti inferiori e non quella delle estremità superiori o dei visceri, e che consentono al clinico di prevedere lo stato del circolo periferico anche prima dell'esame obiettivo ...». La lunga e autorevole citazione dalla prima pagina della "bibbia" della chirurgia vascolare, di Robert B. Rutherford - che vogliamo ricordare nel momento della sua recente scomparsa nel novembre 2013 -, metteva da tempo in evidenza quanto sia inappropriato un esame strumentale, come l'ECD, se eseguito per mero scopo di diagnosi di malattia. Eppure è ciò che accade abitualmente nella medicina odierna, in Italia, con non indifferente sperpero di risorse economiche.

Ed allora, quale ruolo per lo "studio ultrasonografico" delle malattie vascolari? L'ECD è esame di II livello, indispensabile per il miglior "bilancio" della malattia già facilmente diagnosticata, come nel caso delle comunissime varici, ma non altrettanto per trattarle con nuove terapie se non si conoscono tutti i parametri emodinamici del singolo caso.

Lena Blomgren, del Dipartimento di Chirurgia Vascolare del Karolinska University Hospital di Stockholm, promosse in Internet nel network VASCULAB (ott-nov. 2013) un'interessante dibattito. Da qui l'invito fatto da noi al massimo esperto mondiale, il francese Claude Franceschi, a sintetizzare in un **leading article** l'importanza dell'ECD nella comprensione dei fenomeni emodinamici che sottendono i quadri clinici delle malattie venose croniche. Non senza permetterci di ricordare come il Collegio Italiano di Flebologia nelle proprie Linee-guida nazionali di recente rinnovate, raccomandi con chiarezza come "la diagnosi di malattia venosa cronica è clinica, una prima valutazione emodinamica per il suo *screening* può essere rappresentata dal Doppler CW, che permette di dimostrare la presenza di un reflusso, identificare la sua origine e seguire l'asse di reflusso in senso cranio-caudale, [mentre] l'ECD è da riservarsi alla definizione della localizzazione e della morfologia della patologia e come esame di II livello o pre-operatorio".

Ancora, l'ECD può divenire esame dirimente di patologie rare o difficili da diagnosticare. E' il caso della correlazione, solo di recente evidenziata grazie all'opera di Paolo Zamboni dell'Università di Ferrara, tra sclerosi multipla e insufficienza venosa cerebro-spinale - la ormai nota CCSVI in acronimo anglosassone (*Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency*) di recente ricompresa nel Diagnosis and Treatment of Venous Malformations Consensus Document of the IUP: updated 2013 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566499 - . La messa a punto su questo tema, anche alla luce della vasta esperienza personale dell'autore, Pietro M. Bavera, è da raccomandarsi. Certo, va detto, questo invito alla lettura è una proposta a "faticare", a "studiare" questi due non facili articoli, ma proprio nel vero spirito dell'educazione continua medica (ECM).

Altri **articoli originali**, affrontano temi più usuali in questa rivista - un aspetto particolare del tratta-



mento del tromboembolismo venoso; il comune denominatore flogistico/endoteliale delle malattie vascolari periferiche con la prospettiva terapeutica apportata dai GAGs -, perché nella *mission* stessa di Nautilus. Il gruppo di Fulvio Pomerio di Cuneo per il primo, e Sergio Coccheri con Ferdinando Mannello per il secondo, efficacemente contribuiscono a fare chiarezza.

Tradizionalmente ultimo, l'articolo del Prof. Simone Rambaldi, archeologo e storico dell'arte, come d'abitudine nella sezione **Cultura**, va ben oltre la piacevole e precisa narrazione del rapporto *vulnus* del corpo umano e sua rappresentazione in arte. Si potrà notare, ad esempio, come nella classicità il dato obiettivo dell'emorragia, "sanitario", risulti meno rilevante rispetto all'espressione e alla gestualità, manifestazioni più tangibili dello stato di sofferenza o di morte in cui la persona si trova, meglio correlabili alla "sua" vita. Analoga considerazione va ricercata a proposito dei rimedi alle ferite, al magistrale uso delle fasciature. Buona lettura!

Giovanni B. Agus

Summary

Vascular diagnosis: new therapies, new pathologies. The role of duplex scan. «There are few areas in medicine in which the condition encountered lend themselves so readily to diagnosis solely on the basis of thoughtful history and careful physical examination as do vascular diseases. The specialist in this field is often surprised at his colleagues' difficulties in assessing peripheral vascular problems. The vast majority of these problems are caused by one of two basic disease processes (arteriosclerosis and thrombophlebitis), which predominantly affect the circulation of the lower extremity rather than that of the upper or the viscera and present either with disorders that can often predict to the clinician the status of peripheral circulation even before the examination ...». This authoritative quotation from the first page of "bible" of vascular surgery, by Robert B. Rutherford, that here we want to remember shortly after his death in November 2013, showed the inappropriateness of many instrumental diagnostics if used only for clinical diagnosis, answering to "should every patient with chronic venous disease have a duplex scan?"

According the first document of consensus on the best diagnostic pathway for the appropriateness of diagnostic levels for CVD (Nicolaidis et Al. Circulation 2000) the 2013 Italian guidelines (Agus GB, Allegra C, Arpaia G, De Franciscis S, Gasbarro V et Al. for Italian College of Phlebology. Guidelines revision. Int Angiol 2013; 32, Suppl. 1 to No. 4: 1-139) recommends: "The CVD diagnosis is clinical; a first hemodynamic evaluation for its screening can be represented by CW Doppler. The ultrasound exam allows you to demonstrate the presence of reflux, identify its origin and follow the axis of reflux in a cranio-caudal direction. The Color-duplex ultrasonography is to be reserved for the definition of the location and morphology of the disease and for a level II examination or a pre-operative examination". So, without indication to surgical or endovascular treatment or sclerotherapy in CVD - or in rare or difficult diagnosis as the CCSVI (*Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency*) recently in the Consensus Document of the IUP: Lee BB et Al. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566499> - the duplex in medical patients remains too expensive and not routine.

Lena Blomgren, from Department of Vascular Surgery, Karolinska University Hospital in Stockholm, promoted in network VASCULAB (oct-nov. 2013) an interesting debat. Claude Franceschi stated: "Duplex is just a tool which can be used in various ways and purposes depending on the so different/opposed worldwide treatment strategy and tactics". In a **Leading article** here Claude Franceschi summarizes for Italians Doctors the correct concepts in CVD correctly employing the duplex.

Peter M. Bavera relates us about CCSVI, still an open issue for discussion and one topic that is still object of controversy, discussion open principally to have this pathology recognised as a reality, to give it a scientific identity, thanks to duplex.

Finally, an invitation to see the interesting article in the **Culture section** on beautiful Greek and Roman Art, about wounds on the represented bodies, and particularly blood, usually not very emphasized, but subordinated to a narrative logic.

Editoriale



Studio eco-color-Doppler dell'emodinamica venosa

Claude Franceschi

Hopital Saint Joseph et CHU Pitié Salpêtrière, Paris, France

(a cura e traduzione di Sergio Giancesini, Università di Ferrara)

Negli ultimi 40 anni, la diagnostica eco-color-Doppler (ECD) si è evoluta dalla primordiale strumentazione ad onda continua sino ai più moderni software odierni, rendendo così possibile un'accurata indagine non invasiva, in tempo reale e facilmente ripetibile dell'emodinamica venosa.

Oggi, grazie all'uso del *PW*, del *color* e della tecnologia *B-flow*, è possibile avere una cognizione precisa delle caratteristiche di flusso (velocità, direzione, turbolenza, pulsatilità). Allo stesso modo, i miglioramenti nella definizione *B-mode* hanno reso possibile misurazioni e valutazioni ecografiche di sempre maggior precisione. Non a caso, nonostante tutte le innovazioni raggiunte in altre strumentazioni diagnostiche, l'ECD resta strumento sempre più insostituibile, non solo nella diagnosi, ma anche nella guida delle procedure percutanee endovascolari.

Nel campo dell'investigazione venosa, l'identificazione del reflusso rappresenta un obiettivo principale. Esso viene creato da un gradiente energetico responsabile di un flusso patologico di direzione invertita. Parte di questa energia è correlata alla pressione vigente nel sistema venoso stesso, che, da ultimo, è strettamente correlata sia alla velocità che alla direzione di flusso. Lo stesso calibro venoso è correlato con la *compliance* di parete e con un particolare tipo di pressione: la cosiddetta **Pressione Transmurale** (la pressione esercitata sulla parete vasale, ottenuta sottraendo dalla pressione esercitata sul lato esterno della parete il valore della pressione intravasale laterale). Il fisiologico ordine di svuotamento del sistema venoso dell'arto inferiore avviene dai compartimenti più superficiali a quelli più profondi: dalle tributarie di superficie (il cosiddetto compartimento di rete: R3) al sistema safenico (compartimento R2) e dunque al sistema profondo (compartimento R1) (1). Allo stesso tempo, il sangue venoso scorre dalle

parti più distali del corpo verso il cuore. Secondo questa concezione, si può dunque definire reflusso qualsiasi alterazione del fisiologico ordine gerarchico di drenaggio venoso.

Note tecniche

Test emodinamici. Al fine di eseguire un'indagine ECD dell'emodinamica venosa, diverse manovre devono essere adottate per mimare sia le condizioni statiche che dinamiche del sistema venoso stesso. Le pompe muscolari e respiratorie devono venire attivate, sia in maniera attiva che passiva.

1. La pompa respiratoria

La respirazione attiva fisiologicamente la pompa toracica. La pressione negativa conseguente promuove il ritorno venoso verso il cuore, con un'intensità inversamente correlata alla distanza dal mantice respiratorio stesso. La postura può significativamente influenzare l'efficacia della pompa: in ortostatismo l'effetto di aspirazione cardiopeto è presente esclusivamente durante l'inspirazione. Al contrario, in posizione supina, tale effetto comincia già durante l'espirazione e finisce in inspirazione, presentando un picco espiratorio (Fig. 1) (2-6).

In caso di un ostacolo al drenaggio venoso, l'efficacia della pompa respiratoria viene progressivamente dimi-

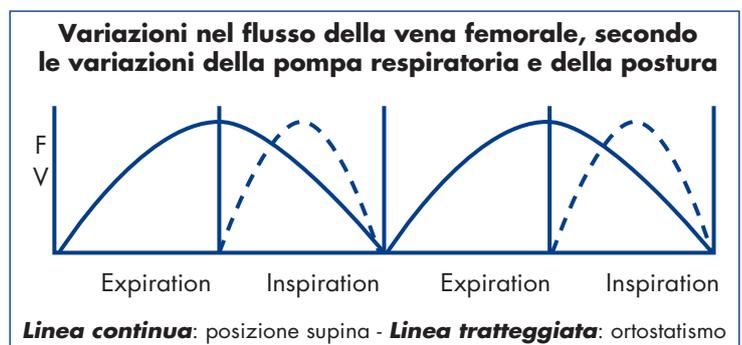


Fig. 1



nuita, mentre la velocità di flusso incrementa nel tratto stenotico in maniera proporzionale alla resistenza (4). Il fenomeno diventa particolarmente evidente in caso di ostruzione iliaca o cavale.

La **manovra di Valsalva** rappresenta uno degli esempi più noti di coinvolgimento della pompa respiratoria, non essendo altro che un'espirazione forzata arrestata d'improvviso. In tal modo si viene a testare la competenza valvolare venosa in una condizione attivante il torchio addominale. Comprimeo l'atrio destro, questa manovra inverte il gradiente energetico, così sospingendo il flusso venoso lontano dal cuore (direzione cardiofuga). Questo effetto è proporzionale all'intensità e alla velocità di esecuzione, due caratteristiche di pari difficoltà nella standardizzazione. La soluzione palliativa da noi consigliata nella pratica quotidiana ambulatoriale è il far soffiare il paziente dentro una cannuccia chiusa ad un'estremità, possibilmente subito dopo un'inspirazione profonda, così da massimizzare il gradiente energetico retrogrado. Fisiologicamente, la manovra di Valsalva causa un'inversione di gradiente energetico, con conseguente venodilatazione e chiusura valvolare: il flusso generato è di breve durata e bassa velocità nella fase di blocco espiratorio. Al ripristino del respiro, si evidenzia la ripresa di un flusso anterograde, drenante verso il cuore (cardiopeto) (Fig. 2). La corretta esecuzione della manovra viene testimoniata proprio dalla presenza di tale flusso anterograde.

Al contrario, in caso di incompetenza valvolare, il blocco espiratorio forzato induce un flusso invertito di lunga durata e veloce, che refluisce fra i lembi incompetenti (Fig. 3).

Questo fenomeno è evidenziabile nelle sedi di insorgenza del reflusso (giunzione safeno-femorale o safeno-poplitea, vene perforanti, confluenza fra asse safenico e tributaria incompetente). Ciononostante, la manovra di Valsalva può evocare anche un flusso anterograde paradossale in particolari distretti anatomici. Nel caso della giunzione safeno-femorale ad esempio le tributarie drenano fisiologicamente verso l'asse safenico (dunque cranio-caudalmente). In caso di competenza valvolare tale flusso viene arrestato. Qualora sussista invece un'incompetenza, in fase di blocco espiratorio forzato, il flusso all'interno delle suddette tributarie assumerà comunque una direzione cranio-caudale, ma caratterizzandosi per una maggiore velocità e durata (Fig. 4).

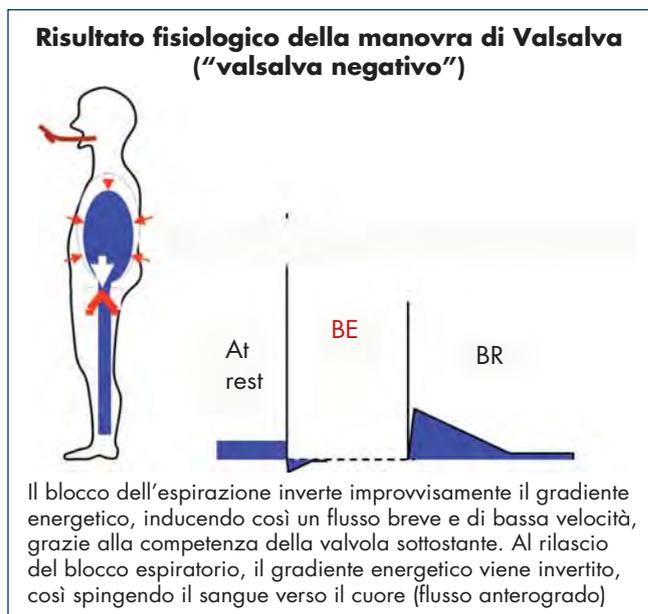


Fig. 2

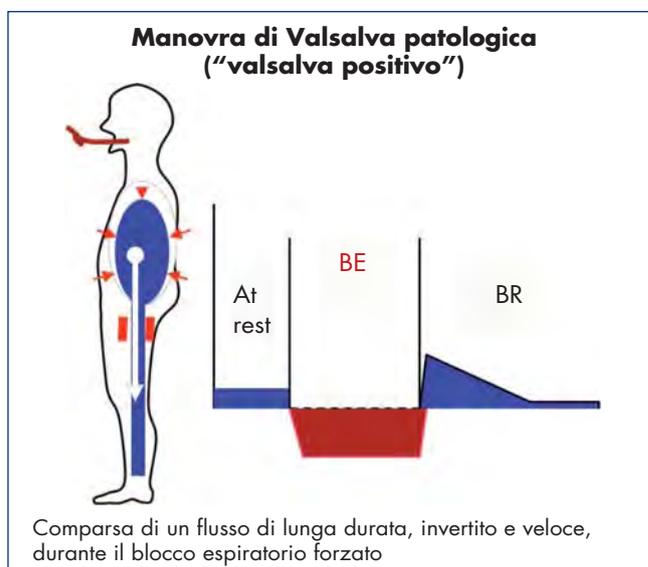


Fig. 3

Nel momento di blocco espiratorio, il flusso dipende non solo dall'intensità della manovra, bensì anche dalla *compliance* del sottostante letto venoso (la capacità di accogliere il sovraccarico volumetrico di sangue, dilatando la parete venosa). Il fenomeno è influenzato dalle caratteristiche strutturali della parete, dalla pressione venosa esterna, dal grado di riempimento vasale. Di conseguenza, la manovra di Valsalva è più evidente quando il volume del letto venoso distale

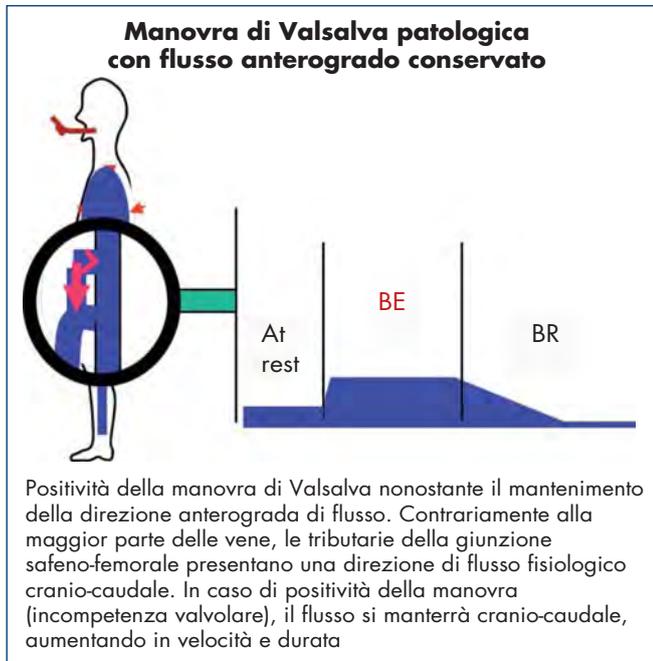


Fig. 4

viene ridotto mediante attivazione della pompa muscolare. D'altro canto, qualora siano competenti le valvole venose interposte fra la pompa respiratoria e le vene incompetenti, la conseguente frammentazione della colonna idrostatica soprastante limita l'imponenza del reflusso rilevato alla manovra di Valsalva. Questo concetto diventa evidente in caso per esempio di una tributaria, eventualmente anche distale, safenica, ove il giunto safeno-femorale sia invece competente e dunque frammentante la colonna idrostatica.

