

ARGOMENTI DI MEDICINA CLINICA

VAI ALL'INDICE DEGLI ARGOMENTI

ARTERIOPATIE PERIFERICHE

Le arteriopatie obliteranti degli arti inferiori o periferiche (AOP) sono condizioni morbose frequenti, che interessano prevalentemente i soggetti di sesso maschile.

La patologia delle arterie è costituita dalla arteriosclerosi, dalla tromboangioite obliterante (TAO) e dalla arteriopatia diabetica. Esamineremo innanzitutto gli aspetti clinici, morfologici e patogenetici della forma arteriosclerotica, che costituisce la causa di gran lunga più frequente dell'AOP e considereremo poi brevemente i caratteri differenziali delle altre forme.

- Aspetti clinici

La sintomatologia è diversa nel caso che la patologia vascolare determini insufficienza arteriosa relativa, cioè con insufficienza arteriosa soltanto durante la marcia od il lavoro muscolare, o assoluta, cioè con apporto arterioso insufficiente al fabbisogno dei tessuti anche in condizioni di riposo.

Nel primo caso il sintomo fondamentale è costituito dalla claudicatio intermittens; nel secondo caso il dolore è continuo e si associa ad alterazioni pretrofiche e trofiche dell'estremità dell'arto (cianosi, pallore, edema, gangrena, ulcerazioni).

La claudicazione intermittente arteriosa ha caratteri ben precisi, in particolar modo per quanto riguarda le correlazioni con l'entità e la modalità di esecuzione dell'esercizio muscolare.

Come già è stato detto, il dolore insorge durante la marcia; esso compare tanto più precocemente quanto più veloce è il cammino e quanto maggiore è la pendenza della strada; scompare sistematicamente entro un breve periodo di tempo dopo che il paziente si è arrestato pur mantenendo da fermo la stazione eretta, periodo che non supera i dieci minuti neppure nei casi di maggiore intensità; in prove successive con ritmi di marcia analoghi la sintomatologia insorge dopo un uguale tragitto se il tempo di recupero è stato sufficientemente prolungato e lo sforzo durante la prima prova non eccessivo, altrimenti la sua comparsa è proporzionalmente anticipata; il dolore si manifesta con le stesse caratteristiche, anche in posizione stipina, nell'esecuzione di un lavoro che impegni la muscolatura dell'arto.

Nella forma più comune e "tipica" il dolore viene avvertito come una sensazione di costrizione e di crampo fastidioso di intensità crescente localizzata ai muscoli della sura. La sua intensità può essere di vario grado, ma non è mai tale da far gridare il paziente.

Prolungando la marcia compare una difficoltà progressiva nell'uso della muscolatura dell'arto con riduzione della capacità di flessione del ginocchio e del piede e con sensazione ingravescente di pesantezza che costringe il paziente a trascinare l'arto o ad arrestarsi. Nella casistica personale, comprendente 86 pazienti (per un totale di 142 arti) con obliterazione o stenosi arteriosa serrata, questo tipo di dolore e questa sede risultano presenti nell'81,6% sia come sintomo isolato (36,8%) sia in associazione con sintomatologia dolorosa di altro ordine (44,8%).

La claudicazione intermittente "atipica" si differenzia dalla precedente per diversità nei caratteri del dolore che riguarda o il tipo della sensazione o la sua sede od i suoi rapporti con l'esercizio muscolare. La claudicazione può essere inoltre resa atipica per l'interferire della sintomatologia dolorosa causata da associate condizioni patologiche, particolarmente osteoarticolari e neurologiche.

Atipia della sensazione dolorosa

In alcuni pazienti il dolore è modesto, a volte del tutto assente, ed è sostituito da una sensazione di stanchezza rapidamente ingravescente (12,8% nella nostra casistica) oppure da intorpidimento e formicolio avvertiti prevalentemente nella porzione inferiore della gamba ed al piede. Eccezionale è il tipo trafittivo del dolore.

Atipia di sede del dolore

In una piccola parte dei casi (3,6%) il dolore è avvertito esclusivamente in sede diversa da quella abituale, mentre in oltre la metà (52,2%) è avvertito oltre che nella sede abituale anche in un'altra sede. Nei pazienti che localizzano il dolore in due parti distinte dell'arto la sensazione si manifesta di regola inizialmente ai muscoli della sura ed in un secondo tempo anche nell'altra sede; successivamente peraltro con il proseguire della marcia l'intensità del dolore si accentua gradualmente nella sede atipica fino ad oscurare in vario grado quello della sede abituale. Non è eccezionale tuttavia osservare un comportamento inverso, nel senso che il dolore è inizialmente avvertito nella sede atipica e successivamente al polpaccio; anche in tal caso la sensazione di maggior intensità è quella della localizzazione non abituale.

Il dolore avvertito esclusivamente nella sede atipica è in buona parte dei casi di tipo costrittivo-gravativo e le regioni interessate risultano la natica, l'anca, la coscia, la faccia antero-laterale della gamba, la caviglia ed il piede.

L'ectopia del dolore costrittivo, caratteristico della sofferenza algogena del muscolo ischemico, viene attribuita alla diversa sede della ostruzione arteriosa; peraltro, secondo la personale esperienza, altri meccanismi possono intervenire, come sarà detto successivamente.

Altre volte il dolore è di tipo bruciante, urente o trafittivo. Tali sensazioni si localizzano quasi esclusivamente alla parte anteriore del piede e sono di regola associate a manifestazioni distrofiche (costituite da colorito cianotico della cute, edema ed ulcerazioni), indice di un progressivo

aggravamento dell'insufficienza arteriosa. Questa sintomatologia dolorosa, associata alle turbe trofiche, può essere indicata con il termine di "claudicazione intermittente evoluta".

Altre volte ancora il dolore all'avampiede è di tipo gravativo e mal localizzato; raramente, in un secondo tempo, diviene bruciante e trafittivo nel qual caso è comune rilevare a livello dell'estremità dolente un processo patologico delle strutture osteo-articolari, muscolari o cutanee (artrosi dolorosa, pregresse fratture, esiti di ferite).

Atipia nelle correlazioni con il lavoro muscolare

In una piccola parte di pazienti si osserva un comportamento anomalo del dolore alla ripetizione del lavoro muscolare, nel senso che una tipica claudicazione intermittente si manifesta al mattino, dopo un certo tratto di cammino e successivamente non si ripresenta più durante la giornata, anche per periodi di marcia più prolungata (dolore del primo sforzo). Il fenomeno è più frequente nelle stagioni fredde.

Atipia per coesistenza di sensazioni dolorose causate da altri stati morbosi

L'associazione all'insufficienza cronica arteriosa di altri stati morbosi algogeni può dar luogo ad una sintomatologia dolorosa mista con spostamento della sede del dolore.

Con particolare frequenza, anche in relazione all'età dei pazienti, si nota in questi soggetti la presenza di patologia osteo-articolare di vario tipo (più spesso artrosi della colonna lombo-sacrale, con o senza erniazione del disco intervertebrale, dell'anca e del ginocchio) e di lombosciatalgia.

In tali casi la sintomatologia dolorosa propria della specifica patologia osteoarticolare o nervosa viene a sovrapporsi a quella dell'insufficienza arteriosa incrementando talvolta l'intensità del dolore ischemico e talaltra oscurandolo, con un comportamento nell'un senso e nell'altro spesso variabile in tempi successivi.

