



ARCHIVIO RUOCCO

LONGONI C. **, CUGNASCA M. *,
VILLA F. *, GIULIANA R. *

* *Istituto di Patologia Chirurgica II -
Università di Milano*

** *Centro Medicina Iperbarica - Zingonia (Bg)*

“O.T.I. come supporto al trattamento medico-chirurgico nelle lesioni trofiche degli arti”.

RIASSUNTO — Nel corso del triennio 80-83, con l'ausilio delle camere iperbariche del Centro di Medicina Iperbarica di Zingonia, gli AA. hanno inteso valutare la possibilità e il grado di giovamento che, l'utilizzo della ossigenoterapia iperbarica (OTI) poteva introdurre nel trattamento delle lesioni trofiche degli arti, lesioni riconducibili ad una patogenesi di carattere vasculitico.

Premessa logica a tale esperienza era l'ipotesi che l'aumentata PO_2 tissutale ottenibile mediante OTI potesse favorire un miglioramento: attivazione del metabolismo cellulare, sia direttamente, attraverso la stabilizzazione delle membrane cellulari, l'introduzione di una neo vascolarizzazione, sia indirettamente mediante l'aumento della clearance batterica, per l'azione tossica dell' O_2 sui microorganismi e per l'attivazione dei macrofagi.

Pur prendendo atto dei limiti che la mancata randomizzazione della popolazione e dei caratteri delle lesioni osservate, gli AA. pongono delle favorevoli premesse all'utilizzo dell'OTI in corso di lesioni vascolari ed espongono la propria esperienza su 238 pazienti trattati.

PAROLE CHIAVE — Ossigenoterapia iperbarica - vasculopatie periferiche arteriose, venose, diabetiche.

Introduzione

Per la vita delle cellule a metabolismo aerobio è indispensabile un equilibrio fra la produzione di radicali liberi (superossido O_2^- , idroperossido H_2O_2 , Idrossile OH^-) e l'attività dei sistemi di controllo (Scavenger) enzimatici (superossido dismutasi, catalasi, glutatione perossidasi) (1).

A seguito di radiazioni ionizzanti, flogosi acute e croniche, malattie autoimmunitarie, nell'invecchiamento cellulare e in genere in tutte le turbe della perfusione e dell'ossigenazione (iper-ipossia) si viene a turbare questo equilibrio per aumento di produzione di radicali liberi e depressione dei loro meccanismi enzimatici intra ed extracellulari con conseguenti gravi alterazioni biochimiche o morte cellulare (2).

In condizioni fisiologiche di normale ossigenazione tissutale le tappe principali della respirazione cellulare avvengono a livello dei mitocondri con

trasporto di elettroni liberati dal catabolismo glicolipo-proteico, fino all' O_2 attivato, attraverso la catena ossido-riduttiva (NAD, FAD, CITOCROMI) con formazione di H_2O e ATP.

In condizioni di ipossia, nelle catene respiratorie mitocondriali, diminuisce la quota di O_2 utilizzabile dai citocromi, aumenta l'attività delle monoossigenasi con formazione di superossido ed inoltre si formano lattati per glicolisi anaerobia (8).

Al contrario un aumento della $Pa O_2$ porta ad una accelerazione dei processi di ossidoriduzione delle membrane, un aumento del potenziale di membrana, della sintesi di ATP per inibizione della glicolisi e conseguente risparmio energetico utilizzabile per l'attività anabolica intracellulare.

Inoltre una iperossia temporanea induce la produzione di superossido dismutasi (SOD) al fine di aumentare la tolleranza cellulare alla tossicità dell' O_2 . Cessata la transitoria noxa iperossica, tale

enzima può essere disponibile quale Scavenger di radicali liberi prodotti nei tessuti a seguito di processi flogistici e infettivi (aggregazione granulocitaria, fagocitosi).

