

QUADRI CLINICI**ATEROSCLEROSI DELL'AORTA
E DELLE ARTERIE PERIFERICHE****MATTEO PIRRO, VANESSA BIANCONI****Introduzione**

Il termine “malattia arteriosa periferica” (“Peripheral Artery Disease”, PAD) si riferisce a tutte le malattie arteriose, per lo più su base aterosclerotica, al di fuori dei distretti coronarico ed aortico (1). È importante sottolineare che l'acronimo “PAD” è

stato spesso utilizzato in molti documenti intendendo il termine anglosassone “Peripheral Artery Disease”, ad indicare unicamente la malattia che coinvolge le arterie degli arti inferiori; quest'ultima, tuttavia, sarebbe più corretto includerla nella cosiddetta “malattia delle estremità inferiori” (“Lower Extremity Artery Disease”,

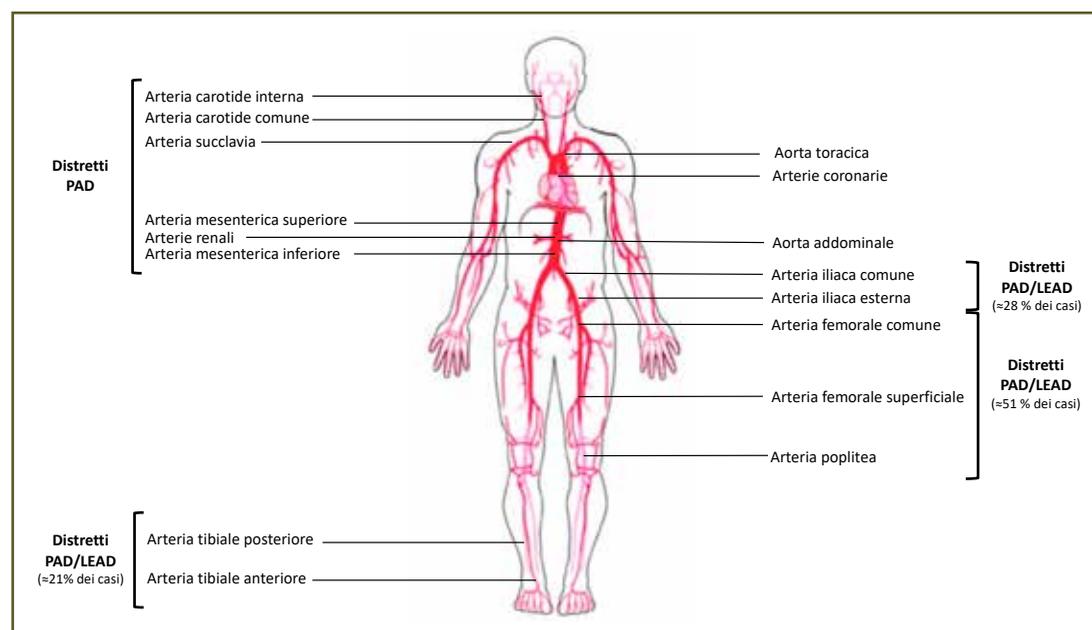


Figura 1 - Principali sedi di malattia aterosclerotica. Distretti PAD (Peripheral Artery Disease – arteriopatia periferica): comprendono i distretti arteriosi extra-aortici ed extra-coronarici. Distretti LEAD (Lower Extremity Artery Disease - arteriopatia degli arti inferiori): comprendono le arterie deputate all'irrigazione degli arti inferiori (arteria iliaca comune, iliaca esterna, femorale comune, femorale superficiale, poplitea, tibiale anteriore e tibiale posteriore).

LEAD) (*Figura 1*). È doveroso precisare che la malattia aterosclerotica, in quanto processo patologico sistemico, può essere associata a molteplici localizzazioni periferiche, tra le quali il distretto carotideo-vertebrale, le estremità superiori ed inferiori, l'aorta in tutta la sua estensione, le arterie mesenteriche, renali, ecc. Per tale motivo, è stata ribadita l'opportunità di includere nell'acronimo PAD tutte le citate localizzazioni, escluse quelle coronariche ed aortiche, della malattia aterosclerotica (2). Nel presente capitolo, dopo aver presentato elementi epidemiologici salienti delle diverse localizzazioni periferiche di aterosclerosi, saranno trattati i principali quadri clinici della PAD e relativi al coinvolgimento aterosclerotico dell'aorta, escludendo quelli associati alla localizzazione carotideo-vertebrale della malattia aterosclerotica (trattati nel precedente capitolo).

