

a cura di Francesco Dotta¹, Anna Solini²

¹U.O.C. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Università degli Studi di Siena; ²Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università di Pisa

Arteriopatia periferica: arterializzazione venosa del piede ischemico non diversamente rivascolarizzabile

Roberto Ferraresi¹, Andrea Casini¹, Alessandro Ucci², Fabrizio Losurdo¹, Maurizio Caminiti¹, Daniela Minnella¹, Giacomo Clerici¹

¹Centro del Piede Diabetico, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, Milano;

²Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Parma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2002g>

INTRODUZIONE

Le nuove linee guida dell'*International Working Group on the Diabetic Foot* sottolineano come fino al 50% dei pazienti con diabete e ulcerazione del piede presentino una concomitante arteriopatia periferica o Peripheral Artery Disease (PAD) (1). La presenza di PAD conferisce un rischio significativamente elevato di eventi avversi degli arti e di malattie cardiovascolari.

Anche le nuove *Global Vascular Guidelines* affermano che la Chronic Limb Threatening Ischemia (CLTI), definita come presenza di PAD e dolore a riposo, ulcera o gangrena, si associa a mortalità, amputazione e qualità della vita compromessa, e che negli ultimi decenni l'aumento della CLTI ha seguito l'epidemia globale di diabete (2).

Entrambi i documenti ribadiscono come una diagnosi ed una rivascolarizzazione tempestive siano gli elementi chiave del trattamento dei pazienti con CLTI e che l'obiettivo della rivascolarizzazione deve essere la ricostituzione di un flusso diretto in almeno una delle arterie del piede, possibilmente quella che rifornisce la zona sede della lesione. Riguardo alla scelta tra rivascolarizzazione percutanea (angioplastica) o chirurgica (bypass), viene sostanzialmente ribadito quanto già pubblicato nel documento di consenso italiano: la decisione deve essere presa in un contesto multidisciplinare considerando le condizioni generali del paziente, il tipo di lesione del

piede, la disponibilità di vene autologhe e la presenza o meno di un adeguato efflusso distale (3).

Non tutti i pazienti con CLTI possono essere rivascolarizzati con le tecniche tradizionali, esiste una quota di pazienti non-rivascolarizzabili, i cosiddetti pazienti *no-option*, che vengono trattati in modo conservativo. In questi pazienti, ad un anno, i tassi di amputazione e morte sono entrambi circa del 20%, la sopravvivenza libera da amputazione del 55% e la guarigione spontanea della ferita del 10-20%, mentre il 35% ha ferite persistenti (4-5).

In questi pazienti *no-option* sono stati usati la simpaticectomia lombare, le cellule staminali, la stimolazione midollare, i prostanoidi, tuttavia le evidenze a favore di questi trattamenti sono scarse a causa della povertà degli studi (6-9).

L'arterializzazione delle vene dell'arto ischemico è stata proposta come tecnica alternativa per ottenere la guarigione delle lesioni ed il salvataggio d'arto in questi pazienti con *no-option* CLTI. Scopo di questo articolo è descrivere la storia, la tecnica e le indicazioni di questa terapia.

CENNI STORICI SULL'ARTERIALIZZAZIONE VENOSA

La fistola artero-venosa prossimale

All'inizio del secolo scorso la medicina non aveva ancora a disposizione strumenti e tecniche che sarebbero stati inventati solo molti decenni dopo, come l'angiografia, l'ecografia, il bypass e l'angioplastica. La diagnosi di CLTI

si basava sul quadro clinico e sull'esame fisico, ed ogni paziente che presentava una presunta CLTI era, per definizione, un paziente *no-option*. A quei tempi, il concetto di deviare il flusso ematico dall'albero arterioso ostruito al sistema venoso sano sembrava affascinante, soprattutto considerando che l'anastomosi vascolare era stata appena inventata e collegare l'arteria femorale alla vena femorale, creando una fistola artero-venosa (FAV) prossimale, era alla portata di molti chirurghi. Dal 1881 al 1916 l'applicabilità pratica di un FAV femorale prossimale fu ampiamente studiata sia a livello sperimentale sia clinico (10).

Il primo tentativo di eseguire una FAV prossimale per gangrena nell'uomo fu fatto da San Martin y Satrustegui, che riportò due casi nel 1902 (11-12). Nel 1906 Carrel e Guthrie tentarono un'inversione completa della circolazione negli arti del cane (13). Fecero una doppia anastomosi termino-terminale tra arteria e vena femorali ed osservarono la pulsazione delle vene ed il colore del sangue. Gli autori osservarono che: "a) le valvole impediscono, all'inizio, l'inversione della circolazione nelle vene; b) dopo un breve periodo, le valvole cedono gradualmente e il sangue rosso scorre nelle vene fino ai capillari; c) infine passa attraverso i capillari e le arterie si riempiono di sangue scuro; d) l'inversione praticamente completa della circolazione viene stabilita circa tre ore dopo l'operazione".

Molti chirurghi, sia in Europa sia negli Stati Uniti, tentarono la procedura nei pazienti con CLTI. Nel 1912 Halstead e Vaughan e successivamente Bernheim pubblicarono due recensioni di casi clinici, raccogliendo rispettivamente 41 e 52 pazienti sottoposti a FAV prossimale (14-15). Essi identificarono chiaramente i segni di efficacia della procedura: aumento di temperatura dell'arto, sollievo dal dolore, riempimento e pulsazione nelle vene al di sotto del sito di anastomosi e ritorno della parte minacciata dalla gangrena alla normalità. Tuttavia la sopravvivenza senza amputazione fu rispettivamente del 27% e 30%, il resto dei pazienti morì o venne amputato a causa di trombosi dei vasi femorali, peggioramento della gangrena, grave edema dell'arto, infezione, scompenso cardiaco o shock chirurgico. Nonostante il promettente risultato riscontrato su alcuni di questi pazienti, Halstead e Vaughan conclusero che "esiste solo un'indicazione per l'applicazione della FAV in chirurgia; nella distruzione traumatica di un'arteria principale, dove l'unione termi-

no-terminale del vaso lacerato è impossibile", escludendo così la CLTI da questo trattamento.

Dopo il 1916 la FAV femorale perse gradualmente la sua popolarità e tra quell'anno e l'anno 1948 fu raramente citata in letteratura (10). Nel 1951 Szilagyi, et al. raccolsero un numero considerevole di report clinici contemporanei di sorprendenti successi terapeutici attribuiti all'operazione, tuttavia sollevarono la questione "se questi successi fossero fortuiti o realmente causati dalla FAV prossimale", perché nessun metodo obiettivo di studio era stato usato (10). Per chiarire il problema realizzarono una FAV prossimale tra l'arteria femorale superficiale e la vena adiacente in 9 pazienti con ulcera ischemica o gangrena e verificarono l'estensione del circuito arterializzato con l'angiografia post-operatoria, da poco disponibile. I risultati delle angiografie furono tutti coerenti: in nessun caso si osservava mezzo di contrasto oltre lo spazio popliteo. Szilagyi sottolineò il ruolo delle valvole venose nel ridurre la velocità di flusso nella vena arterializzata e nel deviare il flusso in collaterali venosi, "non vi è alcuna possibilità per la pressione sanguigna di abbattere tutti i livelli successivi delle strutture valvolari". Anche i risultati clinici furono coerenti: tutti i pazienti mostrarono un peggioramento dell'ischemia e vennero sottoposti ad amputazione maggiore.

