

ITALIAN JOURNAL
OF
VASCULAR
AND
ENDOASCULAR
SURGERY

OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY
OF VASCULAR AND ENDOASCULAR SURGERY

V O L . 2 3 • S u p p l . 1 • N . 1 • M A R Z O 2 0 1 6

LINEE GUIDA SICVE

della Società Italiana
di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare



P U B L I S H E D B Y M I N E R V A M E D I C A

ITALIAN JOURNAL OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY

OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY
OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY

Chief Editor

A. Stella

Associate Editors

R. Chiesa - C. Pratesi - M. Gargiulo - F. Peinetti - C. Setacci

Editorial Board

A. Argenterì - E. Asher - D. Böckler - S. Camparini - P. G. Cao - P. Castelli - G. Coppi
A. Cremonesi - G. P. De Vries - R. S. Dieter - V. Dorrucchi - G. L. Faggioli - A. Freyrie
P. Frigatti - A. Gaggiano - P. L. Giorgetti - P. Gloviczki - B. Gossetti - F. Grego - G. M. La Muraglia
G. Hamilton - S. Haulon - H. H. Heckstein - A. Lobato - M. Malina - M. Mangialardi - G. Marcucci
F. Mascoli - A. Mansilha - G. Melissano - S. Michelagnoli - F. Moll - G. Nano - F. Nessi
D. Palombo - R. Pulli - C. Rabbia - T. Resh - J. B. Ricco - P. Rispoli - C. Ruotolo
P. F. Salcuni - P. G. Settembrini - F. Snyder - F. Speciale - F. Spinelli - M. Taurino
G. Torsello - S. Trimarchi - C. Vaquero Puerta - F. Vermassen - F. Verzini

Editorial Secretary

G. M. de Donato - E. Marone - M. Antonello - E. Gallitto - G. Piffaretti - R. Pini

Founder Editor

M. D'Addato

Managing Editor

A. Oliaro

This journal is PEER REVIEWED and is indexed by: EMBASE, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Scopus

Published by Edizioni Minerva Medica - Corso Bramante 83-85 - 10126 Torino (Italy) - Tel. +39 011 678282 - Fax +39 011 674502 - Web Site: www.minervamedica.it
Editorial office: journals6.dept@minervamedica.it - Subscriptions: subscriptions.dept@minervamedica.it - Advertising: journals3.dept@minervamedica.it

Chief Editor address: Prof. Andrea Stella - Alma Mater Studiorum - University of Bologna - Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna, Italy - E-mail: andrea.stella2@unibo.it

Annual subscriptions:

Italy - Individual: Online € 95,00, Print € 100,00, Print+Online € 105,00; **Institutional:** Print € 135,00, Online (Small € 296,00, Medium € 340,00, Large € 357,00), Print+Online (Small € 309,00, Medium € 357,00, Large € 372,00).

European Union - Individual: Online € 155,00, Print € 160,00, Print+Online € 170,00; **Institutional:** Print € 250,00, Online (Small € 296,00, Medium € 340,00, Large € 357,00), Print+Online (Small € 320,00, Medium € 367,00, Large € 383,00).

Outside the European Union - Individual: Online € 170,00, Print € 180,00, Print+Online € 190,00; **Institutional:** Print € 275,00, Online (Small € 320,00, Medium € 367,00, Large € 383,00), Print+Online (Small € 341,00, Medium € 388,00, Large € 404,00).

Subscribers: Payment to be made in Italy: a) by check; b) by bank transfer to: Edizioni Minerva Medica, INTESA SANPAOLO Branch no. 18 Torino. IBAN: IT45 K030 6909 2191 0000 0002 917 c) through postal account no. 00279109 in the name of Edizioni Minerva Medica, Corso Bramante 83-85, 10126 Torino; d) by credit card Diners Club International, Master Card, VISA, American Express. Foreign countries: a) by check; b) by bank transfer to: Edizioni Minerva Medica, INTESA SANPAOLO Branch no. 18 Torino. IBAN: IT45 K030 6909 2191 0000 0002 917; BIC: BCITITMM c) by credit card Diners Club International, Master Card, VISA, American Express.

Notification of changes to mailing addresses, e-mail addresses or any other subscription information must be received in good time. Notification can be made by sending the new and old information by mail, fax or e-mail or directly through the website www.minervamedica.it at the section "Your subscriptions - Contact subscriptions department". Complaints regarding missing issues must be made within six months of the issue's publication date. Prices for back issues and years are available upon request.

© Copyright 2016 Edizioni Minerva Medica - Torino

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, transmitted or memorised in any form or by any means. Quarterly publication. Authorisation of the Turin Court no. 4599 of 4-8-1993.

CONSIGLIO DIRETTIVO SICVE

Presidente

NICOLA MANGIALARDI

Direttore U.O.C. Chirurgia Vascolare - Ospedale San Filippo Neri, Roma

Presidente Incoming

ANDREA STELLA

*Direttore Cattedra Chirurgia Vascolare
Università di Bologna*

Past President

ROBERTO CHIESA

*Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano*

Consiglieri

STEFANO CAMPARINI (Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari)
ANTONIO FREYRIE (Alma Mater Studiorum, Università di Bologna)
ANDREA GAGGIANO (Ospedale Cardinal Massaia, Asti)
PIERLUIGI GIORGETTI (Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano)
BRUNO GOSSETTI (Sapienza, Università di Roma)
GIUSTINO MARCUCCI (Ospedale San Paolo, Civitavecchia, Roma)
MAURIZIO TAURINO (Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma)

Segretario

PATRIZIO CASTELLI

*Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare
Università degli Studi dell'Insubria, Varese*

COMITATO SICVE PER LE LINEE GUIDA

STEFANO CAMPARINI (Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari)
ANTONIO FREYRIE (Alma Mater Studiorum, Università di Bologna)
GAETANO LANZA (IRCCS MultiMedica, Castellanza, Varese)

Italian Journal of
VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY

Vol. 23

Marzo 2016

Suppl. 1 al N. 1

CONTENTS

LINEE GUIDA SICVE

della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare

1

Presentazione

2

5. Patologia aneurismatica dell'aorta infrarenale, aneurismi viscerali e aneurismi periferici

Pratesi C. (Coordinatore), Alberti V., Apostolou D., Blangetti I., Brustia P., Coppi G., Dorigo W., Fargion A., Fazzini S., Grosso M., Lanza G., Locatelli A., Mangialardi N., Nessi F., Novali C., Orrico M., Pini R., Praquin B., Pratesi G., Pulli R., Ronchey S., Saitta G., Setacci F., Silingardi R., Stella A., Verzini F.

55

8. Vasculiti sistemiche

Rispoli P. (Coordinatore), Alari G., Gattuso R., Martini R., Palasciano G., Visonà A.

G. Alari

Dipartimento di Angiologia
Casa di Cura "BL Palazzolo", Bergamo, Italia

V. Alberti

UOC Chirurgia Vascolare
Ospedale S. Filippo Neri, Roma, Italia

D. Apostolou

UOC Chirurgia Vascolare,
Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo, Italia

I. Blangetti

UOC Terapia Intensiva ToracoCardioVascolare
Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo, Italia

P. Brustia

UOC Chirurgia Vascolare,
Ospedale Maggiore della Carità, Novara, Italia

G. Coppi

Chirurgia Vascolare
Università degli Studi di Modena – Reggio Emilia, Modena, Italia

W. Dorigo

Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia

A. Fargion

Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia

S. Fazzini

UOC Chirurgia Vascolare
Ospedale S. Filippo Neri, Roma, Italia

R. Gattuso

Dipartimento di Chirurgia Vascolare
Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Policlinico Umberto I, Roma, Italia;

M. Grosso

UOC Radiologia, Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo, Italia

G. Lanza

UOC Chirurgia Vascolare
Ospedale Multimedica IRCCS

A. Locatelli

UOC Terapia Intensiva ToracoCardioVascolare
Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo, Italia

N. Mangialardi

UOC Chirurgia Vascolare
Ospedale S. Filippo Neri, Roma, Italia

R. Martini

UOC Angiologia
Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padova, Italia

F. Nessi

UOC Chirurgia Vascolare
Azienda Ospedaliera "Mauriziano Umberto I", Torino, Italia

C. Novali

UOC Chirurgia Vascolare,
Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo, Italia

M. Orrico

UOC Chirurgia Vascolare
Ospedale S. Filippo Neri, Roma, Italia

G. Palasciano

UOC Chirurgia Vascolare
Azienda Ospedaliera Cardinale Panico, Tricase, Lecce, Italia