Cenni di epidemiologia

L'aterosclerosi colpisce raramente le arterie degli arti superiori, fatta eccezione per la sua localizzazione a carico delle arterie succlavie. La stima di prevalenza di quest'ultima condizione è spesso viziata dalla bassa sensibilità del criterio diagnostico maggiormente utilizzato, ovvero la differenza di pressione sistolica tra gli arti superiori >10-15 mmHg. Seppure tale definizione sia poco sensibile (~50%), questa risulta altamente specifica (~90%), se confrontata con l'angiografia (1). Sulla base di questa definizione, la prevalenza della stenosi della succlavia si attesta intorno al 2% nella popolazione generale ed al 9% in presenza di LEAD (1).

La prevalenza della malattia del distretto arterioso mesenterico, spesso asintomatica e non necessariamente su base aterosclerotica, è poco studiata. Anche se raramente diagnosticata, si stima che costi-

tuisca circa il 5% di tutti gli eventi ischemici intestinali. Nel Cardiovascular Health Study, il 15% dei partecipanti di età >65 anni presentava una stenosi grave del tronco celiaco rilevata mediante eco-Doppler, lo 0,9% presentava una stenosi grave dell'arteria mesenterica superiore, e l'1,3% presentava una stenosi in entrambi i distretti (2). Nei pazienti sottoposti a coronarografia, la prevalenza della malattia dell'arteria mesenterica era del 14%, mentre nei pazienti con LEAD oltre il 27% aveva una stenosi $\geq 50\%$ in una delle arterie mesenteriche (3).

Nel già citato Cardiovascular Health Study, il 9,1% degli uomini ed il 5,5% delle donne presentava una stenosi dell'arteria renale $\geq 60\%$ (4). In pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco per sospetta coronaropatia aterosclerotica, la prevalenza della malattia dell'arteria renale era maggiore in coloro che avevano aterosclerosi coronarica (~10%); la percentuale di pazienti con stenosi renale cresceva con il numero di vasi coronarici interessati (5).

Sul piano epidemiologico i dati più corposi si riferiscono senza dubbio alla LEAD, ovvero al coinvolgimento aterosclerotico delle arterie iliache, femorali, poplitee e distali degli arti inferiori. Si stima che oltre 200 milioni di persone risultano affette da LEAD a livello mondiale e oltre 40 milioni se ne contano in Europa (1). La LEAD generalmente si manifesta dopo i 50 anni, con un aumento esponenziale dopo i 65 anni. Nei Paesi occidentali, oltre il 20% degli adulti di età superiore a 75 anni ne risulta affetto. Secondo vari studi, le localizzazioni più comuni di LEAD sono quella iliaca e quella femoro-poplitea (6,7). In uno studio osservazionale condotto su 2659 pazienti con LEAD sottoposti a trattamento chirurgico endovascolare, il distretto iliaco è risultato quello prevalentemente interessato nel 28% dei casi, mentre l'inte-

ressamento prevalente dei distretti femoro-popliteo e tibiale è stato osservato rispettivamente nel 51% e nel 21% dei casi (*Figura 1*) (7).

Le malattie aortiche contribuiscono all'ampio spettro delle malattie arteriose e possono includere: aneurismi, sindromi aortiche acute inclusa la dissezione e la rottura aortica, ematoma intramurale, affezioni aterosclerotiche (spesso coesistenti nella patologia aneurismatica), ulcera aterosclerotica penetrante, lesione aortica traumatica, pseudoaneurisma, aortiti, malattie genetiche (es. sindrome di Marfan) ed anomalie congenite quale la coarctazione dell'aorta. Seppure l'eterogeneità eziologica delle malattie aortiche sia assai ampia, la degenerazione aterosclerotica è osservabile, oltre che nella atero-trombosi e nell'ulcera penetrante dell'aorta, anche in aneurismi, dissezioni ed affezioni infiammatorie del vaso. Nell'Offspring Framingham Heart Study, lesioni aterosclerotiche aortiche sono state identificate mediante risonanza magnetica nel 46% dei partecipanti normotesi, con una maggiore prevalenza nel sesso femminile e nei pazienti con malattia cardiovascolare (8). La prevalenza della malattia aterosclerotica grave dell'arco aortico tra i pazienti con ictus ischemico acuto è risultata essere pari al 20%, sovrapponibile a quella della fibrillazione atriale e dell'aterosclerosi carotidea (8).