Nei tessuti ischemici con presenza di necrosi l'iperossia determina una più rapida degenerazione delle cellule con danno biochimico irreversibile, incapace di produrre SOD, e che quindi risentono maggiormente della tossicità dell'ossigeno, mentre nelle zone di transizione fra tessuto sano e quello necrotico le cellule ipossiche sono più o meno favorite dall'iperossigenazione transitoria, accelerando così la demarcazione delle lesioni ed una più rapida rigenerazione, ove possibile.

Inoltre le necrosi vascolari facilitano frequentemente lo sviluppo batterico con possibilità di infezioni che risentono dell'incremento della $Pa O_2$ per azione battericida non solo sui germi anaerobi, incapaci di produrre SOD, ma anche su quelli aerobi la cui crescita è inibita a pressioni parziali di O_2 elevate.

Le premesse fisiopatologiche sulla importanza dell' O_2 nella vita cellulare, ci ha portato ad associare alle consuete terapie mediche e chirurgiche l'ossigenoterapia iperbarica (O.T.I.) che è l'unica metodica per ottenere una sufficiente ossigenazione in condizioni di alterato circolo aumentando la frazione di ossigeno fisicamente disciolta nel plasma e prontamente diffusibile nei liquidi intracellulari in funzione della sola sua concentrazione (legge di Henry).

Casistica e metodica

Nel periodo 1980-1° semestre '83 sono stati sottoposti a trattamento iperbarico 238 pazienti (tab 1) affetti da lesioni trofiche degli arti causate da differenti patologie, ma tutte riconducibili ad una analoga situazione distrettuale caratterizzata da alterazione del microcircolo accompagnate costantemente da flogosi e frequentemente da contaminazione batterica.

L'indicazione all'OTI veniva posta dopo aver constatato una mancata risposta alle consuete metodiche terapeutiche, tanto che, talora, sono giunti alla nostra osservazione pazienti ai quali era stata proposta, in altra sede, l'amputazione dell'arto.

I pazienti sono stati sottoposti presso il C.M.I. Zingonia a 5 trattamenti settimanali di OTI con respirazione in O_2 al 100% mediante maschera, a 2,2-2,8 ATA in camere iperbariche compresse in aria, per 60 min.

Al termine del primo ciclo di circa 15 trattamenti, valutato il risultato ottenuto, si decideva la definitiva sospensione dei trattamenti oppure, nei casi di mancato miglioramento, venivano programmati ulteriori cicli brevi (5-10) a distanza di circa 30 gg. Nei casi decisamente peggiorati si proponeva inevitabilmente l'intervento chirurgico avendo già considerato il trattamento OTI come ultima possibilità terapeutica (7).

I trattamenti sono stati in genere ben tollerati dai pazienti nonostante l'età (mediamente oltre i 70 anni) e la presenza talora di cardiopatia ischemica, di ipertensione, di alterazioni metaboliche gravi e di insufficienze respiratorie croniche. Si è resa neces-

saria la sospensione temporanea dei trattamenti solo in 5 casi: uno per claustrofobia, 2 per comparsa di crisi anginose post-trattamento, 2 per difettosa compensazione.

Risultati

Non riteniamo opportuno esporre dei risultati conclusivi in quanto non abbiamo potuto disporre di un gruppo similare di controllo ed altresì perché la metodica da noi utilizzata, anche se già riportata da vari autori (3) (4) (5) (9) ha dovuto talora subire modifiche in corso di trattamento per meglio adattarla al singolo paziente e solo attualmente, dopo 3 anni di esperienza, possiamo codificare orientativamente il numero di trattamenti da effettuare, l'intervallo fra gli eventuali cicli di richiamo, e le PO_2 da raggiungere nei vari casi.

Tuttavia ci sembra interessante sottolineare i risultati da noi ottenuti, che appaiono confermare le premesse fisiopatologiche che ci hanno indotto ad applicare l'OTI nelle lesioni trofiche degli arti. (tab. 1).