R. Pini

Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Bologna,
Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

B. Praquin

UOC Chirurgia Vascolare
Ospedale S. Filippo Neri, Roma, Italia

C. Pratesi

Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia

G. Pratesi

Chirurgia Vascolare, Università di Roma
"Tor Vergata", Roma, Italia

R. Pulli

Chirurgia Vascolare, Università di Bari, Bari, Italia

P. Rispoli

Dipartimento di Chirurgia Vascolare
Università degli Studi di Torino, Ospedale Molinette, Torino, Italia

S. Ronchey

UOC Chirurgia Vascolare
Ospedale S. Filippo Neri, Roma, Italia

G. Saitta

Chirurgia Vascolare
Università degli Studi di Modena – Reggio Emilia, Modena, Italia

F. Setacci

Chirurgia Vascolare
Università di Roma "La Sapienza", Roma, Italia

R. Silingardi

Chirurgia Vascolare
Università degli Studi di Modena – Reggio Emilia, Modena, Italia

A. Stella

Chirurgia Vascolare
Università degli Studi di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

F. Verzini

UOC di Chirurgia Vascolare, Ospedale S. Maria della Misericordia
Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia

A. Visonà

UOC Angiologia, Unità Locale Socio-Sanitaria Asolo
Ospedale S. Giovanni Apostolo, Castelfranco Veneto, Treviso, Italia

Presentazione

La SICVE conferma, con la edizione di questi due importanti capitoli, il suo impegno nel farsi guida della Chirurgia Vascolare Italiana, producendo Linee di comportamento specialistiche, adatte alla realtà del nostro Paese.

I naturali fruitori di questa mastodontica opera, particolarmente voluta da questo Consiglio Direttivo, sono, non solo i Soci, ma anche altre figure professionali di diversa competenza e, non da ultimi, i medici di medicina legale.

È di recente approvazione, infatti, la nuova legge sulla responsabilità professionale che prevede una depenalizzazione di un atto medico contestato, se eseguito nel rispetto delle Linee Guida.

Ricordiamo che la stesura di linee guida complete e dettagliate non vuole essere mai un atto conforme alla nuova e tanto contestata “medicina difensiva” ma una tutela del nostro comune fine ultimo che è la Salute del Malato, secondo un principio sempre più moderno che è quello che vede al centro delle nostre scelte il Paziente come Uomo e non solo la sua Malattia.

Siamo Lieti di condividere con Voi il risultato del nostro lavoro con questi due nuovi Importanti Capitoli sulla “Patologia aneurismatica dell’aorta infrarenale, aneurismi viscerali e aneurismi periferici” e quello sulle “Vasculiti sistemiche”.

La metodologia adottata dagli Autori è stata per il primo, come per gli otto precedenti capitoli, quella dell’ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*), mentre per il secondo

quella dell’*US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, già AHCPH)*.

Gruppi Ospedalieri e Universitari hanno parimenti contribuito all’opera seguendo criteri di multiprofessionalità, autorevolezza, innovazione e dinamicità.

Come in tutte le Linee Guida ritenute valide, la “evidence based Medicine” anche in questo caso si è coniugata con l’esperienza e la competenza degli Autori, al fine di poter fornire testi e raccomandazioni ritenute utili a suggerire, mai a vincolare, le indicazioni per la buona pratica clinica, con un occhio rivolto soprattutto al concetto sempre più attuale della personalizzazione della scelta clinica e con una attenzione particolare alla continua innovazione tecnologica della nostra specialità.

La SICVE sarà particolarmente attenta e si adopererà dai livelli istituzionali al *pocket* per garantirne la diffusione più ampia, l’aggiornamento, il rispetto e l’applicazione.

Un particolare ringraziamento va ai Coordinatori, Autori, Revisori ed all’Editore per il prezioso e proficuo lavoro.

Il Presidente SICVE
Nicola Mangialardi

Il Comitato per le Linee Guida SICVE
Stefano Campanini, Antonio Freyrie, Gaetano Lanza

Roma, aprile 2016

5. Patologia aneurismatica dell'aorta infrarenale, aneurismi viscerali e aneurismi periferici

C. PRATESI (Coordinatore)¹, V. ALBERTI², D. APOSTOLOU³, I. BLANGETTI⁴, P. BRUSTIA⁵, G. COPPI⁶, W. DORIGO¹, A. FARGION¹, S. FAZZINI², M. GROSSO⁷, G. LANZA⁸, A. LOCATELLI⁴, N. MANGIALARDI², F. NESSI⁹, C. NOVALI³, M. ORRICO², R. PINI¹⁰, B. PRAQUIN², G. PRATESI¹¹, R. PULLI¹², S. RONCHEY², G. SAITTA⁶, F. SETACCI¹³, R. SILINGARDI⁶, A. STELLA¹⁴, F. VERZINI¹⁵

Indice

- 5.1 Introduzione
- 5.2 Epidemiologia, storia naturale e screening
- 5.3 Trattamento: sorveglianza, terapia medica, indicazione al trattamento chirurgico
- 5.4 Approccio al paziente con aneurisma ad indicazione chirurgica: valutazione comorbidità, indagini preoperatorie, valutazione del rischio operatorio
- 5.5 Terapia chirurgica aperta
- 5.6 Terapia endovascolare
- 5.7 Aneurismi rotti
- 5.8 Controlli postoperatori precoci e a distanza, complicanze tardive
- 5.9 Aneurismi delle arterie viscerali e renali
- 5.10 Aneurismi periferici
- Bibliografia

5.1 Introduzione

In chirurgia vascolare il trattamento dell'aneurisma dell'aorta addominale è quello che ha visto i cambiamenti più radicali negli ultimi anni.

Infatti, partendo dal 1951, anno in cui Dubost eseguì il primo intervento di sostituzione dell'aorta aneurismatica con omoinnesto, i costanti progressi delle metodiche diagnostiche, delle tecniche chirurgiche e anestesologiche e delle tecnologie mini-invasive hanno permesso di disporre di possibilità terapeutiche tali da consentire di allargare significativamente le indicazioni al trattamento invasivo anche in pazienti cosiddetti ad alto rischio chirurgico.

L'evoluzione scientifica e tecnologica nel tratta-

¹Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia

²UOC Chirurgia Vascolare, Ospedale S. Filippo Neri, Roma, Italia;

³UOC Chirurgia Vascolare, Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo, Italia;

⁴UOC Terapia Intensiva ToracoCardioVascolare, Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo, Italia;

⁵UOC Chirurgia Vascolare, Ospedale Maggiore della Carità, Novara, Italia;

⁶Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Modena – Reggio Emilia, Modena, Italia;

⁷UOC Radiologia, Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo, Italia;

⁸UOC Chirurgia Vascolare, Ospedale Multimedia IRCCS, Castellanza, Varese, Italia;

⁹UOC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera "Mauriziano Umberto I", Torino, Italia;

¹⁰Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia;

¹¹Chirurgia Vascolare, Università di Roma "Tor Vergata", Roma, Italia;

¹²Chirurgia Vascolare, Università di Bari, Bari, Italia;

¹³Chirurgia Vascolare, Università di Roma "La Sapienza", Roma, Italia;

¹⁴Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italia

¹⁵UOC Chirurgia Vascolare, Ospedale S. Maria della Misericordia, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia

mento dell'aneurisma dell'aorta addominale è stata continua in questi anni e attualmente sta definendo le conoscenze sulla storia naturale della patologia aneurismatica, l'attuazione di programmi di screening e diagnostica non invasiva di ultima generazione sulla popo-

lazione, la codificazione delle indicazioni e dei criteri di fattibilità delle tecniche mini-invasive, in particolare endovascolari, il confronto tra i risultati immediati e, soprattutto, tardivi delle diverse opzioni terapeutiche disponibili, la costruzione di percorsi diagnostico-terapeutici basati sui massimi livelli di evidenza scientifica.

In sintesi dovremo dare delle risposte definitive riguardo:

- le figure professionali e le strutture socio-sanitarie competenti alla gestione ed al trattamento del paziente con aneurisma dell'aorta addominale;

- le indicazioni al trattamento nel singolo paziente, sulla base delle conoscenze epidemiologiche, biologiche, anatomico-patologiche e di storia naturale;

- le metodiche terapeutiche di scelta al fine di prevenire o trattare l'evento "rottura" con il minor rischio possibile.