Sebbene la prevalenza tanto della PAD che della malattia ateromasica dell'aorta sia già estremamente elevata, l'invecchiamento della popolazione mondiale ed il crescente dilagare delle malattie e dei fattori di rischio cardiovascolare (es. ipertensione, dislipidemie, diabete mellito, fumo, obesità) ne fanno prevedere un ulteriore incremento nelle prossime decadi (9). A tale proposito, è da notare che alcuni tra i fattori di rischio cardiovascolare tradizio-

nali (es. fumo, ipertensione, dislipidemie e diabete) sembrano influenzare in maniera variabile il rischio di malattia aterosclerotica nei diversi distretti arteriosi periferici. Il fumo, ad esempio, pur mostrando un'associazione positiva significativa con la malattia aterosclerotica a livello dei distretti carotideo-vertebrale, succlavio, e renale, è un fattore di rischio particolarmente forte per la LEAD, con un rischio attribuibile negli esposti pari al 44% (10). Analogamente, vi è una stretta associazione tra diabete e LEAD, con un odds ratio (OR) che risulta compreso tra 1,9 e 4 negli studi di popolazione (11). Inoltre, la presenza di diabete sembra condizionare in maniera negativa la prognosi a lungo termine dei pazienti con LEAD, esponendoli ad un maggiore rischio di amputazione (12). D'altra parte, ipertensione ed elevati livelli di colesterolo LDL predicono un aumentato rischio di PAD sia a livello carotideo-vertebrale che a livello di altri distretti arteriosi periferici (1).

Il rischio cardiovascolare dei pazienti con PAD o con aterosclerosi dell'aorta

I pazienti con PAD o con aterosclerosi aortica sono esposti ad un rischio molto alto di presentare eventi cardiovascolari fatali e non fatali nel medio e nel lungo termine. Il citato rischio è da attribuire in una certa misura alle sequele ischemiche dello specifico distretto arterioso interessato dalla malattia aterosclerotica (es. ischemia cronica grave di un arto con necessità di amputazione dello stesso in un paziente con LEAD, ovvero infarto renale in un paziente con trombosi o dissezione di arteria renale con stenosi aterosclerotica, ecc.). In misura spesso prevalente, il rischio dei pazienti con PAD o malattia aterosclerotica dell'aorta è da ricondurre ad un ecces-

so di eventi ischemici cardiaci e cerebrovascolari. I pazienti con PAD, in aggiunta, possono sviluppare eventi clinici correlati alla coesistente malattia aterosclerotica aortica e viceversa. A conferma dell'intricato intreccio di eventi ischemici in diversi territori vascolari, nello studio Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, i pazienti con placca aortica complessa avevano un rischio di ictus quattro volte maggiore rispetto ai pazienti senza placca (8). Nel French Study of Aortic Plaques in Stroke (8), la presenza di placche aortiche ≥ 4 mm era capace di predire in modo indipendente sia il rischio di ictus cerebrale ricorrente che quello di eventi vascolari totali. Nell'ambito della LEAD, un indice caviglia-braccio (ABI) $\leq 0,90$ è risultato associato a più del raddoppio del tasso di eventi coronarici a 10 anni, della mortalità cardiovascolare e della mortalità totale (13, 14). È stato dimostrato anche che circa il 20% dei pazienti con *claudicatio intermitens* presenta infarto del miocardio o ictus entro 5 anni, con un tasso di mortalità del 10-15% (15). Inoltre, in una percentuale rilevante di pazienti con LEAD è relativamente comune il riscontro di aneurismi dell'aorta addominale. A conferma dell'importante peso prognostico negativo della LEAD, quest'ultima rappresenta la terza causa di morbilità e mortalità aterosclerotica subito dopo la malattia coronarica e l'ictus (9).

Quanto premesso serve a sottolineare che nell'ambito della storia naturale della PAD e della malattia aterosclerotica aortica, è comune l'insorgenza di complicanze cliniche ischemiche derivanti dalla localizzazione aterosclerotica in altri distretti magari non esplorati (es. coronarico e cerebrale extra- od intra-cranico). Da qui l'esigenza di estendere ai diversi distretti arteriosi la ricerca strumentale non invasiva della malattia aterosclerotica. I quadri cli-

nici appena citati (es. infarto del miocardio, angina pectoris, ischemia cerebrale transitoria, ictus ischemico, ecc.) possono essere preceduti o seguiti dai quadri clinici derivanti dalla occlusione dello specifico distretto vascolare arterioso periferico e quindi dalla ischemia del territorio/tessuto/organo interessato (es. ischemia dell'arto, intestinale, renale, ecc.), o dalla lesione del vaso periferico malato (es. dissezione/rottura di aneurisma aterosclerotico dell'aorta). Questi ultimi quadri clinici saranno trattati nel paragrafo che segue.