La sensazione dolorosa che consegue al lavoro muscolare ed alla marcia viene pertanto ad essere modificata, anche in maniera diversa nel tempo, per quanto riguarda la localizzazione (ovviamente diversa a seconda della patologia associata), l'irradiazione ed il tipo.

Il dolore risvegliato dalla marcia può, ad esempio, essere avvertito a tutta la faccia posteriore della coscia e della gamba con irradiazione alla natica ed alla regione lombare nel caso dell'associazione con una sindrome irritativa del nervo sciatico. In tale condizione peraltro questa sintomatologia dolorosa è presente in vario grado anche a riposo.

Le alterazioni sensitive. Nei soggetti che presentano claudicazione intermittente si riscontrano con estrema frequenza alterazioni di varia entità (Schlesinger, 1933; Murfson, 1952; Berghaus e Ietten, 1954; Arcangeli e Coll., 1964) della sensibilità cutanea e muscolare.

Parestesie spontanee, costituite da sensazioni di intorpidimento, di formicolio, di punture di spillo multiple avvertite alla porzione inferiore della gamba ed al piede prevalentemente nelle ore notturne, vengono riferite dai pazienti non diabetici affetti da arteriopatia cronica obliterante in circa il 10% dei casi, ed in una percentuale maggiore da quelli con turbe del metabolismo glucidico.

La soglia cutanea di percezione degli stimoli tattili e dolorosi al piede risulta inoltre spesso in varia misura superiore alla norma e nella stessa regione è presente in circa il 10% dei soggetti una reazione iperpatetica alle stimolazioni dolorose.

L'esame della sensibilità algogena muscolare mediante pressione graduata fa riconoscere la presenza, in corrispondenza di uno o più muscoli dell'arto ischemico, di aree mialgiche circoscritte in quasi il 50% dei casi (44,4% della nostra casistica). Tali aree del diametro di uno-due centimetri risultano apprezzabili alla palpazione come noduli ben delimitati di consistenza maggiore di quella presentata dal circostante tessuto muscolare, e, se ripetutamente stimolate, danno luogo in due terzi dei casi ad una sensazione dolorosa avvertita a distanza in una precisa e costante area di riferimento, sensazione questa che è regolarmente dominabile con l'anestesia dell'area mialgica; esse hanno pertanto i caratteri del "punto trigger". (Con il termine di "punto trigger" si indicano quelle limitate porzioni di strutture somatiche o viscerali (di cute, tendini, muscolo, osso od altro tessuto) la stimolazione delle quali provoca l'insorgenza, immediata o graduale, di un dolore a distanza in un determinato settore corporeo ("area target" o bersaglio) dolore che la successiva anestesia del punto di stimolo è capace di fare regolarmente scomparire. Il termine "area trigger" deriva dal fatto che la stimolazione di questa zona agisce come la pressione sul grilletto di un fucile nel produrre un effetto a distanza, cioè nel bersaglio (Travel, 1952).

Le più comuni sedi di riscontro di queste particolari zone di iperalgesia muscolare sono: la porzione inferiore del soleo, la porzione superiore dei due capi del gastrocnemio (particolarmente il gemello mediale), la porzione superiore del tibiale anteriore, il quadricipite femorale (specie nel vasto mediale), il gluteo medio ed il tensore della fascia lata. Nei casi nei quali queste aree mialgiche hanno carattere di "punti trigger" le zone bersaglio risultano localizzate nel tallone ed alla pianta del piede per il soleo, alla caviglia, al dorso del piede ed all'alluce per il tibiale anteriore, al poplite, alla porzione inferiore della faccia posteriore della coscia ed al tallone per il gastrocnemio, alla regione anale ed alla piega gluteofemorale per il gluteo medio, alla faccia antero-laterale della coscia per il tensore della fascia lata (fig.01x).

Lo studio della soglia algogena muscolare mediante stimolazioni chimicofisiche graduate evidenzia una condizione costante di iperalgesia muscolare, di entità variabile da caso a caso, con sensazioni dolorose conseguenti alle stimolazioni irritative aventi i caratteri del dolore "ricorrente" e accompagnate da accentuazioni dell'iperalgesia che si protrae anche per diverse ore.

Ulteriori anomalie della sensibilità cutanea e muscolare sono evidenziate in questi soggetti dall'esecuzione del test ischemico. Questa metodica, che consiste nello studio della funzione sensitiva e motoria durante la compressione della radice dell'arto mediante un bracciale pneumatico, è capace di rivelare anche lievi anomalie funzionali che non sono evidenziabili mediante altre tecniche d'indagine di ordine clinico (Gilliat e Wilson, 1953, 1954; Nathan, 1953, 1958, 1960; Arcangeli e Furian, 1956; Galletti e Procacci, 1958).

Il test ischemico dimostra (Arcangeli e Coll., 1954) nei pazienti che presentano claudicazione intermittente :

a) segni di anticipata degradazione della sensibilità cutanea in oltre la metà dei casi e della sensibilità algogena muscolare nella quasi totalità; il rilievo depone per una riduzione numerica, anatomica o funzionale, delle fibre sensitive dell'arto;

b) anomalie importanti del quadro parestesico, con incremento o decremento delle sue abituali componenti; dato che queste sensazioni dipendono dall'abbassamento critico dei valori di soglia e dalla caduta della capacità di accomodazione delle fibre sensitive nel punto di compressione del nervo (Kugelberg, 1946) la loro anticipata o ritardata comparsa denota una condizione funzionale patologica; l'esame combinato del quadro parestesico con quello della degradazione sensitiva ischemica e con le alterazioni della soglia tattile o dolorifica muscolare permette di ulteriormente definire l'entità della compromissione del sistema afferente;

c) la presenza di focolai algogeni latenti, che durante l'ischemia si manifestano con una sintomatologia dolorosa di vario tipo ed intensità; si possono rilevare: la comparsa di dolore contusivo, a volte anche crampiforme, d'intensità variabile, localizzato alle masse muscolari del polpaccio e più raramente al muscolo tibiale anteriore; dolore gravativo estensivo localizzato alle aree mialgiche o trigger che in precedenza sono state descritte, con spostamento della sensazione nella relativa "area bersaglio" in una parte dei casi; dolore sordo, terebrante od urente in corrispondenza di strutture ossee che presentano segni di patologia degenerativa od esiti di frattura come pure a livello di vecchie cicatrici cutanee; dolore bruciante o pungente localizzato nella sede delle alterazioni trofiche ed in particolar modo delle lesioni ulcerative della gamba e del piede.

La frequente compromissione funzionale delle fibre nervose è confermata in questi pazienti dall'esame elettroencefalografico. La velocità di conduzione delle fibre motrici risulta infatti significativamente ridotta nel 50% circa dei casi nell'arto della claudicazione intermittente e reperti analoghi si hanno per la velocità di conduzione delle fibre sensitive. Quanto più grave e più protratta nel tempo è l'ischemia tanto più frequente è la lesione nervosa. L'incidenza è più elevata nei casi nei quali il diabete mellito è associato all'arteriopatia.

Di rilevante interesse sono inoltre le variazioni della sensibilità dolorifica cutanea e muscolare che si verificano dopo la marcia protratta fino alla comparsa della claudicazione (Arcangeli e Coll., 1964).