Il tutto considerando la necessità crescente di disporre di un trattamento che risulti efficace in relazione ai costi, dal momento che, da un lato, il progresso tecnologico si accompagna inevitabilmente ad un aumento della spesa ad esso correlata, dall'altro, che il numero delle procedure per aneurisma dell'aorta addominale è in costante aumento.

In riferimento alla problematica relativa alle figure professionali ed alle strutture socio-sanitarie competenti va ricordato come esistano in Letteratura molti lavori che dimostrano quanto sia importante la specializzazione dell'operatore (chirurgo vascolare, cardiocirurgo, chirurgo generale), il volume chirurgico della singola equipe (oltre 30 interventi per aneurisma dell'aorta addominale per anno), il tipo di ospedale in cui viene eseguito l'intervento (riduzione importante della mortalità in ospedali centrali a grande bacino di utenza). Questa differenza è sicuramente ancora più marcata in epoca di continuo progresso tecnologico: appare evidente come la disponibilità di tecnologie sofisticate sia indubbiamente maggiore in grandi centri con ampie possibilità di budget e di attrazione.

In particolare in relazione alle figure professionali va sottolineato come per le procedure endovascolari nel trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale sia indispensabile il chirurgo vascolare dal momento che rappresenta l'unica figura in grado:

- di gestire le varie fasi del trattamento nella sua complessità;

- di mettere in atto la procedura più idonea al singolo paziente (chirurgia classica o endovascolare);

- di dominare la complicità sia immediata che tardiva;

- di gestire l'eventuale necessità di una conversione a chirurgia aperta;

- di garantire un adeguato decorso postoperatorio.

La diffusione su larga scala del trattamento endovascolare ha portato ad un significativo cambiamento nella formazione del chirurgo vascolare che si è trovato di fronte alla necessità di dover acquisire competenze specifiche, dal momento che il trattamento endovascolare è una procedura tecnicamente non semplice, che richiede conoscenze di tecniche e di materiali e con risultati influenzati in maniera significativa dall'esperienza del team che esegue la procedura. Tutto questo implica la necessità di modificare in maniera sensibile la formazione del chirurgo vascolare in training.

In definitiva il conseguimento di buoni risultati immediati, in termini di mortalità e complicanze non fatali, è un fattore chiave nel definire il beneficio a lungo termine dell'intervento, e pertanto ogni elemento in grado di incrementare la mortalità immediata deve essere tenuto in considerazione nel proporre al paziente il trattamento invasivo.

L'obiettivo del trattamento invasivo dell'aneurisma dell'aorta addominale è quello di prevenire la comparsa di complicanze correlate alla lesione aneurismatica, in particolare la rottura, finalità questa raggiungibile mediante un trattamento in fase non complicata con un rischio perioperatorio inferiore al 2% nella maggior parte dei centri ad alta specializzazione e alto volume. La conoscenza della storia naturale della patologia aneurismatica appare fondamentale al fine di definire il limite dimensionale, superato il quale il rischio di rottura risulti maggiore di quello connesso con l'intervento invasivo. A questo scopo sono stati eseguiti studi randomizzati che hanno individuato un valore soglia a 5,5 cm di diametro trasversale massimo ma a questo proposito occorre ricordare come studi successivi hanno evidenziato come il parametro diametro trasverso non sia l'unico da tenere in considerazione nel porre indicazione al trattamento, portando l'attenzione sull'evoluzione della lesione nel tempo considerando un incremento maggiore di 0,5 cm nei sei mesi quale elemento che può indirizzare verso una indicazione al trattamento anche in pazienti portatori di un aneurisma dell'aorta addominale con diametro inferiore a 5,5 cm. Inoltre risulta sempre più importante nel porre indicazione al trattamento anche la morfologia della lesione aneurismatica: la presenza di caratteristiche morfo-

logiche a rischio (blister, lesioni sacciformi, assenza o scarsità di apposizione trombotica parietale, aspetti di dissezione, anche limitata, del trombo parietale, trombo eccentrico) potrebbero rappresentare ulteriori criteri per porre indicazione al trattamento.

Altro concetto fondamentale da considerare è relativo al fatto che si va a trattare non un aneurisma, ma un paziente portatore di aneurisma e quindi risulta basilare che l'indicazione sia posta anche considerando la valutazione dello stato generale del paziente (sesso, età, comorbidità cardiovascolari, respiratorie, renali).

In definitiva risulta evidente la necessità di un inquadramento globale del paziente con aneurisma dell'aorta addominale in cui alle più moderne metodiche diagnostiche si aggiunga una valutazione multidisciplinare in grado di definire in maniera chiara l'indicazione all'intervento, la fattibilità di tecniche endovascolari e di quantificare il rischio immediato e la spettanza di vita del paziente.

Da una valutazione globale dei vari aspetti trattati emerge la necessità di dover scegliere per il trattamento invasivo tra una metodica convenzionale, l'unica possibile fino a venti anni fa, con risultati che sono andati progressivamente a migliorare grazie anche ai progressi dei materiali protesici, delle tecniche chirurgiche e anestesilogiche, e la scelta endovascolare la quale ha modificato in maniera sensibile l'approccio al paziente con aneurisma dell'aorta addominale, opzione endovascolare la quale permette di ampliare l'indicazione all'intervento in pazienti ad elevato rischio chirurgico in virtù della minor incidenza di complicazioni precoci e di un decorso postoperatorio più breve, purché l'indicazione a questo tipo di trattamento sia posta in maniera corretta e siano rispettati i parametri di fattibilità.

Un fattore da tener in considerazione nella valutazione della scelta terapeutica tra chirurgia classica ed endovascolare è senza dubbio quello economico; in un'epoca come quella attuale in cui sempre più crescente e stringente è la necessità di ridurre i costi e di ottimizzare le risorse disponibili non è possibile ignorare il significativo incremento delle spese determinate dal progresso tecnologico nei materiali e nelle tecniche utilizzabili. I costi devono però confrontarsi con i vari tipi di rimborso ed in ultima analisi con le disponibilità di budget delle singole strutture.

In conclusione lo scopo delle Linee Guida dovrebbe essere quello di rispondere ai diversi quesiti esposti in modo da poter offrire gli elementi utili per una decisione nella scelta delle diverse opzioni tera-

peutiche possibili per il trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale, scelte che devono essere "tailored" per il singolo paziente.

5.2 Epidemiologia, storia naturale e screening

Il termine aneurisma deriva dal termine greco antico *ανευρυσμα*, il cui significato è dilatazione. La definizione più accettata di aneurisma dell'aorta addominale (AAA) è basata sul diametro del vaso. Un diametro aortico maggiore o uguale a 3 cm (usualmente superiore a 2 deviazioni standard rispetto al diametro medio in entrambi i sessi) è considerato aneurisma^{1, 2}. Altre fonti hanno suggerito di definire AAA come il diametro di un'aorta infrarenale superiore di almeno 1.5 volte il normale diametro in quella stessa sede. Tale definizione permette di compensare le variazioni di diametro individuali.

L'AAA può essere quindi definito come una dilatazione dell'aorta addominale avente diametro antero-posteriore o trasverso superiore o uguale a 3 cm.

5.2.1 Epidemiologia, prevalenza e fattori di rischio

L'AAA colpisce oltre 700.000 persone in Europa (84.000 in Italia) con circa 220.000 nuovi casi diagnostici ogni anno (27.000 nel nostro paese). Ogni anno in Italia 6.000 persone muoiono per rottura di AAA.

Gli studi di screening sulla popolazione sono in grado di offrire le migliori evidenze riguardo alla prevalenza degli AAA. Alcuni di questi sono stati condotti come trials randomizzati al fine di valutare i benefici dello screening di popolazione (MASS, Western Australia, Viborg and Chichester). Altre evidenze derivano da altri studi epidemiologici come il Rotterdam, Tromsø ed altri grandi studi. In Italia la Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE) ha promosso uno studio di screening di popolazione denominato progetto OASIS (Observational Aneurysms study: the italian screening) il cui slogan è stato "un minuto che vale una vita" e che offriva la possibilità alla popolazione italiana di sesso maschile tra i 65 e gli 80 anni di effettuare una visita specialistica completa di esame ecografico per valutare il diametro dell'aorta addominale.