Quadri clinici distretto-specifici acuti

Seppure la PAD e la malattia aterosclerotica dell'aorta siano spesso e per lungo tempo (fase cronica pre-clinica di malattia) asintomatiche, l'occlusione acuta di un particolare distretto arterioso periferico si accompagna a specifiche presentazioni cliniche. Ad esempio, la brusca occlusione di una arteria carotide/vertebrale, mesenterica, renale o degli arti, per lo più associata a fenomeni trombotici su placche vulnerabili, può provocare rispettivamente un evento acuto cerebrovascolare, ischemia mesenterica o renale, ischemia acuta degli arti. L'ischemia acuta di uno specifico territorio di un arto, frutto dell'apposizione trombotica su placca o di embolizzazione distale (es. sindrome del dito blu), si manifesta tipicamente con pallore cutaneo, assenza di polso, diminuzione della temperatura dell'arto e dolore. Nell'ischemia mesenterica acuta il dolore addominale è intenso; inoltre, l'addome rimane spesso trattabile nelle fasi iniziali per poi essere caratterizzato da segni di peritonismo, marcata dolorabilità, difesa, rigidità e assenza di rumori intestinali. Possono comparire tracce ematiche nelle feci ed il quadro può evolvere verso lo shock e la morte

del paziente. Seppure l'occlusione acuta dell'arteria renale sia per lo più conseguenza di eventi emboligeni (es. fibrillazione atriale, infarto del miocardio, endocardite, placca aortica) o meccanici (es. iatrogena, dissezione aortica, rottura di aneurisma, dell'arteria renale), anche la trombosi su placca aterosclerotica può partecipare alla sua genesi. Il dolore è generalmente intenso e fisso al fianco, possibilmente esteso a tutto l'addome, associato spesso a febbre, nausea e vomito. Può presentarsi macroematuria, oliguria o anuria; l'ipertensione è rara. Possono essere presenti altri fenomeni trombo-embolici in altri siti. Il declino della funzione renale può avere inizio già dopo 24 ore dall'insulto ischemico. La dissezione e la rottura di un aneurisma si manifesta tipicamente con dolore trafittivo addominale o lombare se interessa l'aorta addominale, e dorsale o retrosternale se coinvolge l'aorta toracica; coesistono ipotensione, tachicardia ed eventualmente sincope e/o segni di ipoperfusione d'organo con scomparsa parziale o completa dei polsi arteriosi. La morte sopraggiunge rapidamente in caso di rottura di un aneurisma dell'arco aortico. L'ostruzione delle diramazioni aortiche in corso di dissezione, l'embolizzazione distale con ischemia periferica acuta, e la coagulazione intravascolare disseminata rappresentano ulteriori complicanze a breve termine.

Nel complesso, le complicanze acute elencate rappresentano tutte emergenze cliniche con elevata morbilità e mortalità, che pertanto richiedono una diagnosi ed un trattamento tempestivi.

Quadri clinici distretto-specifici non acuti

Il peso prognostico negativo della PAD e della malattia aterosclerotica aortica è

legato non solo alle loro complicanze acute in molti casi fatali, ma anche alla constatazione che queste condizioni risultano spesso sotto-diagnosticate e sotto-trattate per lungo tempo (16). Ciò può essere messo in relazione al fatto che per una fase più o meno lunga dell'evoluzione delle malattie in questione, la stenosi aterosclerotica non è occludente ed il quadro clinico è del tutto silente; in questa fase sub-clinica cronica pre-occlusiva di malattia è fondamentale evidenziare la presenza di eventuali segni clinici obiettivabili (*Tabella 1*).

L'esistenza di una fase sub-clinica temporalmente variabile è una caratteristica anche della LEAD: basti pensare che nell'ambito della gran parte degli studi condotti in questa categoria di pazienti, la proporzione di LEAD sintomatica rispetto alla LEAD totale è risultata essere compresa tra 1:3 ed 1:5. In una popolazione di uomini

Tabella 1 - Esame fisico per la valutazione della malattia aterosclerotica aortica e dei distretti periferici.

- Attenta ispezione degli arti superiori e delle mani (es. colore ed integrità cutanea).
- Palpazione ed auscultazione dei vasi arteriosi a livello dei distretti cervicale e sovraclaveare.
- Valutazione dei polsi arteriosi degli arti superiori (es. polso ascellare, omerale, radiale e ulnare).
- Rilevazione della pressione arteriosa a livello di entrambi gli arti superiori, e valutazione di eventuali differenze di lato.
- Palpazione ed auscultazione dell'addome, in particolare a livello dei fianchi, della regione peri-ombelicale ed inguinale.
- Attenta ispezione degli arti inferiori e dei piedi (es. colore, presenza di eventuali lesioni cutanee, atrofia muscolare, diradamento degli annessi piliferi).
- Valutazione dei polsi arteriosi degli arti inferiori (es. polso femorale, popliteo, tibiale posteriore, pedidio).
- Valutazione al tatto di eventuali gradienti di temperatura cutanea a livello delle estremità.
- Ricerca di eventuali segni di neuropatia periferica alla valutazione della sensibilità (es. perdita della sensibilità pressoria al test del monofilamento, perdita della sensibilità dolorifica alla puntura di spillo, perdita della sensibilità tattile al contatto con un batuffolo di cotone, perdita della sensibilità vibratoria al test con diapason 128 Hz), all'esame dei riflessi tendinei profondi, alla valutazione della sudorazione.