Dopo questo studio il concetto di salvare gli arti ischemici con un semplice FAV prossimale venne definitivamente abbandonato. Tuttavia, l'enorme lavoro svolto in oltre 60 anni di tentativi ebbe il valore di identificare i problemi fondamentali dell'arterializzazione venosa: il ruolo delle valvole venose, l'edema dovuto all'ipertensione venosa ed il furto di flusso della FAV, responsabile del peggioramento dell'ischemia dell'arto e del sovraccarico cardiaco.

L'arterializzazione chirurgica delle vene del piede

Nel 1975 Lengua descrisse una nuova tecnica chirurgica per l'arterializzazione del sistema venoso eseguita in 3 pazienti diabetici con gangrena (16). Egli usò la vena grande safena (VGS) invertita e anastomizzata prossimamente su un'arteria donatrice (femorale o poplitea), distalmente sul capo sopramalleolare della VGS stessa. Lengua sapeva che le "valvole venose rappresentano l'ostacolo maggiore" e lo superò usando la VGS invertita e rompendo le valvole della vena marginale mediale (VMM) e dell'arco venoso dorsale del piede con l'introduzione di

sonde da dilatazione. Questa tecnica evitò l'amputazione in 2 dei 3 pazienti.

Nel 1977 Sheil semplificò la tecnica, facendo un bypass con VGS in situ in 3 pazienti (17). L'anastomosi prossimale venne ancora fatta all'inguine, anastomizzando la VGS con l'arteria femorale comune o superficiale. Tutti i tributari della VGS sino a livello del malleolo mediale vennero legati e tutte le valvole, comprese quelle della VMM e dell'arco dorsale vennero rotte con metodi artigianali. L'angiografia, eseguita durante l'operazione, mostrò che il flusso ematico scorreva su tutta la VGS entrando nella VMM e nell'arco venoso dorsale e passava rapidamente attraverso grandi vasi comunicanti tra le basi metacarpali per poi risalire nel sistema venoso plantare profondo. La necessità di amputazione venne evitata in 3 su 6 pazienti e nei 3 pazienti amputati le ragioni furono rispettivamente infezione, trombosi acuta del bypass e arterializzazione incompleta dell'arco venoso dorsale a causa della mancata interruzione di una valvola.

Entrambi gli autori, Lengua e Sheil, applicarono il nuovo concetto di bypass alla tecnica dell'arterializzazione: essi sostituirono la vecchia FAV prossimale, confezionata all'inguine ed abbandonata ad una espansione spontanea ed imprevedibile del circuito di arterializzazione nell'intero sistema venoso dell'arto, con un'arterializzazione delle vene distali del piede, o *foot vein arterialization* (FVA), focalizzata e guidata. Non inaspettatamente, nei casi di successo, osservarono solo un lieve edema post-procedurale, che presto scompariva spontaneamente.

Negli anni successivi molti autori seguirono l'esempio, e la letteratura è ricca di pubblicazioni sulla FVA chirurgica, con risultati favorevoli (18-23).

Due autori meritano di essere menzionati per il loro particolare approccio. Il primo è Mutirangura il quale, a differenza degli approcci mirati al sistema venoso dorsale superficiale del piede, ha proposto una FVA chirurgica del sistema venoso profondo plantare usando un bypass composito, parte protesico parte venoso, con un salvataggio d'arto del 76% a 24 mesi (24). Il secondo è Alexandrescu, autore del primo approccio ibrido: un bypass sulle vene profonde prossimali di gamba seguito da una "focalizzazione" percutanea effettuata mediante embolizzazioni dei collaterali venosi guidata da un concetto di "angiosoma venoso" (25).

Negli ultimi anni sono state pubblicate alcune revisioni e metanalisi degli studi sulla FVA (26-30), e due studi

di comparazione tra FVA e terapia conservativa o bypass distale (31-32). Dal complesso di queste pubblicazioni possiamo concludere che la FVA riesce ad ottenere un salvataggio d'arto tra il 55% ed il 75% ad un anno, con complicanze molto contenute, può pertanto essere considerata una alternativa proponibile, prima di intraprendere una amputazione maggiore, nei pazienti con *no-option* CLTI. Va comunque considerato che questi studi vengono valutati complessivamente come studi di bassa qualità e che non tutti gli autori concordano su una valutazione così favorevole della tecnica, riservandole un ruolo molto limitato (33-34) o considerandola inefficace (35).

Le tecniche attuali

Similmente a quanto avviene in altri campi chirurgici, anche la FVA si è evoluta verso approcci meno invasivi, con lo scopo di evitare ferite chirurgiche ampie, di difficile guarigione in caso di edema secondario, e di ridurre i tempi di ricovero. Esistono essenzialmente due linee di sviluppo, la cosiddetta tecnica ibrida e quella totalmente percutanea. La tecnica ibrida prevede il confezionamento di un bypass con anastomosi chirurgica artero-venosa prossimale e concomitante trattamento endovascolare delle valvole venose e dei collaterali a valle dell'anastomosi sino ad ottenere un flusso ematico diretto e focalizzato ai plessi venosi dell'avampiede (Fig. 1) (36). Nella nostra esperienza preliminare abbiamo ottenuto in 36 pazienti, dei quali 29 diabetici, un salvataggio d'arto del 69% a 11 mesi ed una guarigione delle lesioni del 44%. Attualmente stiamo cercando di ridurre ulteriormente l'invasività della procedura con un singolo taglio chirurgico prossimale ed una estensione della parte percutanea endovascolare.

La tecnica totalmente percutanea è stata sviluppata dalla ditta Limflow attraverso una serie di strumenti dedicati che permettono di effettuare una FAV nel terzo prossimale della gamba e di coprire tutta la vena profonda a valle con una serie di stent ricoperti sino alla caviglia (Fig. 2) (37). Un valvulotomo dedicato lisa gli apparati valvolari delle vene plantari profonde aprendo il flusso ai plessi venosi dell'avampiede. I risultati dei primi studi, effettuati su pazienti *no-option* CLTI dei quali oltre l'80% diabetici, sono stati molto promettenti, avendo ottenuto un successo tecnico del 100% ed un salvataggio d'arto con guarigione completa superiore al 70% a 6 mesi (38-41). La procedura Limflow è la prima forma di FVA testata in

studi multicentrici internazionali in Europa, Stati Uniti e Giappone, i cui risultati saranno disponibili nel prossimo anno (40, 42).