Hanno partecipato 27 centri sparsi su tutto il territorio nazionale. L'analisi di circa 6000 schede ha messo in evidenza:

— l'età media dei soggetti esaminati è stata di 71 anni (+ o - 4). I pazienti tra 65 e 70 anni sono stati il 47,3 %, 71-75 il 32,7% e 76-80 il 19,7%;

— l'incidenza di AAA è risultata del 2.5% tra i 65-70 anni, 4% tra 71-75 e 4.2% tra 76-80;

— tra i fattori di rischio i più significativi sono risultati: ipertensione (60.6%), dislipidemia (33.4%), fumo (18.3%), BPCO (17.4%) e cardiopatia ischemica (14.7%). L'88% dei pazienti in cui è stato scoperto un AAA aveva almeno 1 fattore di rischio e il 77% almeno un fattore di rischio cardiovascolare. Pazienti con 1 o più fattori di rischio hanno una probabilità di sviluppare un AAA fino a 5.8 volte superiore rispetto alla popolazione normale;

— la prevalenza varia secondo l'età, il sesso e l'area geografica.

I risultati preliminari dello studio dimostrano l'efficacia dello screening soprattutto se eseguito su maschi over 65 con fattori di rischio.

Uno studio statunitense su una popolazione compresa tra i 50 ed i 79 anni ha mostrato una prevalenza di AAA superiore od uguale a 3 cm del 5,9% in individui di sesso maschile e fumatori. Importanti fattori di rischio per AAA sono l'età avanzata, il sesso maschile ed una anamnesi familiare in parenti di primo grado positiva per AAA.^{2,3} Il fumo di sigaretta è considerato un importantissimo fattore di rischio (odds ratio >3.0 in tutti gli studi).²

Inoltre i seguenti fattori risultano essere associati al rischio di sviluppare un AAA: anamnesi positiva per aneurismi in altra sede², obesità³, coronaropatia⁴, malattia cerebrovascolare⁵, aterosclerosi⁶, ipercolesterolemia⁷, e ipertensione⁸. Più recentemente studi genetici hanno dimostrato l'associazione con varianti del cromosoma 9p21. La presenza del fattore rs7025486[A] nel gene DAB21P è associato con il 20% di rischio in più di sviluppare un AAA, odds ratio 1.21 [95%CI 1.14e1.28]⁹. La razza nera o asiatica ed il diabete mellito risultano essere invece negativamente associati con lo sviluppo di AAA¹⁰.

5.2.2 Storia naturale, rischio di rottura e screening

L'accrescimento medio riportato in differenti studi degli AAA compresi tra 30 e 50 mm varia tra 0.2 e 0.3 cm per anno e diametri superiori sono associati con maggiori rischi di accrescimento^{2,3}.

Inizialmente alcuni studi hanno dimostrato che la terapia con statine è associata ad un minor tasso di accrescimento degli AAA²⁻⁴. Tuttavia altri studi più recenti non hanno confermato tale relazione.

Il fumo di sigaretta risulta essere associato fortemente al rischio di incremento volumetrico²⁻⁵.

Raccomandazione 5.1

Sono raccomandati il controllo dei fattori di rischio e la correzione di quelli modificabili, principalmente l'abolizione del fumo, per prevenire la progressione e il rischio di rottura dell'aneurisma aortico addominale sottorenale (AAA).

Classe II a Livello B

I dati relativi all'influenza dell'ipertensione⁸, sesso¹¹, terapia con betabloccanti¹² e diabete mellito^{13,14} sono inconsistenti. Tuttavia la maggior parte degli studi hanno riportato un'associazione negativa tra diabete ed accrescimento aneurismatico.

I fattori che non risultano invece associati al rischio di accrescimento aneurismatico sono la broncopneumopatia cronico-ostruttiva, l'assetto lipidico ed il peso corporeo. Altri fattori meno studiati sono l'abuso di alcool, l'infezione da Chlamydia pneumoniae, l'anamnesi positiva per arteriopatia periferica, la presenza di cardiopatia, storia di trapianti, la statura, l'estensione del trombo endoluminale e l'attività fisica.

Studi monocentrici hanno evidenziato come un rapido aumento della trombosi intramurale, della rigidità e della tensione di parete e un basso volume espiratorio forzato (FEV1) possano essere associati ad un aumentato rischio di rottura.

Il metodo più efficace per eseguire uno screening per gli AAA è rappresentato dall'ultrasonografia. Questo esame diagnostico è utilizzato per lo screening in quanto non è invasivo, poco costoso, può essere eseguito ovunque e presenta un'alta sensibilità e specificità nell'identificare un AAA.

Sia la sensibilità che la specificità dell'ultrasonografia sono state documentate prossime al 100%.

Sia il diametro esterno che interno possono essere misurati, ma le evidenze cliniche per la sorveglianza degli AAA sono basate sulla misurazione del diametro esterno sia in antero-posteriore che trasversalmente. Tuttavia il metodo di misurazione è ancora controverso in quanto esistono grandi trials che riportano al contrario misurazioni del diametro interno mentre altri supportano la misurazione del diametro esterno^{15,16}.

Nel Chichester trial condotto nel Regno Unito¹⁷, nel Viborg trial in Danimarca¹⁸, nel Western Australia trial¹⁹ e nel MASS trial²⁰ sempre nel Regno Unito la popolazione è stata randomizzata in due gruppi: un gruppo al quale veniva eseguito lo screening ed

un gruppo al quale non veniva eseguito. I risultati emersi hanno mostrato una riduzione della mortalità correlata all'AAA negli uomini di almeno la metà in 4 anni principalmente dovuta alla riduzione dell'incidenza di aneurismi rotti.

La prevalenza dell'AAA è tre volte maggiore nel sesso maschile rispetto al sesso femminile. Per tale ragione non esistono evidenze importanti riguardo all'utilità dello screening nelle donne anziane. L'unico trial con risultati anche per il sesso femminile è il Chichester trial dal quale è emerso che non è stata osservata una riduzione nell'incidenza di aneurismi rotti dopo 5 e 10 anni di follow-up. In ragione di questa bassa prevalenza riportata nelle donne questo trial non offre un sufficiente potere statistico a favore di benefici tratti dallo screening. Lo screening di popolazione nelle donne anziane non riduce l'incidenza di AAA rotti.

Merita alcune considerazioni lo screening di differenti sottogruppi quali i fumatori, particolari gruppi etnici e pazienti affetti da altre malattie cardiovascolari. La Task Force dei servizi preventivi degli Stati Uniti²¹ ha raccomandato lo screening per gli uomini di età compresa tra i 65 e 75 anni fumatori o pregressi fumatori basandosi sulla stretta associazione tra fumo e AAA. Non ci sono grandi evidenze al riguardo ma appare ragionevole.

La Società di Chirurgia Vascolare (SVS) raccomanda lo screening agli uomini dai 55 anni con familiarità per AAA²². La storia familiare aumenta il rischio di AAA di circa 2 volte, pertanto lo screening è raccomandato negli uomini e nelle donne di età superiore ai 65 anni con anamnesi familiare positiva per AAA.

Raccomandazione 5.2

Lo screening mediante ultrasuoni per la diagnosi precoce di AAA è raccomandato nei soggetti di sesso maschile di età maggiore di 65 anni, mentre nei soggetti di sesso femminile lo screening può essere indicato in pazienti fumatrici di età superiore a 65 anni. Lo screening può essere inoltre proposto indipendentemente dall'età in particolari sottogruppi di pazienti ad alto rischio (fumatori, familiarità positiva per AAA).

Classe II b Livello B

La gestione dei pazienti con AAA documentato allo screening dipende principalmente dal diametro

dell'aneurisma. Per i soggetti con AAA con diametro compreso tra 3.0 e 5,5 cm la maggior parte degli autori in letteratura indica programmi di sorveglianza mediante indagini non invasive (ultrasuoni). C'è comunque un generale consenso riguardo alla correlazione inversa tra l'intervallo di screening e il diametro dell'aneurisma. L'intervallo di screening dovrebbe essere minore con l'aumentare delle dimensioni dell'aneurisma.

Secondo le linee guida della Società Europea di Chirurgia Vascolare²³ al fine di prevenire la rottura il chirurgo vascolare dovrebbe vedere il paziente entro due settimane dal raggiungimento delle dimensioni di 5,5 cm.

Raccomandazione 5.3

Per i soggetti con AAA di diametro trasverso o antero-posteriore (calibro) superiore a 3.0 cm e comunque non ad indicazione chirurgica sono raccomandati programmi di sorveglianza mediante indagini non invasive.

