

PREVENZIONE E TERAPIA DELL'ISCHEMIA CRITICA NELL'UREMICO IN TERAPIA DIALITICA

M. Andreoli, G. Galli, A. Arienzo, A. Nora, M. Tedoli, D. Guidetti, R. Pacchioni, G. Ferrari², E. Talassi², A. Serra², R. Tarchini²

¹Strutture Complesse di Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera "C. Poma", Mantova

²Strutture Complesse di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera "C. Poma", Mantova

Prevention and therapy of critical ischaemia in haemodialyzed patients

The risk of cardiovascular disease is markedly increased in patients with chronic renal failure and such patients have a 10 to 20 times higher mortality than the normal population. In addition to the common risk factors there are mineral metabolism alterations, hyperhomocysteinemia and chronic vascular inflammation. Vascular disease is often diagnosed late in these patients, whereas early diagnosis would be extremely important to establish appropriate pharmacological or surgical treatment (PTA or bypass). The principal diagnostic methods remain digital angiography, MR angiography and CT angiography. From our experience it appears that dialyzed patients have a high overall mortality while revascularization (particularly for peripheral occlusive disease) has a limited success rate. In recent years endovascular surgery procedures have greatly improved the short-term prognosis of these patients. When there is no room for revascularization and the situation is compromised by the presence of extensive gangrene or infected lesions, amputation is still indicated and can be the only possible solution. (G Ital Nefrol 2009; 26 (Suppl. S45): S28-31)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Angioplastics,
Chronic renal
failure,
Critical ischemia

PAROLE CHIAVE:

Angioplastica,
Insufficienza
renale cronica,
Ischemia critica

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Roberto Pacchioni
Direttore U.O.C. di Chirurgia
Vascolare
Ospedale "C. Poma"
Viale Albertoni, 1
46100 Mantova
e-mail: pacchioni.md@iol.it

INTRODUZIONE

Il rischio di malattia cardiovascolare è decisamente più elevato nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). In particolare nei dializzati la mortalità cardiovascolare è 10-20 volte superiore a quella della normale popolazione. È ormai assodato che il processo ateromasico viene accelerato nei pazienti in emodialisi cronica (ipotesi di Lindler del 1974) (1). Oltre all'importanza dei tradizionali fattori di rischio (fumo, ipertensione, diabete, familiarità, dislipidemia) è unanimemente riconosciuto il ruolo di altri fattori strettamente connessi alla condizione uremica come l'infiammazione cronica, l'iperomocisteinemia, i livelli di lipoproteina A e le alterazioni del metabolismo minerale con deposizione di calcio e fosforo sovrassaturi nel siero. La prevalenza dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori (AOCP) nei pazienti con IRC in fase uremica varia dal 17 al 48% (2). Troppo spesso tale patologia viene evidenziata solo nella fase di ischemia critica, in presenza di dolore a riposo o con

lesioni distrofiche o gangrenose; in tal modo ne risulta più problematico il controllo. La malattia vascolare periferica nei dializzati, sia in termini di sopravvivenza che di qualità di vita (recidive frequenti con elevato numero di amputazioni), ha un impatto sociale talmente elevato che impone un atteggiamento molto più attento da parte del medico e del paziente verso la prevenzione. Un sollecito studio clinico-strumentale può individuare le arteriopatie periferiche nei dializzati al II stadio, consentendo così di instaurare una adeguata terapia medica e di indirizzare il comportamento del paziente, controllando che la situazione non precipiti. Quando ciò succede il paziente verrà rivascolarizzato tempestivamente per evitare, o talvolta solo procrastinare, il rischio di amputazione che nel dializzato è decisamente elevato, specialmente se è anche diabetico. La terapia endovascolare, anche sottogengolare, ha guadagnato sempre più spazio in ragione della bassa invasività, auspicabile in tali soggetti dalle condizioni generali spesso precarie, grazie anche al miglioramento continuo dei materiali a basso profilo messi a

disposizione. La terapia chirurgica, complicata dalla frequente distribuzione multilivello delle lesioni, e dalla calcificazione arteriosa a volte proibitiva, rappresenta in una buona percentuale dei casi l'unica possibilità di salvare l'arto.