Lo svantaggio principale della procedura Limflow è rappresentato dal costo elevato dei materiali, certamente non sostenibile in paesi economicamente svantaggiati. Esistono pertanto tentativi di effettuare una FVA completamente percutanea usando sistemi “artigianali”, cioè materiali non specificatamente dedicati (43-46). Nonostante il buon successo descritto in queste *case series* va sottolineato come si tratti di numeri molto modesti raccolti da operatori dotati di abilità tecnica non comune, pertanto difficilmente riproducibili nella pratica quotidiana.

FISIOPATOLOGIA E TECNICA DELLA ARTERIALIZZAZIONE VENOSA

Il sistema venoso del piede è costituito da 4 livelli anatomici interconnessi da numerosi vasi collaterali in una rete complessa con elevata variabilità individuale (Fig. 1).

Sistema superficiale dorsale. È costituito dalle due vene marginali, mediale e laterale, che rappresentano le due radici delle safene. La VMM è la più importante, e costituisce la via fondamentale di flusso invertito nelle arterializzazioni dorsali alla “Lengua” o ibride. Il circuito di arterializzazione che ne deriva si espande superficialmente verso la vena del primo dito, l’arco venoso dorsale e, a livello della cosiddetta crux, tra mesopiede ed avampiede, si connette attraverso uno o più rami perforanti con il sistema plantare profondo, che rappresenta la via principale di ritorno del circuito.

Sistema profondo dorsale. È costituito dalle due vene satelliti dell’arteria pedidia. È un circuito che raramente viene utilizzato come afflusso nelle procedure di FVA, perché queste vene sono generalmente di piccolo calibro e ricche di valvole.

Sistema profondo plantare. È costituito dalle vene plantari mediali e laterali, in genere dupliche. Rappresenta l’afflusso sia nelle tecniche ibride o alla “Mutirangura”, sia nella tecnica Limflow. La vena plantare laterale ha generalmente ampio calibro, rappresentando un serbatoio di sangue che partecipa alla pompa venosa del piede. Una volta arterializzata, direziona il flusso verso l’arco plantare, spesso duplice, e da qui, attraverso la crux, verso l’efflusso dorsale.

Sistema superficiale plantare. È costituito dalla “suola venosa” del Lejars, sita nello strato profondo del derma plantare, così fitta ed intrecciata da essere paragonabile ad un tessuto erettile (47). Questa rete non può essere oggetto di una FVA “diretta”, in quanto non ha singoli vasi venosi di grande calibro che possano assumere il ruolo di tronco di afflusso del sistema; lo scarico naturale avviene attraverso una moltitudine di vene di piccolo calibro che afferiscono ai sistemi superficiali dorsali delle safene ed al sistema profondo. Sebbene non rappresenti un target primario della FVA, nella nostra esperienza ottenere l’espansione del circuito arterializzato verso di essa si associa a buon esito funzionale della procedura. In genere la perfusione retrograda della rete plantare avviene tramite vene di calibro modesto, ed una volta entrato nella rete il flusso arterializzato vi si diffonde liberamente, data l’assenza di valvole (Figg. 3 e 4).

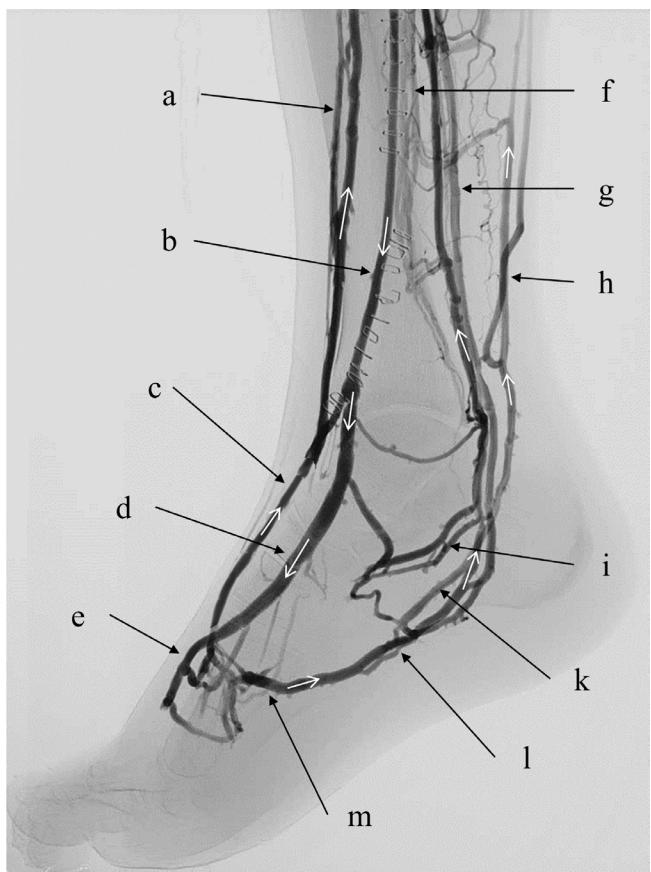
La procedura di FVA, qualunque ne sia la tipologia, prevede una serie di passaggi comuni, il cui scopo è costruire un circuito venoso arterializzato in grado di nutrire i tessuti e di sostenere il processo di guarigione delle lesioni.

Scelta della via di afflusso

Le scelte possibili sono essenzialmente due: l’afflusso dorsale tramite l’asse VGS-VMM (Lengua, ibrida ecc.), o l’afflusso plantare tramite l’asse vena tibiale posteriore-vene plantari (Mutirangura, ibrida, Limflow). Come già detto le vene pedidie non rappresentano un obiettivo usualmente praticabile e la rete venosa del Lejars non ha singoli affluenti di calibro adeguato. Una volta creata la FAV, connettendo per via chirurgica o percutanea la vena di afflusso con l’arteria donatrice (femorale, poplitea o tibiale), il flusso ematico viene deviato dall’albero arterioso all’asse venoso arterializzato, ma non raggiunge il sistema venoso del piede, protetto da valvole continentali che lo bloccano a livello della caviglia (Fig. 3B).

La conquista della fortezza venosa del piede

Per spiegare la fisiopatologia del circuito di FVA abbiamo coniato il termine di fortezza venosa (48). La fortezza venosa del piede è costituita dai tre sistemi venosi principali (il superficiale dorsale ed i due profondi dorsale e plantare) interconnessi nel primo spazio metatarsale dalla crux venosa. Il primo problema che deve affrontare una procedura di FVA è quella di penetrare nella fortezza, aprendo i cancelli valvolari che ne proteggono l’ingresso.

Figura 1 ◆ Arterializzazione ibrida in fase acuta

L'afflusso avviene sulla vena grande safena e riempie tutta la fortezza venosa del piede. Dalla vena marginale mediale, attraverso la crux e gli altri vasi perforanti entra nei sistemi profondi dorsale e plantare che fungono da efflusso. Non si osserva alcun flusso uscire dalla fortezza venosa, l'avampiede e la suola venosa del Lejars sono esclusi dal circuito di arterializzazione.