Classe II a Livello B

Lo screening può essere eseguito sia in ospedale sia in strutture ambulatoriali oppure essere eseguito direttamente al domicilio con apparecchi ecografici portatili. Il successo di questi metodi dipende dalla distribuzione della popolazione alla quale eseguire lo screening (urbana o rurale) e dalle possibilità logistiche locali. Non ci sono studi che comparino direttamente questi approcci.

Il modello di screening dovrebbe essere flessibile a seconda delle caratteristiche della popolazione.

L'età è un importante fattore di rischio e tutti i trials randomizzati hanno eseguito lo screening dai 65 anni di età. Tuttavia un numero significativo di aneurismi rotti sono riportati in soggetti di età inferiore a 65 anni (5-18%). I dati relativi alle statistiche nazionali potrebbero essere usate al fine di determinare l'età corretta dalla quale iniziare ad eseguire lo screening.

Non ci sono ad oggi trial che documentino l'età ottimale nella quale ci sia il più alto beneficio in termini di vite salvate e costo dello screening. Un modello simulato con età di inizio dello screening a 60 anni ha mostrato un medesimo costo efficacia con il vantaggio di un maggior numero di vite salvate. L'incidenza di nuovi AAA dopo un singolo controllo ecografico a 65 anni è raro e quando sono presenti

raramente raggiungono diametri importanti, inoltre il MASS Trial ha riportato un aumento in rotture tardive (dopo 8 anni) nei soggetti nei quali è stato eseguito lo screening all'età di 65 anni.

Lo screening dovrebbe essere altresì considerato per età inferiori nei soggetti considerati ad alto rischio per AAA.

5.3 Trattamento: sorveglianza, terapia medica, indicazione al trattamento chirurgico

5.3.1 Sorveglianza

La sorveglianza è indicata per pazienti portatori di aneurismi aortici addominali fusiformi di diametro anteroposteriore o trasverso (d'ora in poi detto semplicemente calibro) <5,5 cm, per i quali si ritiene che il rischio di rottura sia inferiore al rischio dell'intervento riparativo chirurgico o endovascolare^{24, 27}. Come già esposto la metodica di scelta per lo screening e la sorveglianza è attualmente l'esame ecocolordoppler. La TAC con mezzo di contrasto è riservata ai casi dubbi. Non vi è ancora un consenso ufficiale unanime a proposito della frequenza con cui programmare i controlli per questo gruppo di pazienti. Al fine di chiarire la frequenza dei controlli per i pazienti con aneurismi di piccolo calibro, è stata recentemente pubblicata una metanalisi che ha considerato più di 15.000 persone²⁸. Da questo studio si evince che per un paziente di sesso maschile con un aneurisma fusiforme di calibro di 3 cm, il tempo medio necessario per avere il 10% di probabilità che il suo aneurisma raggiunga i 5,5 cm di diametro è 7.4 anni (95% CI 6.7-8.1); ed il tempo corrispondente per aneurismi di 4 e 5 cm è 3.2 anni (95% CI 3.0-3.4) e 0.7 anni (95% CI 0.6-0.8) rispettivamente. Inoltre dallo stesso studio si evince che per aneurismi compresi tra 3 e 4.5 cm di calibro, il tempo medio per raggiungere l'1% del rischio di rottura è maggiore di 2 anni. Per aneurismi di 5 cm di calibro il rischio medio dell'1% di rottura viene raggiunto dopo 1.5 anni (95% CI 1.2-1.9).

L'accrescimento di aneurismi aortici nei pazienti di sesso femminile è simile a quello dei pazienti di sesso maschile²⁸, ma a parità di calibro, il tasso di rottura dell'aneurisma è più frequente nelle donne. In considerazione della minor proporzione di donne nei grandi studi considerati per le meta-analisi, è più difficile stabilire dei criteri validi per la sorveglianza di piccoli aneurismi nel

sesso femminile, che sembra comunque opportuno programmare con maggiore frequenza a parità di calibro.

Il riscontro di aneurismi iliaci isolati, ovvero non associati ad aneurismi dell'aorta addominale, è raro, e vi sono poche informazioni disponibili sulla loro storia naturale e di conseguenza sulla sorveglianza appropriata. Si considera generalmente che aneurismi iliaci di calibro inferiore a 3 cm, abbiano un rischio di rottura trascurabile²⁹. Si considera pertanto adeguato un controllo ecocolordoppler annuale per aneurismi iliaci isolati di calibro compreso tra 2 e 3 cm.

Raccomandazione 5.4

— La frequenza dei controlli di sorveglianza mediante ecocolordoppler, o mediante TAC solo nei casi dubbi, per AAA fusiforme di calibro inferiore a 5,5 cm è indicata ad intervallo inversamente proporzionale all'aumentare del calibro dell'aneurisma stesso. *Classe IIa Livello B*

— È indicato effettuare un controllo di sorveglianza almeno ogni 2 anni in caso di AAA di calibro inferiore a 4 cm.

Classe IIa Livello B

— In caso di AAA di calibro compreso tra 4 e 5,4 cm è indicato un controllo di sorveglianza ogni 6-12 mesi, considerando l'intervallo non superiore a 6 mesi per l'aneurisma di calibro ≥5 cm.

Classe IIa Livello B

5.3.2 Terapia medica

Durante il periodo di sorveglianza sono stati proposti numerosi approcci terapeutici, incluso il controllo emodinamico, l'inibizione dell'infiammazione e delle proteinasi. La terapia medica e quella comportamentale devono essere attuate con efficacia fin dal primo periodo della sorveglianza, in modo che il paziente abbia a disposizione tempo sufficiente per cambiare il proprio stile di vita.

5.3.2.1 CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO

Il fumo è un fattore di rischio specifico per prevalenza, incidenza e progressione di malattia di aneurismi aortici. Più del 90% dei pazienti affetti da aneurismi aortici riporta storia di consumo di tabacco. L'aneurisma aortico è la seconda patologia, dopo il tumore polmonare, direttamente correlato al fumo per frequenza. Nello studio UK SAT (United Kingdom Small Aneurysm Trial) il calibro iniziale

dell'aneurisma e il fumo di tabacco sono risultati essere gli unici due fattori predittivi per l'accrescimento dell'aneurisma aortico.

Sebbene non considerato nelle analisi della maggior parte dei trials, l'esercizio fisico sembra essere protettivo per l'accrescimento degli aneurismi aortici. Studi computazionali di flusso a livello dell'aorta distale suggeriscono che la sedentarietà prolungata può favorire la formazione di un aneurisma aortico. A supporto di questa tesi, vi è evidenza di maggior frequenza di aneurismi aortici (indipendentemente da altre variabili, come il fumo) in pazienti amputati o con lesioni croniche midollari³⁰.

5.3.2.2 TERAPIA ANTIAGGREGANTE

Le evidenze relative alla terapia antiaggregante non derivano da studi effettuati specificatamente per pazienti con aneurismi aortici, sebbene gli studi effettuati sulla prevenzione secondaria prendano in considerazione questo sottogruppo di pazienti³¹. Da questi studi si evince che, in termini di prevenzione secondaria, l'uso di aspirina a basso dosaggio è correlata significativamente con una riduzione di eventi maggiori coronarici (RR 0.80 [0.73-0.88], $P < 0.00001$) e mortalità per eventi coronarici (0.87 [0.78-0.98]). Inoltre la terapia antiaggregante è correlata con una riduzione significativa dello stroke (0.81 [0.71-0.92]) ed in particolare di quello di natura ischemica 0.78 [0.61-0.99]). Sebbene non vi siano evidenze specifiche in merito, è ragionevole iniziare una terapia antiaggregante a basso dosaggio al momento della diagnosi di aneurisma aortico, e proseguire tale terapia anche nel peri e postoperatorio.

5.3.2.3 TERAPIA CON STATINE

La terapia con statine riduce la progressione dell'aterosclerosi e migliora l'outcome clinico nei pazienti con patologie cardio vascolari. Efficaci nel ridurre i livelli di lipoproteine aterogene, le statine hanno anche numerosi ulteriori effetti biologici, inclusa la riduzione dei livelli di proteina-C, rilevante per la patologia aneurismatica. Numerosi studi, inclusi trial randomizzati, hanno dimostrato come l'assunzione preoperatoria di statine sia correlata con la diminuzione di mortalità e morbilità per cause cardiache e per interventi di chirurgia vascolare³².

5.3.2.4 TERAPIA ANTI-IPERTENSIVA

Il controllo dell'ipertensione è di fondamentale importanza fin dal momento della diagnosi di aneurisma aortico. Non sono tuttavia stati stabiliti effetti protettivi sicuri riguardo all'espansione o alla rottura di aneurismi aortici relativi all'uso di B-bloccanti o ACE-inibitori.