2. La pompa muscolare

I muscoli del polpaccio costituiscono l'unità funzionale della Pompa Muscolare: ad ogni contrazione (sistole muscolare) questa comprime le vene del sistema profondo, così indirizzando il sangue venoso verso il cuore. Durante la fase di decontrazione (diastole muscolare), l'apparato valvolare si oppone alla forza di gravità, chiudendo il lembi ed impedendo al sangue di refluire verso le parti più declivi del corpo. Il ciclo sisto-diastolico che viene così creato fra la pompa muscolare e le valvole competenti rende possibile la frammentazione della colonna idrostatica di sangue presente lungo gli assi venosi dell'arto inferiore (2-4). Il reflusso venoso compare dunque in conseguenza dell'eventuale inefficienza di tale frammentazione. I test funzionali relativi alla pompa valvolo-muscolare sono

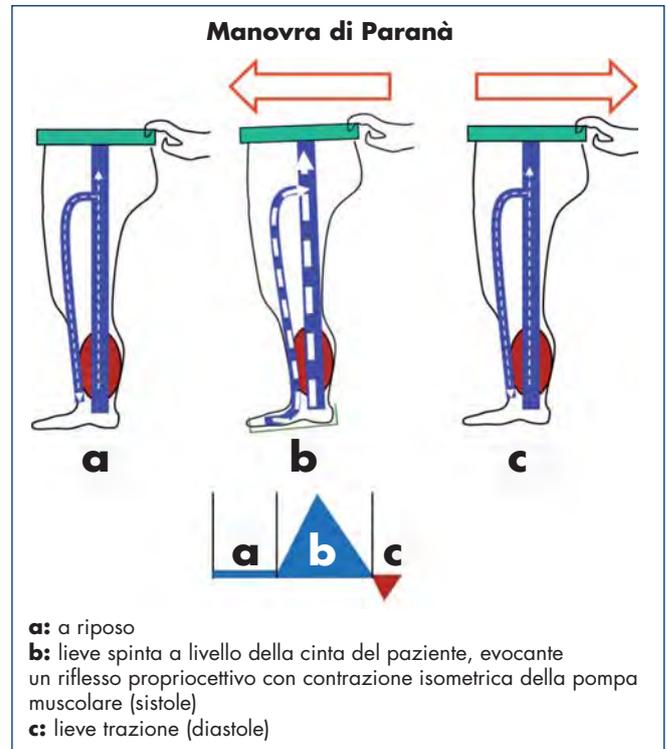


Fig. 5

concepiti per valutare la performance della frammentazione della colonna idrostatica tanto in fase sistolica quanto diastolica.

Ovviamente una valutazione ideale, per quanto non realizzabile, sarebbe l'esecuzione dell'indagine ecografica durante la deambulazione del paziente. Per questa ragione, le manovre diagnostiche sono finalizzate a riprodurre il più fedelmente possibile tale condizione.

La **manovra di Paranà** consiste in una leggera trazione e spinta del paziente in ortostatismo, afferrato per la cinta. In questo modo si viene ad evocare un riflesso propriocettivo isometrico (Fig. 5).

Sempre finalizzata all'attivazione sisto-diastolica è la **manovra di oscillazione**, eseguita invitando il paziente a spostare gradualmente il peso da un lato all'altro del corpo. La **manovra di Wunstorff** consiste in una dorsiflessione volontaria del piede del paziente, così evocando il drenaggio venoso della pompa muscolare. La **manovra di compressione/rilasciamento** può venire eseguita mediante "spremitura" manuale del polpaccio o, più appropriatamente, mediante una manico gonfiabile. Costituisce una manovra di agevole applicazione tanto in orto quanto in



clinostatismo. Ciononostante presenta il rilevante *bias* di non mimare appropriatamente l'attivazione della pompa muscolare: essa infatti può comprimere le vene più superficiali della gamba e non sempre risulta adeguatamente eseguibile a seguito di dolore, ipodermite, alterazioni cutanee, ulcerazioni, imponenti dimensioni d'arto.

Gradazione del reflusso

Abbiamo precedentemente definito come reflusso qualsiasi inversione del fisiologico ordine di drenaggio venoso dal sistema più superficiale (R3) a quello più profondo (R1). Ciononostante, nell'identificazione di un reflusso patologico anche altre caratteristiche emodinamiche specifiche devono venir prese in considerazione. Un flusso retrogrado infatti (dunque inverso rispetto all'orientamento dei seni valvolari) non è necessariamente sempre patologico in termini emodinamici e non sempre porta ad un sovraccarico di pressione transmurale. Del resto un flusso anterogrado non è sempre fisiologico. Il flusso retrogrado può dunque esser fisiologico se non sovraccaricato dal drenaggio anche di distretti anatomici di non propria competenza, non associandosi dunque a fenomeni di turbolenza.

Il flusso anterogrado può invece mostrare caratteristiche patologiche qualora supplisca il drenaggio di territori ad esempio affetti da impedimenti al drenaggio (ad esempio una trombosi), sviluppando così un circolo di *by-pass* spontaneo. Un'accurata valutazione ECD relativa alla funzionalità del sistema di frammentazione della colonna idrostatica diventa dunque *mandatoria*, al fine di ottenere una diagnosi precisa dell'alterazione emodinamica, manifestantesi con *patterns* di reflusso diversi in ogni singolo paziente. Parimenti importante risulta un approccio ecografico di tale accuratezza nella valutazione dei risultati post-procedurali, dove flussi retrogradi di drenaggio non devono venire confusi con reflussi patologici. Diversi metodi sono stati proposti con il fine di oggettivare il reflusso, basandosi sul parametro della velocità e delle caratteristiche di flusso sisto-diastolico.

Il valore limite per la definizione di tempo di reflusso è stato determinato a 500 ms per il sistema venoso superficiale e profondo, con l'eccezione dell'asse femoropopliteo ove il *cut-off* è stabilito a 1000 ms. In caso di valutazione del flusso nel sistema delle vene perforanti è stato dimostrato invece come tale valore possa esser

abbassato anche a 350 ms. Tutte le misurazioni si intendono con paziente in ortostatismo (5-7). Psatakis ha proposto poi un rapporto, noto come Indice di Psatakis (PI), ottenuto dividendo la quota di reflusso diastolico con quella di flusso anterogrado (8).

L'**Indice Dinamico di Reflusso** (RDI), a differenza dell'Indice di Psatakis e del tempo di reflusso, tiene in considerazione tanto la quantificazione dei flussi quanto il loro *timing*. Tale parametro si ottiene dal seguente rapporto:

$$RDI = \frac{(\text{velocità media del reflusso}^2 \times \text{tempo di reflusso})}{(\text{velocità sistolica media}^2 \times \text{tempo sistolico})}$$

Il reflusso viene definito "totale" quando tutte le valvole sovrastanti il distretto di reflusso misurato sono assenti o incompetenti. In questo caso le caratteristiche del reflusso sono quasi speculari a quelle del flusso sistolico (PI = RDI = 1). Il reflusso può esser "parziale" qualora le valvole non siano totalmente incompetenti ed il reflusso sia conseguentemente più lento in velocità e di maggior durata nel tempo (PI=1, RDI <1). Infine il reflusso può esser "segmentario" qualora le valvole sovrastanti siano competenti, dunque in grado di immagazzinare parte del volume venoso spinto in direzione anterograda durante la sistole. In questo modo solo una piccola parte della quota sistolica refluisce in direzione retrograda. Il tempo di reflusso diventa dunque pressoché uguale a quello sistolico, mentre la sua quota volumetrica diminuisce.

Misurazioni della pressione venosa

Al fine di caratterizzare l'alterazione dell'emodinamica venosa, oltre alle classiche tecniche invasive, sono stati ideati metodi incruenti (9,10). Nel 1983 Bartolo ha proposto un sistema di misurazione della pressione nella vena tibiale posteriore alla caviglia, assimilabile al metodo arterioso e basato sull'utilizzo di un Doppler CW e di un manicotto (11). Benché questo tipo di misurazione non produca una stima precisa dei valori pressori, fornisce comunque un parametro indicativo di alterazione emodinamica. Lo sfigmomanometro viene insufflato a valori pressori di 120 mmHg e dunque deflato rapidamente. La misura della pressione venosa coincide con il valore determinato dallo sfigmomanometro al momento del ripristino sonoro del flusso analizzato al Doppler sulla vena tibiale posteriore. Il manicotto deve venire deflato rapidamente al fine di evitare sovrastime pressorie. Allo stesso tempo, con-

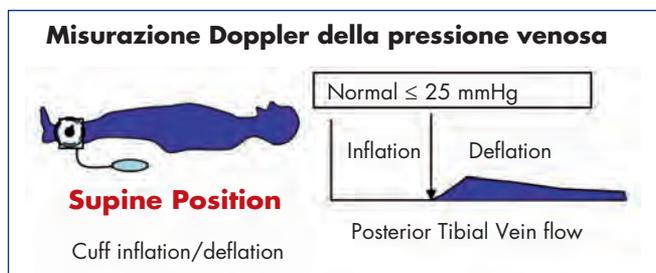


Fig. 6

siderando che il manicotto comprime anche i tessuti circostanti, qualsiasi indurimento cutaneo/sottocutaneo (ipodermite) si rende responsabile di pari valori di sovrastima pressoria. Il paziente deve venire valutato in posizione supina al fine di misurare selettivamente la pressione residua di circolo e non il sovraccarico idrostatico presente in ortostatismo. Il valore pressorio normale in tali condizioni non dovrebbe superare i 30 mmHg. Questo sistema di misurazione diventa particolarmente utile nella valutazione delle diverse componenti responsabili di sovraccarico pressorio (edema, disturbi trofici, ulcerazione) in corso di incompetenza venosa e/o linfatica (Fig. 6).

Nel 1997 Zamboni ha ideato un nuovo sistema di misurazione non invasiva della pressione venosa, sempre basandosi sull'utilizzo del Doppler (12). L'Autore ha mostrato come, dopo una fase iniziale di riempimento venoso, il rapporto calibro vasale/pressione diventi lineare. Su questo assunto, diventa possibile estrapolare i valori pressori basandosi sulle curve diametro/pressione ottenibili con analisi ECD e dimostrate significative tanto in orto quanto in clinostatismo. Basandosi sulle stesse considerazioni, recentemente Mendoza ha dimostrato la normalizzazione della pressione venosa del sistema safenico in conseguenza della riduzione di calibro vasale conseguente alla chirurgia venosa emodinamica conservativa (13).

Rilievi ECD patologici

I due rilievi patologici principali in corso di diagnostica ECD sono le ostruzioni vasali e l'incompetenza valvolare. Come già accennato però, l'alterazione emodinamica non è sinonimo di patologia, come del resto sono possibili quadri ecografici fisiologici in pazienti manifestanti sintomi simil-venosi (dolore, edema, alterazioni cutanee). Si pensi ad esempio all'obesità, all'ortostatismo professionale prolungato, alle vene varicose dello sportivo.

Ostruzione venosa. L'ostruzione venosa incrementa la resistenza al flusso. Di conseguenza si assiste ad un aumento della pressione intravenosa e dunque anche trans-murale. L'entità di tale resistenza dipende dalla localizzazione del processo ostruttivo e dalla sua estensione, diminuendo ovviamente in proporzione al numero e calibro dei circoli collaterali reclutati. Nella maggior parte dei casi, l'*imaging in B mode* permette di documentare agevolmente l'ostruzione, sia per visualizzazione diretta che con il segno indiretto della incomprimibilità del vaso. Quest'ultima manovra viene chiamata CUS (*compression ultrasound*) ed è considerata positiva qualora comprimendo la vena con la sonda ecografica non sia possibile un collasso totale della stessa, a seguito della presenza di materiale trombotico al suo interno. Trombosi, compressioni estrinseche, ipoplasie, stenosi sono tutte cause possibili di ostacolo al drenaggio. Le vene dilatate a valle dell'occlusione costituiscono, insieme all'attivazione del circolo collaterale, segni indiretti di occlusione. L'analisi mediante *color-mode*, *PW*, *power Doppler* e *B-flow* permettono oggi la visualizzazione immediata della stenosi/ostruzione luminale, caratterizzando inoltre l'alterazione emodinamica nel dettaglio. Un altro segno indiretto di ostruzione è poi la perdita di modulazione del flusso da parte della pompa respiratoria nella regione distale all'occlusione. Questo fenomeno è direttamente proporzionale anche alla pressione venosa residua del sistema. Le manovre di compressione/ri rilasciamento e di Paranà risultano essere molto utili nello studio dell'attivazione dei circoli collaterali by-passanti l'ostruzione.

Una valutazione in supino deve essere eseguita al fine di un'investigazione della pervietà cavale, del circolo gonadico, iliaco e degli arti inferiori, secondo le fasi di attivazione della pompa respiratoria. L'indagine viene poi completata con paziente in ortostatismo per determinare gli effetti di coinvolgimento della pompa muscolare. Molti sono i possibili circoli collaterali attivati in corso di ostruzione. In un'ostruzione cavale più frequentemente vengono coinvolte le vene ipogastriche, con successivo drenaggio nelle tributarie della giunzione safeno-femorale (vena epigastrica superficiale, vena pudenda superficiale, vena circonflessa esterna). Eventualmente può presentarsi anche un coinvolgimento delle vene epigastriche e toraciche esterne, sino a presentare un rientro nella vena cava superiore. Lo stesso *pattern* può venire attivato in caso di ostru-

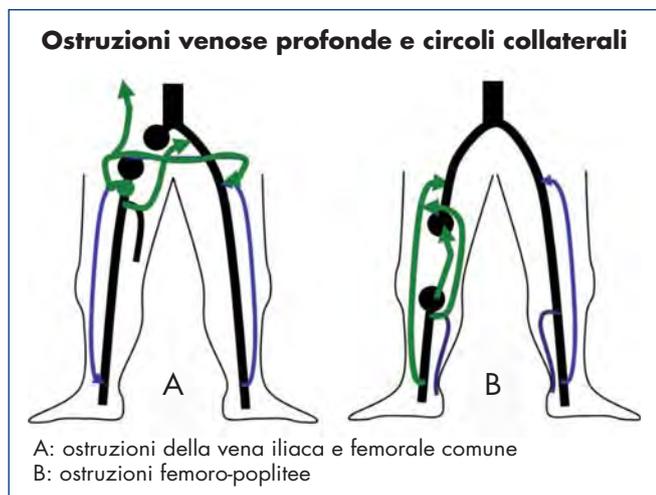


Fig. 7

zione iliaca. In caso di coinvolgimento della vena iliaca esterna e/o femorale sopra la giunzione safenica, il circolo collaterale coinvolgerà le tributarie del circolo femorale profondo, come ad esempio le vene otturatorie, che dreneranno in direzione retrograda verso le vene ipogastriche. Il circolo vicariante superficiale può coinvolgere anche l'arto controlaterale, come avviene nel cosiddetto "Palma spontaneo", ovvero in caso di ostruzione iliaca/femorale si assiste all'attivazione della collateralità ipogastrica e pendenza superficiale con drenaggio a ponte verso l'altro arto inferiore (Fig 7 A).

L'ostruzione femorale caudale alla giunzione safenica può venire by-passata dalla collateralità femorale e/o dall'attivazione del *network* safenico (vena di Giacomini, giunzione safeno-poplitea). Lo stesso circolo può venire coinvolto in caso di ostruzione poplitea (Fig. 7 B).

In caso di ostruzione sottogenicolare profonda, il drenaggio può avvenire tramite l'inversione di flusso in vene perforanti di gamba, con successivo coinvolgimento del circolo safenico e delle sue collaterali.

Incompetenza valvolare. Qualora i lembi valvolari risultino visibili, l'incompetenza può venire identificata direttamente anche in *B-mode*. Il reflusso viene quantificato facilmente mediante *color-mode* e *PW*, ottenendo così informazioni rispettivamente qualitative (direzione) e quantitative. Nell'attività clinica quotidiana, il grado di incompetenza viene determinato principalmente mediante valutazione dei tempi di reflusso. Un'analisi più approfondita si può ottenere mediante il calcolo dell'Indice di Psatakis e l'In-

dice di Reflusso Dinamico. Come sopra riportato, il *color-mode* fornisce informazioni relative alla direzione di flusso, ma non al grado di reflusso. Tale aspetto non va mai dimenticato, al fine di evitare errori diagnostici derivanti ad esempio dalla visualizzazione di un rapido flusso retrogrado diastolico con conseguente errata diagnosi di reflusso. Per questo motivo ogni reflusso identificato al *color-mode* deve essere valutato anche in *PW/CW*.

Insufficienza del sistema venoso superficiale degli arti inferiori

Molti *patterns* di reflusso possono crearsi nella rete venosa superficiale dell'arto inferiore. Per tale motivo una classificazione specifica è stata creata sulla base del concetto di "shunt". Viene definito come *shunt* una via di drenaggio venoso che porta non solo il flusso fisiologico dai tessuti limitrofi, bensì anche quello proveniente da altri distretti anatomici che dovrebbero piuttosto drenare in altre sedi.

Anatomicamente ed emodinamicamente, lo *shunt* parte da un punto di reflusso iniziale (noto come punto di fuga) e termina nel cosiddetto punto di rientro.

Tre tipi principali di *shunt* sono stati descritti: chiuso, aperto vicariante, aperto deviato (2-4). Negli **shunt chiusi** un circolo vizioso viene creato fra il punto di fuga e di rientro, creando così un ricircolo ematico ad ogni inversione del gradiente energetico sisto-diastolico. Un classico esempio è un reflusso safeno-femorale, alimentante un flusso retrogrado patologico nella grande safena con punto di rientro in una perforante che congiunga la safena al circolo profondo. Ad ogni diastole, il sangue che in sistole era stato spinto dal circolo femorale oltre il giunto safenico, refluirà nuovamente nell'asse safenico, alimentando il circuito chiuso. Uno **shunt aperto vicariante** costituisce un *by-pass* naturale finalizzato al superamento di un ostacolo venoso. In tal senso è una diversione non fisiologica, ma auspicabile ai fini del mantenimento di un drenaggio venoso e, come tale, non deve venire eliminato da un atto medico.

Non essendoci instaurazione di circoli viziosi viene definito "aperto" e può presentarsi con direzione sia anterograda che retrograda. Lo **shunt aperto deviato** si caratterizza invece per la diversione in fase diastolica di un flusso venoso in un compartimento anatomico da cui invece dovrebbe ricevere flusso. Il punto di rientro riporta poi il drenaggio nelle reti più



profonde, senza però costituire alcun circolo vizioso. Classico esempio di tale *pattern* di reflusso è una collaterale safenica di gamba, che invece di drenare all'interno dell'asse safenico stesso, inverte il flusso in superficie, creando così la varice. Quest'ultima viene poi drenata da una sua perforante di rientro, con un collegamento diretto al circolo profondo. In caso di competenza della giunzione safeno-femorale il sangue venoso potrà dunque tornare verso il cuore, senza refluire nuovamente nel comparto della tributaria incompetente.

Da ultimo, tutti gli *shunt* possono combinarsi fra loro, dando origine ai cosiddetti *shunt* misti, ove, da un punto di fuga comune, si diramano poi i diversi *shunt* che drencheranno infine verso diverse perforanti di rientro.

La classificazione degli *shunt*

All'interno delle tre categorie di *shunt* (chiuso, aperto vicariante, aperto deviato) è possibile riconoscere diversi *pattern* di reflusso a seconda dei compartimenti anatomici coinvolti nell'inversione del fisiologico ordine di drenaggio. La maggior parte dei casi di reflusso venoso rientra nei cosiddetti *shunt* di tipo 1, 2 o 3. Lo ***shunt* di tipo 1** si caratterizza per un punto di fuga tra il compartimento profondo e quello safenico (da R1 a R2) con punto di rientro su una perforante collegante la rete safenica con quella profonda. Si viene così a creare un circolo refluyente chiuso e rialimentato ad ogni inversione sisto-diastolica.

Nello ***shunt* di tipo 2** il punto di fuga è tra il compartimento safenico e quello di una sua tributaria divenuta refluyente (da R2 a R3), con punto di rientro lungo la tributaria stessa e diretto verso il circolo più profondo (da R3 a R1). In tal caso non esiste ricircolo e si costituisce dunque uno *shunt* aperto deviato.