- a: vene tibiali anteriori
- b: vena grande safena
- c: vena dorsale del piede
- d: vena marginale mediale
- e: crux venosa con perforanti che vanno al sistema venoso profondo plantare
- f: vene peroniere
- g: vene tibiali posteriori
- h: vena piccola safena (duplice)
- i: vene plantari mediali
- k: vena marginale laterale
- l: vene plantari laterali
- m: arco plantare

Le frecce bianche indicano la direzione del flusso

Ci sono diverse tecniche, sia chirurgiche che endovascolari, che permettono di rompere e rendere incompetenti le valvole venose dell'afflusso, sia esso la VMM o le vene plantari. Una volta ottenuto questo, in tutte le forme di FVA si osserva una vera e propria "giostra" di sangue nella fortezza venosa del piede, con la vena afferente che funge da sorgente del flusso e tutte le altre che restano vie di fuga. Sheil stesso, nel 1977, osservò questo circuito chiedendosi come, sebbene l'angiografia postoperatoria mostrasse solo un rapido passaggio del sangue dall'arco venoso dorsale al sistema venoso profondo, si potesse verificare una efficace nutrizione dei tessuti (17).

Uscita dalla fortezza e nutrimento dei tessuti

Per quanto arterializzare la fortezza venosa sia l'obiettivo tecnico primario delle procedure di FVA, pensare che un flusso ematico veloce confinato alle grandi vene del piede, come osservabile nelle figure 1 e 2, sia di per sé in grado di nutrire i tessuti non è ragionevole. Mentre una procedura di rivascolarizzazione tradizionale costruisce

un ponte, bypass o angioplastica, che riconnette l'albero arterioso pervio a monte con il sistema di distribuzione distale, più o meno integro, una FVA viene praticata in presenza del fallimento del sistema di distribuzione distale, che deve sostituire o ricostruire. Come funziona la FVA? Questo è il problema chiave attorno al quale, da oltre 100 anni, si gioca il senso di questa procedura: è possibile ottenere un vero flusso retrogrado che attraversa la rete capillare? Sono le venule post-capillari le responsabili del trasferimento di ossigeno e nutrienti ai tessuti? Quale è il ruolo degli shunt artero-venosi, reputati così importanti in passato nella cosiddetta microangiopatia diabetica?

Una risposta certa non è attualmente possibile. Mi limito a segnalare il lavoro, peraltro puramente teorico, di Sasajima, che calcolando il consumo e la diffusione dell'ossigeno attraverso il plesso venulare ha ipotizzato che, per ottenere una sufficiente nutrizione tissutale, sia necessario espandere il circolo di arterializzazione sino alle venule di almeno 30 micron di diametro (49). Al di là

Figura 2 ◆ Arterializzazione con procedura Limflow in fase acuta

A: angiografia della gamba; B: proiezione latero-laterale del piede; C: proiezione antero-posteriore del piede.

L'afflusso avviene sulla vena tibiale posteriore e riempie tutta la fortezza venosa del piede. Dalla vena plantare laterale, attraverso la crux e gli altri vasi perforanti entra nei sistemi dorsali superficiale e profondo che fungono da efflusso. Non si osserva alcun flusso uscire dalla fortezza venosa, l'avampiede e la suola venosa del Lejars sono esclusi dal circuito di arterializzazione. Si osservi l'arco plantare, duplice, protetto da una serie di valvole che impediscono il flusso nelle vene metatarsali.

a: fistola artero-venosa ottenuta con uno stent ricoperto che passa dalla arteria tibiale posteriore prossimale alla vena tibiale posteriore.

b: lungo stent ricoperto che copre tutta la vena tibiale posteriore sino alla caviglia, impedendo il flusso attraverso i collaterali

c: fine dello stent, il flusso continua sulle vene plantari

d: vena plantare laterale

e: arco plantare, duplice

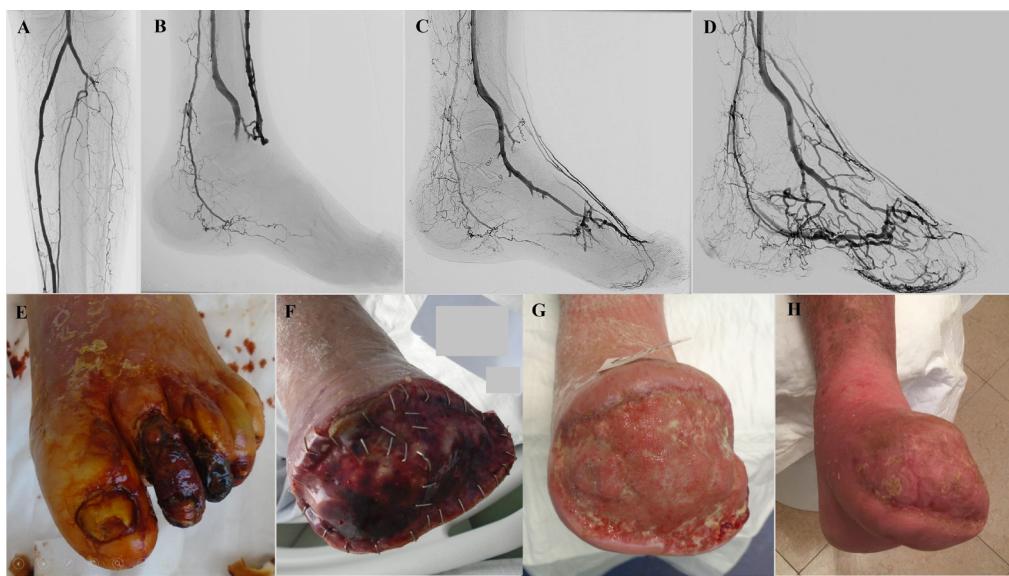
f: vena grande safena

Le frecce bianche indicano la direzione del flusso

delle ipotesi teoriche sul funzionamento dell'arterializzazione, ciò che noi possiamo verificare empiricamente nei nostri pazienti è l'espansione angiografica del circuito, cercando i segni di invasione dei plessi venulari distali. Perciò la fase acuta della FVA ha come obiettivo tecnico la conquista della fortezza venosa, cioè la costruzione del circuito basale che, in un successivo processo di maturazione deve espandersi nell'avampiede e nella suola venosa del Lejars. A differenza delle rivascolarizzazioni tradizionali la FVA non funziona subito, richiede settimane per maturare, come dimostrato dagli incrementi tardivi dell'ossimetria transcutanea (TcPO₂) (38).