Non vi è alcuna evidenza certa che la terapia B-bloccante possa ridurre il tasso di espansione di aneurismi aortici o la loro rottura. A conferma di questo dato, vi sono due grandi studi randomizzati, anche se bisogna considerare che la compliance a tale terapia sia stata scarsa (dal 20 al 40% dei pazienti hanno assunto la terapia in modo discontinuo durante il periodo del trial)^{33, 34}. Altri vasti trial clinici su tale argomento come il POBBLE, il POISE ed il MaVS, non hanno riportato alcun beneficio nell'assunzione preoperatoria di B-bloccanti (metoprololo)³⁵⁻³⁷. Questi trial hanno utilizzato una terapia con B-bloccante iniziata pochi giorni prima dell'intervento. Sia il MaVS che il POBBLE non hanno dimostrato efficacia della terapia con metoprololo nel ridurre eventi cardiaci o mortalità (POBBLE adjusted risk ratio 0.87; 95% CI, 0.48-1.55; MaVS. relative risk reduction 15.3%, 95% CI 38.3%-48.2%). Alla base di questi dati sono, infatti, stati riscontrati episodi di bradicardia e ipotensione peri e intraoperatorie, tali da non suggerire l'introduzione pre operatoria di questi farmaci.

Anche per quanto riguarda l'utilizzo dei farmaci ACE-inibitori non è stata dimostrata alcuna correlazione significativa con la riduzione della crescita o la rottura di aneurismi aortici. Sebbene uno studio recente³⁸ abbia evidenziato come l'utilizzo di ACE inibitore fosse meno frequente nei pazienti ricoverati per aneurisma rotto, successivi studi caso controllo e post hoc analisi dello studio UK aneurysm trial non hanno dimostrato correlazione tra l'utilizzo di ACE inibitori e l'accrescimento di aneurismi aortici^{39, 40}.

Raccomandazione 5.5

Nel paziente con AAA, che è da considerarsi arteriopatico polidistrettuale, è indicata la terapia con: a) antiaggregante piastrinico a basso dosaggio, salvo specifiche controindicazioni; b) statina; c) farmaci antipertensivi, quando opportuni. Tali terapie sono indicate in prevenzione e anche nel pre e postoperatorio.

Classe IIb Livello B

5.3.3 Indicazioni al trattamento chirurgico in elezione

Vi è attualmente consenso globale sul fatto che aneurismi di calibro inferiore a 4 cm abbiano un rischio di rottura trascurabile e non siano pertanto meritevoli di trattamento chirurgico. Vi è altresì consenso globale sul fatto che vi sia indicazione all'intervento chirurgico o endovascolare in elezione per aneurismi fusiformi del calibro >5,5 cm in soggetti privi di severe comorbidità, o per aneurismi di tipo sacciforme. Si è molto discusso a proposito dell'indicazione al trattamento di aneurismi di diametro compreso tra 4 e 5,5 cm. A tal proposito sono stati pubblicati due grossi studi randomizzati multicentrici che hanno confrontato i risultati derivati dal trattamento chirurgico precoce per aneurismi di calibro compreso tra 4 e 5,5 cm versus sorveglianza clinica. Si tratta del UK Small Aneurysm Trial (UKSAT) ⁴¹ e dell'American Aneurysm Detection And Management study (ADAM) ⁴². Inoltre sono stati pubblicati i dati del CAESAR Trial ⁴³, che ha confrontato il trattamento endovascolare precoce versus sorveglianza clinica, e del PIVOTAL Trial ⁴⁴, anch'esso focalizzato sul trattamento endovascolare, ma per aneurismi di diametro compreso tra 4 e 5 cm. Lo studio UKSAT, che ha randomizzato 1090 uomini e donne con aneurismi asintomatici di diametro compreso tra 4 e 5,5 cm, non ha mostrato differenze tra il gruppo trattato con chirurgia precoce ed il gruppo assegnato all'osservazione, sia per i risultati a medio termine a 5 anni, che per quelli a lungo termine a 12 anni. L'analisi dei costi ha suggerito che la semplice osservazione sia meno costosa del trattamento con chirurgia precoce. L'ADAM Study ha reclutato 1136 pazienti, quasi tutti di sesso maschile di età compresa tra 50 e 79 anni, candidabili ad intervento chirurgico. In questi pazienti il tasso di rottura (0.6% annuo) e la mortalità perioperatoria nel gruppo chirurgico (2.7%) sono stati inferiori a quelli riportati nello UKSAT. In entrambi gli studi, comunque, una gran parte dei pazienti, entro il termine del follow-up, sono stati sottoposti a trattamento chirurgico per incremento dimensionale della sacca aneurismatica (circa il 60% dei pazienti). Bisogna inoltre considerare che, sia nelle analisi dell'ADAM, che in quelle dello UKSAT, è stato dimostrato un beneficio, non statisticamente significativo, del trattamento precoce per selezionati gruppi di pazienti, ovvero soggetti giovani e pa-

zienti con aneurismi grossi (di calibro prossimo ai 5.4 cm). I risultati di questi trial sono poi stati uniti in una review della Cochrane ⁴⁵ (a 6 anni HR 1.11 [95%CI 0.91-1.34]) che ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di un'adeguata politica di osservazione per pazienti portatori di aneurismi aortici addominali di piccolo calibro. Anche i due trial sopra citati che hanno confrontato l'osservazione clinica con il trattamento precoce con EVAR non hanno mostrato differenze nella mortalità a tre anni.

Per quanto riguarda i pazienti di sesso femminile, è noto che questi abbiano maggiore probabilità (di 3 o 4 volte), rispetto a soggetti di sesso maschile, di andare incontro alla rottura dell'aneurisma durante il periodo sorveglianza e che abbiano maggiore probabilità che si verifichino rotture di aneurisma per calibri ridotti (inferiori a 5,5) ⁴⁶. Queste considerazioni hanno portato a consigliare l'intervento chirurgico in elezione per pazienti di sesso femminile con aneurismi di calibro \geq a 5,2 cm ⁴⁷.

Bisogna però considerare che un grosso lavoro pubblicato nel 2013 a proposito degli aneurismi di calibro compreso tra 4 e 5,4 cm, ha ulteriormente dimostrato l'assenza di beneficio del trattamento precoce sia per pazienti con aneurismi di calibro prossimo ai 5,4 cm, sia per pazienti di sesso maschile o di sesso femminile ⁴⁸. Ad ulteriore conferma, una review della Cochrane del 2012, che ha unito questi 4 trial principali, considerando un totale di 3314 pazienti, conclude che non vi sono vantaggi nell'intervento precoce, sia esso chirurgico o endovascolare e consiglia l'osservazione clinica per aneurismi di calibro compreso tra 4 e 5,4 cm ⁴⁹.

Molto discusso è il beneficio dell'intervento per pazienti con aspettativa limitata. In considerazione del fatto che non vi è beneficio precoce (a 3 anni) dell'intervento di esclusione endovascolare, si considera l'intervento quando l'aspettativa di vita sia maggiore a 3 anni.

Raccomandazione 5.6

— **In caso di AAA fusiforme di calibro \geq 5,5 cm e/o aneurisma iliaco \geq 3 cm è indicato l'intervento di riparazione in elezione.**

Classe I Livello A

— **In caso di AAA fusiforme di calibro tra 5 e 5.4 cm può essere indicato l'intervento di riparazione in elezione, specie se il paziente è di sesso femminile, se non vi sono comorbidità importanti, in as-**

senza di alto rischio procedurale e se l'aspettativa di vita è di almeno 3 anni.