Nello ***shunt* 3** il punto di fuga principale è come nello *shunt* tipo 1 tra il compartimento R1 ed R2, mentre la perforante di rientro non si colloca lungo l'asse safenico, bensì a livello di una tributaria incompetente, con drenaggio finale verso il circolo profondo (da R3 a R1). Anche in questo caso sussiste il ricircolo, dunque uno *shunt* chiuso.

Un semplice ma estremamente efficace test è in grado di identificare l'eventuale presenza di una valida perforante di rientro lungo l'asse safenico, dunque di discriminare fra uno *shunt* di tipo 1 e 3: il **test di eliminazione del reflusso** (4). Dopo aver com-

presso digitalmente la collaterale safenica incompetente, avendo cura di non comprimere anche l'asse safenico, si analizza il flusso craniale al punto di compressione. La presenza di un flusso retrogrado diastolico evidenzierà indirettamente la presenza di un'adeguata perforante di rientro che, lungo l'asse safenico, mantiene attivo il gradiente energetico responsabile del reflusso.

La classificazione degli *shunt* comprende altre 3 tipologie di inversione di ordine gerarchico nello svuotamento venoso. La descrizione di questi, come delle scelte strategico-terapeutiche in base alla tipologia di *shunt*, vengono destinati ai lettori più interessati ad un approfondimento della tematica, facilmente ottenibile mediante la lettura di testi specialistici e facilmente reperibili (Fig. 8) (4).

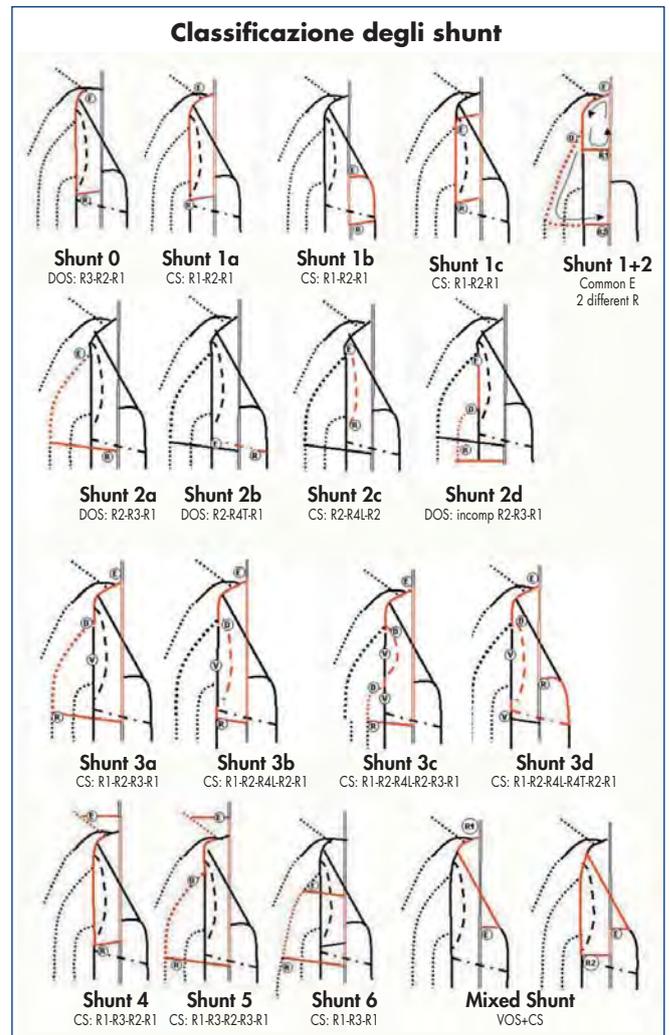


Fig. 8



Un'accurata indagine ECD rende facilmente identificabili tutti i tipi di *shunt*, conducendo così non più ad un'analisi ecografica stereotipata, bensì ad un approccio diagnostico-terapeutico specifico per ogni singolo paziente. Secondo la letteratura più autorevole e recente, tale condotta strategica si rende responsabile di una riduzione significativa nelle percentuali di recidiva a lungo termine (14).

Insufficienza del sistema venoso profondo degli arti inferiori

Una meticolosa indagine ecografica del sistema venoso profondo può sensibilmente influenzare l'eventuale successivo approccio terapeutico (estensione del processo trombotico, miglior localizzazione di un impianto valvolare). Allo stesso modo, come nel circolo venoso superficiale, si possono venire a creare *shunt* chiusi anche nella rete profonda, in seguito alla presenza di una collateralità profonda incompetente, collegata ad un asse venoso profondo competente. Seguendo gli stessi principi emodinamici già descritti, diventa evidente come la semplice interruzione mediante deconnessione dello *shunt* chiuso possa risolvere il reflusso (Fig 9).

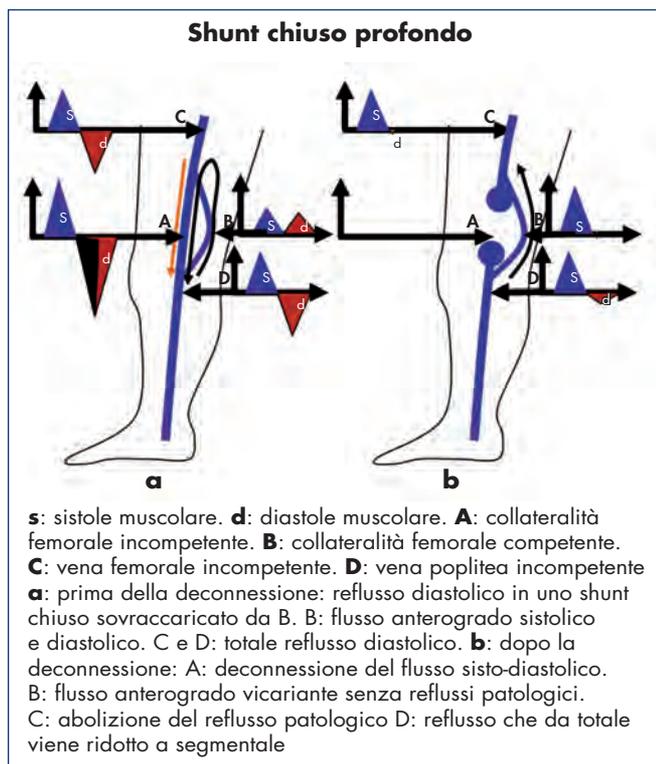


Fig. 9

Insufficienza delle vene perforanti degli arti inferiori

L'indagine emodinamica permette inoltre una dettagliata caratterizzazione delle vene perforanti degli arti inferiori. L'epoca delle vene perforanti considerate comunque sempre responsabili di reflusso dovrebbe dunque ormai volgere al termine. Ciononostante, ancor oggi, in molti centri del mondo, si attua una strategia ablativa di qualsivoglia perforante che venga identificata come affetta da dilatazione, indipendentemente dall'analisi emodinamica già riportata in letteratura (2-4). Questi dati mettono in evidenza un comportamento diverso fra le varie perforanti, con una maggioranza di queste presentanti solamente una dilatazione in fase diastolica, seguente al loro ruolo di punti di rientro in un *pattern* di reflusso.

In alternativa la dilatazione e l'inversione di flusso può presentarsi a seguito dell'attivazione di uno *shunt* vicariante aperto, dove la perforante in questione rappresenta il punto di fuga, compensatorio del drenaggio venoso del tratto ostruito. In questo caso il reflusso aumenterà nella fase di attivazione sistolica della pompa muscolare. Per le motivazioni già viste, la valutazione dei tempi di reflusso non può essere l'unico parametro preso in considerazione nello studio emodinamico della perforante stessa: *mandatoria* diventa la direzionalità finale all'interno del sistema venoso. Qualora vi sia un coinvolgimento di più perforanti, alcune di queste possono non mostrare alcun reflusso sino a che le altre non vengano trattate: successivamente inizieranno a refluire quelle precedentemente competenti. Si tratta del fenomeno noto come "competizione di flusso" e nasce dalla predominanza del gradiente energetico alimentato dalle perforanti trattate per prime. Qualora invece il reflusso in sistole sia minore del rientro diastolico si parla di "flusso compensato", a cui non si dà un significato patologico in quanto in bilancio emodinamico.

Insufficienza venosa combinata superficiale e profonda

L'insufficienza venosa superficiale e profonda possono presentarsi contemporaneamente. In tal caso però si può assistere ad un cambiamento delle caratteristiche emodinamiche dei due sistemi, rispetto a quanto sopra riportato. La competenza del sistema venoso profondo rappresenta infatti presupposto fondamentale per un corretto funzionamento della pompa muscolare e respi-



ratoria. Se infatti, a seguito della compromissione della frammentazione dinamica della colonna idrostatica, non vi è aspirazione nel sistema venoso, non risulta documentabile alcun reflusso nel sistema superficiale: mancando il gradiente energetico il sistema entra in uno stato di immobilità. Esempio classico del fenomeno è una safena estremamente dilatata non dimostrante però alcun reflusso diastolico: ciò accade qualora coesista un' incompetenza del sistema venoso profondo che annulli il gradiente energetico.

In tali casi, qualora a seguito del ripristino terapeutico di una competenza del sistema venoso profondo si assista alla comparsa di un reflusso nel sistema safenico, si dovrà "paradossalmente" interpretare il fenomeno come segno indiretto di buon esito post-procedurale.

Incompetenza ed ostruzione venosa combinata

L'esempio più classico di coesistenza di insufficienza ed ostruzione venosa viene fornito dalla sindrome post-trombotica: in essa è possibile ritrovare gli aspetti emodinamici precedentemente descritti per entrambe le condizioni patologiche. La principale sfida diagnostico-terapeutica in questi casi è rappresentata dall'identifi-

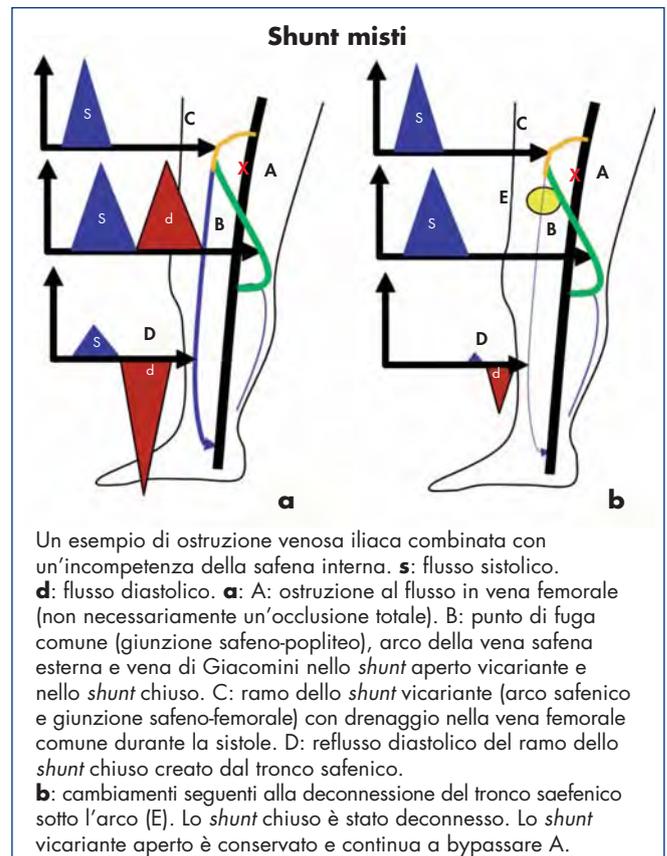


Fig. 10b

cazione di quale sia la componente preponderante nella conseguente alterazione della pressione trasmurale. In taluni casi tale condizione porta alla formazione dei cosiddetti *shunt* misti, dove uno *shunt* aperto vicariante si combina con uno *shunt* chiuso. In questi tipi di reflusso spesso i due *shunt* presentano un punto di fuga comune, diramandosi poi in reti separate, ciascuna con un proprio punto di rientro. Ciò rende l'indagine ecografica ancora più accurata, dovendo discriminare tra il tragitto venoso vicariante, dunque da preservare, e lo *shunt* chiuso è stato deconnesso (Fig. 10A, 10B).

Reflusso nelle vene pelviche

Tanto nell'uomo quanto nella donna, le vene gonadiche possono alimentare un reflusso identificabile mediante indagine Doppler (15,16). Solitamente tali vene drenano nel sistema cavale nella lateralità destra ed in quello renale a sinistra. L'eventuale reflusso può venire modulato dalla pompa respiratoria ed è fortemente influenzato dal gradiente gravitazionale (risoluzione in

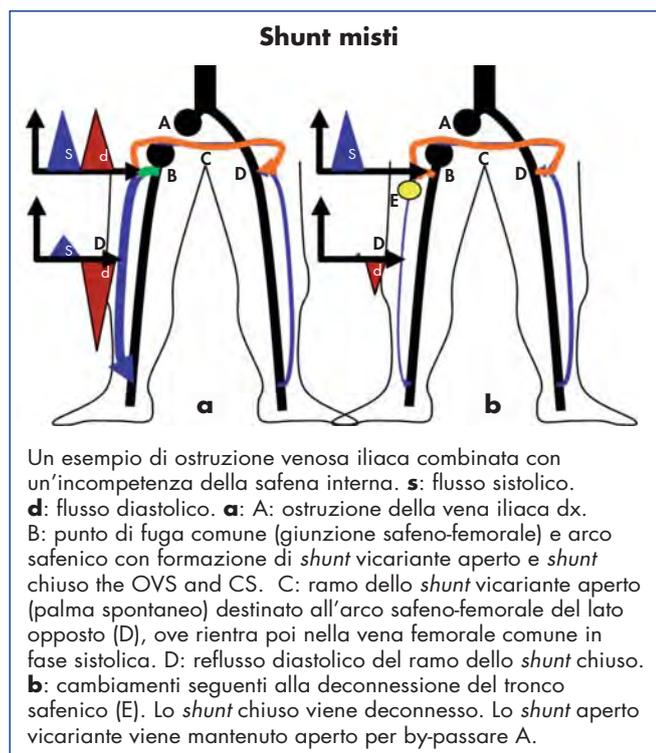


Fig. 10a



clinostatismo). Per questa ragione, qualora un reflusso gonadico sinistro risulti persistente anche in supino, un'ostruzione della vena renale sinistra deve esser sospettata (*nut-cracker syndrome*) (Fig. 11).

La rete distale pelvica è ovviamente diversa da uomo a donna. Nei maschi la vena gonadica è di facile analisi e mostra eventuale chiara varicosi in ortostatismo (positività della manovra di Valsalva, varicocele). Nelle donne, le vene gonadiche terminano in corrispondenza dell'ovaio. L'analisi del reflusso alla manovra di Valsalva va compiuta mediante sonda trans-vaginale, ma può venire identificata anche con una sonda addominale o lineare, valutando la paziente anche in ortostatismo.

Il reflusso può coinvolgere le vene pelviche parietali e viscerali. Queste ultime sono tributarie del plesso ipogastrico, un sistema privo di valvole, fisiologicamente a flusso anterogrado. Tali tributarie vengono divise in due gruppi: viscerale e parietale. Il primo si rende responsabile della maggior parte delle varicosi post-gravidiche, a seguito degli effetti ormonali e della compressione venosa da parte dell'utero ingrandito. Alcuni di questi reflussi scompaiono spontaneamente dopo la gravidanza. Altri alimentano reflussi persistenti. I reflussi pelvici viscerali riguardano principalmente la donna, in particolare se multipara. Al contrario i reflussi parietali possono coinvolgere entrambi i sessi, tanto in contesti malformativi, quanto post-trombotici. I reflussi non sempre sono visibili all'ispezione clinica. Un'accurata indagine ECD deve esser mirata sui cosiddetti punti di fuga pelvici (Fig. 12) (4,15,16).

Malformazioni venose

Nella maggior parte dei casi le malformazioni venose combinano caratteristiche troncolari ed extra-troncolari, associandosi ad angiomi superficiali e ad alterazioni linfatiche (4). I quadri troncolari si caratterizzano per caratteristiche variabili di *compliance* parietale e per la presenza di tratti ipo/aplasici con o senza valvole. Tali caratteristiche possono tutte venire identificate da un accurato esame ECD e, spesse volte, inquadrare anche nella classificazione degli shunt sopra riportata. Al contrario, le malformazioni extra-troncolari non mo-

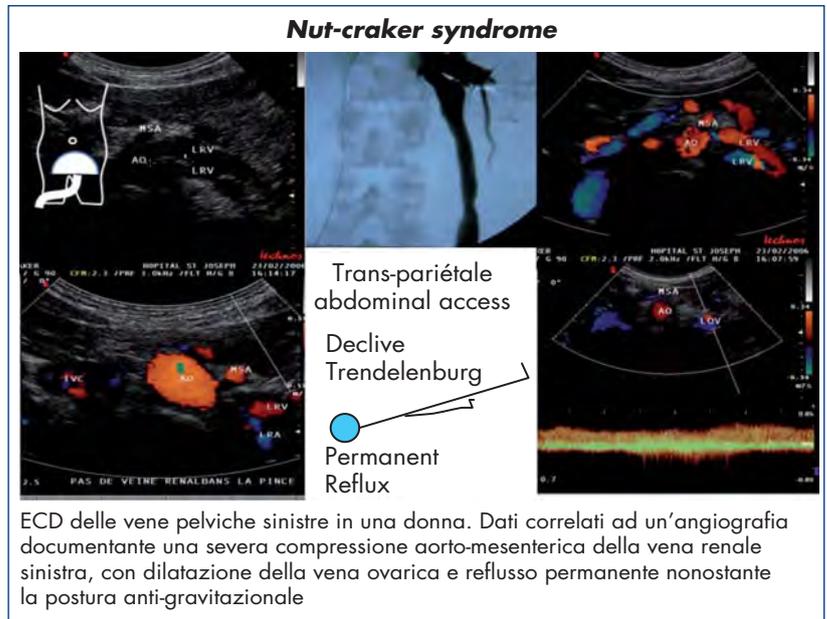


Fig. 11

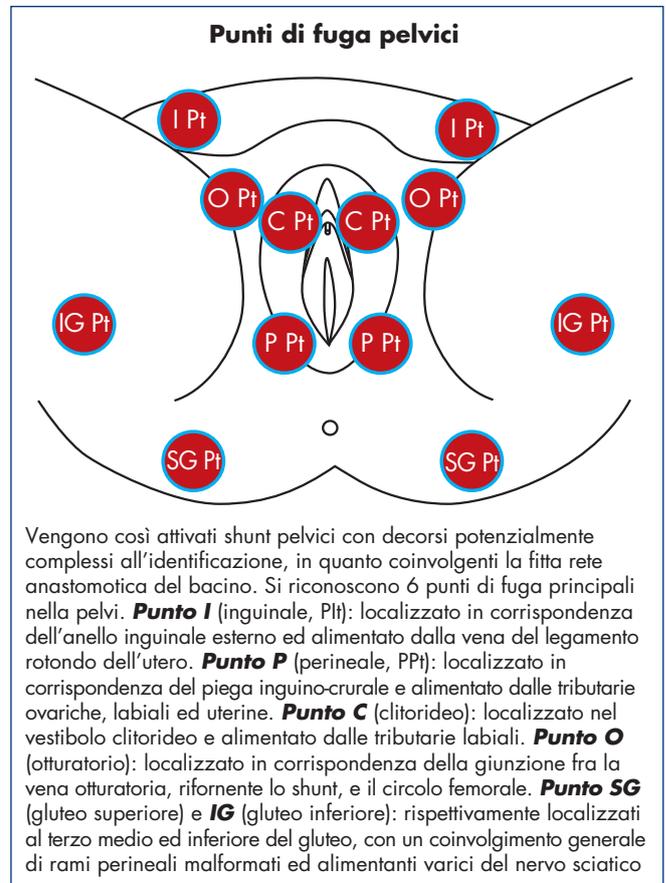


Fig. 12



strano solitamente un ruolo di drenaggio e appaiono come tratti venosi a flusso lento all'interno di tessuti muscolari, neuro-vascolari, percutanei.