I meccanismi di espansione del circuito di arterializzazione possono essere ricondotti a due ipotesi fondamen-

tali, una meccanica e una biologica. L'ipotesi meccanica prevede una progressiva incompetenza delle valvole venose a causa della "fatigue" meccanica imposta dall'arterializzazione. Ricordiamo Carrel ed il suo esperimento sui cani del 1906: "le valvole impediscono, all'inizio, l'inversione della circolazione, dopo un breve periodo, le valvole cedono gradualmente e il sangue rosso scorre nelle vene fino ai capillari". Angiograficamente il circuito arterializzato tende sempre ad essere confinato nella fortezza venosa, ma se posizioniamo un tourniquet alla caviglia creando una condizione di alta pressione, osserviamo incontinenza delle valvole venose metatarsali. In modo indiretto questa manovra suggerisce come la pressione idrostatica della posizione eretta possa avere

Figura 3 ◆ Arterializzazione ibrida sulla vena grande safena in situ

A: anastomosi prossimale della vena grande safena con l'arteria poplitea infragenuale

B: appena eseguito il bypass il flusso è bloccato alla caviglia perché la fortezza venosa del piede è protetta da valvole continenti

C: le valvole della vena marginale mediale sono state rese incompetenti e tre vasi perforanti prossimali di caviglia sono stati embolizzati. Il flusso è incanalato verso la crux. Lo spasmo diffuso dei vasi venosi impedisce ulteriori trattamenti.

D: quattro settimane dopo si osserva maturazione del circuito di arterializzazione, con espansione verso l'avampiede e la suola venosa del Lejars

E: condizioni basali del piede: gangrena del 2° e 3° dito

F: amputazione transmetatarsale con impianto di sostituto dermatico effettuata quattro settimane dopo l'arterializzazione, in corrispondenza dell'angiografia D

G: due mesi dopo, prima dello skin graft. Il dato corrisponde all'angiografia mostrata in Fig. 4

H: tre mesi dopo lo skin graft

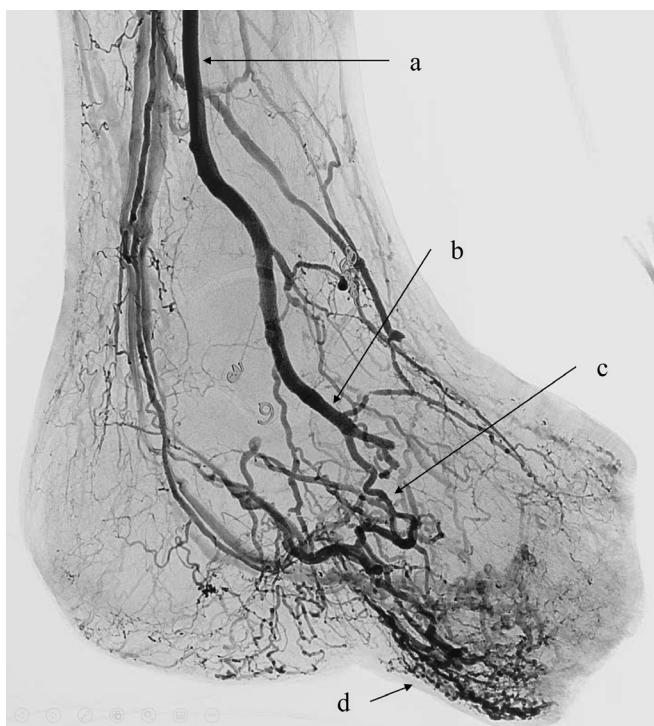
un ruolo nell'espansione della FVA. La Figura 3D mostra come, dopo alcune settimane dalla procedura iniziale di FVA, sia presente ampia espansione del circuito nell'avampiede e nella suola venosa del Lejars.

L'ipotesi biologica è più complessa, analogamente a quanto si verifica nelle FAV per emodialisi dell'arto superiore, lo *shear stress* provocato dall'iperafflusso innesca processi di rimodellamento delle pareti vascolari che interessano tutto il circuito. Nella FAV per emodialisi il flusso ematico ricercato è generalmente quello retrogrado, un semplice furto ematico che interessa una grande vena superficiale con scarsa espansione distale. Nel caso della FVA è l'opposto, per comprendere il concetto possiamo fare un paragone con la potatura di una pianta: a differenza della FAV per emodialisi ciò che furta precocemente il sangue deve essere potato, in quanto inutile e riduttivo dello sviluppo anterogrado, in modo da focalizzare, pressurizzare ed espandere il flusso verso la distalità. Le figure 3 e 4 mostrano il percorso di una FVA verso la completa matura-

zione: l'embolizzazione dei rami precoci di caviglia ha focalizzato il circuito verso la VMM, le valvole dei collaterali venosi hanno ceduto progressivamente e 2-3 di essi si sono sviluppati formando un nuovo sistema di distribuzione vascolare. Confrontando immagini angiografiche iniziali (Figg. 1-3) con quella finale (Fig. 4) si può comprendere come la FVA nei pazienti CLTI sia un processo complesso, diverso da ogni altro tipo di rivascolarizzazione tradizionale o di semplice FAV per emodialisi.

La durata media della pervietà di una FVA, confrontata con quella dei bypass tradizionali, si è sempre dimostrata inferiore (20, 36, 38). Nonostante questo, una volta che il circuito di arterializzazione si occlude, solo raramente ricompare CLTI. Il primo a segnalare il fenomeno fu Lengua, che ipotizzò come una pervietà solo temporanea della FVA fosse sufficiente: quando la vena afferente si chiude, le arterie ammalate riescono comunque a sostenere i tessuti tramite collaterali perché il rimodellamento

Figura 4 ◆ Stesso paziente della Fig. 3. L'angiografia è stata effettuata tre mesi dopo l'amputazione trans-metatarsale, prima del confezionamento di skin graft



a: vena grade safena
 b: la vena marginale mediale, dopo l'amputazione d'avampiede, si è trombizzata nella sua parte distale
 c: questo ramo perforante, originariamente chiuso, si è aperto per cedimento delle valvole di protezione e si è sviluppato in un ampio circuito di arterializzazione che rifornisce la suola venosa del Lejars.
 d: suola venosa del Lejars ipertrofizzata. si osservi l'intenso effetto contrastografico tissutale in sede di ferita chirurgica. il circuito di arterializzazione è riuscito a ricostituire un nuovo sistema di distribuzione del flusso ematico

vascolare ha ricostituito un sistema di distribuzione del piede efficace e duraturo (38, 50).

La fisiopatologia della FVA è complessa ed è possibile che i diversi fattori meccanici e biologici siano intrecciati in modo variabile da paziente a paziente. Come guidare la maturazione del circuito di arterializzazione nel singolo paziente è una questione aperta, siamo ancora lontani da una standardizzazione condivisa delle procedure.

La gestione del circuito arterializzato e la chirurgia delle lesioni

Raramente è possibile dare forma in modo definitivo al circuito in una sola procedura iniziale, sia per lo spasmo venoso che rappresenta la regola dopo aver lavorato a lungo con cateteri all'interno dei vasi, sia per la continenza delle piccole valvole, che richiede tempo per essere vinta. Il circuito di arterializzazione va pertanto sorvegliato nel suo processo di maturazione con eco-Doppler a scadenza ravvicinata e valutando la risposta delle lesioni tissutali e dei valori di $TcPO_2$. L'indagine eco-Doppler deve essere completa in quanto restenosi precoci dell'afflusso o dell'efflusso sono frequenti in vasi sottoposti ad uno stress fluidodinamico estremo.