Classe IIa Livello B

— **In caso di AAA fusiforme di calibro tra 4 e 4,9cm può essere indicato l'intervento di riparazione in elezione se si ritiene che vi sia stato un incremento progressivo rapido di calibro. Classe IIb Livello B**

— **La tipologia sacciforme dell'AAA, da valutare da caso a caso, può comportare l'indicazione all'intervento di riparazione in elezione anche con calibri inferiori rispetto alla tipologia fusiforme.**

Classe IIb Livello C

5.4 Approccio al paziente con AAA a indicazione chirurgica: valutazione comorbidità, indagini preoperatorie, valutazione del rischio operatorio

I presupposti che sono alla base della scelta terapeutica tra chirurgia endovascolare ed open nel paziente con AAA sono rappresentati dalle attuali evidenze scientifiche in tema di outcomes immediati ed a distanza delle due tecniche, derivate dagli studi presenti in Letteratura. I trials randomizzati condotti nell'ultimo decennio hanno sostanzialmente confermato quanto suggerito nel corso degli anni dai risultati riportati nei principali registri e studi multicentrici retrospettivi, evidenziando in tutti i casi, fuorché uno, un significativo vantaggio per la chirurgia endovascolare in termini di outcomes precoci, che tuttavia viene in buona parte perduto nel corso del follow-up. Il trial ACE⁵⁰, pubblicato nel 2011, è l'unico a riportare risultati sovrapponibili tra chirurgia open ed endovascolare anche a 30 giorni, con tassi di mortalità e complicanze maggiori del tutto simili nei due gruppi. Al contrario, sia il trial DREAM⁵¹, che il Trial EVAR⁵² che il trial OVER⁵³ riportano tassi di mortalità significativamente minori nei pazienti trattati con chirurgia endovascolare. Complessivamente, la mortalità perioperatoria negli studi suddetti è stata pari a 1,3% nel gruppo endovascolare e a 4,7% nel gruppo chirurgico secondo una recente metanalisi⁵⁴. Tale differenza peraltro non si mantiene nel corso del follow-up, ed oltre i due anni dall'intervento non esistono differenze tra le due tecniche in termini di mortalità complessiva e di mortalità aneurisma-correlata. Inoltre, i pazienti trattati con tecnica endovascolare presentano un più alto rischio di rottura aneurismatica e di reintervento nel corso del follow-up⁵⁵. Esiste un unico trial condotto in pazienti unfit per chirurgia

tradizionale e randomizzati a trattamento endovascolare ed a terapia medica che non ha dimostrato un vantaggio in termini di mortalità complessiva per la chirurgia endovascolare, che tuttavia appare preferibile in termini di riduzione del rischio di mortalità aneurisma-correlata. Il punto di partenza per operare una corretta scelta terapeutica è quindi senza dubbio rappresentato dalle evidenze sopra descritte. Esse vanno integrate dall'accurata valutazione multidimensionale di una serie di variabili, quali il quadro anatomico, il rischio perioperatorio, che include lo stato clinico generale, le comorbidità ed il rischio anestesilogico, l'expertise e le dotazioni del centro proponente e, non ultima, la preferenza del paziente.

5.4.1 Imaging preoperatorio

Diverse tecniche di imaging preoperatorio possono essere utilizzate nel corso dell'iter preoperatorio del paziente con AAA ad indicazione chirurgica. L'ecocolordoppler rappresenta la tecnica diagnostica di primo livello per lo screening e la diagnosi della patologia aneurismatica; permette una valutazione accurata dell'aorta addominale nel tratto iuxta e sottorenale, una buona visualizzazione delle arterie iliache e uno studio approfondito della morfologia dell'aneurisma (caratteristiche del trombo parietale, presenza di blebs o blisters, ispessimento parietale in presenza di aneurisma infiammatorio)⁵⁶. Il diametro dell'aneurisma può essere misurato con discreta accuratezza e pertanto questo tipo di diagnostica rappresenta anche il metodo ideale di follow-up degli aneurismi non ad indicazione chirurgica. Questa procedura diagnostica viene eseguita con il paziente in posizione supina, vengono eseguite acquisizioni dell'immagine aortica sia longitudinali, sia trasversali, dal diaframma fino alla sua biforcazione. Le misurazioni vengono eseguite su immagini più circolari possibili, in modo da essere perpendicolari rispetto all'asse longitudinale del vaso. In questo caso viene misurato il diametro antero-posteriore; quello trasversale è meno accurato. L'ecocolordoppler è considerato un esame operatore-dipendente e per questo motivo la sua affidabilità è subordinata all'esperienza dell'operatore (n. esami/anno) e all'apparecchio utilizzato⁵⁷. Tuttavia, nel paziente candidato ad intervento, il solo ecocolordoppler non è sufficiente per un planning terapeutico adeguato, soprattutto per le difficoltà nello studio dell'aorta soprarenale e, talvolta, degli assi iliaci. È pertanto necessario utilizza-

re in questi casi un imaging radiologico di secondo livello⁵⁸.

Raccomandazione 5.7

L'ecocolordoppler è l'esame di scelta per la diagnosi di AAA e per il follow-up del paziente con AAA. Nel paziente con AAA candidato ad intervento chirurgico è indicato eseguire un imaging radiologico di secondo livello mediante angioTC, che rappresenta la tecnica di scelta in quanto in grado di fornire le informazioni necessarie al planning operatorio.

Classe IIa Livello B

L'angio-TC e l'angio-RM, grazie ai continui miglioramenti tecnologici ed alla loro natura relativamente poco invasiva, rappresentano attualmente le metodiche gold standard per il planning preoperatorio del paziente candidato a trattamento chirurgico. Entrambe le tecniche forniscono un imaging eccellente, particolarmente quando vengano utilizzati apparecchi di ultima generazione con potenze elevate e rapidità nell'acquisizione dell'immagine.

L'esame TC prevede una prima scansione senza mezzo di contrasto e successivamente due scansioni dopo l'iniezione, una precoce ed una tardiva, a strato sottile (tagli da 1-2 mm). In questa maniera si ottengono tutte le informazioni necessarie per poter decidere la strategia operatoria migliore⁵⁹. L'elaborazione delle immagini acquisite (post-processing) dovrebbe essere eseguita sempre da un componente dell'équipe chirurgica che pianifica l'intervento. L'angio-TC presenta lo svantaggio dell'utilizzo di radiazioni ionizzanti e di mezzo di contrasto nefrotossico.

L'angio-RM rappresenta una metodica affidabile nell'evidenziare il diametro aortico, la morfologia, la presenza di trombo parietale, l'estensione della malattia, l'eventuale coinvolgimento dei vasi collaterali. Possono essere eseguite ricostruzioni 3D e come nell'angio-TC lo studio può essere esteso all'intera aorta, ma non mette in evidenza le eventuali calcificazioni parietali e per questo devono essere ricercate con altre metodiche. La sua esecuzione può richiedere l'iniezione di gadolinio, mezzo di contrasto non iodato, e può inoltre richiedere tempi di acquisizione più lunghi e presenta costi senza dubbio più elevati.

Un tempo considerato il gold-standard nell'imaging preoperatorio, l'esame angiografico, invasivo

e gravato da tassi di complicanze minime ma non irrilevanti, viene oggi utilizzato solo in fase intraoperatoria in corso di trattamento endovascolare dell'AAA. Può mantenere tuttavia un suo ruolo minimale in pazienti con concomitante arteriopatia obliterante iliaca e femoro-poplitea, in cui l'imaging non invasivo non sia ritenuto sufficiente o altrimenti.

5.4.2 Valutazione e ottimizzazione del rischio perioperatorio

I pazienti da sottoporre a chirurgia aortica sono pazienti ad alto rischio di complicanze perioperatorie sia per il tipo di chirurgia che per le comorbidità che spesso tali pazienti presentano. Nei pazienti che presentano complicanze perioperatorie (cardiache, renali, polmonari, cerebrali) la mortalità aumenta in modo significativo sia nei centri a bassa che ad elevata mortalità⁶⁰. La gestione di questi pazienti è finalizzata alla riduzione delle complicanze e si articola nelle tre fasi del percorso perioperatorio mettendo in atto:

- strategie di valutazione preoperatoria;
- gestione intraoperatoria con monitoraggio "tailored" e ottimizzazione fluidica;
- percorso protetto postoperatorio.

La chirurgia vascolare negli ultimi anni ha sviluppato tecniche e procedure rivolte a pazienti sempre più complessi la cui gestione necessita di specifiche competenze. In letteratura è ben evidenziato come l'outcome sia correlato allo skill del team operatorio: pertanto è preferibile nei centri ad elevato volume disporre di équipe anestesilogiche dedicate all'ambito cardio-vascolare.

La definizione del rischio operatorio di un paziente deve tenere conto di:

- raccomandazioni elencate dalle linee guida;
- score di rischio;
- valutazione della riserva funzionale.

Le nuove linee guida della ESC/ESA 2014⁶¹ hanno identificato il rischio cardiaco atteso delle procedure di chirurgia vascolare (Tabella I).