La soglia algogena aumenta di regola significativamente subito dopo la fine della prova, ma torna ben presto alla norma; la soglia algogena muscolare ha invece un comportamento variabile: nella maggior parte dei casi (quasi il 60% nella nostra casistica) si abbassa progressivamente raggiungendo valori minimi, che sono inferiori di circa il 30% a quelli di base qualche ora dopo l'esercizio muscolare; in un terzo dei casi la soglia del dolore risulta invece aumentata, fino a valori superiori del 100% rispetto a quelli di base, durante la prima ora che segue alla prova, mentre è spiccatamente ridotta, con valori comparabili a quelli del gruppo precedente qualche ora dopo; nel rimanente 10% non si verificano modificazioni della soglia di percezione del dolore (fig.02).

Quando l'ischemia si fa critica, nella fase cioè di insufficienza assoluta o III/IV stadio della classificazione di Leriche e Fontaine, compaiono il dolore a riposo e le lesioni trofiche fino alla gangrena.

Entrambi sono prevalentemente localizzati ad una o più dita e/o all'avampiede e insorgono per lo più in maniera graduale progressiva dopo un periodo più o meno lungo di claudicazione intermittente, ma possono manifestarsi bruscamente, in maniera acuta in un arto fino ad allora

asintomatico per la comparsa di urombosi acuta su stenosi non emodinamica o su una piccola placca ulcerata.

Quando il dolore a riposo insorge gradualmente compare all'inizio solo di notte o presenta di notte una caratteristica esacerbazione, sì da costringere il paziente ad abbandonare il letto ed a tenere le estremità in posizione declive: la causa dell'accentuazione notturna del dolore ischemico è rappresentata, oltretutto dall'aumento della recettività algogena, dalla riduzione del flusso ematico degli arti che si avvera di notte (Bartoli e Coll., 1970).

Le alterazioni del trofismo cutaneo iniziano con le modificazioni del colorito con comparsa di pallore e di cianosi e con la riduzione della temperatura cutanea. Il trofismo della cute e degli annessi decade; i peli scompaiono e si hanno disturbi della crescita delle unghie, che divengono grossolane, ad artiglio (onicogrifosi).

Alle alterazioni del colorito della cute può far seguito la gangrena, che inizia talora con la formazione di vescicole emorragiche per lo più periungueali o interdigitali, che possono rompersi e dar luogo ad ulcerazione, talora con la corneificazione e la necrosi del tessuto dell'estremità digitale.

La gangrena è più spesso secca; può presentarsi umida per il sovrapporsi dell'infezione (specie nel diabete mellito) o per la stasi venosa e linfatica (soprattutto per la prolungata stazione eretta a causa del dolore notturno).

Le alterazioni del trofismo cutaneo del piede fino alle lesioni ulcerogangrenose, che possono portare all'amputazione, sono particolarmente frequenti in caso di diabete mellito perché altri fattori patogenetici concorrono nel loro determinismo, oltre all'AOP: la microangiopatia, la neuropatia somatica e vegetativa, e l'infezione.

- Aspetti morfologici

LA PATOLOGIA ARTERIOSA

La lesione parietale è rappresentata nell'arteriosclerosi obliterante dalla placca rilevata, spesso ulcerata, sulla quale insorge la trombosi, che successivamente va incontro alla collagenizzazione e alla trasformazione fibrotica; il trombo occludente assume allora un aspetto amorfo, spesso laminare, talora con qualche canalicolo al suo interno, espressione di un tentativo di ricanalizzazione. L'ostruzione e/o la stenosi sono di solito multiple e possono localizzarsi in qualsiasi tratto dell'albero arterioso, dall'aorta terminale fino alle arterie della gamba e del piede (fig.03x), anche se prevalgono a livello prossimale (aorta terminale, arterie iliache e femorale). Viceversa nell'arteriopatia diabetica e nella TAO sono più frequenti le localizzazioni distali (arterie tibiali, pedidia, digitali comuni e proprie). Il circolo collaterale di compenso è di solito più sviluppato nell'arteriosclerosi che nella TAO e nell'arteriopatia diabetica. In quest'ultima sono presenti grossolane deposizioni di calcio sia a carico della tunica media sia a livello degli ateromi e

del trombo occludente. Nella TAO, come in tutte le forme arterinche, l'ateroma è assente ed il quadro istologico è caratterizzato da: a) intensa reazione flogistica con infiltrazione cellulare dell'intima e delle altre tuniche arteriose e venose, nonché dei tessuti perivasali, fra cui in primo luogo il nervo, con relativo risparmio della lamina elastica interna e delle strutture muscolari della media; b) trombosi segmentaria di arterie di medio e piccolo calibro degli arti inferiori e talora superiori, nonché di vene superficiali;

c) progressiva evoluzione fibrotica della lesione parietale e del trombo che vanno incontro a marcata invasione di lacune capillari a partenza dall'avventizia (cosiddetta ricanalizzazione del trombo).

LA PATOLOGIA DEL TESSUTO IN ISCHEMIA (con particolare riguardo al muscolo e al nervo)

I principali reperti osservati al microscopio ottico a carico del muscolo gastrocnemio in corso di arteriopatia cronica obliterante si riferiscono alle fibre, al tessuto interstiziale ed ai microvasi (Candiani, 1953; Scalabrino e Bianchi, 1954; Castro e Coll., 1955; Boheme e Coll., 1956; Arcangeli e Coll., 1966).

Le fibre muscolari mostrano omogeneizzazione totale o parziale, atrofia od ipertrofia, aumento del numero dei nuclei particolarmente nella sede centrale.

Nel tessuto interstiziale sono presenti soprattutto edema ed infiltrazione linfocitaria, i vasi mostrano i segni dell'arteriosclerosi ed i capillari sono forniti di una membrana basale notevolmente ispessita. Il numero globale dei capillari non si modifica in rapporto al grado di ischemia (Clyne e Coll., 1982), mentre il rapporto fra numero di capillari e numero di fibre muscolari nella claudicatio intermittens sarebbe aumentato secondo Makine (1977) ed invariato per Hierksson e Coll. (1980). Hammersten e Coll. (1980), riscontrano, rispetto ai controlli normali, un rapporto aumentato per le fibre di tipo IIA e non modificato per tutti gli altri tipi (I, IIB e IIC).

L'osservazione al microscopio elettronico (Boheme e Coll., 1966; Arcangeli e Coh., 1968; Bucciolini e Coll., 1976; Teravainen e Makine, 1977; Makitie, 1977) ha confermato anzitutto che le alterazioni sono spesso presenti solo in alcuni sarcomeri. I reperti più caratteristici (fig.04) sono rappresentati da:

- 1) interruzione o assenza dei miofilamenti con frammentazione delle strie Z nei casi più gravi;
- 2) centralizzazione dei nuclei delle fibre muscolari;
- 3) rigonfiamento assai frequente dei mitocondri e presenza nell'interno di essi di corpi mielinici;
- 4) aumento del glicogeno nei sarcomeri nei quali le miofibrille sono scomparse o appaiono interrotte;
- 5) presenza talora di strutture "a nido d'ape";

- 6) presenza, nelle zone degenerate, di corpi lipidici vacuoli, corpi elettrofondensi, di probabile origine lisosomiale, e corpi mielinici;
- 7) ispessimento della membrana basale dei capillari;
- 8) restringimento del lume dei capillari ed aumento del loro numero in rapporto a quello delle fibre.