In questi ultimi casi, l'indagine Doppler diventa particolarmente difficile, non solo per la complessità anatomica della rete venosa coinvolta, ma anche perché richiedente un tempo d'analisi prolungato, per di più in pazienti non sempre in grado di mantenere un ortostatismo prolungato. Una soluzione possibile è la valutazione su una poltrona reclinabile con possibilità di anti-Trendelenburg. Per quanto difficile però tale indagine va eseguita, al fine di evitare errori terapeutici conseguenti ad un' inadeguata indagine diagnostica, come potrebbe ad esempio essere un' embolizzazione in presenza di fistole artero-venose misconosciute.

Conclusioni

L'indagine ECD risulta oggi sempre più fondamentale nell'attività di qualsiasi specialista coinvolto nello studio e nel trattamento delle malattie vascolari. Come nel campo arterioso, ormai da tempo anche il distretto venoso ha mostrato la necessità di un suo studio ecografico approfondito, che combini insieme non solo l'identificazione di un eventuale reflusso o di un impedimento al drenaggio, bensì anche una caratterizzazione emodinamica di tutto il sistema.

Le evidenze scientifiche raccolte a tal proposito, insieme alle evoluzioni tecnologiche raggiunte dalla più moderna strumentazione, rendono oggi possibile l'offerta di un approccio diagnostico-terapeutico non stereotipato, ma piuttosto ritagliato sulla misura emodinamica di ogni singolo paziente: un'opzione strategica che si costituisce come base per l'abbattimento delle ancora alte percentuali di recidiva patologica.

Bibliografia

1. Caggiati A. The saphenous venous compartments. *Surg Radiol Anat* 1999;21:29-34.

2. Franceschi C. Théorie et pratique de la cure Conservatrice et hémodynamique de l'insuffisance veineuse en ambulatoire. Precy-sous-Thil France Editions de l'Armançon, 1988.

3. Franceschi C. Dynamic fractionizing of hydrostatic pressure, closed and open shunts, vicarious varicose evolution: how these concepts made the treatment of varices evolve? *Phlebologie* 2003; 56: 61-6.

4. Franceschi C, Zamboni P. Principles of venous haemodynamics. Novapublishers. New York, 2010.

5. Labropoulos N, Leon LR Jr. Duplex evaluation of venous insufficiency. *Semin Vasc Surg* 2005;18:5-9.

6. Nicolaides AN and The International Consensus Group. The investigation of chronic venous insufficiency. A Consensus Statement. *Circulation* 2000; 102 (20):e126.

7. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L et Al. Definition of venous reflux in lower-extremity veins. *J Vasc Surg* 2003;38:793-8.

8. Franceschi C Measures and interpretation of venous flow in stress tests. Manual compression and Parana manoeuver. Dynamic reflux index and Psatakis index. *J Mal Vasc* 1997; 22:91-5.

9. Bjordal R. Simultaneous pressure and flow recordings in varicose veins of the lower extremity. *Acta Chir Scand* 1970; 136:309-17.

10. Recek C, Pojer H. Ambulatory pressure gradient in the veins of the lower extremity. *VASA* 2000; 29:187-90.

11. Bartolo M, Nicosia PM, Antignani PL et Al. Noninvasive Venous Pressure Measurements in Different Venous Diseases. *Angiology* 1983; 34: 717-23.

12. Zamboni P, Portaluppi F, Marcellino MG et Al. Ultrasonographic assessment of ambulatory venous pressure in superficial venous incompetence. *J Vasc Surg* 1997; 26 :796-802.

13. Mendoza E. Diameter reduction of the great saphenous vein and common femoral vein after CHIVA. *Phlebologie* 2013; 42: 65-9.

14. Bellmunt-Montoya S, Escibano JM, Dilme J, Martinez Zapata MJ. CHIVA method for the treatment of chronic venous insufficiency. *Cochrane database syst rev* 2013 jul 3;7:CD009648. doi: 10.1002/14651858.CD009648.pub2.

15. Franceschi C. Anatomie fonctionnelle et diagnostic des points de fuites bulbo-clitoridiens chez la femme (Point C). *J Mal Vasc* 2008; 33: 42.

16. Franceschi C, Bahnini A. Treatment of lower extremity venous insufficiency due to pelvic leak points in women. *Ann Vasc Surg* 2005; 19:284-8.

Summary

The echo-color-Doppler investigation (ColorDuplex) has radically revolutionized the knowledge, the diagnosis and the treatment of the venous disease. Its value can significantly vary not only according to the device technological quality and to the operator skills, but, even more, according to the hemodynamic model it refers to. In fact, the pathophysiological reflux patterns interpretation can differ among the various authors and schools.

We herein depict the basis of the venous system haemodynamics evaluation by ColorDuplex, in a step by step approach. Moreover, pertinent sonographic maneuvers are used, and herein described, to mimic venous caliber and flow changes, under both physiological and pathological, static and dynamic, conditions.



“CCSVI, a Long and Winding Road”. Esperienza personale in tre anni di lavoro diagnostico

Pietro Maria Bavera

Chirurgia Vascolare e Angiologia, Fondazione Don Gnocchi, Milano e Medick-Up Lab, Milano

La CCSVI (*Chronic Cerebro Spinal Venous Insufficiency*) acronimo coniato, come noto, dal Prof. Paolo Zamboni, chirurgo vascolare dell'Università di Ferrara, è prepotentemente entrata nella cronaca medico-scientifica di tutto il mondo e va battagliando da almeno tre anni contro una importante schiera di detrattori, legati al dogma autoimmunitario della sclerosi multipla (SM). Fino a qui nulla di particolare, la scienza ha sempre avuto schieramenti e soprattutto diversità di opinioni, spesso costruttive. In questo caso però la posta in gioco riguarda circa 65.000 persone affette da SM in Italia e qualche milione sparpagliate sul globo. La finalità pertanto sarebbe “nobile”, anzi la ricerca andrebbe persino incoraggiata, eppure non è proprio così.

Facciamo qualche passo indietro e cerchiamo allora di capire, in termini semplici, la cronologia della storia della CCSVI. Torniamo quindi al periodo compreso tra il fine del 2009 e metà del 2010 quando si è consumata la rottura tra il Prof. Zamboni e una forte maggioranza di neurologi che negano non solo la patologia, ma che di certo non facilitano la sua ricerca e valutazione. In breve, lo schieramento dei neurologi da anni si occupa, giustamente, della **cura** della malattia SM, mentre Zamboni sostiene poter aver individuato **una delle cause** della malattia SM, perciò non la cura di per sé.

La ricerca orientata verso la cura è ovviamente avvantaggiata dal fattore tempo (sono anni che ci si lavora) oltre alla non indifferente potenza economica, e farmaceutica, che la sostiene. La letteratura mondiale è inoltre molto ricca a favore della ricerca e dei risultati farmacologici mirati soprattutto ad inibire lo sviluppo della malattia e dei suoi micidiali danni. A dire il vero, per completezza di informazione, sono di recente

usciti due articoli su riviste autorevoli che mettono persino in dubbio l'efficacia di queste terapie (1, 2).

La *teoria*, sostenuta da Zamboni, riguarda una probabile *causa* ed è invece ostacolata in molti modi, ad iniziare dalla difficoltà nel reperire sia i fondi economici che il sostegno di specialisti neurologi che dovrebbero partecipare alla ricerca stessa.

Come nasce la “Teoria Zamboni” come viene comunemente chiamata dai *Media* e dal mondo medico scientifico in generale? **The Big Idea**, cioè la *Grande Idea* come la chiama Zamboni stesso, nasce tra il 2007 e 2008, periodo in cui è stata descritta l'anomalia del deflusso venoso cerebrale e midollare, determinante quindi una stasi venosa profonda (3). I vasi imputati a questa anomalia sono le vene giugulari interne, il plesso venoso vertebrale ed il sistema della vena azygos. In pratica, un ritardato deflusso venoso comporterebbe l'anomalo accumulo di emosiderina che si andrebbe a depositare anche sulle guaine mieliniche circostanti. Questo depositarsi di emosiderina, peraltro riscontrabile in sede di autopsia, determinerebbe il richiamo di macrofagi e reazioni autoimmunitarie che, a loro volta, porterebbero all'innescò delle reazioni di demielinizzazione e le conseguenti “placche”, in una specie di reazione a catena. In realtà, già nel 1933 un anatomopatologo inglese, descrisse sul *New England Journal of Medicine* la presenza di anomale sedimentazioni di colore bruno scuro a livello del cervello e della materia grigia in generale (4). I rilievi di queste autopsie erano riscontrati su persone decedute giovani ed affette da disturbi definiti neuromotori. Naturalmente, i mezzi diagnostici dell'epoca non erano tali da poter studiare a fondo ciò che era stato evidenziato, ma già allora si ipotizzava una possibile causa vascolare.



La "Teoria Zamboni" ha avuto il suo massimo picco di crescita e diffusione tra il 2010 e 2012 quando letteralmente tutti i malati di SM si sono affrettati a farsi esaminare le vene del collo e quindi, una volta ottenuta la diagnosi confermatrice delle anomalie venose, si sono impegnati nel cercare di sottoporsi ad angioplastica (PTA) delle giugulari interne e della vena azygos. Inizialmente gli unici specialisti che si erano preparati per affrontare questa richiesta erano in Strutture all'estero, anche perché questo genere di PTA non era nemmeno contemplato in Italia. Assieme a risultati che apparivano molto incoraggianti, si verificarono purtroppo altri, dannosi, a seguito dell'impianto di *stent*, non certamente dedicati per questo tipo di impiego venoso. Poi - e oserei dire per fortuna -, un gruppo di esperti medici italiani, soprattutto chirurghi vascolari e neuroradiologi interventisti, ha iniziato ad occuparsi del problema (considerandolo una "anomalia vascolare venosa"), lavorando bene in generale, sia col SSN che in totale regime di solvenza. Tuttavia non si è mai creato il presupposto per costruire una sorta di registro nazionale del lavoro svolto, né tantomeno furono stese linee guida su come comportarsi nella fase stessa dell'intervento oltre che nei giorni o settimane a seguire. Per dirla in breve, tutti molto bravi ed esperti tecnicamente, ma "autonomi".

In questa situazione piuttosto confusa, gli oppositori della "Teoria" si sono compattati ed organizzati, allestendo uno studio, l'ormai noto **CosMo**, con esito: "non esistono rapporti tra alterazioni del flusso ematico dei vasi del collo, la cosiddetta CCSVI, e la sclerosi multipla". A tale conclusione si è arrivati dopo 2 anni di lavoro, 1767 casi analizzati, 35 centri neurologici coinvolti nello studio, pubblicato sul *Multiple Sclerosis Journal* e finanziato da l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla-AISM con la sua Fondazione FISM, di fatto negando in toto la possibile correlazione della anomalia venosa con la patologia neurologica. Risultati parsi, a dire il vero, poco credibili persino ai "meno esperti in materia". Lo studio, che è andato alla ricerca della correlazione tra CCSVI e SM, ha rilevato che "il 97% delle persone con SM non ha la CCSVI. Su un totale di 1165 persone con SM esaminate, nel 3,26% sono state rilevate all'esame doppler anomalie indicative di insufficienza venosa cerebrospinale cronica, ma le anomalie di flusso venoso sono state rilevate anche nel 2,13% dei controlli sani e nel 3,10% dei casi di persone con altre patologie neurologiche".

Deve peraltro essere precisato che lo studio CosMo è nato a seguito di una divergenza di un progetto di ricerca che avrebbe dovuto vedere uniti sia Zamboni che AISM. La divergenza di diversi fattori interpretativi dell'esame diagnostico strumentale, cioè l'eco-doppler, ha comportato la rottura per lo studio congiunto e di fatto alimentato una diatriba che non ha certamente giovato, in primis, ai malati. A essere obiettivi fino in fondo, lo studio CosMo è stato portato avanti con grandi disponibilità economiche mentre il Prof. Zamboni ha deciso di intraprendere, tra mille ostacoli e minori risorse economiche, uno studio autonomo denominato **Brave Dreams**. *Brave Dreams* letteralmente significa SOGNI CORAGGIOSI, ma la sigla BRA.VE DR.E.A.M.S, è abbreviazione di **BRAin Venous DRainage Exploited Against Multiple Sclerosis**, che, tradotta dall'inglese, significa "sfruttare il drenaggio venoso contro la sclerosi multipla". Questo studio è multicentrico, prevede il reclutamento di 679 pazienti ed è in doppio cieco; infatti, confronta gli esiti di un intervento di flebografia con angioplastica venosa con un trattamento di controllo in cui viene effettuata solo la flebografia.

Nel frattempo, sono stati pubblicati in tutto il mondo articoli e studi che confermerebbero la Teoria Zamboni. Questi lavori sono stati pubblicati su moltissime riviste scientifiche qualificate e comprendono anche metanalisi significative. La loro lettura è consigliata e se ne riporta una selezione. Semmai, il vero limite di alcuni di questi lavori è l'altissimo livello tecnologico impiegato, non facilmente comprensibile a tutti, anche a livello ministeriale.

Concludendo la cronistoria che riguarda il diffondersi della CCSVI, va segnalata la messa a punto di Zamboni sulle "fondamenta" per giungere alla diagnosi della anomalia, partendo proprio dallo studio eco-doppler (ECD) (5). Senza entrare nello specifico, piuttosto complesso, l'esame di per se è indaginoso sia per l'operatore che per il paziente e mediamente dura tra 40 a 50 minuti. L'apparecchio stesso richiede delle tarature particolari con l'obiettivo di valutare alcune situazioni morfologiche dei vasi oltre alle condizioni flussimetriche. Lo scopo - per dirla in termini semplici -, è di valutare parametri quali i diametri delle vene a diversi livelli del collo, per comprensione topografica denominati J0, J1, J2 e J3 andando in senso caudo-craniale, e anche valutare l'attività di lembi valvolari all'imbocco delle giugulari interne con i vasi sotto-



stanti, ad esempio la giunzione brachiocefalica. All'interno delle giugulari stesse si possono inoltre individuare dei veri e propri "setti" che ostacolano il deflusso (Fig. 1). E non finisce qui, poiché le anomalie per il deflusso comportano naturalmente un sovraccarico di altri vasi che normalmente sono adibiti ad altri scopi. Pertanto, e non di rado, si riscontrano flussi ematici anomali a carico delle vene della tiroide. Un significativo ruolo di compenso viene sostenuto dal circolo venoso vertebrale che si trova a dover sopperire all'insufficienza giugulare. Con effetto a catena, il sovraccarico del circolo venoso posteriore comporta anche un sovraccarico del sistema azygos che frequentemente non è in grado di accogliere questo surplus e tende a restituire ciò che non può drenare. L'azygos stessa spesso presenta delle anomalie morfologiche, che sono individuabili in maniera valida solo con la flebografia. Lo studio ECD però ci permette di quantificare il reflusso del plesso venoso vertebrale ed indirettamente avere informazioni del circolo dell'azygos. Ora, tutte queste informazioni, descritte in termini volutamente semplici, sono raccolte due volte e cioè a paziente sdraiato e poi in posizione eretta, quindi in una doppia indagine. In entrambe le fasi dell'indagine il paziente partecipa attivamente, seguendo comandi specifici che generalmente sono degli esercizi respiratori di inspirazione ed espirazione lenta, ma che possono richiedere anche una fase di breve apnea, deglutizione, piccoli sospiri e persino sbadigli. In



Fig. 1 - Immagine eco-doppler con presenza di una stenosi giugulare per lembo anomalo

breve, gli atti respiratori hanno un ruolo fondamentale che non tutti i pazienti riescono a sostenere con la stessa capacità, proprio per alcuni impedimenti provocati dalla progressione della patologia.

L'esperienza personale

Sono passati tre anni da quando ho iniziato a studiare con ECD questa "anomalia venosa" e, dopo aver inizialmente eseguito 60 esami su pazienti non SM e quindi più di 1800 esami su malati di SM, con una ripartizione pressochè identica tra esami diagnostici e controlli post-procedura.

Ora, volendo immaginare una situazione simile a quello che accade al sistema venoso profondo degli arti inferiori in una condizione di insufficienza venosa cronica ma trasportato ai vasi del collo, ci si potrebbe avvicinare a capire meglio la CCSVI. Allora, pensando ai vasi del collo, come medici abitualmente ci poniamo il problema del sangue che deve **entrare** nella testa, ma poca attenzione è solitamente dedicata a quello che **esce** dalla scatola cranica. Eppure viene logico pensare che questo meccanismo deve o dovrebbe essere in perfetta parità, tanto entra e tanto esce. Qui sta, in termini piuttosto semplificati, il nocciolo della questione: in una consistente percentuale di malati affetti da patologie neurologiche degenerative progressive, il bilancio è nettamente a sfavore della corrente ematica in uscita (Fig. 2).



Fig. 2 - Immagine flebografica che evidenzia una stenosi della giugulare interna. Notare il sovraccarico di un circolo collaterale



Tralasciando, per ovvia competenza, gli aspetti nettamente neurologici e concentrandoci su quelli vascolari, ci si potrebbe anche solo minimamente immaginare l'aspetto intra o pericranico in una situazione di scarso ritorno venoso. Si è visto, sia all'ECD prima, che con flebografie ed angio-RM poi, che il problema venoso è o può essere secondario ad una agenesia delle giugulari interne (ipoplasiche o persino mancanti), ma molto sovente dovuto a una disfunzione di lembi che regolano il meccanismo valvolare allo sbocco delle giugulari interne oppure a delle stenosi vere e proprie. Questa condizione paradossalmente comporta spesso anomali reflussi del sangue in senso craniale, quindi contro corrente, e scarso ritorno verso il sistema cuore-polmoni e sovraccarico in vasi che svolgono circoli di compenso. Le anomalie possono cambiare anche con il variare della posizione del paziente.

Il vantaggio dell'indagine ECD è di permettere una valutazione "dinamica" della situazione con paziente sia sdraiato che seduto con manovre respiratorie che interagiscono direttamente con l'esame. Queste situazioni non sono così facilmente ottenibili con la flebografia o angio-RM.