SCOPO DEL LAVORO

Sottolineare l'importanza della prevenzione della AOCP, della sua diagnosi precoce e di una tempestiva opportuna terapia nei pazienti dializzati che tendono altrimenti ad evolvere in tempi rapidi verso l'amputazione quando affetti da tale patologia.

METODO

Dal febbraio 2000 al febbraio 2008 sono stati rivascolarizzati presso il nostro reparto 51 pazienti dializzati, 28 maschi e 23 femmine, dell'età media di 68.5 anni (range 49-88). Un solo paziente secondo la classificazione di La Fontaine era raggruppabile al II stadio B; degli altri 50 casi, tutti in ischemia critica, 2 erano ascrivibili al III stadio e 48 al IV stadio. Le rivascolarizzazioni chirurgiche sono state 20, le angioplastiche (PTA) 29; due soli casi sono stati trattati con terapia mista (Tab. I).

Nel distretto aorto-iliaco abbiamo sempre optato per l'angioplastica, quasi sempre con *stent* di scelta (8 *stent* su 9 PTA).

Le rivascolarizzazioni sopra articolari femoro-poplitee sono state in maggioranza chirurgiche (2 TEA + patch), 14 *bypass* (7 in PTFE, 3 in Dacron e 2 in Dacron Intergard). La procedura endovascolare in questo distretto è stata eseguita in 10 casi (6 volte accompagnata da *stent*) e la mista in 2 casi (PTA con *stent* iliaco + *bypass* femoro popliteo). Nel distretto sottoarticolare popliteo-tibiale 6 sono stati i *bypass* di salvataggio (4 in safena autologa e 2 in PTFE Distaflo) e 10 le PTA con posizionamento di *stent* in 2 casi (Tab. II).

Le amputazioni minori associate all'intervento sono state 8, quelle tardive (dopo 2-6 settimane) 10. Nello stesso periodo 5 pazienti hanno subito un'amputazione maggiore primaria. Due di essi presentavano lesioni gangrenose troppo estese e tre non avevano più vasi periferici pervi cui portare sangue (Tab. III).

La mortalità perioperatoria è stata del 7.8%. Tre pazienti sono morti per IMA e uno per infarto intestinale dopo la prima dialisi post-operatoria. Il *follow-up* medio è stato di 40 mesi (range 3-52); otto dei 51 pazienti (15.6%) sono stati persi al controllo. L'osservazione clinica è stata effettuata con doppler CW e spesso anche con ecocolorodoppler. L'angiografia o l'angio RMN sono state eseguite solo in caso

TABELLA I - CASISTICA 2000-2008

Pazienti trattati 51: 28 maschi, 23 femmine età media 68.5
ICCAI 50 (2 al III stadio, 48 al IV stadio), 1 II stadio B
Procedure chirurgiche 20
Procedure endovascolari 29
Procedure miste 2

TABELLA II - DISTRETTI FEMORO-POPLITEI

Distretto femoro-popliteo sopra articolare
Procedure chirurgiche 16 (2 TEA, 14 <i>bypass</i>)
Distretto femoro-popliteo sopra articolare
Procedure endovascolari 10 (4 PTA, 6 PTA + <i>Stent</i>)
Procedure miste 2 (<i>Stent</i> iliaco + <i>bypass</i> femoro-popliteo)
Distretto femoro-popliteo sotto articolare
Procedure chirurgiche 6 (<i>bypass</i> di salvataggio: safena 2, PTFE Distaflo 4)
Procedure endovascolari 10 (8 PTA, 2 PTA + <i>Stent</i>)

TABELLA III - AMPUTAZIONI

Maggiori 5
Minori 18 (2 primarie e 10 tardive)