Da questi reperti è evidente che la miopatia ischemica che si riscontra in corso di arteriopatia obliterante cronica non presenta, come molte altre miopatie, un quadro strutturale ed ultrastrutturale specifico. Essa differisce dall'atrofia muscolare da denervazione perché i mitocondri sono più numerosi ed hanno caratteristiche morfologiche diverse.

Pertanto è logico ritenere che le alterazioni osservate nel muscolo siano dovute all'ischemia cronica e non siano secondarie alla neuropatia ischemica, spesso associata, che avrebbe eventualmente soltanto il ruolo di fattore di aggravamento della sofferenza. L'ischemia cronica determinerebbe un'alterazione della via glicolitica e di quella ossidativa con diminuzione del pH (O'Donnel, 1975) e conseguente attivazione di enzimi lisosomiali. L'attivazione di alcuni di questi, ed in particolare delle catepsine, potrebbe essere responsabile di una parte delle alterazioni della fibra muscolare e di quelle dei microvasi sopradescritte.

Le alterazioni del nervo periferico in corso di arteriopatia cronica obliterante furono per la prima volta studiate da Joffroy e Achard (1889) che riscontrarono degenerazione walleriana e fibrosi endoneurale.

Ulteriori indagini in questo campo sono state condotte da Gairns e Coll. (1960), Garven e Cod. (1962), Eames e Lange (1967), Chopra e Hurwitz (1967), Digiesi e Arcangeli (1977).

In sintesi le principali alterazioni osservabili al microscopio ottico sono le lesioni segmentarie della guaina mielinica del nervo, l'intensa fibrosi sia a carico del perinevrio sia dell'endonevrio e le alterazioni delle cellule di Schwann. Nello stroma compaiono inoltre arteriole e capillari con parete ispessita.

All'osservazione al microscopio elettronico ([fig.05x](#)) si riscontra, a carico delle cellule di Schwann, presenza di inclusi di materiale presumibilmente lipidico, più raramente figure mieliniche ed ammassi di mielina degenerata, corpi di probabile natura lisosomiale. La guaina mielinica può risultare fissurata od interrotta e talvolta appare frammentata nel citoplasma delle cellule di Schwann. Alcuni assoni di fibre mieliniche od amieliniche mancano di neurofibrille o contengono nel loro interno grossi vacuoli. A carico della maggior parte dei capillari dell'endonevrio si nota marcato ispessimento della membrana basale che talvolta appare come pluristranficata. Anche il tessuto collagene pericapillare e dell'endonevrio è aumentato. Risulta evidente pertanto l'esistenza, nelle arteriopatie obliteranti croniche arteriosclerotiche degli arti inferiori, di una sofferenza talora anche grave della fibra nervosa nelle sue diverse strutture.

Le modificazioni della mielina, che consistono soprattutto in fissurazione e frammentazione della guaina, appaiono simili a quelle reperibili sia in età senile (Lascelles e Thomas, 1966; Ochoa e Mair, 1969) che in corso di diabete mellito (Woluman e Wilder, 1929; Faberberg, 1956; Dolman 1963; Thomas e LasceDes, 1956, 1966; Chopra e Hurwitz, 1969).

Peraltro l'estensione della demielinizzazione riscontrata negli arti ischemici è generalmente superiore a quella osservata in età senile (Asbury, 1970) ma inferiore a quella rilevata in corso di diabete mellito (Chopra e Hurwiz, 1969).

La presenza nell'interno delle cellule di Schwann di materiale simil-lipidico, di figure mieliniche o di ammassi di mielina degenerata, è stata osservata anche in corso di diabete mellito (Bischoff, 1968) e nella neuropatia sperimentale da mercurio (Miyakawa e Coll., 1970).

Le modificazioni a carico dei capillari del nervo, caratterizzate soprattutto da ispessimento della membrana basale, sono già state segnalate da Banson e Lacy (1968) nel diabete mellito.

Per quanto riguarda la genesi della neuropatia periferica ischemica cronica, diversi fattori patogenetici sembrano particolarmente da considerare alla luce delle attuali conoscenze:

a) stenosi od occlusione dei grossi vasi afferenti agli arti;

b) microangiopatia dei vasa nervorum; c) turbe del metabolismo della cellula di Schwann, secondarie all'ischemia o consensuale al processo arteriosclerotico, con conseguente alterazione della mielinizzazione; d) arteriosclerosi delle arterie spinali con ischemia cronica midollare e conseguente degenerazione assonale.

In conclusione, analogamente a quanto rilevato a carico della miopatia ischemia eronica, la neuropatia periferica riscontrata in corso di arteriopatia obliterante arteriosclerotica degli arti inferiori è verosimilmente secondaria all'ischemia cronica e non sembra presentare, alla luce dei reperti strutturali ed ultrastrutturali sinora riferiti, caratteri di specificità.

Anche le ossa e le strutture fibro-tendinee vengono coinvolte nel processo ischemico in corso di arteriopatia obliterante periferica. L'occlusione arteriosa causa un importante rimaneggiamento del circolo ematico osseo, con notevole sviluppo di un circolo collaterale a partenza periostale, che preserva a lungo l'integrità anatomica dell'osso, anche nelle condizioni di più grave e protratta riduzione di apporto ematico; peraltro l'ischemia ha come conseguenza un incremento del riassorbimento osseo per modificazioni chimico-fisiche del liquido intersuziale, che favoriscono il processo osteoclastico e/o ostacolano quello osteoblastico causando a lungo andare la comparsa di osteoporosi.

Inoltre in corso di arteriopatia obliterante periferica compare talora una sintomatologia dolorosa in corrispondenza delle entesi del piede (entesopatia). Tali strutture, fisiologicamente ben vascolarizzate e con un metabolismo attivo, sono esposte all'ischemia ed ai danni da essa indotti.

Aspetti patogenetici

IL MECCANISMO EMODINAMICO DELL'ISCHEMIA

La stenosi serrata o emodinamica e l'occlusione delle arterie di conduzione (dall'aorta alla pedidia e alla plantare) sono la causa dell'ischemia degli arti inferiori (fig.06). Occorre ricordare che la circolazione del sangue nei muscoli scheletrici dell'arto inferiore inizia nei vasi muscolari di distribuzione, si continua nei vasi di scambio, ovverossia nel sistema microvascolare e termina nei vasi di capacità ovvero venule e vene. I vasi di distribuzione regolano il flusso arterioso con variazioni del calibro interno dipendenti dalla contrazione delle cellule muscolari lisce della media. La regolazione è mantenuta da una serie di stimoli neuromurali e metabolici. Condizioni indispensabili per ottenere un normale flusso a questo livello sono una normale gittata sistolica e la pervietà dei rami che provengono dall'aorta e cioè l'arteria iliaca comune, l'iliaca esterna, la femorale, la poplitea e le tibiali. In condizioni normali, a riposo, l'apporto ematico è strettamente collegato all'efficienza dei vasi di resistenza (arteriole, metarteriole e sfinteri precapillari) (Mellander, 1960), con un gioco di forze opposte che è stato sintetizzato da Burton (1962). Da un lato la pressione trasmurale, strettamente collegata ad un normale afflusso nei vasi di grosso calibro, che è la risultante della differenza tra la pressione intravascolare e la pressione tessutale e rappresenta la forza totale che tende ad

espandere il vaso. Dall'altro la tensione circonferenziale, che rappresenta la forza che tende a costringere il vaso, a sua volta risultante dalla tensione elastica, dipendente dal grado di stiramento della parete, e della tensione attiva legata al grado di contrazione attiva della muscolatura liscia parietale.