Di 1800 esami ECD eseguiti su malati di SM, circa la metà erano di controllo dopo che questi avevano eseguito, in completa autonomia, da una a tre PTA nei vasi del collo. I risultati di questi interventi di angioplastica sono disomogenei ed andrebbero analizzati avendo anche alcune nozioni neurologiche della SM e della classificazione EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) (6). Tuttavia, e per semplicità, ho potuto verificare aspetti emodinamici veramente positivi nei malati che rientrano nella classificazione neurologica di "Recidivanti-Remittenti" con *follow-up* positivo e netti miglioramenti dei disturbi neurologici fino a 36 mesi dopo la PTA. Questi pazienti sono ancora nella scala EDSS con punteggio fino a 4,5-5,0 (EDSS =5: paziente non del tutto autonomo, con modeste limitazioni nell'attività completa quotidiana e deambulazione possibile, senza soste e senza aiuto, per circa 200 metri). I pazienti con una classificazione EDSS superiore e questo valore, secondo le mie personali valutazioni, e quindi già in una situazione di malattia più severa e sovente definita come "progressiva", hanno avuto sì dei benefici dall'angioplastica però di breve durata, in genere non oltre i tre mesi salvo qualche eccezione.

Tuttavia, a mio parere, anche la complessità dell'esame ECD e la non facile interpretazione del referto stesso per gli operatori potrebbe avere in qualche modo influito negativamente. L'operatore deve essere messo in condizioni di capire dove sono le anomalie, e quindi andare a cercarle, ed in quali condizioni sono state fisicamente riscontrate (spesso con paziente seduto), magari difficilmente valutabili durante la flebografia (a paziente sdraiato).

I risultati degli ECD sono troppo spesso contrastanti tra loro. Purtroppo questo è un limite importante ad una osservazione frequente. Va ricordato come questo esame non sia puramente macchina-dipendente bensì in gran misura dipenda dall'operatore che si dovrebbe poi anche confrontare con lo specialista che eventualmente interverrà. Questo esame è "dinamico" e racchiude tante varianti che vanno dalla collaborazione del malato, la sua posizione, la postura abituale durante la deambulazione e a riposo. La postura, infatti, e conseguenti movimenti compensatori di strutture muscolo tendinee, può giustificare per alcuni la riuscita di interventi mentre per altri no. Andare a dilatare una vena che è talvolta attanagliata da fibre tendinee o muscoli, ad esempio l'omoioideo, può risultare di scarsa soddisfazione. Tuttavia la classificazione EDSS ci può venire ancora una volta in aiuto: EDSS =6: il paziente necessita di assistenza saltuaria o costante da un lato (bastone, grucce) per percorrere 100 metri senza fermarsi. Appare qui chiaro che camminare con difficoltà, con ausili e magari problemi di equilibrio comporta necessariamente uno sforzo anomalo su una parte della muscolatura del collo ("collo di tartaruga"). Gli specialisti vascolari, gli ortopedici ed i fisioterapisti che si sono da sempre occupati della "sindrome dello stretto toracico" sanno perfettamente di cosa si tratta. Anche se questa condizione non è così frequente, si deve mettere in conto l'eventualità. L'ECD pertanto assume una importanza ancora maggiore, specie se eseguita in maniera "dinamica". Persino un esame apparentemente "normale" può risultare totalmente diverso quando il paziente è esaminato nella sua posizione "abituale da seduto", che probabilmente mantiene per diverse ore al giorno. L'esame di diagnosi per CCSVI diventa quindi, in alcuni casi, ancora più complicato poiché si potrebbero aggiungere delle manovre ulteriori a quelle, prevalentemente legate a fasi diverse del respiro, previste dal protocollo di Zamboni.



Ultima osservazione, ma di grande importanza, la CCSVI sta incontrando condizioni di positività in diverse altre patologie neurologiche progressive, e conseguenti risultati anche per alcuni di questi malati che sono stati trattati. Lavori in tal senso indirizzati stanno prendendo vita anche in queste realtà (7).

Concludendo, la CCSVI, ovvero questa *anomalia vascolare*, esiste davvero?

Personalmente sono convinto di sì, anche se è probabile che si tratti di patologia ancora più complessa e con maggiori varianti rispetto ai quadri con i quali siamo partiti tre anni fa.

Si raccomanda lo studio di metanalisi di Laupacis (8). La strada è ancora lunga, ma molte cose sono state fatte e la diagnostica avrà sempre un suo ruolo significativo. Finché esisteranno le patologie vascolari dovranno esserci le condizioni ideali per curarle, senza preclusioni verso le terapie farmacologiche affiancando eventualmente procedure interventistiche più o meno invasive. C'è ancora tanto da scoprire e fare, soprattutto sotto l'aspetto terapeutico che attualmente sta evidenziando in alcuni casi dei limiti, soprattutto nelle forme classificate come "progressive". Essere curiosi è fondamentale, scartare a priori limitante.

Bibliografia essenziale

1. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, Evans C, Kingwell E et Al. Association between use of Interferon Beta and progression of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2012;308:247-56.
2. Bermel RA, You X, Foulds P et Al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Ann Neurol* 2013;73:95-103.
3. Zamboni P. The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med* 2006;99:589-93.
4. Putnam TJ. The Pathogenesis of Multiple Sclerosis: A Possible Vascular Factor. *N Engl J Med* 1933; 209:786-90.
5. Bavera PM, Agus GB, Alpini D, Ceconi P, Guazzoni A, Tori A, Costantini E, Lupattelli T. Results from 823 consecutive Duplex exams for CCSVI in a Vascular Centre. *Acta Phlebologica* 2012;13:141-8.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
7. Alpini D, Bavera PM, Di Bernardino F, Barozzi S, Cesarani A. Bilateral sudden sensorineural hearing loss and chronic venous cerebrospinal insufficiency: a case report. *Phlebology* 2013; 28:231-3.
8. Laupacis A, Lillie E, Dueck A, Straus S, Perrier L, Burton JM et Al. Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183:1203-12.

Summary

CCSVI (Chronic Cerebrovascular Venous Insufficiency) is still an open issue for discussion and is one topic that is still object of controversy. Easy to say, the discussion is open principally to have this pathology recognised as a reality, to give it a scientific identity. Quite obviously it is easier to demonstrate what is universally accepted rather than what is subject to demonstration. The latter is to accept, or not, anatomical and/or physical adverse conditions for venous outflow from the cephalic and spinal chord area and therefore approve eventual operations to correct the anomalies, according to their number and distribution. Still, things are moving and this because of results, which mean numbers. Numbers are made of variables, the less the better and this is perhaps the weak side for CCSVI diagnosis and consequent results.

The diagnosis, as most experts know, is principally based on Ultrasound Duplex exams, where the dedicated machine is prepared on the purpose. The Physician diagnostician as well, is prepared for the specific exam that is carried out following Zamboni's parameters, both in lying and sitting positions.

The weak ring of this imaginary chain are the patients; they are not all the same, like their disease - Multiple Sclerosis (MS)- that is under the highlights of this specific type of diagnostic exam. As a consequence also the results quite frequently are different.

This is a sort of cascade that necessarily cannot easily transform both the diagnostic exam, and the results into certainty. These affirmations are possible only because there is a personal heavy background made of numbers and a sufficient amount of time to grow these numbers. Moreover, a certain number of papers oppose CCSVI even if, and this too should be highlighted, most of these works have an elevated interest conflict rate. In time and with the conclusion of Zamboni's "Brave Dreams" study, more exact information will be given on this pathology.



Sviluppo dei GAGs nel trattamento delle patologie vascolari

Sergio Coccheri*, Ferdinando Mannello**

* Professore ordinario di Medicina Vascolare - Università di Bologna

** Dip.to di Scienze Biomolecolari, Sezione di Biochimica Clinica e di Biologia Cellulare, Università "Carlo Bo" di Urbino

I glicosamminoglicani (GAGs) sono una famiglia polisaccaridi solfati di estrazione animale che comprende il Dermatansolfato (DS) e gli Eparansolfati (HS), noti per l'attività antitrombotica sulla parete endoteliale ed impiegati nelle patologie croniche venose, come ad esempio la Malattia Venosa Cronica (MVC) e la Sindrome Post-Trombotica (SPT), ed arteriose, come l'arteriopatia ostruttiva periferica (AOP). I GAGs di parete si distinguono dalle eparine, con le quali condividono la struttura chimica di base (polisaccaridi) e l'estrazione da mucosa animale, per il peso molecolare ed il grado di solfatazione, che ne caratterizzano le proprietà anticoagulanti, antitrombotiche e fibrinolitiche sulla parete endoteliale, definendo impieghi clinici distinti dagli altri anticoagulanti. Recenti studi hanno evidenziato le proprietà antinfiammatorie dei GAGs di parete sul lume endoteliale, confermando il razionale d'impiego attuale e fornendo nuovi spunti che riguardano la progressione delle patologie vascolari croniche, collegata al ruolo di enzimi proteasici (MMPs) che degradano la matrice extracellulare e risultano coinvolti tanto nei distretti venosi (es. processi varicosi) che in quelli arteriosi.

Fra i GAGs di parete il *Dermatansolfato* (DS) e la *Fast Moving Heparin* (FMH) mostrano attività antinfiammatorie caratteristiche che li rendono adatti a contrastare in modo specifico l'iperattività della proteasi del collagene (MMP-9), enzima che più delle altre MMPs risulta coinvolto nei rimodellamenti morfologici della parete vascolare associabili alla progressione delle patologie vascolari.

Funzioni biologiche dei glicosamminoglicani (GAGs)

I glicosamminoglicani (GAGs) sono una famiglia di polisaccaridi distinti in solfati (es. eparansolfato e dermatansolfato), con carica elettrica negativa, e non-solfati (es. acido ialuronico), che si trovano in diversi tessuti dei mammiferi (sistema vascolare, polmoni, intestino, etc.), dove svolgono funzioni in diversi processi biologici, regolando l'attività di un ampio

spettro di proteine, dalle citochine, ai fattori di crescita, sino agli enzimi della matrice extracellulare (es. MMPs), coinvolti nel rimodellamento dei tessuti, tanto in condizioni fisiologiche che nei processi fisiopatologici (es. infiammazione vascolare). Il grado di solfatazione e la posizione dei gruppi solfato sulla sequenza di disaccaridi dei GAGs varia da tessuto a tessuto e definisce qualitativamente questi composti.

Eparansolfato (HS) e Dermatansolfato (DS) rivestono un ruolo importante nel sistema vascolare, contribuendo a formare il glicocalice di GAGs che riveste la parete endoteliale, caratterizzato da proprietà protettive e funzionali.

Il **glicocalice di GAGs** è una struttura che media la risposta vascolare agli stimoli emodinamici e biochimici, si adatta alle esigenze fisiologiche (es. permeabilità) e svolge un ruolo di rilievo nei meccanismi infiammatori e degenerativi vascolari che innescano i processi fisiopatologici (Fig. 1).

Studi recenti evidenziano come l'**emodinamica** sia in grado di condizionare l'attivazione vascolare attraverso gli

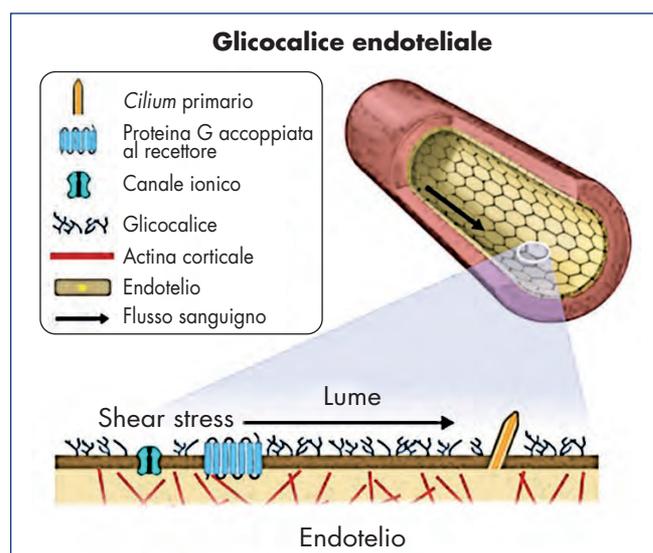


Fig. 1



stimoli pressori (*shear stress*) trasferiti dal glicocalice di GAGs all'endotelio, che adatta la propria risposta, passando da un *pattern* emodinamico laminare endotelio-protettivo ad un *pattern* emodinamico turbolento pro-infiammatorio. In particolare si è compreso come i segnali pro-infiammatori possano verificarsi anche in condizioni fisiologiche, ma tendano ad

esaurirsi in pochi minuti, mentre in condizioni patologiche permangono per ore o giorni, finendo per cronicizzare l'infiammazione e dando luogo nel corso di settimane o mesi al rimodellamento vascolare (Fig. 2).

Nei distretti arteriosi la presenza di un flusso regolare stimola la produzione di antiossidanti da parte dell'endotelio ed ha un effetto protettivo anti-aterogenico, mentre un flusso irregolare favorisce uno stato pro-ossidativo e pro-aterogenico. Nei pazienti diabetici l'iperglicemia riduce la tenuta del glicocalice di GAGs, favorendo il contatto dei leucociti con la parete endoteliale e un *pattern* ossidativo da ROS e pro-infiammatorio (Fig. 3).

La rimozione dei GAGs di parete espone infatti siti specifici di adesione endoteliale ai leucociti ed alle piastrine, favorendo *pattern* pro-infiammatori e pro-trombotici (Fig. 4).

E' interessante notare come altri fattori comportamentali comuni, come la dieta ipersodica, ben nota per essere un fattore associabile all'ipertensione, favorisca la degradazione del glicocalice di GAGs e la perdita di funzionalità endoteliale, per via della perfusione di sodio nell'endotelio.

Funzioni farmacologiche dei glicosaminoglicani (GAGs)

Il **Dermatansolfato** (DS) si trova principalmente nelle pareti vascolari, nelle valvole cardiache, nella pelle, e nel derma, dove gioca un ruolo importante nel modellare la componente fibrillare del collagene. Sul lume endoteliale il DS si lega a diversi residui proteici, che modulano i segnali emodinamici e biochimici alla parete endoteliale ed ai tessuti, oltre all'adesione di leucociti, piastrine, ed all'accrescimento dei trombi sull'endotelio. Modelli sperimentali di trombosi venosa e arteriosa su ratti confermano l'inibizione

della formazione e accrescimento di nuovi trombi, mentre in clinica il DS è stato studiato in fase post-operatoria con risultati positivi nella prevenzione della trombosi venosa. Di recente gli studi sul DS hanno evidenziato spiccate proprietà inibitorie sulle metalloproteasi (MMPs) in modelli di Malattia Venosa Cronica e di stimolo alla guarigione nelle ulcere venose croniche, caratteristiche che conferiscono un elevato valore endotelio-protettivo.

La **famiglia degli eparansolfati** comprende principalmente due grandi

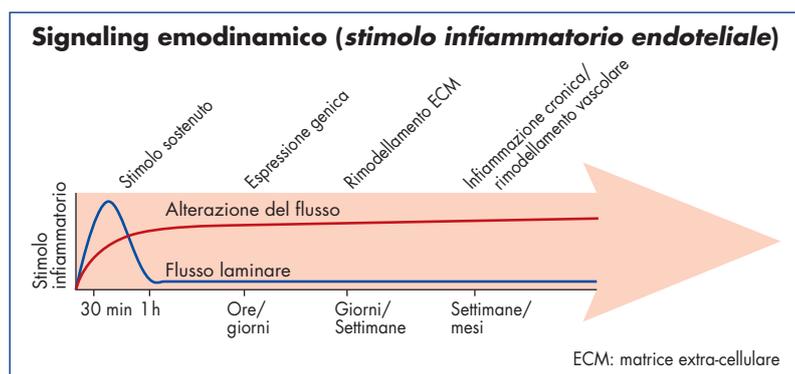


Fig. 2

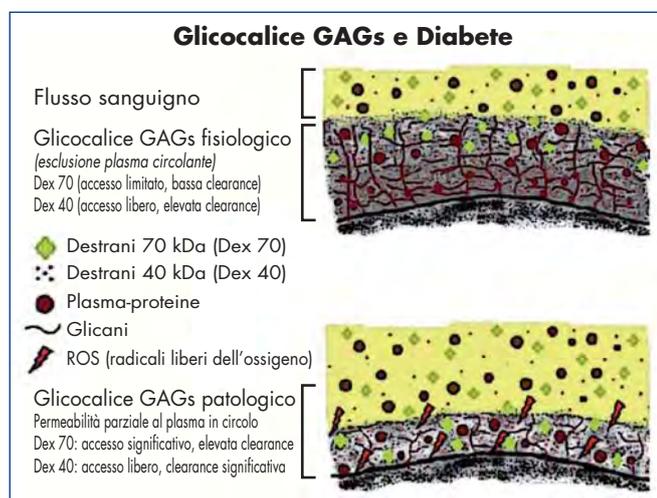


Fig. 3

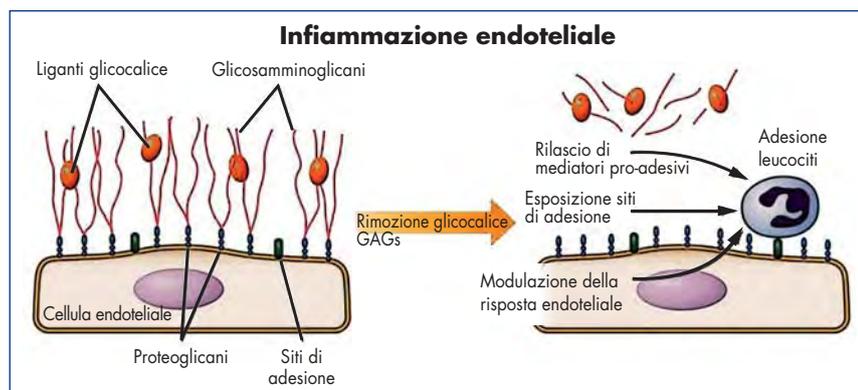


Fig. 4



gruppi di eparine: eparina non frazionata e EBPM, caratterizzate da spiccata attività anticoagulante. Altri eparansolfati (HS) si legano alle proteine endoteliali, collaborando alla formazione del glicocalice. Esiste inoltre un terzo gruppo, quello delle *Fast Moving Heparin* (FMH), intermedio per peso (7kDa), ma peculiare per le attività biologiche svolte, che risulta più simile ad una EBPM, se comparato all'eparina calcica, ma meno pro-emorragico e con un'emivita maggiore delle eparine, oltre ad essere biodisponibile per via orale.

Il **Sulodexide** è il composto di GAGs che contiene Dermatansolfato (20%) e *Fast Moving Heparin* (80%), con un profilo farmacologico endotelio-protettivo importante per entrambe le vie di somministrazione (os; i.v.), ed un profilo anticoagulante ridotto per la via iniettiva, rispetto all'eparina ed alle EBPM, mentre la sicurezza d'impiego ed il rischio emorragico risultano superiori.

In effetti i test condotti in vitro con la formulazione in fiale di Sulodexide mostrano un profilo anticoagulante analogo all'eparina ed alle EBPM, ma questo risultato in vivo, per via parenterale, si riduce in ragione della affinità superiore del Sulodexide per l'endotelio rispetto alle altre eparine, conferendo a questo composto di GAGs (20% DS + 80% FMH) uno spiccato profilo antitrombotico, antinfiammatorio ed antiproliferativo di parete, piuttosto che anticoagulante, con una sicurezza d'impiego maggiore di altri anticoagulanti.

In sintesi:

- La via iniettiva del Sulodexide ha un elevato profilo antitrombotico, antinfiammatorio ed antiproliferativo di parete. Il profilo anticoagulante è ridotto rispetto alle altre eparine, mentre la sicurezza d'impiego (rischio emorragico) risulta superiore.