danesi di età compresa tra 65 e 74 anni, la prevalenza di LEAD era del 10%, solo in un terzo dei casi sintomatica (1). Analogamente, in una popolazione svedese di età compresa tra 60 e 90 anni, la prevalenza di LEAD era del 18% e quella di *claudicatio intermittens* del 7% (1). È da notare che dopo l'esordio del sintomo *claudicatio intermittens*, in una minoranza di casi (<25%) la LEAD evolve verso forme clinicamente più gravi fino all'ischemia critica (17). Nella maggioranza dei casi invece, dopo l'esordio clinico della LEAD con *claudicatio intermittens*, i sintomi possono rimanere pressoché stabili o addirittura migliorare notevolmente fino a diventare irrilevanti, soprattutto in relazione allo sviluppo di circoli collaterali.

Arti superiori

L'arteria succlavia e il tronco brachiocefalico sono le sedi degli arti superiori più comunemente interessate dal processo aterosclerotico. La stenosi isolata della succlavia è spesso asintomatica e può essere sospettata in presenza di anisofigmia con una differenza di pressione sistolica tra gli arti superiori $\geq 10-15$ mmHg (1). Il progredire della malattia ostruttiva, le alterazioni dei flussi e/o l'interessamento delle arterie vertebrali aumenta la probabilità che si verificano ischemia e sintomi di furto correlati alla inversione di flusso nelle arterie vertebrali indotta dall'attività delle braccia. La sindrome del furto della succlavia può essere sospettata in presenza di disturbi visivi, sincope, atassia, vertigini, disfasia, disartria e/o deficit sensoriali facciali che si verificano durante gli sforzi compiuti dalle braccia. L'entità dei sintomi elencati è proporzionalmente correlata alla differenza di pressione arteriosa tra gli arti superiori (1). La malattia occlusiva brachiocefalica può causare ischemie cerebrali transitorie ed ictus ischemi-

co. Soprattutto nei casi a maggiore estensione e con interessamento distale di malattia, possono presentarsi dolore a riposo ed ischemia/necrosi digitale.

Arti inferiori

Il sintomo più caratteristico della LEAD è la *claudicatio intermittens*, ovvero un dolore a carico dei muscoli degli arti inferiori causato dalla marcia ed alleviato dal riposo. Sebbene la *claudicatio intermittens* sia stata tradizionalmente descritta come dolore di tipo crampiforme, alcuni pazienti riferiscono affaticamento delle gambe, debolezza, pressione o dolore. L'Edinburgh Claudication Questionnaire rappresenta lo strumento standardizzato per lo screening e la diagnosi di *claudicatio intermittens* tipica. Durante la deambulazione la *claudicatio* interessa i gruppi muscolari distali all'arteria stenotica od ostruita dalla malattia aterosclerotica. I pazienti con malattia occlusiva aorto-iliaca manifestano quindi sintomi a carico di coscia e glutei, mentre i pazienti con PAD femoro-poplitea a carico dei muscoli del polpaccio. La distanza di marcia alla quale si manifestano i sintomi dipende da molteplici fattori tra cui l'entità della stenosi arteriosa, l'efficienza dei circoli arteriosi collaterali, il passo tenuto, le caratteristiche del terreno su cui si cammina e l'inclinazione.

Seppure rappresenti il sintomo classico della LEAD, la *claudicatio intermittens* è un indicatore poco sensibile della presenza della malattia (18). Oltre il 90% degli individui con LEAD non riferisce infatti sintomi. Si stima, inoltre, che tra i pazienti con LEAD, circa il 50% lamenta sintomi atipici a carico degli arti inferiori e solo il 10-20% presenterà *claudicatio intermittens*. Tuttavia, tra i pazienti asintomatici con LEAD, fino all'8% ha una malattia significativa rilevabile con test non invasivi (19). Pertanto, lo screening clinico dei