Il flusso ematico muscolare a riposo è di circa 4-6 ml/100 ml/min. Quando si verifica, come durante la deambulazione, la necessità di aumentare il flusso ematico muscolare, intervengono vari fattori in grado di regolare la vasodilatazione e di utilizzare quella parte di letto capillare normalmente non funzionante. Questi fattori sono di natura nervosa, metabolica e ormonale. La regolazione neuromorale è sostenuta da una componente adrenergica tendenzialmente vasocostrittrice e una colinergica di tipo vasodilatatorio.

La contrazione delle cellule muscolari lisce è regolata da sostanze derivate dal metabolismo tessutale in senso prevalentemente dilatante tendendo di conseguenza a far aumentare il calibro del vaso. La regolazione metabolica è legata alla produzione di sostanze del metabolismo muscolare in condizioni di impegno fisico. Tra queste possiamo ricordare l'accumulo di acido lattico (Barcroft e Coll., 1967), di CO₂ (Heistad e Heeler, 1972), di potassio (Duling, 1975; Hirche e Coll., 1980), di nucleotidi adenilici e dell'adenosina (Duff e Coll., 1954; Chen e Coll., 1972). Infine la regolazione ormonale dipende dalla produzione di ormoni quali adrenalina e noradrenalina in grado di mantenere una normale pressione arteriosa sistemica e pertanto una normale pressione di perfusione. Ultimamente è stata data notevole importanza all'intervento dell'endotelio che sembra in grado di produrre durante lo sforzo sostanze ad azione francamente vasodilatatrice quali le prostaglandine (Bevegard e Oro, 1969; Kilbom e Wenmalm, 1976; Beaty e Donald, 1979) e l'EDRF (Endothelium-Derived-Relaxing-Factor) (Furchgott, 1984; Moncada e Coll., 1988) che altro non sarebbe che il nitrossido.

Nei muscoli striati sono rappresentati due tipi di fibre, differenti sotto il profilo metabolico e funzionale: le fibre ST (Slow Twitch) prevalenti nei muscoli rossi, con alta capacità di utilizzazione ossidativa del glucosio e degli acidi grassi e bassa capacità per il metabolismo anaerobico e la glicogenolisi; le fibre FT (Fast Twitch) prevalenti nei muscoli bianchi e con capacità metaboliche opposte. Va ricordato che la normale funzione del muscolo è strettamente legata all'apporto ematico di O₂. Questo diffonde dai capillari alle cellule con una velocità che dipende dalla PO₂ capillare, dalla PO₂ cellulare, in relazione alla densità dei capillari. L'utilizzazione di O₂ è indipendente dalla PO₂ cellulare finché la tensione di O₂ nel sangue capillare non scende ad 1 Tor dai normali 5-10 Tor. Al di sotto di questo valore critico l'utilizzazione di O₂ è soltanto funzione della PO₂ cellulare.

Durante la deambulazione i vari meccanismi intervengono provocando il rilasciamento della muscolatura liscia arteriolare e degli sfinteri precapillari. L'aumento di velocità del flusso che ne consegue e che non consentirebbe un normale sfruttamento dell'apporto di ossigeno viene automaticamente corretto dal reclutamento del letto capillare inattivo per cui si ottiene ugualmente un'ottima redistribuzione di ossigeno ai tessuti.

Una valutazione della risposta vascolare allo sforzo e della riserva ematica a disposizione dell'arto in condizioni di emergenza può essere ottenuta con il test dell'iperemia reattiva post-ischemica (Shepherd, 1963). Provocando un'ischemia dell'arto per 5 minuti e registrando il flusso arterioso al polpaccio al momento della rimozione del bracciale ischemizzante, i soggetti a circolo arterioso integro mostrano un subitaneo aumento del flusso ematico che raggiunge in 5-6 secondi il picco massimo con valori di circa 40 ml/100 ml/min e si esaurisce rapidamente.

La prima conseguenza emodinamica che si verifica a valle di una stenosi serrata o di un'obliterazione arteriosa è rappresentata dalla caduta della pressione di perfusione cui consegue un aumento delle resistenze nei vasi di conduzione e una riduzione pressoria a livello di arteriole, metarteriole e sfinteri precapillari. A questo punto intervengono alcuni dei meccanismi sopraricordati ed in particolare i fattori umorali derivati dal metabolismo tessutale che diminuendo il tono della componente muscolare della parete determinano fenomeni di vasodilatazione. Questa più che a livello dei vasi di maggior calibro si estrinseca soprattutto a livello delle metarteriole e degli sfinteri precapillari che si rilasciano parzialmente.

In condizioni di riposo esiste una marcata diversità di flusso tra i muscoli a fibre rosse e quelli a fibre bianche e l'intervento di meccanismi di compenso, in particolare della vasodilatazione, è sufficiente a mantenere, attraverso l'apporto di O₂, un metabolismo aerobio normale nei muscoli rossi e, con l'apporto di glicogeno, il metabolismo dei muscoli bianchi.

Durante l'esercizio muscolare la maggior richiesta di ossigeno da parte dei tessuti non può venir soddisfatta in quanto la capacità di vasodilatazione è già stata in buona parte sfruttata. A questo punto il mantenimento di un flusso adeguato e di un metabolismo muscolare efficiente è legato allo sviluppo dei circoli collaterali. I principali circoli anastomotici dell'arto inferiore sono situati nelle seguenti sedi elettive: a livello del bacino e dell'anca, ove i grossi rami arteriosi della pelvi (aorta addominale, iliaca interna ed iliaca esterna) diffusamente si connettono con l'arteria femorale (soprattutto profonda): a livello della coscia per le numerose anastomosi dei vari rami della femorale profonda fra loro ed, in alto, con i vasi del circolo anastomotico del bacino, in basso, con quelle della rete articolare del ginocchio; a livello del ginocchio, la cui rete articolare è fornita da tre arterie (femorale, poplitea e tibiale anteriore) con grossi rami arteriosi che provengono da cinque diverse direzioni; a livello della caviglia e del piede ad opera dei principali rami arteriosi (tibiale posteriore, tibiale anteriore ed interossea, alla caviglia; fra le arcate e le arterie dorsali e plantari attraverso numerosi rami perforanti, al piede).

Un primo meccanismo di circolo collaterale è rappresentato dall'intervento della circolazione cutanea la quale è in grado di cedere una parte del proprio flusso perché quest'ultimo eccede le normali necessità metaboliche della cute stessa. Ciò si verifica attraverso le anastomosi artero-venose (AVA), le quali sono regolate dal tono simpatico. Più importante è tuttavia il circolo collaterale propriamente detto che è legato all'apertura dei canali che connettono il circolo a monte con il circolo a valle dell'ostruzione arteriosa. I fattori che condizionano lo sviluppo del circolo collaterale sono rappresentati:

1) dalla localizzazione dell'ostruzione arteriosa, in quanto più questa è prossimale più il circolo collaterale è efficiente;

2) dalla rapidità d'instaurazione del processo ostruttivo: quanto più lentamente la stenosi vasale diviene occlusione, tanto più marcato risulta lo sviluppo del circolo collaterale;

3) dalla necessità metabolica dei tessuti da esso dipendenti.