La via orale del Sulodexide ha un elevato profilo antitrombotico, antinfiammatorio ed antiproliferativo di parete, mentre il profilo anticoagulante si concentra sulla fibrinolisi, limitandosi a mantenere la bilancia coagulativa in un *pattern* anticoagulativo.

Nei modelli di trombo-genesi venosa ed arteriosa il profilo farmacologico antitrombotico, antinfiammatorio e antiproliferativo del Sulodexide si conferma, con una ridotta formazione/amplificazione di nuovi trombi, insieme ad un'attività antiaterosclerotica, che si rivela particolarmente evidente nel diabete, condizione nella quale Sulodexide sembra avere la capacità di reintegrare il glicocalice di GAGs endoteliale, come dimostrato in un recente modello diabetico sperimentale.

Nella fase di trombolisi il profilo farmacologico fibrinolitico-trombolitico del Sulodexide accelera la degradazione del

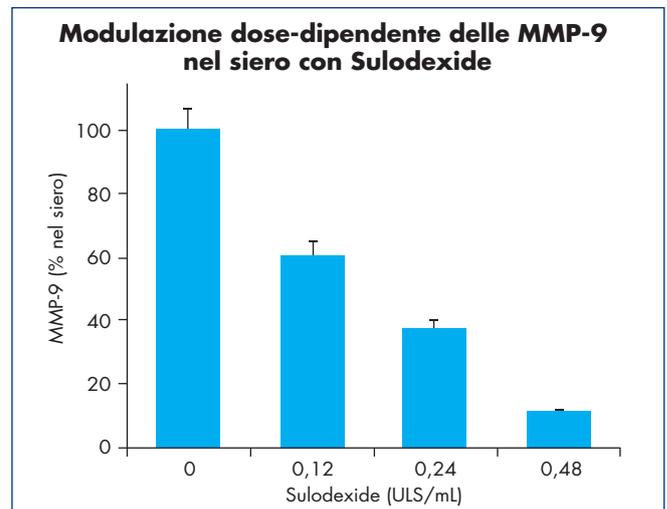


Fig. 5

trombo, con una localizzazione della propria attività farmacologica sulla superficie del trombo.

Nei modelli di infiammazione endoteliale il profilo farmacologico del Sulodexide riduce l'adesione di leucociti e piastrine alla parete vascolare, contribuendo a mantenere integra la barriera del glicocalice di GAGs, che rende indisponibili i siti di adesione della parete, favorendo in questo modo un *pattern* antinfiammatorio e antitrombotico endoteliale, che inibisce anche l'attivazione di leucociti e piastrine in circolo. Al contrario, in condizioni di infiammazione endoteliale, i siti di legame della parete (V-cam, I-cam) risultano più accessibili (degradazione glicocalice) ed il *pattern* di citochine endoteliali rilasciate in circolo risulta pro-infiammatorio e pro-trombotico, con conseguente attivazione dei siti di legame sulla superficie cellulare dei leucociti e delle piastrine. L'attività antinfiammatoria più consistente del sulodexide riguarda le metallo-proteinasi (MMPs) ed in particolare la proteasi del collagene MMP-9 che degrada il collagene di tipo IV della matrice extracellulare, avviando il processo di rimodellamento vascolare caratteristico della varicosità nei distretti venosi e della aterosclerosi in quelli arteriosi (Fig. 5).

I GAGs nella Malattia Venosa Cronica (MVC)

La definizione della Malattia venosa Cronica (MVC) ricomprende le modifiche funzionali a carico del sistema venoso, in particolare degli arti inferiori. Questa condizione va dalla semplice sintomatologia (prurito, gambe gonfie, pesanti, doloranti), alle telangettasie, alle varici, associate o meno ad edema e alterazioni della cute (es. iperpigmentazione, eczema e lipodermatosclerosi), fino alle ulcerazioni cutanee (classificazione CEAP). Il segno più diffuso sono le varici,



accompagnate o meno da sintomi, di norma più intensi in ortostatismo e alleviati durante la deambulazione e a riposo, con gli arti inferiori sollevati. Tale sintomatologia riguarda le forme meno severe, che coinvolgono circa due terzi dei pazienti con MVC. Diversamente, nelle forme secondarie più severe della Sindrome Post-Trombotica, che raccoglie circa un terzo dei pazienti che si rivolgono alla classe medica per patologia venosa, i sintomi risultano cronicamente più intensi, arrivando ad incidere sulla qualità di vita del paziente (Score VCSS).

Le telangectasie arrivano ad interessare fino al 59% della popolazione, mentre l'edema riguarda fino al 14,8% e le ulcere solo lo 0,7%. Il genere femminile e gli over-60 sono i soggetti più colpiti da sintomi di MVC.

L'eziologia della MVC riconosce diversi fattori di rischio storicamente consolidati, come: familiarità, stile di vita, ortostatismo lavorativo, obesità, gravidanze multiple, pregresse TVP/TVS, soprattutto se ricorrenti.

Il principale meccanismo fisiopatologico, considerato fino ad oggi come responsabile dello sviluppo dei sintomi e della progressione dei segni di MVC, è l'ipertensione venosa, da stasi o reflusso, che provoca: congestione del microcircolo, fallimento capillare, attivazione endoteliale, spesso accompagnato ad iperpermeabilità.

L'infiammazione endoteliale è stata individuata negli studi più recenti come secondo importante meccanismo fisiopatologico della MVC, sinergico a quello emodinamico, che comprende l'attivazione endoteliale, la cascata di citochine infiammatorie e l'iperattività delle MMPs, descritti in letteratura come passaggi patogenetici in grado di alimentare i sintomi, la progressione varicosa e l'ipertensione venosa, attraverso il rilassamento venoso indotto dalla disfunzione endoteliale, ed alla degradazione delle strutture valvolari, operata dai processi infiammatori, completando un circolo vizioso emodinamico-infiammatorio, che trova la propria sintesi nella nuova definizione della patologia venosa, Malattia Ve-



Fig. 6

nosa Cronica, introdotta nel 2004 al posto della storica IVC, in occasione della revisione decennale del sistema classificativo CEAP (Fig. 6).

Sulla base dei meccanismi riconosciuti che regolano la patogenesi nei distretti venosi, l'impiego in clinica dei GAGs nella MVC è stato di recente rivalutato, con un rationale che si concentra sulle attività antinfiammatorie, antiproliferative e antitrombotiche dirette alla parete endoteliale, attraverso:

- Il ripristino della barriera anionica del glicocalice di GAGs sul lume endoteliale, che conferisce alla parete venosa un *pattern* antinfiammatorio ed antitrombotico in grado di limitare l'adesione di leucociti e piastrine, l'attivazione delle metalloproteinasi (MMPs) e di conseguenza l'esordio dei sintomi associati all'infiammazione ed al rimodellamento varicoso operato dalle MMPs, migliorando allo stesso tempo la permeabilità capillare ai tessuti e la funzionalità complessiva endoteliale che collabora con il tono venoso a mantenere un *pattern* emodinamico fisiologico.

Fra i GAGs, ad oggi, il sulodexide è quello che ha raccolto in letteratura evidenze sul ripristino del glicocalice di GAGs, l'attività antinfiammatoria su numerose citochine e sulla proteasi del collagene MMP-9 della matrice extracellulare

Publicazioni	Farmaci	Raccomandazione (MVC)
Collegio Italiano di Flebologia (CIF)	Diosmina, esperidina, escina, oxerutina, sulodexide	B1B (gonfiore, dolore da MVC)
American Venous Forum (AVF) Society for Vascular Surgery (SVS)	Diosmin, hesperidin, rutosides, sulodexide, aescin (suggested in addition to compression)	2B (varici sintomatiche)
Clinical Evidence	Farmaci	Evidenza Clinica (Ulcere Venose Croniche)
Clinical Evidence BMJ	Pentossifillina, Sulodexide	High (Ulcere Venose Croniche)

Tab. 1



(ECM), l'enzima che in condizioni fisiologiche permette l'adattamento anatomico dei distretti venosi in gravidanza, ed è considerato uno dei fattori di rimodellamento varicoso potenzialmente più importanti.

I dati raccolti in clinica, unitamente al rafforzamento del razionale d'impiego per le attività endoteliali, rendono sulodexide l'unico GAGs compreso fra i farmaci venoattivi raccomandati da Società flebologiche italiane ed internazionali (CIF 2013; AVF/SVS 2011), oltre ad avere acquisito il grado più elevato di Clinical Evidence nel trattamento delle forme più severe della MVC, le ulcere venose croniche (Tab. 1).

I GAGs nella Sindrome Post-trombotica (SPT)

Il primo obiettivo nella trombosi venosa profonda (TVP) è quello di ridurre le r-TVP, soprattutto nei primi 6-12 mesi per gli eventi secondari e per almeno 24 mesi in quelli idiopatici. I risultati clinici ottenuti con le EBPM e la TAO negli ultimi vent'anni sono importanti (r-TVP 3-6% a 24 mesi), pur rimanendo un tasso di rischio r-TVP fino al 8% annuo dopo la sospensione della terapia anticoagulante, la cui interruzione viene definita dal rapporto rischio/beneficio, dove il "rischio" riguarda la probabilità di eventi emorragici maggiori, che raggiungono il 2-3% annuo. Un ulteriore miglioramento dei protocolli anticoagulanti deriva dalla introduzione dei NAO, che hanno una *compliance* decisamente migliore per il paziente, ma mantengono il grado di rischio emorragico ed hanno costi elevati che ne limitano l'orizzonte temporale d'impiego.

D'altra parte la scelta più diffusa per proseguire la gestione del paziente TVP dopo la terapia anticoagulante orale è rappresentata da ASA, che consente una copertura antiaggregante al posto di quella anticoagulante, ed ha un razionale verificato dallo studio Warfasa sotto il profilo del rischio r-TVP, mentre non vi sono evidenze sulla prevenzione della Sindrome Post-Trombotica, che potrebbe meglio rispondere a profili farmacologici antitrombotici da abbinare alla terapia standard compressiva di base.

La Sindrome Post-Trombotica è la principale sequela invalidante della TVP che colpisce ancora oggi il 20-30% dei pazienti con TVP entro i primi 5 anni dall'evento acuto, risultando in forme particolarmente severe, come le ulcere venose croniche, nel 2-3% dei casi di TVP, nonostante una massiccia introduzione della terapia compressiva che ha dimezzato l'incidenza, altrimenti superiore al 50%. Rispetto al rischio ancora oggi molto elevato di sviluppare una SPT invalidante, l'attività antiaggregante ha un razionale limitato.

Nella gestione di medio-lungo periodo dei pazienti post-trombotici il profilo farmacologico antinfiammatorio e antitrombotico dei GAGs potrebbe rappresentare una soluzione percorribile, una volta interrotta la copertura anticoagulante, per mantenere basso il rischio di r-TVP e contenere lo sviluppo e la progressione della SPT, con una sicurezza d'impiego elevata.

Fra i GAGs, il Sulodexide ha mostrato in un primo studio pilota su 400 pazienti con TVP accertata, il San Val Registry, di ridurre l'incidenza della r-TVP a 24 mesi (7,4% SDX vs 17,9% Controllo), dopo l'interruzione della TAO, a 3-6 mesi dall'evento acuto. Attualmente è in corso il *trial* SURVET che fornirà nuove risposte sulla prevenzione della r-TVP, ma anche sulla incidenza della SPT.

In attesa dei risultati del SURVET, è in pubblicazione un nuovo studio pilota sulla prevenzione della SPT a 5 anni, condotto su oltre 300 pazienti, divisi in tre gruppi (sulodexide, ASA, controllo), che conferma per la prima volta in clinica l'importanza del profilo antitrombotico e antinfiammatorio di parete nel trattamento *add on* alla terapia compressiva standard (prevalenza SPT a 5 anni: gruppo SDX 12,17%; gruppo di controllo 19,50%, gruppo aspirina: 23,50%).

I GAGs nella Arteriopatia Ostruttiva Periferica (AOP)

Il sintomo principale della Arteriopatia Ostruttiva Periferica (AOP) è la *claudicatio intermittens*, ma in molti casi la patologia aterosclerotica risulta asintomatica, anche in presenza di stenosi e placche aterosclerotiche. La diagnosi precoce è essenziale per prevenire la progressione della malattia a ischemia critica e ridurre il rischio di eventi C.V. associati alla AOP (es. infarto, ictus, etc.).

I GAGs sono sempre stati un'opzione nelle arteriopatie periferiche per il loro profilo antitrombotico, fibrinolitico e più in generale sulla funzione endoteliale, con particolare riguardo alle cellule muscolari lisce. Di recente, le evidenze emergenti in letteratura hanno ridefinito l'arteriopatia periferica come processo patologico su base infiammatoria e si stanno raccogliendo dati sempre più consistenti, anche in clinica, sul ruolo associato all'infiammazione delle MMPs nello sviluppo di nuove placche aterosclerotiche e nella loro progressione ad uno stato vulnerabile, con conseguente rischio di eventi aterotrombotici (Tab. 2).

Queste nuove basi fisiopatologiche rafforzano il razionale dei GAGs nelle AOP, alla luce dei nuovi studi che evidenziano il ruolo antinfiammatorio di questi composti naturali



**CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON CLAUDICATIO INTERMITTENS
(GRUPPI: CONTROLLO, CLAUDICATIO INTERMITTENS, ISCHEMIA CRITICA)**

	CONTROLLI	CLAUDICATIO INTERMITTENS	ISCHEMIA CRITICA	P-VALUE
Età (anni)	65 ± 13	65 ± 9	68 ± 12	0.427
Maschi (%)	43	64	58	0.149
IHD (%)	-	39	35	0.713
Diabete (%)	-	42	35	0.536
Ipertensione (%)	-	64	63	0.920
Fumo (%)	14	36	39	0.024
SBP (mmHg)	131 ± 12	145 ± 18	149 ± 30	0.001
DBP (mmHg)	76 ± 10	81 ± 7	74 ± 14	0.024
Creatinina (µmol L ⁻¹)	78 (70-87)	92 (77-104)	89 (70-112)	0.119
Colesterolo (mmol L ⁻¹)	5.4 ± 1.0	5.0 ± 1.4	4.4 ± 1.1	0.001
HDL (mmol L ⁻¹)	1.6 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.3	<0.0001
Trigliceridi (mmol L ⁻¹)	1.3 (0.8-1.8)	1.7 (1.2-2.4)	1.5 (1.1-2.3)	0.218
WCC (x10 ⁹ L ⁻¹)	6.4 (6.0-7.8)	8.0 (6.8-9.8)	8.0 (6.8-9.4)	0.017
ABPI	-	0.54 ± 0.16	-	-
ASA (%)	-	56	72	0.126
Statina (%)	-	64	65	0.910
MMP-9 (ng mL ⁻¹)	71 (55-80)	103 (64-148)	120 (85-300)	<0.0001
TIMP-1 (ng mL ⁻¹)	270 (220-300)	390 (350-488)	520 (420-700)	<0.0001
TIMP-2 (ng mL ⁻¹)	105 (91-140)	115 (101-140)	120 (92-150)	0.231

Tab. 2

di origine animale, con particolare riguardo alla normalizzazione dell'attività delle MMPs.

In clinica, Fra i GAGs, il sulodexide ha raccolto nel tempo numerosi dati in letteratura, sintetizzati da Gaddi in una meta-analisi di 18 studi selezionati corrispondenti a 1.159 pa-

zienti indagati, dalla quale emerge un miglioramento della distanza di marcia libera da dolore pari al 36%.

Il trial SUAVIS ha quindi indagato 286 pazienti al secondo stadio *Lerich Fontaine*, trattati con sulodexide per 20gg. per via iniettiva (1 f.la/die), quindi per via orale (2+2 cps/die) fino al compimento del sesto mese di terapia, ottenendo il raddoppio della distanza di marcia libera da dolore nel 23,8% vs 9,2% del gruppo di controllo ed un miglioramento medio del 65% vs 28% nel gruppo di controllo (Fig. 7).

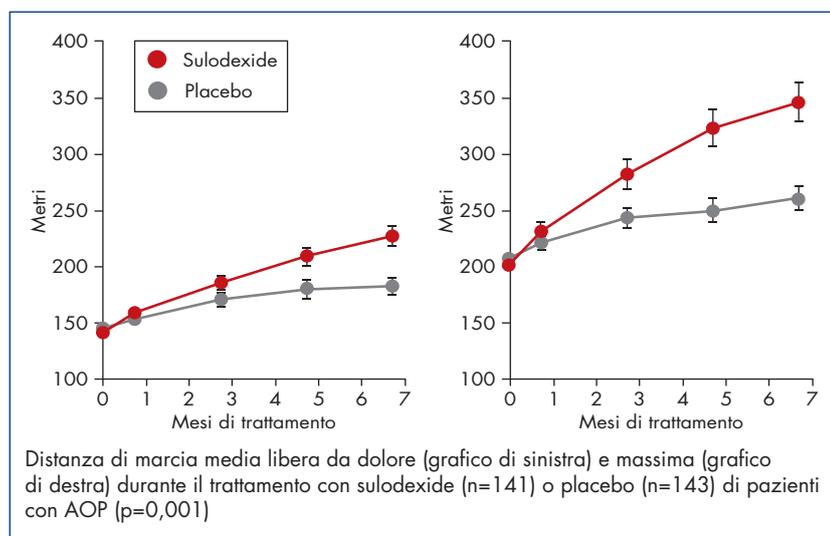


Fig. 7

Bibliografia

- Coccheri S et al. Drug Design. Development and Therapy 2014;49-65.
- Hahn C et al. Nat Rev Mol Cell Biol. 2009 January ; 10(1): 53-62.
- Oberleithner H et al. Pflugers Arch - Eur J Physiol (2011) 462:519-528.
- Agus GB et al. Volume 14 - Suppl. 1 al No. 2 - Agosto 2013.
- Mannello F, Raffetto J. Curr Vasc Pharmacol. 2013;11: 354-65.
- Tayebjee MH. Journal of Internal Medicine 2005; 257: 110-116.
- Luzzi R et al. Submission CATH (ID: 13-12-0391).



Gestione perioperatoria del paziente in terapia anticoagulante

Fulvio Pomero¹, Christian Bracco^{1,2}, Alessia Giraud³, Virna Olocco¹, Luigi Fenoglio¹

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo, Italy

² Dipartimento di Medicina d'Urgenza, Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo, Italy

³ Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università degli Studi di Torino, Italy

Gli antagonisti della vitamina K (VKA) come il warfarin e l'acenocumarolo sono farmaci largamente utilizzati nella terapia a lungo termine per la prevenzione di eventi tromboembolici arteriosi nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) o portatori di valvole meccaniche e nella prevenzione delle recidive trombotiche dei pazienti con tromboembolismo venoso (TEV). Circa il 10% dei pazienti che ricevono VKA richiede l'interruzione della terapia per la necessità di eseguire interventi chirurgici o procedure invasive (1). Questo problema interessa annualmente 250.000 pazienti nel solo nord America e coinvolge un ampio spettro di figure professionali (2). E' naturale ed intuitivo che la sospensione della terapia anticoagulante orale (TAO) nel periodo periprocedurale aumenta il rischio tromboembolico mentre la sua prosecuzione incrementa il rischio emorragico (3,4). In alcune situazioni cliniche, come ad esempio la fibrillazione atriale, sono oggi disponibili numerosi scores per la stratificazione del rischio trombotico (CHADS2, CHA2DS2VASc) e del ri-

schio emorragico (HASBLED, ATRIA), ma quando è previsto un intervento chirurgico tali sistemi a punteggio non possiedono una solida validazione scientifica, pertanto la gestione della terapia antitrombotica in questi pazienti rimane controversa (5). Il rischio trombotico con l'interruzione della TAO e quello emorragico determinato dalla somministrazione di anticoagulanti in stretta vicinanza di interventi chirurgici devono però essere pesati con la maggior accuratezza possibile al fine di valutare individuare il rischio individuale di ogni singolo paziente (2). E' noto che l'utilizzo di una terapia ponte (*bridging therapy*) con farmaci parenterali come eparina non frazionata (UFH) o eparina a basso peso molecolare (LMWH) può ridurre il tromboembolismo periprocedurale in pazienti in cui è necessario sospendere la TAO (6). Purtroppo ad oggi la maggior parte delle acquisizioni scientifiche sull'argomento deriva da studi osservazionali metodologicamente deboli mancando dati derivanti da *trials* clinici ben condotti (Fig. 1).