La strategia di effettuare successive procedure angiografiche, mirate alla potatura/focalizzazione del circuito si è rivelata clinicamente importante (36, 48). Prima di ogni trattamento chirurgico programmato delle lesioni tissutali viene effettuata una angiografia che valuta l'espansione del circuito, vengono trattate eventuali restenosi e, mediante embolizzazione con spirali metalliche, vengono potati i collaterali venosi che furtano flusso ematico. La $TcPO_2$ è elemento chiave nel valutare la maturazione del circuito. Inizialmente bassa, anche a causa del modesto edema post-FVA comunemente osservato, tende a risalire nelle successive 4-8 settimane raggiungendo valori talora superiori a 60 mmHg (38).

L'approccio chirurgico delle lesioni tissutali deve considerare tre elementi peculiari che lo differenziano, almeno in parte, da quello tradizionale. In primo luogo, i tempi chirurgici sono determinati dalla maturazione del circuito, sono variabili da paziente a paziente e vanno scelti in base alla risoluzione dell'edema ed alla risalita dei valori di $TcPO_2$. In secondo luogo, il chirurgo deve risparmiare il più possibile il circuito di arterializzazione, osservando l'angiografia del piede e non interrompendo la crux, fondamentale per connettere afflusso ed efflusso. Infine,

per quanto efficace nel fornire una certo grado di nutrizione tissutale, non possiamo pensare che la FVA possa avere un rendimento metabolico paragonabile al flusso arterioso normale: i tessuti vanno ancora considerati potenzialmente ischemici, e la chirurgia deve evitare tensioni che possano compromettere localmente l'irrorazione tissutale, *tension-free surgery* (51).

INDICAZIONI ALLA FVA

Ogni rivascolarizzazione “evidence-based” nei pazienti con CLTI deve essere gestita considerando il rischio del paziente, la gravità delle lesioni e l'estensione anatomica della malattia (2). La FVA non fa eccezione e la figura 5 mostra un algoritmo in 4 fasi per decidere se un paziente può essere candidato o meno a questa procedura. La prima e la seconda fase sono comuni alle altre procedure standard di rivascolarizzazione, la terza invece rappresenta il punto chiave nel decidere tra un tradizionale approccio “arterioso” o la FVA.

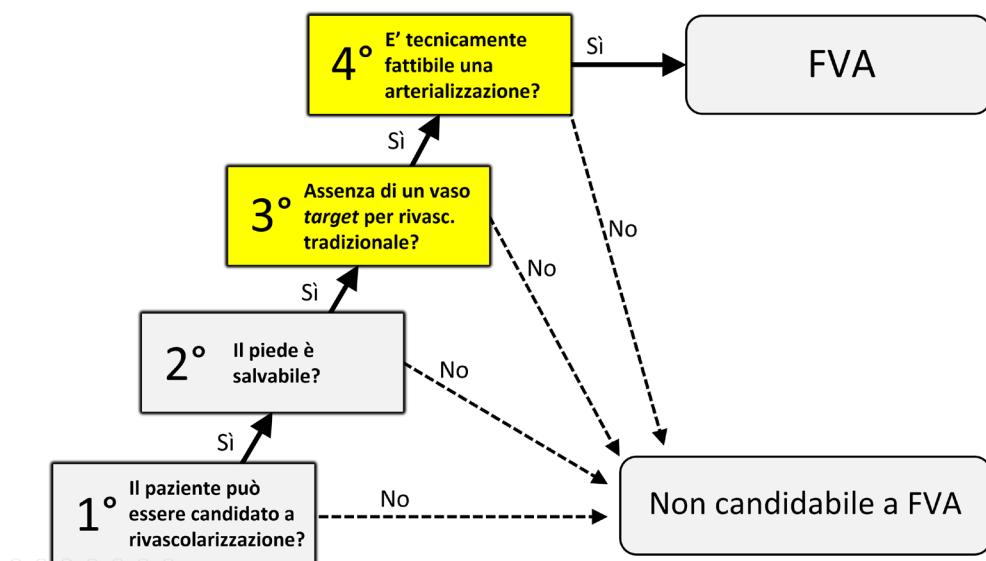
Valutazione clinica globale. La FVA può essere proposta a pazienti con una aspettativa di vita e di qualità di vita accettabili, con l'obiettivo di guarire le lesioni e tornare a camminare. Pur comprendendo come questa definizione sia grossolana, è evidente nella pratica clinica quotidiana che la CLTI spesso colpisce pazienti anziani con estese comorbidità, ridotte capacità motorie ed autonomia. La procedura non è limitata ad un singolo intervento, spesso sono richieste multiple rivalutazioni angiografiche e chirurgiche ed i tempi di guarigione sono valutati in mesi, non settimane. È pertanto necessario effettuare una accurata selezione dei pazienti, proponendo la FVA solo a coloro che hanno la capacità di aderire a questo percorso in modo fortemente motivato e con ragionevoli probabilità di successo. A causa dell'incremento di portata cardiaca che la FVA comporta abbiamo escluso pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione polmonare. Nel contesto di un team multidisciplinare, l'internista o il diabetologo sono i maggiori responsabili di questa selezione perché hanno la visione clinica più ampia del paziente e delle sue possibilità di ripresa globale.

Valutazione delle lesioni del piede. Il piede deve essere salvabile con una chirurgia limitata all'avampiede: debridement di ulcere, amputazioni di dita o raggi sino all'amputazione transmetatarsale. Pazienti candidati, ab initio, ad amputazioni più prossimali sono da escludere perché il

sacrificio della crux venosa impedisce lo sviluppo del circuito di arterializzazione. Una eventuale infezione deve essere stata efficacemente trattata prima della procedura di FVA.