Il 69,8% dei pazienti affetti da lesioni croniche da insufficienza venosa sono migliorati. L'esito favorevole è dovuto alla elevata differenza fra la PO_2 arteriosa e quella tissutale che si ha durante OTI, in assenza di concomitanti alterazioni della vascolarizzazione arteriosa.

Inoltre la stasi del liquido interstiziale causata dalla malattia permette all' O_2 di diffondere in esso, di mantenersi disciolto in concentrazione elevata e di raggiungere anche le zone lesionate. Contemporaneamente l'iperossia provoca, durante il trattamento, una transitoria vasocostrizione con temporaneo riassorbimento degli edemi.

Sono stati osservati: una accelerata detersione del fondo dell'ulcera, un miglioramento della cianosi periferica, una regressione dell'edema, ed una riduzione delle dimensioni dell'ulcera per granulazione del fondo e proliferazione dei bordi.

Ugualmente interessanti ci sembrano i risultati ottenuti nei pazienti diabetici con gangrena diabetica o mal perforante plantare: circa il 67% dei pazienti è migliorato. In tali lesioni, frequentemente contaminate crediamo che abbiano particolare importanza le modificazioni biochimiche che l'ipeross-

TAB. 1 — Casistica 1980-81-82 1° set. 83.

	N° paz.	media tratt.	N° paz. miglior.	N° paz. stazion.	N° paz. peggior.
Ulcere trofiche	83	17,84	58	22TB6-3	
Da insuff. venosa			69,8%	26,5%	3,6%
Ulcere trofiche In diabetici	46	19,62	31	5	10
			67,4%	10,8%	21,7%
M. Di Raynaud	15	20,14	13	2	—
			86,7%	13,3%	—
Ulcere trofiche Da insuff. arteriosa	94	17,31	53	32	9
			56,3%	34,0%	9,6%

enzima può essere disponibile quale Scavenger di radicali liberi prodotti nei tessuti a seguito di processi flogistici e infettivi (aggregazione granulocitaria, fagocitosi).

Nei tessuti ischemici con presenza di necrosi l'iperossia determina una più rapida degenerazione delle cellule con danno biochimico irreversibile, incapace di produrre SOD, e che quindi risentono maggiormente della tossicità dell'ossigeno, mentre nelle zone di transizione fra tessuto sano e quello necrotico le cellule ipossiche sono più o meno favorite dall'iperossigenazione transitoria, accelerando così la demarcazione delle lesioni ed una più rapida rigenerazione, ove possibile.

Inoltre le necrosi vascolari facilitano frequentemente lo sviluppo batterico con possibilità di infezioni che risentono dell'incremento della Pa O₂ per azione battericida non solo sui germi anaerobi, incapaci di produrre SOD, ma anche su quelli aerobi la cui crescita è inibita a pressioni parziali di O₂ elevate.

Le premesse fisiopatologiche sulla importanza dell'O₂ nella vita cellulare, ci ha portato ad associare alle consuete terapie mediche e chirurgiche l'ossigenoterapia iperbarica (O.T.I.) che è l'unica metodica per ottenere una sufficiente ossigenazione in condizioni di alterato circolo aumentando la frazione di ossigeno fisicamente disciolta nel plasma e prontamente diffusibile nei liquidi intracellulari in funzione della sola sua concentrazione (legge di Henry).

Casistica e metodica

Nel periodo 1980-1° semestre '83 sono stati sottoposti a trattamento iperbarico 238 pazienti (tab 1) affetti da lesioni trofiche degli arti causate da differenti patologie, ma tutte riconducibili ad una analoga situazione distrettuale caratterizzata da alterazione del microcircolo accompagnate costantemente da flogosi e frequentemente da contaminazione batterica.

L'indicazione all'OTI veniva posta dopo aver constatato una mancata risposta alle consuete metodiche terapeutiche, tanto che, talora, sono giunti alla nostra osservazione pazienti ai quali era stata proposta, in altra sede, l'amputazione dell'arto.