RISCHIO PERIPROCEDURALE TROMBOTICO ED EMORRAGICO					
STUDIO	PAZIENTI (N°)	FOLLOW-UP (MESI)	INDICAZIONE	TROMBOEMBOLISMO (%)	SANGUINAMENTO MAGGIORE (%)
Douketis (2004)	650	0.5	FA, VMC	0.6	1.0
Kovac (2004)	224	3	FA, VMC	1.3	6.9
Dunn (2007)	260	1	FA, TEV	2.3	3.5
Spyropoulos (2006)	901	1	FA, VMC, TEV	1.5	3.3
Turpie (2004)	220	3	VMC	0.5	3.5
Jaffer (2005)	493	1	FA, VMC, TEV	0.8	3.2

FA: fibrillazione atriale VMC: valvole meccaniche cardiache TEV: tromboembolismo venoso

Fig. 1



Circa il 10% dei pazienti che ricevono VKA richiede l'interruzione della terapia per la necessità di eseguire interventi chirurgici o procedure invasive.

Le linee guida ACCP suggeriscono di considerare ad alto rischio il paziente che supera il 10% di rischio tromboembolico annuale, a rischio moderato quello con rischio annuale compreso tra 5-10% ed a basso rischio quello in cui il rischio è inferiore al 5%.

Valutazione del rischio tromboembolico

In questo articolo verranno prese in considerazione le tre indicazioni cliniche principali per la terapia anticoagulante a lungo termine: protesi valvolari meccaniche, fibrillazione atriale e tromboembolismo venoso. La 9° edizione delle linee guida ACCP suggerisce di considerare ad alto rischio il paziente che supera il 10% di rischio tromboembolico annuale, a rischio moderato quello con rischio annuale compreso tra 5-10% ed a basso rischio quello in cui il rischio è inferiore al 5% (Tab. 1) (2). In sintesi, i pazienti ad elevato rischio sono i portatori di qualsiasi protesi meccanica mitralica o di protesi meccanica aortica tipo caged-ball o tilting disc, i pazienti con FA e score CHADS2 5-6, o FA con malattia valvolare reumatica, pazienti con recente stroke o TIA (6 mesi in portatori di protesi valvolari e 3 mesi in casi di FA), pazienti con recente tromboembolismo venoso (< 3 mesi) o con TEV e anomalie trombofiliche gravi (es.

deficit di proteina C o S, deficit di ATIII, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, anomalie multiple). A basso rischio (< 5%) sono da considerare i pazienti con protesi meccaniche aortiche bileaflet in assenza di FA o altro fattore di rischio contenuto nel CHADS2, pazienti con FA non valvolare e CHADS2 ≤ 2 ed il paziente con TEV non recente (>12 mesi) senza altri fattori di rischio aggiuntivi. I rimanenti pazienti sono da considerare a rischio moderato (5-10%) (6).

Una limitazione a questa classificazione del rischio trombotico è determinata dal fatto che numerosi fattori di rischio non vengono presi in considerazione pur potendo essere presenti a livello individuale (2). Ad esempio, un paziente con embolia polmonare non provocata emodinamicamente instabile che ha richiesto il trattamento trombolitico 4 mesi prima è da consi-

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO			
RISCHIO TROMBOTICO	INDICAZIONE ALLA TAO		
	VALVOLE MECCANICHE	FIBRILLAZIONE ATRIALE	TROMBOEMBOLISMO VENOSO
Elevato	Protesi mitraliche Protesi aortiche tipo caged-ball o tilting disc Stroke o TIA(<6 mesi)	CHADS ₂ score 5-6 Stroke o TIA(<3 mesi) Malattia valvolare reumatica	TEV recente (< 3 mesi) Trombofilia grave*
Moderato	Protesi aortiche bidisco + uno dei seguenti fattori di rischio: FA, precedente stroke o TIA, ipertensione, diabete, scompenso cardiaco, età > 75 anni	CHADS ₂ score 3-4	TEV (3-12 mesi) Trombofilia non grave** TEV recidivante Cancro attivo
Basso	Protesi aortiche bidisco senza FA o fattori di rischio	CHADS ₂ score 0-2	TEV (> 12 mesi) senza altri fattori di rischio

* Deficit di proteina C, deficit di proteina S, deficit di antitrombina, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, mutazione omozigote fattore V leiden, mutazione omozigote G20210A della protrombina
** Mutazione eterozigote fattore V leiden, mutazione eterozigote G20210A della protrombina

Tab. 1



derare a rischio moderato, così come un paziente che ha presentato una TVP poplitea provocata da un fattore di rischio temporaneo insorta nello stesso periodo, ma numerosi dati in letteratura supportano l'ipotesi che il loro profilo di rischio differisca in modo significativo. Un'altra considerazione di ordine generale è che il rischio tromboembolico potrebbe essere condizionato anche dal tipo di chirurgia. E' noto infatti che interventi cardiocirurgici (bypass aorto-coronarici, posizionamento di protesi valvolari) o tromboendoarteriectomia carotidea sono a rischio di stroke più elevato rispetto ad altri interventi (7).

Valutazione del rischio emorragico

Una ragionevole stima del rischio di emorragia maggiore nel periodo periprocedurale in pazienti che assumono anticoagulanti è 2-4% per la chirurgia maggiore e 0-2% per la chirurgia minore (8). Come dimostrato in tabella 2 le procedure chirurgiche a rischio emorragico elevato sono

Una ragionevole stima del rischio di emorragia maggiore nel periodo periprocedurale in pazienti che assumono anticoagulanti è 2-4% per la chirurgia maggiore e 0-2% per la chirurgia minore.

la chirurgia cardiovascolare maggiore, la neurochirurgia, la chirurgia ortopedica, la chirurgia oncologica del capo/collo, la chirurgia urologica e le procedure invasive con durata superiore ai 45 minuti. Procedure a basso rischio emorragico includono procedure invasive minori (< 45 minuti) come ad esempio colecistectomia laparoscopica, chirurgia cutanea, ecc...(1)

Oltre al tipo di intervento chirurgico, anche la storia di precedente sanguinamento (in particolare dopo manovra invasiva o trauma) è un importante determinante del rischio emorragico, così come la concomitante assunzione di antiaggreganti piastrinici o antiinfiammatori non steroidei (1).

RISCHIO DI SANGUINAMENTO MAGGIORE LEGATO ALLA PROCEDURA INVASIVA/INTERVENTO CHIRURGICO	
ELEVATO (2%-4%)	NON ELEVATO (0%-2%)
• Sostituzione valvolare	• Colecistectomia
• By Pass Aorto Coronarico	• Isterectomia
• Riparazione aneurisma aortico	• EGDS ±biopsia, colonscopia ±biopsia, enteroscopia, stent biliari/pancreatici senza sfinterotomia, ecoendoscopia senza aspirazione con ago sottile
• Chirurgia oncologica: neurochirurgia, urologia, capo e collo, addominale, mammaria	• Posizionamento di pacemaker e defibrillatore, test elettrofisiologico
• Protesi bilaterale di ginocchio	• Estrazione dentaria semplice
• Laminectomia	• Riparazione di tunnel carpale
• TURP	• Protesi d'anca o ginocchio, chirurgia mano, piede, spalla. Artroscopia
• Biopsia renale	• Chirurgia cutanea
• Polipectomia, trattamento di varici, sfinterotomia biliare, dilatazione pneumatica	• Riparazione di ernia
• Posizionamento di PEG	• Chirurgia su emorroidi
• Procedura endoscopica con aspirazione ad ago sottile	• Asportazione di linfonodi ascellari
• Estrazioni dentarie multiple	• Riparazione di idrocele
• Chirurgia generale e vascolare	• Intervento di cataratta
• Procedure invasive della durata > 45 minuti	• Angiografia
	• Broncoscopia
	• Rimozione CVC
	• Biopsia cute, vescica, prostata, tiroide, mammella, LN superficiali

Tab. 2



Gestione degli anticoagulanti Chirurgia a basso rischio emorragico (procedura A)

Circa il 15-20% di tutti i pazienti trattati con VKA che richiedono una valutazione perioperatoria deve essere sottoposta a procedure odontoiatriche, dermatologiche o oculistiche. Poiché queste procedure sono generalmente associate a basso rischio di sanguinamento maggiore, la TAO può essere continuata nel periodo perioperatorio con sicurezza (9,10) (Fig. 2). Tra le procedure dentarie a basso rischio emorragico si includono le estrazioni non complicate e le cure endocanalari. Alcuni studi sono stati condotti in pazienti anticoagulati sottoposti a cure odontoiatriche minori ed i risultati indicano che l'utilizzo di acido tranexamico (5 ml per via orale da somministrare 10 minuti prima dell'intervento e 3-4 volte al giorno per 1-2 giorni dopo la procedura) senza la sospensione del warfarin rappresenta una condotta sufficientemente sicura (11). Le procedure dermatologiche minori comprendono l'asportazione di basaliomi, tumori a cellule squamose, cheratosi attiniche e lesioni precancerose (12). L'estrazione della cataratta con l'utilizzo dell'anestesia topica è una procedura largamente avascolare e studi prospettici di coorte dimostrano un'incidenza di sanguinamenti inferiore al 3% (13). Sebbene l'anestesia retrobulbare presenti una probabilità di sanguinamento inferiore all'1% non

Circa il 15-20% di tutti i pazienti trattati con VKA che richiedono una valutazione perioperatoria deve essere sottoposta a procedure odontoiatriche, dermatologiche o oculistiche. In virtù del loro basso rischio di sanguinamento, la TAO non deve essere sospesa nel periodo perioperatorio nella maggior parte di questi casi.

è da includere tra le procedure a basso rischio a causa delle conseguenze drammatiche che può avere un sanguinamento in tale sede che possono giungere fino alla cecità (14). Nelle situazioni sopra elencate le linee guida ACCP suggeriscono di non sospendere la terapia con VKA (grado 2 C) e limitatamente alla chirurgia orale di utilizzare l'acido tranexamico proseguendo il warfarin oppure sospensione quest'ultimo per una durata di soli 2-3 giorni (2).

Chirurgia a NON basso rischio emorragico (procedure B e C)

In pazienti sottoposti a chirurgia maggiore l'interruzione della terapia con VKA è generalmente richiesta per minimizzare il rischio di sanguinamento ed in questo caso la sospensione è indicata approssimativamente 5 giorni prima della procedura con elevato grado di evidenza (grado 1 C) (2). Per la maggior parte degli interventi chirurgici la ripresa della TAO è praticabile la sera stessa dell'intervento o il giorno successivo (grado 2 C). In uno studio prospettico di coorte eseguito su 650 pazienti, la ripresa entro 24 ore ha permesso il raggiungimento di un INR terapeutico (INR > 2) in 5.1 ± 1.1 giorni (15). La necessità di una *bridging therapy* con eparina non frazionata (UHF) o eparina a basso peso molecolare (LMWH) dipende dal rischio tromboembolico individuale del paziente (Tab. 1). Una recente metanalisi ha concluso che l'utilizzo della *bridging therapy* non è in grado di ridurre significativamente il rischio tromboembolico (OR 0.80; 95%CI, 0.42-1.54) mentre determina un incremento del rischio di emorragia maggiore (OR 3.60; 95%CI, 1.52-8.50) e di emorragia totale (OR 5.40; 95%CI, 3.00-9.74) (16). Tale dato deve essere interpretato con molta cautela poiché l'analisi è stata condotta su studi osservazionali in cui il rischio basale dei pazienti differiva tra braccio trattato con eparina e braccio di

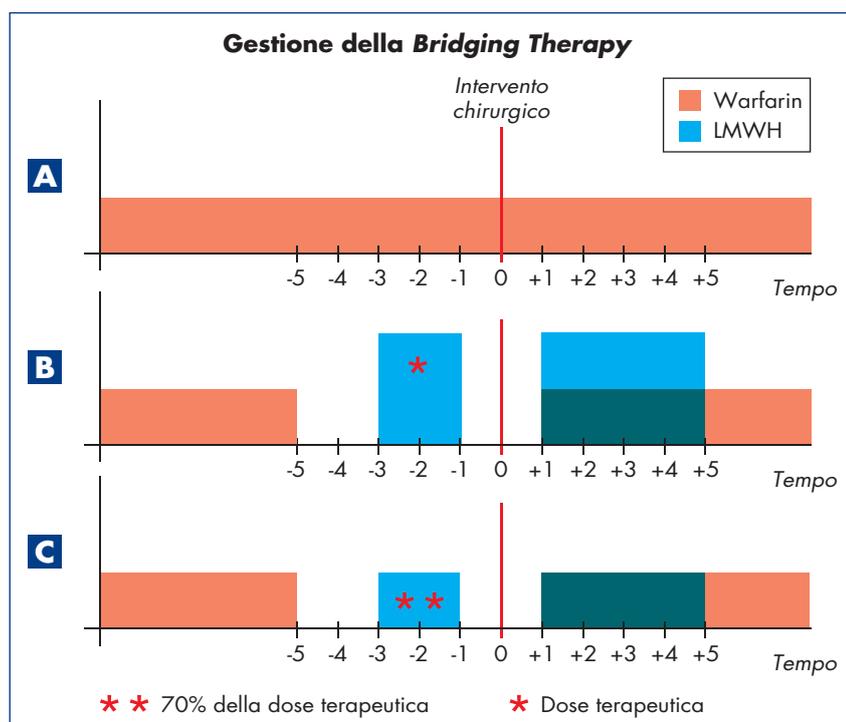


Fig. 2



Le linee guida ACCP suggeriscono l'utilizzo della bridging therapy in pazienti a rischio tromboembolico elevato (grado 2 C) e di non eseguirla in pazienti a rischio tromboembolico basso (grado 2 C), senza precisare il dosaggio di eparina da utilizzare.

L'FCSA indica appropriato il dosaggio sub-terapeutico di eparina (approssimativamente il 70% della dose terapeutica) per i pazienti con elevato rischio tromboembolico e le dosi profilattiche nei pazienti con rischio tromboembolico basso/moderato.

controllo, per cui è assai probabile che i pazienti trattati con eparina fossero quelli a maggior rischio tromboembolico ed i pazienti in cui veniva semplicemente sospeso il warfarin fossero quelli a basso rischio tromboembolico.

Le linee guida ACCP (2) suggeriscono l'utilizzo della *bridging therapy* in pazienti a rischio tromboembolico elevato (grado 2 C) e non in pazienti a rischio tromboembolico basso (grado 2 C), mentre non forniscono indicazioni conclusive nel paziente a rischio moderato né definiscono con precisione il dosaggio di eparina da utilizzare (dosaggio terapeutico, profilattico o intermedio).

La *task Force* della FCSA indica appropriato il dosaggio sub-terapeutico di eparina (approssimativamente il 70% della dose terapeutica) per i pazienti con elevato rischio tromboembolico e le dosi profilattiche nei pazienti con rischio tromboembolico basso/moderato (Fig. 2) (18).

Attualmente sono disponibili nuove molecole anticoagulanti (NAO) capaci di inibire selettivamente il fattore II (dabigatran) oppure il fattore X (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) con caratteristiche farmacocinetiche molto favorevoli. In effetti, i NAO combinano i vantaggi dei VKA e delle LMWH poiché sono somministrati per via orale, hanno un rapido inizio di azione e presentano una eliminazione veloce e prevedibile. Tali caratteristiche sono molto interessanti per il paziente che si deve sottoporre ad intervento chirurgico poiché, con tali molecole, non sarà più necessario eseguire una bridging therapy con molecole parenterali ma sarà sufficiente individuare la corretta finestra di sospensione terapeutica (19).

Bibliografia

1. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012;120:2954-62.
2. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al.. Perioperative management of anti-thrombotic therapy: *Anti-thrombotic Therapy and*

Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.

3. Dentali F, Pignatelli P, Malato A, et al. Incidence of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation or mechanical heart valves with a subtherapeutic international normalized ratio: a prospective multicenter cohort study. *Am J Hematol* 2012;87: 384-7.

4. Caliendo FJ, Halpern VJ, Marini CP, et al. Warfarin anticoagulation in the perioperative period: is it safe? *Ann Vasc Surg* 1999;13:11-6.

5. Gallego P, Apostolakis S, Lip GY. Bridging evidence-based practice and practice-based evidence in periprocedural anticoagulation. *Circulation* 2012;126:1573-6.

6. Jaffer AK. Perioperative management of warfarin and antiplatelet therapy. *Cleve Clin J Med* 2009;76 suppl.4 :S37-44.

7. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, et al. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2010;8:884-90.

8. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318:1162-73.

9. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004;110:1658-63.

10. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 2006;4:1246-52.

11. Morimoto Y, Niwa H, Minematsu K. Hemostatic management of tooth extractions in patients on oral anti-thrombotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:51-7.

12. Kargi E, Babuccu O, Hosnuter M, et al. Complications of minor cutaneous surgery in patients under anticoagulant treatment. *Aesthetic Plast Surg* 2002;26:483-5.

13. Barequet IS, Sachs D, Priel A, et al. Phacoemulsification of cataract in patients receiving Coumadin therapy: ocular and hematologic risk assessment. *Am J Ophthalmol* 2007;144:719-23.

14. Katz J, Feldman MA, Bass EB, et al. Study of Medical Testing for Cataract Surgery Team. Risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology* 2003;110:1784-8.

15. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004;164:1319-26.

16. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126:1630-9.

17. Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 2009;119:2920-7.

18. Prisco D, Baudo F, Moia M et al. Terapia anticoagulante orale, chirurgia e manovre invasive. <http://www.fcsa.it/sito2008/raccomandazioni/FCSAchirurgiaDefinitiva.pdf>

19. Patel JP, Arya R. The current status of bridging anticoagulation. *Br J Haematol*. 2013. doi: 10.1111/bjh.12644



Feriti e bendaggi nell'arte greca e romana

Simone Rambaldi

Dipartimento di Beni Culturali - Studi Culturali, Università di Palermo

Un cratere attico a figure rosse, di cui si è molto parlato alcuni anni fa in occasione del suo rientro in Italia dal Metropolitan Museum di New York dove era conservato in precedenza, è decorato su uno dei suoi due lati con una delle più impressionanti immagini di guerriero caduto in battaglia testimoniate nella pittura vascolare greca (Fig. 1). Si tratta di Sarpedonte, il quale, alla presenza di Hermes, viene sollevato dalle personificazioni del Sonno e della Morte per essere trasportato nella nativa Licia, dove sarà sepolto, come racconta l'*Iliade* (XVI, 667-683). La raffigurazione, che mostra il corpo del guerriero già esanime e trafitto da tre ferite, da cui sgorga sangue copioso, risale al 515 a.C. circa ed è opera del pittore Eufonio, autore anche di un'altra rappresentazione dello stesso soggetto (1).