Il circolo collaterale può essere preformato, costituito cioè da rami provenienti dalla stessa arteria a monte dell'ostruzione che si anastomizzano a pieno e anastomosi con i rami a valle invertendosi in questi ultimi la direzione del flusso, oppure neoformato, costituito da arteriole muscolari che progressivamente vanno incontro a dilatazione.

I fattori che agiscono sui circoli anastomotici intervenendo sia sulla loro morfologia sia sulla loro attività funzionale sono stati suddivisi in tre gruppi: fattori meccanici, fattori chimici e fattori nervosi. I fattori meccanici sono essenzialmente riferibili al gradiente pressorio transtenotico; la caduta di pressione a valle della stenosi tende a diminuire la resistenza accentuando il gradiente pressorio transtenotico. In questo caso il flusso tende a dirigersi verso territori di minor resistenza percorrendo l'unica via possibile e cioè i vasi collaterali. L'aumento della pressione determina perciò modificazioni strutturali dei vasi del circolo collaterale con ispessimento della parete, aumento delle fibre muscolari e delle cellule endoteliali, distensione delle fibre elastiche. La conseguenza è un aumento di calibro dei vasi collaterali e la loro tortuosità.

Per quanto riguarda i fattori chimici o metabolici essi sarebbero essenzialmente legati alla possibilità di una induzione di circoli collaterali o a proliferazione di neovasi come risposta alla liberazione dai tessuti ipossici di sostanze ad azione vasodilatante. Questi ultimi sarebbero gli stessi chiamati in causa a proposito dei meccanismi di compenso durante l'attività fisica.

Anche per quanto riguarda i fattori nervosi non è da tutti accettata l'ipotesi che tra i fattori che favoriscono la caduta delle resistenze vascolari ci sia una lisi del tono simpatico che può favorire un miglioramento della ridistribuzione ematica a valle dell'ostruzione. Tuttavia se anche questo meccanismo è stato documentato (Dornhorst e Sharpey-Schafer, 1951; Honig, 1979), esso è comunque di breve durata.

Altri fattori che possono influenzare lo sviluppo e il mantenimento del circolo collaterale sono rappresentati dall'integrità anatomo-funzionale dei vasi collaterali, dal trofismo del muscolo e da una buona efficienza della pompa cardiaca.

Va tenuto presente che, nonostante il suo sviluppo, il circolo collaterale non è mai in grado di compensare completamente il deficit di flusso conseguente alla lesione ostruttiva del vaso principale. Ciò viene evidenziato dall'andamento dell'iperemia reattiva post-ischemica. Al termine

del periodo di ischemia negli arteriopatici la risposta flussimetrica raggiunge più lentamente il suo picco massimo, è più bassa che nel soggetto normale e si esaurisce più lentamente. Ciò è dovuto alla riduzione della pressione di perfusione, cui consegue il prevalere della tensione circonferenziale sulla pressione trasmurale; cioè il prevalere della forza costringitiva su quella espansiva. La pressione trasmurale alla quale inizia la chiusura del vaso viene definita come "pressione critica di chiusura" (Burton, 1951). Inoltre nei vasi collaterali la resistenza al flusso, soprattutto nella fase di rientro del vaso, è nettamente aumentata (Strandness, 1969). Ciò determina come aspetto clinico la comparsa della claudicatio intermittens. Molto importante risulta infine la dimostrazione che col tempo il circolo collaterale migliora, probabilmente in relazione all'esercizio fisico programmato e dipendente dalla diminuzione di resistenza al flusso a livello dei rami del circolo collaterale (Skinner e Strandness, 1967).

I MECCANISMI DI PRODUZIONE DELLA

CLAUDICAZIONE INTERMITTENTE

Nel determinismo della claudicazione intermittente occorre considerare sia i meccanismi di produzione dell'ischemia distrettuale, sia quelli specifici di produzione del dolore, in quanto il meccanismo genetico del sintomo non si esaurisce nella sola turba dell'emodinamica distrettuale. Non esiste infatti una stretta correlazione fra autonomia di marcia e flusso ematico alla gamba, né fra gravità del reperto arteriografico e sintomatologia clinica.

Per quanto riguarda il significato dell'ischemia tissutale indotta dall'occlusione o dalla stenosi serrata dell'arteria principale dell'arto non vi è dubbio che essa sia, oltre che il più noto, anche il più importante fattore causale della claudicazione intermittente. Eccezionalmente possono essere in causa le fistole artero-venose e gli aneurismi delle arterie degli arti. In ciascuna delle condizioni anatomiche sopra ricordate, particolarmente nella stenosi e nell'occlusione arteriosa, modificazioni del contenuto ematico possono aggravare l'ischemia distrettuale agendo con meccanismi diversi e talora opposti: emoreologico e da inadeguata assunzione, inadeguato trasporto e liberazione di ossigeno ai tessuti degli arti.

In presenza di occlusione cronica di un segmento dell'arteria principale dell'arto inferiore il sangue è deviato attraverso il sistema delle collaterali che sono vasi ad alta resistenza in confronto all'arteria principale. Si sviluppa pertanto un gradiente pressorio abnormemente elevato fra i vasi a monte e quelli a valle. Ne consegue una diminuzione della pressione pulsatile sistolica e, nei casi più gravi, anche della pressione media. La portata è ugualmente ridotta. Nonostante la caduta dei valori di pressione e di portata conseguente all'occlusione arteriosa, il flusso sanguigno dell'arto è ancora sufficiente alle necessità metaboliche in condizioni di riposo. È invece al momento della marcia che si determina uno squilibrio tra la richiesta e le possibilità di flusso distrettuale. Si sviluppano così ischemia e ipossia tissutale, in conseguenza delle quali metaboliti acidi si accumulano e portano a modificazioni del pH e dell'osmolarità. Questa catena di eventi emodinamici e metabolici si potenzia in circolo vizioso con il procedere dell'esercizio e può essere interrotta soltanto con la cessazione dell'attività muscolare.

La presenza di una stenosi dell'arteria principale dell'arto causa la comparsa della claudicazione intermittente quando è emodinamicamente efficiente, cioè quando rende manifesto il gradiente pressorio attraverso l'orifizio stenotico e compare una riduzione del flusso ematico. Non è possibile definire per ogni arteria il livello critico di stenosi, al di là del quale si rende bruscamente evidente la riduzione di portata e di pressione nel distretto circolatorio a valle, in quanto la diversa conformazione anatomica dei circoli collaterali e le loro possibili modificazioni, per il processo arteriosclerotico o per altri fattori di ordine funzionale, influenzano il comportamento emodinamico della stenosi, variando lo stato delle resistenze periferiche. Sono stati particolarmente presi in considerazione i seguenti fattori: diametro della stenosi, lunghezza della stenosi, numero delle stenosi, viscosità del sangue e resistenze periferiche. Ai fini emodinamici i fattori più importanti sono il diametro della stenosi e lo stato delle resistenze periferiche.