TABELLA IV - RISULTATI

Mortalità peri-operatoria 7.8%
<i>Follow-up</i> medio 40 mesi (range 3-52)
Pazienti persi al <i>follow-up</i> 8 (15.6%)
Doppler CW-ECD (Angiografia o Angio-RMN per ischemia recidiva)
Redo-Surgery o Re-PTA 4 pazienti
Occlusioni: <i>bypass</i> femoro-popliteo sopra articolari: 2
<i>Bypass</i> femoro-popliteo sotto articolari: 2
PTA a. femorale superficiale: 5
PTA aa. Tibiali: 7
Pervietà a 30 gg con salvataggio d'arto: 98.3%
Pervietà tardiva 55% con salvataggio d'arto 45%
Mortalità tardiva 50.9%

di recidive di ischemia critica. Ai controlli periodici, anche delle re-PTA e delle redo-surgery (4 pazienti), abbiamo registrato 16 occlusioni: 2 di *bypass* femoro-popliteo sopra articolare, 2 di *bypass* sotto articolare,

5 di PTA dell'arteria femorale superficiale e 7 di PTA tibiali. In 4 casi si è ripresentata l'ischemia critica pur non essendosi verificati problemi a carico delle procedure eseguite. Pervietà immediata con salvataggio d'arto a 30 giorni del 98.3% (in un solo paziente la procedura non è riuscita e si è proceduto successivamente ad amputazione maggiore). Pervietà a distanza del 55% con salvataggio d'arto nel 45% dei casi. Mortalità tardiva del 50.9%, principalmente per patologia cardiaca (confrontare i dati riportati in Tab. IV).

DISCUSSIONE

Dai nostri dati emerge che i dializzati rispetto agli altri pazienti hanno una elevata mortalità complessiva; in essi la rivascolarizzazione dà meno garanzie, soprattutto quando è distale.

Il miglioramento della collaborazione col Reparto di Nefrologia con un'azione preventiva sempre migliore ha fatto sì che i risultati degli ultimi 4 anni sono migliori rispetto a quelli dei primi 4.

L'elevata incidenza dell'AOCP nel dializzato, la sua pericolosità sociale in termini di speranza di vita e la rapida evolutività di questa patologia impongono una diagnosi in tempi stretti. Solo così si può iniziare un'efficace prevenzione ed instaurare rapidamente una terapia, quando richiesto. I medici delle Unità di Dialisi sempre più stanno acquisendo coscienza che una valutazione dei polsi periferici, una visualizzazione attenta del trofismo cutaneo ed una rilevazione dell'ABI (*ankle-brachial index*), significativa se <0.90 , consentono di stabilire se il paziente è affetto da arteriopatia periferica. L'ABI è talora non attendibile (con falsi positivi) per l'eccessiva calcificazione arteriosa che, come nei diabetici, può rendere i vasi incompressibili. Il TBI (*toe-brachial index*), significativo se <0.60 , o la misurazione transcutanea della pressione parziale di ossigeno, sono forse ancora più predittivi, ma di più lunga e complicata esecuzione, per cui meno usati.

È utile interrogare attentamente il paziente sulla presenza di una *claudicatio*, a volte mascherata da una neuropatia, che secondo un recente studio Finlandese nei dializzati varia dal 22 al 30.6% (3). L'azione preventiva deve iniziare ancora prima di arrivare alla dialisi nei pazienti con IRC. La cura e prevenzione del piede è fondamentale. Alcuni studi in proposito (quelli di Foster e Liscombe principalmente) (4, 5) hanno dimostrato che visite regolari incentrate sulla clinica del piede con educazione del paziente secondo le norme comportamentali podologiche, l'uso di calzature adatte, il controllo assiduo della componente vascolare e neurologica riducono l'incidenza di gangrene e di amputazioni maggiori specialmente nei diabetici. Le "medicazioni avanzate" oggi a disposizione consentono di trattare le lesio-