soggetti a rischio, integrato da test non invasivi (in primis l'indice caviglia-braccio, ABI: rapporto tra la pressione arteriosa sistolica più elevata rilevata a livello di arteria tibiale posteriore e arteria tibiale anteriore e la pressione arteriosa sistolica più elevata rilevata in uno dei due arti superiori) (Figura 2), rappresenta l'approccio consigliato per lo screening e la diagnosi precoce dei pazienti con LEAD. A tale riguardo, un $ABI \leq 0,90$ ha una sensibilità del 75% e una specificità dell'86% nel permettere la diagnosi di LEAD. La sua sensibilità è più bassa nei pazienti con diabete o insufficienza renale in stadio avanzato a causa del processo di calcificazione della tonaca media arteriosa. I pazienti con ABI borderline (0,90-1,00) necessitano di ulteriori test per la diagnosi. In presenza di fondato sospetto clinico, un ABI normale ($>0,90$) non esclude la diagnosi di LEAD; in questi casi, la misurazione dell'ABI post-esercizio e l'eco-Doppler sono di ausilio diagnostico. In caso di ABI

elevato ($>1,40$) correlato alla calcificazione mediale, test alternativi come il *toe-brachial index* (TBI) o l'analisi della forma d'onda Doppler delle arterie della caviglia sono di particolare utilità (1).

I pazienti con LEAD avanzata possono sviluppare dolore ischemico a riposo. Questi pazienti non sono in grado di camminare abbastanza fino alla *claudicatio*, cioè in relazione alla gravità dello stadio di malattia. In questi casi i pazienti possono lamentare bruciore alla pianta dei piedi che peggiora nelle ore notturne. Possono inoltre riferire insonnia a causa del dolore a riposo e risultare costretti a far penzolare la parte inferiore della gamba sul lato del letto nel tentativo di alleviare il loro disagio. Il leggero aumento del flusso sanguigno dovuto alla gravità è in grado di ridurre temporaneamente il dolore altrimenti intrattabile. Un'altra possibile manifestazione clinica della LEAD è rappresentata dalla disfunzione erettile, spesso un indicatore precoce di malattia.

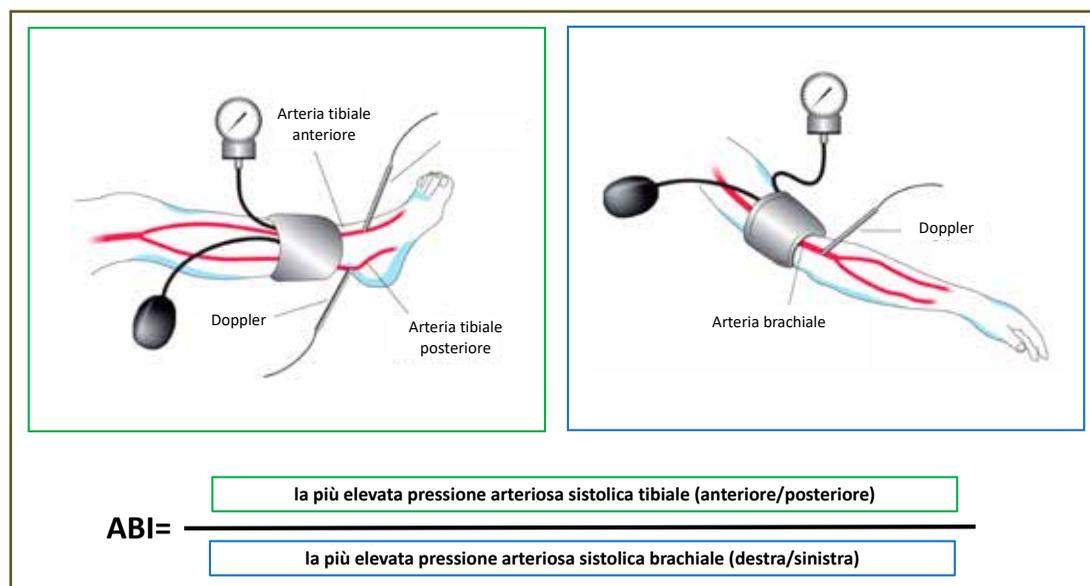


Figura 2 - Indice caviglia-braccio (ABI). Viene calcolato per ciascun arto inferiore, come rapporto tra la pressione arteriosa sistolica più elevata rilevata a livello di arteria tibiale posteriore ed arteria tibiale anteriore e la pressione arteriosa sistolica più elevata rilevata in uno dei due arti superiori.

Se è vero che la maggior parte dei pazienti con *claudicatio intermittens* presenta un'alta morbilità cardiovascolare cumulativa a 5 anni pari a circa il 13%, è anche vero che il 21% di questi pazienti progredisce fino all'ischemia cronica che minaccia l'arto ("Chronic Limb Threatening Ischemia", CLTI: definita dalla presenza di dolore ischemico a riposo, con o senza perdita di tessuto - ulcere, gangrena - o infezione) ed il 4-27% risulta costretto a subire un'amputazione. In *Tabella 2* sono rappresentati gli stadi clinici della LEAD secondo le classificazioni di Fontaine e Rutherford. La progressione del quadro clinico della LEAD attraverso gli stadi clinici riportati dipende principalmente da due fattori, ovvero l'entità della stenosi indotta dalle lesioni ateromasiche nelle arterie interessate e l'efficienza dei circoli arteriosi collaterali.