Chi è oggi un paziente *no-option* CLTI? Un vero paziente con *no-option* CLTI può essere definito come un paziente che non ha alcun vaso del piede residuo che possa rappresentare l'obiettivo di un bypass distale o di una angioplastica. La FVA non sostituisce gli approcci tradizionali, endovascolari e chirurgici, la cui fattibilità deve essere sempre valutata, o comunque tentata, da operatori esperti, prima di dichiarare il paziente *no-option*. Alcuni pazienti sviluppano questa condizione dopo fatti embolici o fallimento di ripetute rivascolarizzazioni, tuttavia la maggior parte dei pazienti con *no-option* CLTI, oggi, sono affetti da malattia delle piccole arterie, *small artery disease* (SAD), che tipicamente si associa all'età, al diabete ed alla malattia renale (52). La SAD è responsabile del progressivo fallimento del sistema di distribuzione del piede, portando nella fase finale ad un “piede deserto”. In una nostra precedente esperienza i pazienti con SAD severa rappresentavano circa il 25% della nostra popolazione, e la presenza di SAD era fortemente associata alla presenza di diabete e dialisi (53). Nella nostra casistica attuale di pazienti con CLTI circa l'86% sono diabetici, e la presenza di SAD severa è salita al 45% (54). Questo dato inquietante non significa che quasi la metà dei pazienti con CLTI sia necessariamente *no-option* e debba essere sottoposta a FVA: la prevalenza di pazienti *no-option* CLTI varia a seconda dell'afferenza del centro ed è certamente più alta in un centro di riferimento come il nostro dove si concentrano i casi complessi. Inoltre, non tutti i pazienti SAD sono *no-option*, e diagnosticare correttamente il grado di SAD è tecnicamente difficile e richiede un approccio angiografico dedicato (55). Kawarada, in un recente articolo sulla necessità o meno di effettuare angioplastiche nei vasi propri del piede, diffida di un approccio basato solo sul dato angiografico, e suggerisce di seguire un approccio guidato dalla clinica (56). Allo stesso modo la diagnosi di *no-option* CLTI, e la conseguente indicazione alla FVA, deve essere fondamentalmente clinica: al dato angiografico di desertificazione vascolare va associato il dato clinico della non risposta delle lesioni ai trattamenti corretti messi in atto.

La FVA è tecnicamente fattibile? Come altre procedure chirurgiche o endovascolari anche la FVA presenta requisiti di fattibilità tecnica fondati sull'anatomia del paziente e sull'estensione della PAD. L'afflusso e il deflusso devo-

Figura 5 ◆ Flow-chart decisionale per candidare un paziente alla procedura di arterializzazione delle vene del piede

Rivasc.: rivascolarizzazione

no essere attentamente valutati prima della procedura, sia che si scelga la forma ibrida o la percutanea. Per la creazione della FAV percutanea almeno una arteria infrapoplitea deve essere aperta per funzionare come afflusso del circuito. I pazienti con anamnesi di malattia venosa precedente (varici, tromboflebiti, edemi venosi) devono essere esclusi. Distalmente ci deve essere un buon efflusso venoso, in grado di trasformarsi nel nuovo sistema di distribuzione del piede.

CONCLUSIONI

I pazienti anziani, diabetici e con malattia renale aumentano in tutto il mondo, così anche la malattia arteriosa correlata a queste condizioni, la cui espressione peggiore è la CLTI. Non tutti i pazienti con CLTI possono essere trattati con una rivascolarizzazione tradizionale, molti di essi presentano un fallimento del sistema vascolare di distribuzione del piede, che li rende *no-option*. Da oltre 100 anni la FVA viene proposta, con metodiche diverse, a questi pazienti non altrimenti rivascolarizzabili, con risultati incoraggianti. Attualmente molti gruppi nel mondo stanno esplorando le possibilità cliniche di questa terapia, sia con approcci ibridi che totalmente percutanei. Anche se il cammino verso una definitiva standardizzazione e padronanza della tecnica è ancora lungo, possiamo con certezza concludere che, in pazienti

altamente selezionati, la FVA può essere proposta come ultima opportunità di salvataggio d'arto prima di procedere ad un'amputazione maggiore.

BIBLIOGRAFIA

1. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, et al. Guidelines of the international writing group on the diabetic foot on diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev*: e3276, 2020.
2. Conte MS, Bradbury AW, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 69: 3S-125S.e40, 2019.
3. Aiello A, Anichini R, et al. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 24: 355-369, 2014.
4. Benoit E, O'Donnell TF, et al. Improved amputation-free survival in unreconstructable critical limb ischemia and its implications for clinical trial design and quality measurement. *J Vasc Surg* 55: 781-789, 2012.
5. Abu Dabrh AM, Steffen MW, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 62: 1642-1651, 2015.
6. Karanth VK, Karanth TK, et al. Lumbar sympathectomy techniques for critical lower limb ischaemia due

- to non-reconstructable peripheral arterial disease. Cochrane Database Syst Rev 12: CD011519, 2016.
7. Abu Dabrh AM, Steffen MW, et al. Nonrevascularization-based treatments in patients with severe or critical limb ischemia. J Vasc Surg 62: 1330-1339, 2015.
 8. Peeters Weem SMO, Teraa M, et al. Bone Marrow derived Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Meta-analysis of Randomized Placebo Controlled Trials. Eur J Vasc Endovasc Surg 50: 775-783, 2015.
 9. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. Cochrane Database Syst Rev: CD004001, 2013.
 10. Szilagyi DE, Jay GD, et al. Femoral arteriovenous anastomosis in the treatment of occlusive arterial disease. AMA Arch Surg 63: 435-451, 1951.
 11. San Martin y Saturstegui. Anastomosis arterio-venosa: Cirugia del aparato circulatorio. Jurado med farm 12: 164-165, 1902.
 12. Davies HM. The value of arteriovenous anastomosis in gangrene of the lower limb. Ann Surg 55: 864-876, 1912.
 13. Carrel A, Guthrie CCIII. The Reversal of the Circulation in a Limb. Ann Surg 43: 203-215, 1906.
 14. Halstead AE, Vaughan RT. Arteriovenous anastomosis in the treatment of gangrene of the extremities. Surg Gynecol Obstet 14: 1-19, 1912.
 15. Bernheim BM. Arteriovenous anastomosis reversal of the circulation as a preventive of gangrene of the extremities. Ann Surg 55: 195-207, 1912.
 16. Lengua F. Arterialization technic of the venous network in the foot. Nouv Presse Med 4: 1309-1342, 1975.
 17. Sheil GR. Treatment of critical ischaemia of the lower limb by venous arterialization: an interim report. Br J Surg 64: 197-199, 1977.
 18. Taylor RS, Belli AM, et al. Distal venous arterialisation for salvage of critically ischaemic inoperable limbs. Lancet 354: 1962-1965, 1999.
 19. Engelke C, Morgan RA, et al. Distal venous arterialization for lower limb salvage: angiographic appearances and interventional procedures. Radiogr Rev Publ Radiol 21: 1239-1248; discussion 1248-1250, 2001.
 20. Lengua F, La Madrid A, et al. Arterialization of the distal veins of the foot for limb salvage in arteritis. Techniques and results. Ann Chir 126: 629-636; discussion 637-638, 2001.
 21. Rowe VL, Hood DB, et al. Initial experience with dorsal venous arch arterialization for limb salvage. Ann Vasc Surg 16: 187-192, 2002.
 22. Sasajima T, Azuma N, et al. Combined distal venous arterialization and free flap for patients with extensive tissue loss. Ann Vasc Surg 24: 373-381, 2010.
 23. Arsenault KA, Tse LW, et al. Venous Arterialization for Nonreconstructible Lower Extremity Arterial Disease: A Multicenter Case Series. J Vasc Surg 66: e68-e69, 2017.
 24. Mutirangura P, Ruangsetakit C, et al. Pedal bypass with deep venous arterialization: the therapeutic option in critical limb ischemia and unreconstructable distal arteries. Vascular 19: 313-319, 2011.
 25. Alexandrescu V, Ngongang C, et al. Deep calf veins arterialization for inferior limb preservation in diabetic patients with extended ischaemic wounds, unfit for direct arterial reconstruction: preliminary results according to an angiosome model of perfusion. Cardiovasc. Revascularization Med Mol Interv 12: 10-19, 2011.
 26. Lu XW, Idu MM, et al. Meta-analysis of the clinical effectiveness of venous arterialization for salvage of critically ischaemic limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg 31: 493-499, 2006.
 27. Schreve MA, Vos CG, et al. Venous Arterialisation for Salvage of Critically Ischaemic Limbs: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg 53: 387-402, 2017.
 28. Houlind K, Christensen JK, et al. Vein arterialization for lower limb revascularization. J Cardiovasc Surg (Torino) 57: 266-272, 2016.
 29. Lichtenberg M, Schreve MA, et al. Surgical and endovascular venous arterialization for treatment of critical limb ischaemia. VASA 47: 17-22, 2018.
 30. Schreve MA, Ünlü Ç, et al. Surgical and endovascular venous arterialization: ready to take the 'desert' by storm? J Cardiovasc Surg (Torino) 58: 402-408, 2017.
 31. Djoric P. Early individual experience with distal venous arterialization as a lower limb salvage procedure. Am Surg 77: 726-730, 2011.
 32. Schreve MA, Minnee RC, et al. Comparative study of venous arterialization and pedal bypass in a patient cohort with critical limb ischemia. Ann Vasc Surg 28: 1123-1127, 2014.
 33. Ascer E, Veith FJ. Arterialization of the Distal Venous System Alone or Combined With Bypasses to Limited