ni distrofiche in modo sempre più appropriato dopo eventuale incisione e drenaggio di flemmoni. L'abolizione del fumo rallenta il progredire di una arteriopatia e riduce il rischio di morte per cause vascolari specialmente nelle popolazioni ad alto rischio come i dializzati (6). In questi pazienti peraltro l'abitudine al fumo si registra in alta percentuale (52% nello studio Hemo) e deve essere tassativamente disincentivata. Altro fattore importante che invece va incentivato e raccomandato è l'esercizio fisico. Anche se non ci sono studi controllati sull'attività fisica per il trattamento della *claudicatio* nei pazienti uremici, non vi è dubbio sulla sua efficacia peraltro già evidenziata nella popolazione generale. Il trattamento medico sarà volto a ridurre i sintomi, a rallentare la progressione della patologia vascolare e ad abbassare il rischio cardiovascolare. È ragionevole pensare di estendere ai dializzati la terapia farmacologica usata nella popolazione generale affetta da arteriopatia periferica. Tra gli antiaggreganti oltre alla Ticlopidina ed all'Aspirina (eventualmente associata al Dipyridamolo) si segnala il Clopidogrel che in uno studio controllato è risultato il più efficace, e con scarsi effetti collaterali, nel ridurre il rischio cardiovascolare. Anche se non vi sono importanti evidenze cliniche, fra gli emoreologici il farmaco più usato e la Pentossifilina. L-L-propionil carnitina sembra sia in grado di migliorare la *claudicatio*. Le eparine a basso peso molecolare vengono già usate per la dialisi. I prostanoidei (Iloprost, Alprostadil) nell'ischemia critica costituiscono un valido apporto. Trattare l'iperlipidemia con statine (Simvastatina e Atorvastatina), un eventuale diabete e l'ipertensione è altresì di fondamentale importanza. Per il dolore all'inizio verranno usati i comuni analgesici, per poi ricorrere, se necessario, a cateteri peridurali o a elettrostimolatori midollari (ESM) che, unitamente ai farmaci, in condizione di inoperabilità, possono risultare l'unico presidio terapeutico valido. Nell'ischemia critica l'angiografia rappresenta l'esame cardine per la diagnosi e per le conseguenti indicazioni terapeutiche, anche se negli ultimi tempi si propone sempre più l'angio-RMN ed in misura minore l'angio-TAC. Quando non c'è possibilità di rivascolarizzazione, o quando ci troviamo di fronte a gangrena estesa o ad infezione avanzata, l'amputazione maggiore primaria può essere l'unica soluzione vantaggiosa. Essa è in grado di risolvere le condizioni cliniche del dializzato, spesso compromesse. Proprio per le scarse condizioni cliniche generali nei dializzati la riabilitazione protesica ha mediamente meno possibilità di successo rispetto alla popolazione generale. L'amputazione maggiore però, più spesso, viene eseguita solo quando siano falliti i tentativi di rivascolarizzare l'arto mediante Angioplastica (PTA) o chirurgicamente. La PTA, più frequentemente eseguita in questi pazienti nel distretto femoro-popliteo-tibiale, rappresenta spesso la prima scelta per l'alto rischio chirur-