La naturale risposta adattativa alla riduzione di flusso all'interno dei vasi affetti da LEAD è l'angiogenesi e con essa la generazione di circoli arteriosi collaterali di compenso. L'entità dello sviluppo di tali circoli, in grado di vicariare funzionalmente i vasi con lesioni ateromasiche stenosanti, è il principale determinante dell'incidenza relativamente bassa (<25%) di ischemia critica nella storia naturale della LEAD (17). Tuttavia, è fondamentale sottolineare

che la capacità di collateralizzazione del circolo arterioso degli arti inferiori è estremamente variabile; pertanto, risulta pressoché imprevedibile la capacità compensatoria individuale. Tra i fattori in grado di influenzare lo sviluppo di circoli collaterali vi sono principalmente le caratteristiche della LEAD. È stato osservato che all'aumentare dell'entità della stenosi tendono ad aumentare le dimensioni ed il numero dei circoli collaterali (20). Al contrario, la breve durata dei sintomi LEAD sembra associarsi alla presenza di circoli collaterali meno rappresentati (21). Inoltre, in vari studi la coesistenza di diabete è risultata in grado di condizionare negativamente lo sviluppo di circoli collaterali (21). È importante osservare che, se da un lato la collateralizzazione del circolo arterioso rappresenta una risposta fisiologica all'ischemia dell'arto affetto da LEAD, dall'altro riveste anche un'importante opportunità terapeutica. Il trattamento della LEAD è infatti in prima linea conservativo e finalizzato ad alleviare i sintomi, oltre che a migliorare la capacità funzionale degli arti inferiori, attraverso l'impiego di strategie volte a favorire lo sviluppo di circoli collaterali. L'esercizio fisico rappresenta la principale tra queste; numerosi trials clinici randomizzati hanno infatti dimostrato che l'approccio terapeutico-riabilitativo dell'attività fisica,

Tabella 2 - Fasi cliniche dell'arteriopatia degli arti inferiori (LEAD).

Classificazione di Fontaine			Classificazione di Rutherford			
Stadio	Sintomi		Grado	Categoria	Sintomi	
I	Assenza di sintomi		↔	0	0	Assenza di sintomi
II	IIa	<i>Claudicatio intermittens</i> non disabilitante	↔	I	1	<i>Claudicatio</i> lieve
	IIb	<i>Claudicatio intermittens</i> disabilitante		I	2	<i>Claudicatio</i> moderata
				I	3	<i>Claudicatio</i> severa
III	Dolore ischemico a riposo		↔	II	4	Dolore ischemico a riposo
IV	Ulcere o gangrena		↔	III	5	Perdita di tessuto minore
				III	6	Perdita di tessuto maggiore

soprattutto se supervisionata, è in grado di aumentare in maniera significativa la massima distanza percorribile in assenza di sintomi nei pazienti con LEAD. Altre terapie conservative in grado di favorire l'angiogenesi e la rigenerazione vascolare sono supportate da minori evidenze e sono ancora in fase di studio (1,22,23). Infine, a sottolineare l'opportunità terapeutica offerta dallo sviluppo dei circoli collaterali, studi recenti sembrano suggerire che lo studio dell'entità (sede ed estensione) dei collaterali stessi può rivestire un'importante risorsa al fine di orientare la scelta di intervenire chirurgicamente nel paziente con LEAD (24).

Distretto aortico, mesenterico e renale

La presenza di lesioni ateromasiche aortiche è clinicamente silente fintanto che non si associa a complicanze, quali la stenosi del lume (vedi LEAD), l'ulcerazione penetrante della placca, la degenerazione aneurismatica di un tratto più o meno esteso di aorta (es. aorta toracica, addominale, ecc.) con le sequele clinico-morfologiche associate (es. dissezione, rottura). Ad esempio, l'ulcera aortica penetrante si presenta nella maggioranza dei pazienti con dolore acuto toracico o dorsale senza segni di rigurgito aortico o ipo-perfusione periferica; nel 25% dei casi può essere del tutto asintomatica o confusa con dolori di altra natura. La degenerazione aneurismatica aortica, spesso presente anche in assenza di malattia ateromasica, può dar segno della sua presenza con una serie di sintomi da ingombro meccanico soprattutto a livello toracico: raucedine (per compressione del nervo laringeo sinistro ricorrente), stridore, mancanza di respiro, disfagia, pletora cavale ed edema. I pazienti potrebbero anche lamentare dolore interscapolare, a carico della spalla sinistra (aneurisma aorta toracica discendente),

del collo e/o della mascella (aneurisma dell'arco aortico). Può coesistere rigurgito aortico. La presenza di voluminosi aneurismi aortici addominali può presentarsi cronicamente con senso di ingombro addominale e/o la presenza di una massa pulsante con soffio apprezzabile. Il dolore, se presente, è in genere fisso, profondo, ed avvertito soprattutto nella regione lombo-sacrale.