I pazienti sono stati sottoposti presso il C.M.I. Zingonia a 5 trattamenti settimanali di OTI con respirazione in O₂ al 100% mediante maschera, a 2,2-2,8 ATA in camere iperbariche compresse in aria, per 60 min.

Al termine del primo ciclo di circa 15 trattamenti, valutato il risultato ottenuto, si decideva la definitiva sospensione dei trattamenti oppure, nei casi di mancato miglioramento, venivano programmati ulteriori cicli brevi (5-10) a distanza di circa 30 gg. Nei casi decisamente peggiorati si proponeva inevitabilmente l'intervento chirurgico avendo già considerato il trattamento OTI come ultima possibilità terapeutica (7).

I trattamenti sono stati in genere ben tollerati dai pazienti nonostante l'età (mediamente oltre i 70 anni) e la presenza talora di cardiopatia ischemica, di ipertensione, di alterazioni metaboliche gravi e di insufficienze respiratorie croniche. Si è resa neces-

saria la sospensione temporanea dei trattamenti solo in 5 casi: uno per claustrofobia, 2 per comparsa di crisi anginose post-trattamento, 2 per difettosa compensazione.

Risultati

Non riteniamo opportuno esporre dei risultati conclusivi in quanto non abbiamo potuto disporre di un gruppo similare di controllo ed altresì perché la metodica da noi utilizzata, anche se già riportata da vari autori (3) (4) (5) (9) ha dovuto talora subire modifiche in corso di trattamento per meglio adattarla al singolo paziente e solo attualmente, dopo 3 anni di esperienza, possiamo codificare orientativamente il numero di trattamenti da effettuare, l'intervallo fra gli eventuali cicli di richiamo, e le PO₂ da raggiungere nei vari casi.

Tuttavia ci sembra interessante sottolineare i risultati da noi ottenuti, che appaiono confermare le premesse fisiopatologiche che ci hanno indotto ad applicare l'OTI nelle lesioni trofiche degli arti. (tab. 1).

Il 69,8% dei pazienti affetti da lesioni croniche da insufficienza venosa sono migliorati. L'esito favorevole è dovuto alla elevata differenza fra la PO₂ arteriosa e quella tissutale che si ha durante OTI, in assenza di concomitanti alterazioni della vascolarizzazione arteriosa.

Inoltre la stasi del liquido interstiziale causata dalla malattia permette all'O₂ di diffondere in esso, di mantenersi disciolto in concentrazione elevata e di raggiungere anche le zone lesionate. Contemporaneamente l'iperossia provoca, durante il trattamento, una transitoria vasocostrizione con temporaneo riassorbimento degli edemi.

Sono stati osservati: una accelerata detersione del fondo dell'ulcera, un miglioramento della cianosi periferica, una regressione dell'edema, ed una riduzione delle dimensioni dell'ulcera per granulazione del fondo e proliferazione dei bordi.

Ugualmente interessanti ci sembrano i risultati ottenuti nei pazienti diabetici con gangrena diabetica o mal perforante plantare: circa il 67% dei pazienti è migliorato. In tali lesioni, frequentemente contaminate crediamo che abbiano particolare importanza le modificazioni biochimiche che l'ipeross-

Tab. 1 — Casistica 1980-81-82 1° set. 83.

	N° paz.	media tratt.	N° paz. miglior.	N° paz. stazion.	N° paz. peggior.
Ulcere trofiche	83	17,84	58	22TB6-3	
Da insuff. venosa			69,8%	26,5%	3,6%
Ulcere trofiche In diabetici	46	19,62	31	5	10
			67,4%	10,8%	21,7%
M. Di Raynaud	15	20,14	13	2	—
			86,7%	13,3%	—
Ulcere trofiche Da insuff. arteriosa	94	17,31	53	32	9
			56,3%	34,0%	9,6%

sia induce nel metabolismo cellulare dei tessuti, le importanti alterazioni a carico dei germi anaerobi, incapaci di produrre SOD che possiede azione portettiva di membrana, l'azione batteriostatica su numerosi aerobi e l'attivazione dei macrofagi. (6).