gico del dializzato e per la concomitante presenza di lesioni ulcerative e flogistiche (7). La sua bassa invasività infatti rende conto della bassa morbilità/mortalità. Essa è inoltre ripetibile, in caso di restenosi al *follow-up*, e richiede un'ospedalizzazione breve. La pervietà a distanza però non è soddisfacente nel dializzato ed inoltre circa metà di tali pazienti presentano lesioni estese multilivello che richiedono una rivascularizzazione chirurgica. Quest'ultima, a volte veramente di difficile esecuzione per le condizioni dei vasi spesso molto calcifici, viene praticata soprattutto mediante *bypass*, meno frequentemente con tromboendoarteriectomia (TEA). Il *bypass* viene eseguito di preferenza con protesi sintetiche in PTFE o Dacron quando è sopra articolare. Quando invece l'anastomosi distale è confezionata sotto il ginocchio, non c'è dubbio che la safena autologa rappresenta il materiale di prima scelta. Se il patrimonio venoso non è utilizzabile (pregressi *bypass*, vene varicose, ecc.) anche per i *bypass* sottogenicolari si può usare materiale protesico appositamente confezionato (collagene ovino, vena ombelicale umana, PTFE o Dacron particolari). Ci sono in commercio attualmente anche protesi pretrattate con una buona resistenza alle infezioni che in questi pazienti possono trovare indicazione. In condizioni di *run-off* soddisfacente con adeguato in *flow*, mediamente il *bypass* dà garanzie di durata superiore alla PTA, anche se talvolta nei dializzati è il mutamento delle condizioni generali e dei vasi localmente che incide sulla pervietà a distanza.

CONCLUSIONI

La pratica clinica nefrologica deve profondere energie costanti nella prevenzione del danno vascolare. L'uso di liquidi ultrapuri e di membrane ad alta biocompatibilità riduce il rischio flogistico durante il trattamento dialitico. Anche il controllo del metabolismo

minerale e la prevenzione degli stati di malnutrizione vanno in questo senso. Il *management* dell'ischemia critica, concordato col chirurgo vascolare, deve essere standardizzato. Un'adeguata terapia medica, una diagnosi tempestiva ed una rivascularizzazione in tempi brevi, possono incidere non poco nella qualità e nella durata della vita dei pazienti dializzati.

RIASSUNTO

Il rischio di malattia cardiovascolare è nettamente aumentato nei pazienti con IRC, con una mortalità di 10-20 volte superiore rispetto alla popolazione normale. Infatti oltre ai consueti fattori di rischio si aggiungono le alterazioni del metabolismo minerale, l'iperomocisteinemia e la flogosi cronica a carico dei vasi. In questi pazienti la malattia vascolare viene spesso diagnosticata tardivamente, mentre sarebbe di fondamentale importanza una diagnosi precoce per instaurare il trattamento farmacologico o chirurgico (PTA, bypass) adeguato. Il cardine della diagnosi rimane ancora l'angiografia digitalizzata affiancata sempre più spesso dall'angio-RMN o dall'angio-TAC. Dalla nostra esperienza emerge che i pazienti dializzati presentano un'elevata mortalità complessiva e la rivascularizzazione dà meno garanzie di successo, soprattutto quando è distale. In questi casi le procedure endovascolari negli ultimi anni hanno nettamente migliorato la prognosi a breve termine. Quando non c'è spazio per una rivascularizzazione e la situazione è fortemente compromessa in presenza di gangrena estesa o lesioni infette, l'amputazione primaria trova ancora una sua indicazione e può essere l'unica soluzione percorribile.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi

BIBLIOGRAFIA

1. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 607-701.
2. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2838-47.
3. Heikki HT Saha, Yrjö KJ Leskinen, Juha P Salenius, Jorma T Lahtela. Peripheral vascular disease in diabetic peritoneal dialysis patients. The 11th Congress of the ISPD, Hong Kong, August 25-29, 2006.
4. Foster AV, Snowden S, Grenfell A, Watkins PJ, Edmonds ME. Reduction of gangrene and amputations in diabetic renal transplant patients: the role of a special foot clinic. *Diabet Med* 1995; 12: 632-5.
5. Lipscombe J, Jassal SV, Bailey S, Bargman JM, Vas S, Oreopoulos DG. Chiropody may prevent amputations in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2003; 23: 255-9.
6. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int* 2003; 63: 1462-7.
7. Pacchioni R, Andreoli M, Nora A, Arienzo A, Tedoli M, Galli G, Guidetti D. L'arteriopatia periferica nel paziente in emodialisi cronica: quando e come intervenire. *G Ital Nefrol* 2005; S31: 84-9.