- Outflow Tracts: A Last Resort for the ‘Unsalvageable Leg?’ *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 6: 67-83, 1993.
34. Houlind K, Christensen J, et al. Early results from an angiosome-directed open surgical technique for venous arterialization in patients with critical lower limb ischemia. *Diabet Foot Ankle* 4, 2013.
35. Mätzke S, Pitkänen J, et al. Does saphenous vein arterialisation prevent major amputation in critical leg ischaemia? A comparative study. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 40: 845-847, 1999.
36. Ferraresi R, Casini A, et al. Hybrid Foot Vein Arterialization in No-Option Patients With Critical Limb Ischemia: A Preliminary Report. *J Endovasc Ther* 26: 7-17, 2019.
37. Kum S, Huizing E, et al. Percutaneous deep venous arterialization in patients with critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 59: 665-669, 2018.
38. Kum S, Tan YK, et al. Midterm Outcomes From a Pilot Study of Percutaneous Deep Vein Arterialization for the Treatment of No-Option Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther* 24: 619-626, 2017.
39. Del Giudice C, Van Den Heuvel D, et al. Percutaneous Deep Venous Arterialization for Severe Critical Limb Ischemia in Patients With No Option of Revascularization: Early Experience From Two European Centers. *Cardiovasc. Intervent Radiol* 41: 1474-1480, 2018.
40. Mustapha JA, Saab FA, et al. Interim Results of the PROMISE I Trial to Investigate the LimFlow System of Percutaneous Deep Vein Arterialization for the Treatment of Critical Limb Ischemia. *J Invasive Cardiol* 31: 57-63, 2019.
41. Mills JL. Commentary: Is Deep Vein Arterialization for Limb-Threatening Ischemia Effective? A Novel Percutaneous Technique May Lead to an Answer. *J Endovasc Ther* 24: 627-628, 2017.
42. Schreve MA, Lichtenberg M, et al. PROMISE international; a clinical post marketing trial investigating the percutaneous deep vein arterialization (LimFlow) in the treatment of no-option chronic limb ischemia patient. *CVIR Endovasc* 2, 26, 2019.
43. Gandini R, Merolla S, et al. Endovascular Distal Plantar Vein Arterialization in Dialysis Patients With No-Option Critical Limb Ischemia and Posterior Tibial Artery Occlusion: A Technique for Limb Salvage in a Challenging Patient Subset. *J Endovasc Ther* 25: 127-132, 2018.
44. Béland M, Méthot M, et al. Venous Arterialization with Common Endovascular Devices. *J Vasc Interv Radiol* 30: 570-571, 2019.
45. Ichihashi S, Shimohara Y, et al. Simplified Endovascular Deep Venous Arterialization for Non-option CLI Patients by Percutaneous Direct Needle Puncture of Tibial Artery and Vein Under Ultrasound Guidance (AV Spear Technique). *Cardiovasc Intervent Radiol* 43: 339-343, 2020.
46. Ysa A, Lobato M, et al. Homemade Device to Facilitate Percutaneous Venous Arterialization in Patients With No-Option Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther* 26: 213-218, 2019.
47. Testut L, Latarjet A. *Trattato di Anatomia Umana.* vol. II, Unione Tipografico-Editrice Torinese, pp. 994-995, 1972.
48. Ferraresi R. DVA pathophysiology and mechanism of action. LINC congress, January 30, 2020. https://linc2020.cncptdlx.com/media/1400_Roberto_Ferraresi_30_01_2020_Room_1_-_Main_Arena_1_v1.pdf, 2020.
49. Sasajima T, Koyama T. Biological maintenance of distal vein arterialization. *Adv Exp Med Biol* 765: 245-250, 2013.
50. Lengua, F, Madrid AL, et al. Arterialización venosa temporal del pie diabético. *J Vasc Bras* 9: 14-20, 2010.
51. Clerici G. Post DVA care in a multidisciplinary setting. LINC congress, January 30, 2020. https://linc2020.cncptdlx.com/media/1406_Giacomo_Clerici_30_01_2020_Room_1_-_Main_Arena_1.pdf, 2020.
52. Edmonds M. Vascular disease in the lower limb in type 1 diabetes. *Cardiovasc Endocrinol Metab* 8: 39-46, 2019.
53. Ferraresi R, Mauri G, et al. BAD transmission and SAD distribution: a new scenario for critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 59: 655-664, 2018.
54. Ferraresi R, Small artery disease (SAD) and medial artery calcification (MAC) are changing the fate of CLI patients. LINC congress, January 29, 2020. https://linc2020.cncptdlx.com/media/0825_Roberto_Ferraresi_29_01_2020_Room_1_-_Main_Arena_1.pdf, 2020.
55. Manzi M, Cester G, et al. Vascular imaging of the foot: the first step toward endovascular recanalization. *Radiogr* 31: 1623-1636, 2011.
56. Kawarada O. What Matters on the New Horizon of Below-the-Ankle Intervention: Don’t Judge a Foot by Its Image. *J Endovasc Ther*, doi:10.1177/1526602820906523.