Indicazione positiva all'utilizzo dell'OTI anche su pazienti presentanti malattia di Raynaud sia primitiva che associata a sclerodermia avendo ottenuto buoni risultati nell'86% dei casi, accompagnati anche da una stabilizzazione del miglioramento per un periodo superiore a 6 mesi.

Non erano segnalate più ulcerazioni, nè algie, e migliorava il trofismo cutaneo e ungueale se venivano ripetuti cicli di richiamo almeno due volte all'anno.

Infine non ci sembrano significativi i risultati ottenuti su pazienti con lesioni arteriose extra-chirurgiche su cui riteniamo che l'OTI non possa condurre a guarigione, ma possa talora procrastinare l'intervento demolitivo o, in altri casi, accelerare la demarcazione tra tessuto ancora trofico e quello necrotico potendo precisare meglio il livello di amputazione chirurgica, migliorando le probabilità ed i tempi di guarigione.

SUMMARY

In the course of the three years 80-83 by means of hyperbaric chambers of the Zingonia "Centro di Medicina Iperbarica", the Authors have tried to evaluate the possibility and degree of recovery which the use of HBO could introduce in the treatment of the trophic injuries of the limbs, which can be the consequence of a pathogenesis having a vasculitic character.

The logical basis for this experience was the hypothesis that the increased tissutal PO_2 obtainable through HBO, could favour an improvement: cellular metabolism activation, either directly through stabilization of cellular membrane, the induction of a neo-vascularization, or indirectly through an increase of the bacterial clearance, as a consequence of both the toxic action of O_2 on microorganisms and the activation of macrophages.

Although a randomization of the population and of the aspects of the injuries observed was not effected, the Authors establish a favourable basis towards the use of HBO for vascular injuries and report their own experience on the 238 patients treated.

KEY WORDS — Hyperbaric oxygen therapy - arterial, venous, diabetic, peripheral vascular injuries.

Bibliografia

- 1) De Gaudio A.R., Sarti A., Festimanni F., Novelli G.P. — Indagine su un eventuale rapporto fra endotossina e tolleranza all'ossigeno. *Acta Anaesth. Italica* 3, 34, 1983.
- 2) Del Maestro R.F. — An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 492, 153, 1980.
- 3) Du Caillat J. — L'oxygène hyperbare dans le traitement des artérites. *Actes du XXIV Congrès Français d'anesthésie-réanimation. Nice, 315-321, 23-25 maggio 1974.*
- 4) Formai C., Zannini D., Ferrigno M. — Mal perforante plantare trattato con OTI. *Min. Med. Vol. 72, 1981.*

- 5) Gismondi A. — Possibilità di impiego della ossigenoterapia iperbarica in alcune vasculopatie. *Ann. Med. Nav. Anno LXXXIII, 3, 1978.*
- 6) Honn D.C. — Oxygen leukocyte microbial Killing. *Hyperbaric Oxygen Therapy Ed. Davis-Hunt (U.M.S.).*
- 7) Longoni C., Cugnasca M., Pecis C. — Valutazioni preliminari sull'uso dell'ossigenoterapia iperbarica in patologia vascolare. *Relazione 4° Cong. Naz. Soc. It. Pat. Vascolare - Bologna, 1982.*
- 8) Novelli G.P., De Gaudio R., Sarti A., Bagatti S. — Prevenzione dello shock nel ratto mediante uno scavenger di radicali liberi. *Acta Anaesth. Italica* 2, 34, 1983.
- 9) Zannini D. — Séminaire sur l'oxygène hyperbare. *La Ciotat. Ann. Anesth. Fr., special 1, 1967.*

Indirizzo degli Autori:

** Dott. C. Longoni

CMI - V. Venezia 5 - Zingonia (BG)

* Dott. M. Cugnasca

Ist. Patologia Chir. II pad. Zonda

Policlinico - V. F.sco Sforza 35 - Milano