Sebbene nella decorazione pittorica dei vasi siano spesso riprodotti soldati caduti, magari distesi tra le gambe dei compagni che continuano a combattere, un'enfaticizzazione così evidente delle conseguenze di una lotta mortale è molto rara e trova pochi confronti anche in altri ambiti della documentazione figurativa a noi giunta dal mondo greco e romano. Sarpedonte è stato colpito nei punti del corpo che per un guerriero greco erano più vulnerabili, così come apprendiamo dalle fonti letterarie che descrivono episodi bellici, fra le quali l'*Iliade* occupa un posto di assoluto rilievo: il petto e l'addome, dove sono visibili ben due ferite (segno che il valoroso semidio è stato ucciso mentre affrontava direttamente il suo antagonista Patroclo), e la coscia destra, la quale non poteva essere riparata dallo scudo, di regola portato sul fianco sinistro (2, 3). Qualcosa di simile può essere osservato nel fondo di un vaso di epoca precedente, una coppa laconica a figure nere oggi a Berlino, dove è rappresentata una fila di soldati che si allontanano dal campo di batta-

glia trasportando sulle spalle i corpi dei compagni uccisi: anche qui si notano, su due guerrieri diversi, una ferita alla coscia e una alla base del collo, dalle quali fuoriescono lunghe colate di sangue che si spargono a terra (4). In qualche contesto particolare, tuttavia, un abbondante numero di ferite sembra essere stato introdotto per accrescere l'impressione di orrore suscitata dalla scena dipinta. E' quanto avviene in una raffigurazione particolarmente violenta della presa di Troia su una *hydria* a figure rosse, decorata dal Pittore di Kleophrades nei primi decenni del V sec. a.C. e conservata a Napoli, dove il cadavere del piccolo Astianatte, che appare trafitto in molti punti, è disteso sulle ginocchia del nonno Priamo, anche lui gravemente ferito e sul punto di ricevere il colpo mortale. Probabilmente l'intenzione del pittore era quella di sollecitare al massimo grado la compassione dell'osser-



Fig. 1 - Roma, Museo Nazionale Etrusco di Villa Giulia. Cratere con raffigurazione di Sarpedonte



vatore per la sorte dell'innocente figlio di Ettore (5). Per lungo tempo, il sangue viene scarsamente enfatizzato anche nella scultura. Nei periodi arcaico e classico, le ferite dei soldati colpiti da un'arma nemica sono perlopiù suggerite per mezzo delle pose e dei gesti. Quando compaiono, le lesioni risultano piuttosto esigue e passano in secondo piano rispetto all'insieme, come, ad esempio, nella copia romana di una statua di guerriero nudo di piena età classica, con una ferita sotto il braccio destro, oggi a New York (6). Nel successivo periodo ellenistico, invece, quando il repertorio dei soggetti si amplia e le emozioni dei personaggi rappresentati sono esplicitate con più evidente immediatezza, il sangue può essere raffigurato sotto forma di colate in leggero rilievo sulla superficie scultorea, mentre sgorga da una ferita in misura anche abbondante. Tuttavia, pur tenuto conto del fatto che in origine doveva essere sottolineato dalla pittura che lo colorava, in tali casi il sangue sembra essenzialmente un elemento aggiunto per rendere più completa l'immagine e più visibile il punto ove è localizzata la lesione, demandando comunque all'espressione e alla gestualità la manifestazione più tangibile dello stato di sofferenza o di morte in cui il personaggio si trova (7). Al Museo Archeologico Nazionale di Napoli sono esposte quattro statue, interpretate come copie romane di alcune delle sculture che decoravano un monumento di età ellenistica noto come "Piccolo donario". Questo era stato eretto ad Atene su iniziativa del regno di Pergamo, in una data molto discussa (fine del III sec. a.C., oppure verso la metà del II), allo scopo di celebrare le vittorie che i suoi sovrani avevano riportato sui loro nemici. Le sculture napoletane rappresentano appunto questi ultimi, fra i quali si riconoscono sia creature umane come Persiani e Galati, sia mitologiche come Giganti e Amazzoni (8). Gli avversari dei Pergameni appaiono esanimi o agonizzanti, con ferite beanti sui loro corpi che ben poco aggiungono all'immagine complessiva: ciò che prevale è il senso di sofferenza e di abbandono alla morte che la posa e l'espressione sono più che

sufficienti a rendere palese (Fig. 2). La medesima considerazione vale per altre due celebri statue, trovate a Roma e anch'esse copie desunte da un monumento eretto per le vittorie di Pergamo: il "Galata morente" dei Musei Capitolini e il "Galata suicida" ora a Palazzo Altemps (9). Se anche non si notasse, sotto il capezzolo destro, la sanguinante ferita da colpo di spada che lo sta portando alla morte, basterebbe il suo ripiegarsi su se stesso al suolo e il capo chinato a tradire lo stato agonico del Galata Capitolino. Allo stesso modo, quasi pleonastica risulta la presenza del sangue che scaturisce dalla ferita alla sommità del petto che il secondo Galata si autoinfligge, perché il significato del suo atto è già tutto evidenziato dalla posa altamente drammatica, quasi di sfida, assunta dal personaggio. Anche per quanto riguarda la moglie, la quale è rappresentata mentre si accascia a terra dopo che l'uomo l'ha colpita prima di dirigere l'arma verso di sé, non è tanto il sangue che si intravede colare sotto l'ascella destra a denunciare il suo stato e a impressionare l'osservatore, quanto l'espressione del volto, abbassato e privo di vita. Vi sono altri esempi molto conosciuti che possono confermare come il sangue dovesse essere ritenuto un elemento tutto sommato superfluo, di fronte alle possibilità offerte dai



Fig. 2 - Napoli, Museo Archeologico Nazionale.
Statua di Gigante morto



Fig. 3 - Berlino, Staatliche Museen. Coppa con raffigurazione di Achille e Patroclo

movimenti del corpo e dagli atteggiamenti del viso, che appaiono essere stati i veicoli principali per l'esibizione della sofferenza. Sui corpi di Laocoonte e dei suoi due figli, nel celeberrimo gruppo vaticano, non si notano tracce del sangue che i morsi dei serpenti dovevano pur fare zampillare: anche in questo caso, la volontà di rendere manifesto il dolore fisico si è concentrata sui gesti e sui volti dei protagonisti (10).

Nelle testimonianze artistiche, dunque, la presenza delle ferite sui corpi rappresentati, e del sangue in particolare, si rivela di norma subordinata a una logica narrativa. La raffigurazione di un ferito non prescinde mai da ciò che ha determinato il suo stato, poiché le lesioni risultano sempre giustificate dall'avvenimento nel quale il personaggio appare coinvolto. Se anche l'immagine non visualizza l'effettivo svolgimento dei fatti, perlomeno lo presuppone, come nel caso dei Galati: gli eventi che hanno portato alla loro morte non sono riprodotti direttamente, ma l'osservatore non può fare a meno di intuirli.

Un'analoga considerazione va fatta a proposito dei rimedi alle ferite, cioè le medicazioni (11). Un'immagine molto nota, che decora il fondo di una coppa a figure rosse del Pittore di Sosias, databile alla fine del

VI sec. a.C. e conservata a Berlino, mostra Achille intento a fasciare il braccio sinistro di Patroclo, il quale è stato colpito da una freccia (Fig. 3). Quest'ultima compare a sinistra, accanto alla gamba del guerriero ferito, segno che non si è spezzata, quindi la sua estrazione non deve aver posto particolari problemi. Patroclo contribuisce all'azione del compagno premendo la benda col pollice, mentre la sua espressione e il volto girato di lato suggeriscono il dolore che sta provando a causa della ferita. La scena non traduce visivamente un fatto di cui siamo a conoscenza, perché le testimonianze letterarie che ci sono giunte (*Illiade*, in primo luogo) non fanno riferimento a questo evento specifico, il quale non trova nemmeno confronti precisi nell'iconografia antica (12). Si può ricordare, per la sua somiglianza concettuale, l'episodio che era raffigurato su un vaso di epoca anteriore, un'anfora a figure nere del 550 a.C. circa, oggi perduta, ma di cui rimane un disegno. Al margine di una scena di battaglia sopra il cadavere di Achille, il guerriero Stenelo è occupato a fasciare un dito all'amico Diomede. A questo riguardo si può citare una testimonianza letteraria che descrive l'avvenimento, dato che *Illiade* racconta il ferimento di Diomede e la conseguente assistenza di Stenelo (V, 95-113, dove però si parla di una freccia che aveva colpito l'eroe alla spalla). L'immagine vascolare, con la sua variazione tematica, si presenta quantomai singolare, tanto che si è pensato di attribuirle un valore parodistico (13).

In altri casi, invece, le fasciature compaiono in associazione con personaggi mitologici che sono ben noti come "feriti" alle fonti, poiché queste si soffermano a descriverne le lesioni e quindi le sofferenze. Fra costoro vi è il più celebre ferito della letteratura greca e latina, vale a dire Filottete, il quale era stato morso a un piede da un serpente, durante uno scalo che la spedizione achea aveva compiuto navigando verso Troia, e aveva dovuto penare a lungo per l'ulcera che ne era derivata (la fonte principale è la tragedia omonima di Sofocle). Numerose raffigurazioni lo mostrano seduto e in atteggiamento sofferente, col piede fasciato, in statuette, vasi dipinti e cesellati ma soprattutto gemme (14, 15). Un altro famoso ferito era Telefo, che era stato colpito a una coscia dalla lancia di Achille, nel corso di un diverso episodio verificatosi durante la spedizione greca contro Troia. Spesso lo si vede rappre-



sentato appunto con la gamba fasciata, mentre si appoggia a un altare e tiene in braccio il piccolo Oreste minacciando di ucciderlo (16), per convincere i Greci a farlo guarire dallo stesso Achille, secondo le istruzioni impartite da un oracolo (l'episodio era narrato da Euripide nella tragedia *Telefo*, pervenutaci frammentaria). Così appare, ad esempio, su due crateri italici a figure rosse (17), dove fra l'altro si nota che la ferita perde sangue, chiaro indizio di un bendaggio non eseguito a regola d'arte (in una delle due raffigurazioni sicuramente, nell'altra il sangue che macchia l'altare potrebbe anche provenire da un'offerta sacrificale).

Una fasciatura, naturalmente, era già nel mondo antico una pratica che richiedeva competenza e accuratezza, tanto che Galeno vi dedicherà uno dei suoi numerosi trattati. La necessità di personale specializzato per l'applicazione di bendaggi sicuri è esemplificata nella decorazione del cosiddetto *Aryballos Peytel*, un vaso a figure rosse databile approssimativamente al 470 a.C. e conservato al Louvre di Parigi, dove si osserva una scena che potremmo chiamare "di ambulatorio". Fra i diversi personaggi che vi compaiono, si nota un uomo seduto e appoggiato al bastone, con una fasciatura a "X" sul braccio sinistro, nel quale è agevole riconoscere un paziente che è stato appena medicato. Davanti a lui, altri due uomini sono i protagonisti di un'operazione molto raramente raffigurata nell'arte antica, cioè un salasso: uno dei due, il medico, è seduto e prende con la mano sinistra il braccio del paziente in piedi, accingendosi a incidere la vena con la lancetta che tiene nella destra. Ai piedi dei due personaggi, un ampio bacino è pronto a ricevere il sangue che sta per fuoriuscire dall'arto dell'uomo in attesa (18). E' possibile trovare un'altra rappresentazione di salasso in un'opera molto posteriore e di tutt'altro genere, precisamente un pannello a rilievo che decorava, in origine, una tomba romana di età imperiale nella necropoli dell'Isola Sacra presso Ostia. La scultura in terracotta era posta, insieme ad un'altra raffigurante una scena di ostetricia, soggetto ancora più raro, accanto all'epigrafe che ricordava il nome dei defunti, fra i quali vi erano certo un medico e una levatrice (ora i due rilievi sono esposti nel Museo Archeologico Ostiense). Qui i protagonisti dell'operazione sono entrambi seduti. Il paziente, che



Fig. 4 - Napoli, Museo Archeologico Nazionale. Affresco con Enea

si è rimboccato la veste sopra le ginocchia, tiene il piede destro dentro un bacino, anche qui destinato alla raccolta del sangue (ma si è pure supposto che potesse in realtà contenere acqua calda, allo scopo di far salire la temperatura del piede che vi era immerso, aumentando così l'afflusso sanguigno). Il medico tiene nella mano destra un oggetto che non è facile identificare, a causa del cattivo stato di conservazione della scultura, ma potrebbe essere una spugna o un pezzo di stoffa, utilizzato per tamponare il sangue in eccesso. Nella porzione destra del rilievo è invece rappresentata, ingrandita e come se fosse vista dall'alto, una cassetta contenente gli strumenti professionali del medico (19).

In alcune raffigurazioni, anch'esse peraltro non comuni, compaiono medici intenti a curare ferite di guerra. Si possono ricordare, in particolare, due casi romani, uno di ambito mitologico e uno di ambito storico. Il primo è un famoso dipinto ad affresco, oggi al Museo Archeologico Nazionale di Napoli ma proveniente da una casa di Pompei, che mostra Enea, re-



duce dal combattimento, mentre viene curato da Iapige (20), secondo il racconto dell'*Eneide*, qui seguito puntualmente (XII, 384-424). Il medico utilizza, per estrarre la punta di freccia conficcata nella coscia destra dell'eroe, uno strumento metallico, per il quale si possono proporre confronti molto calzanti con utensili reali, ritrovati in contesti archeologici, come nella stessa Pompei (21). È interessante osservare che il protagonista appare piuttosto imperturbabile, quasi come se la sua sofferenza si fosse trasferita al figlio, che gli sta accanto e al quale egli si sostiene, visibilmente preoccupato per la sorte del padre (Fig. 4). Il secondo caso, cui facevo riferimento, appartiene alla lunga sequenza figurata che avvolge la Colonna Traiana, dove sono rappresentate le guerre combattute dall'imperatore contro la popolazione dei Daci. A un certo punto, dopo una scena bellica, compare un episodio privo di paralleli nell'arte romana conosciuta, raffigurante il soccorso prestato, direttamente sul campo di battaglia, ad alcuni soldati che erano rimasti feriti. A sinistra si scorge un legionario che non può camminare da solo e ha bisogno di assistenza, mentre, a destra, un altro soldato è seduto su una roccia e osserva un compagno, probabilmente un medico militare, chino davanti a lui e occupato a fasciargli una coscia (22). L'arto è stato certo colpito perché era quello destro, quindi non poteva essere protetto dallo scudo, come abbiamo rilevato a proposito del cadavere di Sarpedonte, dal quale siamo partiti per tracciare questa rapida rassegna di antiche immagini di feriti.

Bibliografia

1. Euphronios, peintre à Athènes au VI^e siècle avant J.-C. (Catalogo della Mostra), Paris 1990: 77-88, nr. 4 (D. von Bothmer).
2. E. Apostolakis et al., The reported thoracic injuries in Homer's Iliad, in *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010; 5:114, 1-9.
3. M. Halm-Tisserant, Le sang et la blessure dans l'imagerie vasculaire de la guerre en Grèce, in *Ktéma* 2006; 31: 309-338.
4. D. Saunders, Dead warriors and their wounds on Athenian black-figure vases, in D. Kurtz (a cura di), *Essays in Classical Archaeology for Eleni Hatzivassiliou 1977-2007*, Oxford 2008: 85-94.
5. J. Boardman, Vasi ateniesi a figure rosse. Periodo arcaico, Milano 19982 (ediz. orig. *Athenian Red Figure Vases. The Archaic Period*, London 1975): 94.
6. S. Rambaldi, Orrori antichi e contemporanei: Cresila e i "nemici", in *Griseldaonline* 2004; 4: <http://www.griseldaonline.it/temi/il-nemico/orrori-antichi-e-contemporanei-cresila-rambaldi.html>.
7. B. Sismondo Ridgway, Wounded Figures in Greek Sculpture, in *Archaeology* 1965; 18: 47-54.
8. C. Gasparri (a cura di), *Le sculture Farnese, I. Le sculture ideali*, Milano 2009: nrr. 78-81 (S. Pafumi).
9. E. Polito, I Galati vinti. Il trionfo sui barbari da Pergamo a Roma, Milano 1999: 58-85.
10. S. Settis, *Laocoonte. Fama e stile*, Roma 20062.
11. G.B. Agus, M.F. Agus, Piaghe e arte, in *Acta Vulnologica* 2004; 2.1-2: 27-33.
12. K. Junker, *Interpreting the Images of Greek Myths. An Introduction*, Cambridge 2012: 1-18.
13. A.G. Mitchell, Humour in greek vase-painting, in *Revue archéologique* 2004; 37.1: 3-32.
14. *Lexicon Iconographicum Mythologiae Classicae*, vol. VII.1, Zürich-München 1994, s.v. Philoktetes: 376-385 (M. Pipili).
15. D. Gourevitch, Les Représentations des Soins Donnés à Philoctète, in *Clio Medica* 1972; 7.1-2: 1-12.
16. G. Bejor, Il Torso del Belvedere, il Laocoonte e Telefo, in *Acme. Annali della Facoltà di Lettere e Filosofia dell'Università degli Studi di Milano* 2006; 59.2: 23-37.
17. *Lexicon Iconographicum Mythologiae Classicae*, vol. VII.1, Zürich-München 1994, s.v. Telephos: 856-870 (H. Heres, M. Strauss), in particolare nrr. 59 (cratere lucano oggi a Cleveland, del 400 a.C. circa) e 62 (cratere campano a Napoli, del 350 a.C. circa).
18. B.L. Wickkiser, Asklepios, Medicine, and the Politics of Healing in Fifth-Century Greece. *Between Craft and Cult*, Baltimore 2008: 20.
19. G. Calza, *La necropoli del Porto di Roma nell'Isola Sacra*, Roma 1940: 248-251, nrr. 38-39.
20. A. Ciarallo, E. De Carolis (a cura di), *Homo faber. Natura, scienza e tecnica nell'antica Pompei* (Catalogo della Mostra), Milano 1999: 334, nr. 433 (M.R. Borriello).
21. C. D'Amato, *La medicina*, Roma 1993 ("Vita e costumi dei Romani antichi", 15): 93-95.
22. S. Settis et al., *La Colonna Traiana*, Torino 1988: 121.

Summary

In Greek and Roman Art, wounds on the represented bodies, and particularly blood, are usually not very emphasized, and are subordinated to a narrative logic. The representation of wounded people never leaves aside what has determined their state, or at least presumes it, because injuries always appear to be justified by the event in which the subject is involved. The same consideration applies to bandaging, which normally regards war wounds. Nevertheless there are some rare cases where more daily scenes are represented, showing an activity of clinical type.