Per quanto riguarda il secondo punto (cioè i meccanismi di produzione del dolore) è stato accertato che nei muscoli cronicamente ischemici sono presenti iperalgesia e condizioni di facilitata produzione di sostanze algogene; è stato inoltre rilevato che la sensibilità dell'arto claudicante è modificata per le alterazioni anatomico-funzionali del nervo.

L'iperalgesia muscolare è determinata dal processo istoreattivo che comporta attivazione e liberazione di enzimi lisosomiali e dagli effetti delle prostaglandine prodotte in quantità rilevante in corso di ischemia. Al processo istoreattivo è da imputarsi anche la condizione di facilitata produzione di sostanze algogene.

Il dolore che insorge durante l'esercizio fisico deriva dall'azione combinata su algocettori ipereccitabili di mediatori chimici (prostaglandine, bradichinina, 5HT e altri), metaboliti muscolari (acido lattico, K⁺), ipossia ed iperosmolarità. La sensazione dolorosa è anticipata ed accentuata dalla presenza di "aree mialgiche" nei muscoli sottoposti a lavoro ischemico (fig.07, fig.08). La claudicazione intermittente "atipica" differisce da quella tipica per anomalie della sensazione provocata dall'esercizio fisico, per diversità di localizzazione del dolore o per diversità di comportamento in occasione della ripetizione del lavoro muscolare. La sostituzione della sensazione dolorosa con quella di stanchezza ingravescente è dovuta alla presenza di una marcata riduzione numerica delle fibre nervose con seguente alla concomitante neuropatia sia ischemica sia mediata da altri fattori causali (diabete, alcolismo, tossici vari, ernia discale) ed alla precoce degradazione delle residue fibre sensitive e motorie.

Lo spostamento di sede del dolore può essere dovuto:

- 1) a localizzazione dell'ostruzione arteriosa a livello diverso da quello femorale abituale;
- 2) alla presenza nelle strutture muscolari sottoposte a lavoro di aree mialgiche con caratteri di "punti trigger", l'attivazione ischemica delle quali provoca l'insorgenza del dolore nelle "zone bersaglio";
- 3) alla coesistenza di processi distrofici (ulcera, gangrena) determinati dall'arteriopatia obliterante (claudicazione intermittente evoluta) o di condizioni algogene latenti a livello cutaneo, periosteale ed osteoarticolare;
- 4) all'associazione di malattie dolorose ossee, articolari, muscolari e neurologiche (claudicazione intermittente intricata).

Il "dolore del primo sforzo" è espressione di un circolo collaterale in corso di adeguamento funzionale.

I MECCANISMI DI EVOLUZIONE DELL'ISCHEMIA CRITICA

Il termine "ischemia critica" (IC) degli arti inferiori (Bell e Coll., 1982) si riferisce a quel particolare stadio delle arteriopatie obliteranti periferiche in cui la grave compromissione del trofismo e della vitalità dell'arto rende incombente il rischio di un'amputazione. La definizione generalmente accettata dalla maggior parte degli Autori (Dormandy, 1990; Tyrrel e Coll., 1993) è la seguente: presenza di dolore a riposo persistente e ricorrente, che richieda regolare ed adeguata analgesia per più di due settimane e/o ulcerazioni e gangrena del piede e delle dita del piede, oltre alla pressione sistolica alla caviglia < 50 mmHg. Rientrano nel gruppo della IC i soggetti con AOP che in passato erano inquadrati nel III-IV stadio della Classificazione di Fontaine.

Nella patogenesi dell'IC intervengono sia il macrocircolo sia il microcircolo. Della macroangiopatia è stato già detto. Qui occorre solo ricordare che in presenza di stenosi critica del lume arterioso per l'aumento della velocità di flusso che diviene turbolento, si creano vortici che favoriscono l'accrescimento della placca aterosclerotica con ulteriore riduzione della portata ematica. Il danno endoteliale, a sua volta, provoca riduzione di sintesi e del rilascio di prostaciclina e dell'EDRF con alterazione della regolazione del tono vasale, riduzione

Dell'attività fibrinolitica e attivazione piastrine e leucociti con possibilità di una completa trombosi del lume arterioso. L'insorgenza di IC in un arteriopatico al II stadio può essere causata o favorita da una diminuzione della portata cardiaca per scompenso cardiaco, grave cardiopatia ischemica o gravi aritmie, attraverso irregolarità emodinamiche a valle dell'ostruzione.

Il ruolo del microcircolo: in questi ultimi anni è stata posta particolare attenzione all'importanza rivestita dalle lesioni del distretto microvascolo-tessutale (arteriole, metarteriole, capillari, venule post-capillari e interstizio) nella genesi della IC, soprattutto a seguito delle osservazioni cliniche che spesso non esiste alcuna differenza nell'andamento di parametri quali la pressione alla caviglia o all'alluce e l'Indice di Winsor nel confronto tra soggetti con IC e soggetti con arteriopatia degli arti senza IC. Ciò sta ad indicare una certa indipendenza di comportamento tra macrocircolo e microcircolo. Vengono distinti nella IC tre aspetti a livello microvascolare: biochimico, metabolico ed istomorfológico.

Tra gli aspetti biochimici emergono gravi alterazioni della normale funzione endoteliale dovute alla riduzione dell'apporto ematico e all'abolizione della reattività del microcircolo. Con metodiche di indagine selettive tra cui il Laser-Doppler è stata evidenziata una riduzione della "vasomotion" cioè della normale distribuzione ritmica di flusso ai capillari. Inoltre compaiono fenomeni di vasospasmo mediati dall'EDCF (Endothelium-Derived-Constricting-Factor) e favoriti dalla diminuzione dell'EDRF e prostaciclina. Nella genesi di tali fenomeni possono intervenire sostanze di derivazione piastrinica e leucocitaria come il trombossano A₂, i leucotrieni e la serotonina. Inoltre si verifica uno squilibrio dell'omeostasi coagulativo-fibrinolitica con aumento dei livelli ematici di fibrinogeno e fattore VIII fino alla trombosi microvascolare, con alterazioni della reologia ematica distrettuale.

Tutti questi fenomeni possono potenzialmente interagire fra di loro e condurre ad una rarefazione del numero e alla riduzione di calibro dei capillari perfusi con disomogenea redistribuzione del flusso ematico e fenomeni di furto microvascolare (Bollinger e Fagrell, 1990). Appare possibile in definitiva che il disordine emodinamico e la sofferenza organica e funzionale microvascolare possano acquistare una propria funzione autonoma riducendo ulteriormente la perfusione ematica al di sotto dei valori minimi basali, aggravando l'acidosi e l'anaerobiosi tessutale e ponendo le premesse per la comparsa di lesioni trofiche.

Gli aspetti istomorfologici e metabolici documentano la grave disorganizzazione strutturale intersuiale e microvascolare. È presente costantemente una rarefazione di numero e riduzione di calibro delle metarteriole e dei capillari arteriosi che mostrano ispessimento della membrana basale, frequenti manifestazioni trombotiche e flogosi granulocitaria a manicotto pericapillare, con dilatazione dell'ansa venosa capillare e delle venule postcapillari, edema interstiziale e, negli stadi avanzati, sclerosi intersuiale a larghi fasci molto estesa. Queste alterazioni rappresentano la conseguenza dell'ischemia sull'integrità dell'endotelio e della parete dei capillari (Fagrell, 1977; Lowe, 1990; Novo e Coll., 1993).