L'ischemia mesenterica cronica può non provocare sintomi in presenza di stenosi vascolare non occludente; ciò in relazione soprattutto all'esistenza di estesi circoli collaterali tra i rami splancnici. Quando sia l'arteria mesenterica superiore che l'arteria celiaca presentano stenosi significative, è maggiore la probabilità che compaia angina intestinale in fase postprandiale; il dolore inizia tipicamente dopo circa 30-60 minuti dall'inizio del pasto, è costante, intenso, generalmente periombelicale e può essere alleviato dalla somministrazione di nitroglicerina sublinguale. I pazienti perdono peso sia per la paura di mangiare che per il possibile sviluppo di malassorbimento. Soffi addominali, nausea, vomito, diarrea o stipsi e feci scure possono far parte del quadro clinico.

La stenosi cronica dell'arteria renale è nel 90% dei casi sostenuta da una malattia aterosclerotica generalmente bilaterale. Per lungo tempo è del tutto silente sul piano clinico, fatta eccezione per la possibile rilevazione di segni di malattia aterosclerotica, come soffi vascolari renali od in altri distretti arteriosi. La stenosi cronica delle arterie renali è una delle cause secondarie di ipertensione arteriosa; compare generalmente in età atipica (es. prima dei 30 anni o dopo i 50 anni) e risulta sovente refrattaria all'uso di più farmaci antiipertensivi. I sintomi e i segni della malattia cronica renale si sviluppano di solito lentamente.

Bibliografia

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39: 763-816.
2. Hansen KJ, Wilson DB, Craven TE, et al. Mesenteric artery disease in the elderly. *J Vasc Surg*. 2004; 40: 45-52.
3. Valentine RJ, Martin JD, Myers SI, et al. Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenoses. *J Vasc Surg*. 1991; 14: 195-199.
4. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, et al. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a populationbased study. *J Vasc Surg*. 2002; 36: 443-451.
5. Bageacu S, Cerisier A, Isaaz K, et al. Incidental visceral and renal artery stenosis in patients undergoing coronary angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011; 41: 385-390.
6. Chen Q, Shi Y, Wang Y, Li X. Patterns of disease distribution of lower extremity peripheral arterial disease. *Angiology*. 2015; 66: 211-218.
7. Diehm N, Shang A, Silvestro A, et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006; 31: 59-63.
8. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35: 2873-2926.
9. Marbach JA, Almufleh AS, So D, Chong A-Y. Peripheral artery disease: current diagnosis and management *Br J Cardiol*. 2020; 27(Suppl 1): S9-S14.
10. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012; 308: 1660-1667.
11. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015; 116: 1509-1526.
12. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1433-1437.
13. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300: 197-208.
14. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, et al. Prognostic value of low and high ankle-brachial index in hospitalized medical patients. *Eur J Intern Med*. 2012; 23: 240-244.
15. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996; 94: 3026-3049.
16. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation*. 2011; 124: 17-23.
17. Nehler MR, Duval S, Diao L, et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg*. 2014; 60: 686-95.e2.
18. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 1465-1508.
19. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001; 286: 1317-1324.
20. Keeling AN, Carroll TJ, McDermott MM, et al. Clinical correlates of size and number of collateral vessels in peripheral artery disease. *Vasc Med*. 2012; 17: 223-230.
21. De Vivo S, Palmer-Kazen U, Kalin B, Wahlberg E. Risk factors for poor collateral development in claudication. *Vasc Endovascular Surg*. 2005; 39: 519-524.
22. Bianconi V, Sahebkar A, Kovanen P, et al. Endothelial and cardiac progenitor cells for cardiovascular repair: A controversial paradigm in cell therapy. *Pharmacol Ther*. 2018; 181: 156-168.
23. Bianconi V, Fallarino F, Mannarino MR, et al. Autologous Cell Therapy for Vascular Regeneration: The Role of Proangiogenic Cells. *Curr Med Chem*. 2018; 25: 4518-4534.
24. Orsini A, Saggio G, Sinimeri G, et al. Choosing the individual rehabilitation program for patients with intermittent claudication. *G Chir*. 2017; 38: 90-93.