La loro presenza diventa un ulteriore elemento di perturbazione del metabolismo tessutale, già sofferente per la ridotta perfusione ematica, in quanto ostacolano la cessione di O₂ dai capillari ai tessuti.

L'aumento della lattacidemia reflua dall'arto ischemico rappresenta il secondo elemento espressione del disordine metabolico che si verifica nei tessuti in corso di IC: l'acido lattico è infatti il prodotto terminale del metabolismo tessutale che si svolge in carenza di ossigeno. Nei pazienti con arteriopatia al II stadio l'incremento della lattacidemia reflua è evidente soltanto al termine di un esercizio muscolare (Ondrus e Coll., 1989; Rexroth e Coll., 1989); al contrario il rilievo che, già in condizioni di riposo il lattato refluo è aumentato rappresenta un elemento prognostico di significato fortemente negativo, perché indica che il metabolismo tessutale dell'IC ha virato decisamente verso uno scompenso an aerobico, essendosi alterato il normale equilibrio rappresentato dal rapporto tra flusso ematico capillare, cessione di O₂ e sfruttamento di O₂ da parte dei tessuti.

I dati metabolici ed istomorfologici sopra riferiti documentano che nell'IC oltre alla riduzione dell'apporto ematico di O₂, conseguente alla macroangiopatia, la sofferenza ischemica tessutale è aggravata da uno squilibrio dei meccanismi microvascolari che regolano la cessione di O₂ dai capillari ai tessuti, gli scambi microvascolo-tessutali e, in conseguenza, il metabolismo tessutale.

La fisiopatologia della IC assume peculiari caratteristiche nel diabete mellito e nella TAO. Nei pazienti diabetici le lesioni del macrocircolo sono più distali, diffuse e precoci, come precoci sono le anomalie micro circolatorie con grave alterazione della parete dei capillari per ispessimento della membrana basale, degenerazione dei periciti, flogosi granulocitaria a manicotto perivasale, scompaginazione del segmento intermedio delle AVA, flogosi, edema e sclerosi interstiziale con rarefazione dei capillari arteriosi, in buona parte trombizzati, e dilatazione venulare. Lo scarso controllo metabolico nei diabetici altera il sistema immunitario favorendo così l'insorgenza di infezioni che insieme alla polineuropatia, sensitiva, motoria e autonoma aggravano l'evoluzione della IC cui contribuisce notevolmente anche la glicosilazione delle proteine di membrana che porta a gravi alterazioni emorologiche secondarie ad una perdita di plasticità delle emazie, con minore deformabilità, minore fluidità di membrana, maggior aggregabilità, mentre la disfunzione endoteliale determina alterazioni della filtrazione capillare (Pretolani e Coll., 1993).

È probabile che nella genesi della IC i meccanismi microvascolari possano agire in due fasi distinte: in un primo momento direttamente, attraverso un progressivo deterioramento della perfusione ematica e dell'efficienza del circolo collaterale; in un secondo momento ostacolando la cessione di O₂ dai capillari ai tessuti e, attraverso un ulteriore peggioramento del metabolismo tissutale in senso anaerobico, facilitando la comparsa di primi segni di IC e la loro rapida progressione.

- Cenni di terapia medica

Tralasciamo la terapia medica dell'arteriosclerosi e degli altri tipi enologici di arteriopatìa; ci limitiamo ad esaminare brevemente la terapia dell'ischemia. Questa è essenzialmente volta a sviluppare il circolo collaterale e a correggere il danno microvascolo-tissutale, con l'impiego di presidi di ordine farmacologico, dietetico e fisioterapico (esercizio-terapia).

Per quanto riguarda i farmaci vasoattivi vi sono alcuni risultati positivi con il nafudrofurile (Lehert e Coll., 1994; Moody e Coll., 1994), il buflomedil (Dorigo e Coll., 1985) e la nifedipina. Dopo terapia con buflomedil, in particolare, la quantità di lavoro aumenta ed il pH intracellulare diminuisce, in maniera minore, durante l'esercizio aerobico (Whal e Coll., 1994). Tale risultato viene attribuito ad un miglioramento del microareolo.

La somministrazione per un lungo tempo di iloprost, analogo stabile di sintesi della prostaglandina, sarebbe capace di migliorare significativamente l'autonomia di marcia, sia assoluta che relativa, nella claudicatio intermittens e di diminuire il dolore e l'estensione delle lesioni ulcerative in pazienti con ischemia critica degli arti. La prostaglandina E₂, è capace, associata ad un programma di esercizio fisico, di migliorare notevolmente e per lungo tempo la distanza di claudicazione (Scheffer e Coll., 1994).

Per quanto riguarda la pentossifillina, un derivato metilxantinico, essa è risultata capace, in parte degli studi clinici controllati con placebo, di aumentare la durata dell'esercizio senza claudicazione, di essere utile nella vasculopatia diabetica (Campbell, 1993) e di essere più efficace del buflomedil o della nifedipina (Chacon-Quevedo e Coll., 1994). L'effetto positivo sarebbe legato soprattutto all'aumento della flessibilità degli eritrociti ed alla riduzione della viscosità ematica, con conseguente miglioramento del flusso nel microcircolo ed aumento della ossigenazione tissutale.

Recentemente è stato dimostrato che una miscela nucleotide-nucleoside per via intraarteriosa è capace di migliorare il metabolismo muscolare, in particolare del gastrocnemio, nell'arteriopatìa periferica allo stadio II (Rexroth e Coll., 1994).

Gli antiaggreganti piastrinici, in particolare l'aspirina, si sono dimostrati capaci di ridurre i rischi di complicanze cardiovascolari, ma non modificano la claudicatio. Anche la ticlopidina riduce la morbilità e la mortalità cardiovascolari (Blanchard e Coll., 1994). Gli anticoagulanti eparina e warfarin sono utili solo nell'occlusione arteriosa acuta secondaria a trombosi od embolia.

Per quanto riguarda i provvedimenti di supporto, anzitutto è stato osservato che il rischio di insorgenza dell'arteriopatìa periferica nell'età compresa fra 55 e 74 anni, particolarmente fra i

maschi fumatori, è in rapporto inverso con l'attività fisica svolta precedentemente nell'età compresa fra 35 e 45 anni (Housley e Coll., 1993). In corso di arteriopatia già instaurata, è utile un programma di marcia per almeno 20 minuti, 2 volte al giorno.

Questa attività facilita la comparsa di circoli collaterali e migliora la forza muscolare. È importante cessare il fumo e correggere le anomalie metaboliche, soprattutto il diabete mellito e l'iperlipidemia.

Lecture consigliate

Bartoli V., Dorigo B., Trapani M., Raspanti D., Cameli A.M.: *Fisiopatologia clinica dell'ischemia degli arti inferiori*, Relazione V Congr. Naz. Soc. Ital. Patol. Vasc., Cagliari, 8-11/12/1983, Min. Med., 425-431.

Dormandy J.A., Stock G. (Eds.): *Critical Leg Ischaemia. Its Pathophysiology and Management*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1990.

Novo S., Abrignani M.G., Liquori M., Barbagallo Sangiorgi G., Strano A.: *Fisiopatologia dell'ischemia critica degli arti inferiori*. Ann. Ital. Med. Int. 8 (suppl.): 66S-70S, 1993.

P. ARCANGELI

Professore f.r. di Medicina Interna,

Università