La chirurgia aortica tradizionale (OPEN) è una chirurgia classificata come ad alto rischio, con una incidenza combinata di morte cardiaca e infarto non fatale del miocardio a 30 giorni (IMA) >5% mentre alla chirurgia aortica eseguita con tecnica endovascolare (EVAR) viene attribuito un rischio intermedio pari al 1-5%. Per una corretta definizione del

TABELLA I. — *Rischio cardiovascolare atteso in corso di chirurgia non cardiaca.*⁶¹

Low-risk: < 1%	Intermediate-risk: 1-5%	High-risk: > 5%
<ul style="list-style-type: none"> • Superficial surgery • Breast • Dental • Endocrine: thyroid • Eye • Reconstructive • Carotid asymptomatic (CEA or CAS) • Gynaecology: minor • Orthopaedic: minor (meniscectomy) • Urological: minor (transurethral resection of the prostate) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intra-peritoneal: splenectomy, hiatal hernia repair, cholecystectomy • Carotid symptomatic (CEA or CAS) • Peripheral arterial angioplasty • Endovascular aneurysm repair • Head and neck surgery • Neurological or orthopaedic: major (hip and spine surgery) • Urological or gynaecological: major • Renal transplant • Intra-thoracic: non-major 	<ul style="list-style-type: none"> • Aortic and major vascular surgery • Open lower limb revascularization or amputation or thromboembolism • Duodeno-pancreatic surgery • Liver resection, bile duct surgery • Oesophagectomy • Repair of perforated bowel • Adrenal resection • Total cystectomy • Pneumonectomy • Pulmonary or liver transplant

rischio sarebbe necessario che ogni centro definisse il “proprio paziente ad alto rischio” in base alle complicanze postoperatorie effettive e all’esperienza degli operatori. L’obiettivo della valutazione preoperatoria in contesto elettivo è quello di definire un percorso che sia in grado di ridurre il rischio stimato attraverso l’ottimizzazione preoperatoria (se attuabile tenendo conto delle risorse e dei tempi d’attesa del centro), la gestione anestesiológica intraoperatoria (es. monitoraggio) e il ricorso ad eventuali strategie chirurgiche meno invasive. A tale scopo potrebbe essere indicato l’utilizzo routinario di score di rischio clinico e strumentale.

Raccomandazione 5.8

Nella valutazione preoperatoria del paziente con AAA è indicata la stratificazione del rischio perioperatorio mediante valutazione clinica.

La valutazione clinica deve tener conto della: a) presenza di cardiopatia importante (scompenso cardiaco, aritmia grave, angina instabile, valvulopatia sintomatica, IMA nei 30 giorni precedenti alla chirurgia); b) capacità metabolica (METS); c) presenza di fattori di rischio per complicanze cardiovascolari (Fattori di Lee; storia di malattia coronarica, precedente scompenso cardiaco, precedente stroke o TIA, diabete insulino-dipendente, creatinina >2 mg/dl o Clcr <60 ml/min); d) presenza di altre comorbidità.

Classe I livello B

Raccomandazione 5.9

Nella valutazione preoperatoria del paziente con AAA è indicata una valutazione cardiologica.

Classe IIa livello C

Raccomandazione 5.10

Nella valutazione preoperatoria del paziente con AAA è indicato un esame ecocardiografico su richiesta del cardiologo e comunque in caso di a) nota o sospetta valvulopatia cardiaca, b) cardiopatia nota, c) pregresso infarto miocardico, d) blocco di branca sinistro, e) soffio cardiaco.

Classe I livello C

Nel corso dell’esame ecocardiografico dovrebbero essere valutate la funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, la funzione del ventricolo destro, l’eventuale evoluzione di insufficienze valvolari da moderate a severe e l’eventuale evoluzione di stenosi valvolari da moderate a severe. Tali informazioni sono utili al fine di decidere la tecnica di anestesia più appropriata, valutare la tolleranza all’ipovolemia / ipervolemia, valutare la tolleranza alle variazioni delle resistenze vascolari sistemiche e polmonari.

Raccomandazione 5.11

Nella valutazione preoperatoria del paziente con AAA e con almeno due fattori di rischio e con ridotta capacità funzionale, sulla base della valuta-

zione cardiologica ed ecocardiografica, un test da sforzo provocativo dovrebbe essere indicato. L'indicazione alla coronarografia è la stessa di quella adottata nel paziente non candidato a chirurgia aortica.

Classe IIa Livello C

Accanto alla valutazione cardiologica, è fondamentale anche lo studio e l'ottimizzazione delle funzioni respiratorie e renali. In particolare, i pazienti da sottoporre a chirurgia open con BPCO nota scompensata richiedono una valutazione specialistica appropriata al fine di ottimizzare la terapia. I pazienti con funzione renale compromessa che vengono sottoposti a EVAR in previsione dell'utilizzo del mdc devono essere valutati in merito al rischio di insufficienza renale post operatoria e devono essere sottoposti a preparazione preoperatoria con idratazione. Le evidenze sulla somministrazione di N acetilcisteina rimangono tuttora controverse.

Per quanto riguarda la gestione intraoperatoria, gli obiettivi principali dell'anestesista nella chirurgia per le patologie dell'aorta addominale sono:

- utilizzare la tecnica anestesiológica più appropriata;
- impiegare sistemi di monitoraggio integrato e "tailored";
- garantire la stabilità emodinamica con impiego di farmaci e fluidi secondo protocolli di ottimizzazione;
- evitare l'ipotermia;
- ottimizzare il controllo del dolore.

Il clampaggio ed il declampaggio dell'aorta inducono importanti variazioni emodinamiche (aumento del post-carico, riduzione della contrattilità cardiaca) e metaboliche (sindrome da ischemia-riperfusion): devono quindi essere messe in atto misure specifiche per contrastarne gli effetti. Nella chirurgia EVAR vengono minimizzati tali effetti emodinamici che sono pertanto meglio tollerati dall'apparato cardiovascolare ma, data la tipologia del paziente spesso ad elevato rischio, è necessaria una gestione perioperatoria appropriata in ambienti protetti.

La tecnica anestesiológica o la scelta dei farmaci anestetici non correla per sé con variazioni dell'outcome del paziente. Da segnalare tuttavia che secondo recenti pubblicazioni l'anestesia neuroassiale, ove non controindicata, nei pazienti da sottoporre a EVAR sembra migliorare l'outcome pur con un livello di evidenza ancora basso.

Nei pazienti da sottoporre a intervento per AAA sia open che endovascolare è consigliabile:

- monitoraggio standard secondo linee guida SIAARTI⁶²;
- monitoraggio ECG e del segmento ST a 12 derivazioni nei pazienti sottoposti a chirurgia OPEN;
- monitoraggio continuo della pressione arteriosa invasiva;
- monitoraggio della diuresi oraria;
- monitoraggio avanzato mini invasivo (Indice Cardiaco, Indici dinamici) in chirurgia open o paziente ad alto rischio.

Il monitoraggio della funzione cardiaca attraverso l'ecografia trans-esofagea può essere utile per guidare la fluidoterapia, valutare la funzione ventricolare e rilevare precocemente l'ischemia miocardica nei pazienti ad alto rischio, in particolare nel perioperatorio; tuttavia non appare indicata routinariamente nel paziente sottoposto a trattamento per aneurisma aortico addominale isolato.

La gestione fluidica e farmacologica mediante protocolli definiti di ottimizzazione è la Goal Directed Therapy (GDT) intra e post operatoria in paziente ad alto rischio cardiaco e chirurgico.

Altro punto fondamentale è rappresentato dalla gestione del dolore postoperatorio. L'analgésia peridurale toracica per il controllo del dolore nei pazienti sottoposti a chirurgia aortica addominale open, risulta più efficace rispetto all'analgésia endovenosa con oppioidi: questo beneficio è evidente nelle prime 72 ore postoperatorie consentendo la mobilitazione precoce⁶³. Infatti nell'ambito dei programmi di fast-track surgery, le linee guida consigliano l'inserzione preoperatoria del catetere peridurale per la gestione dell'analgésia postoperatoria. L'impiego delle tecniche di anestesia-analgésia loco regionale deve sempre essere valutato in relazione al rapporto rischio/beneficio legato all'assunzione di farmaci anticoagulanti e antiaggreganti molto frequente in questi pazienti. Un altro aspetto da non sottovalutare coincide con la necessità di una rapida ripresa di tali terapie nell'immediato post operatorio.

Infine è auspicabile che il percorso post operatorio del paziente (terapia intensiva/subintensiva/recovery room/reparto) sia già definito durante la valutazione preoperatoria in base al rischio stimato del paziente, al tipo di chirurgia prevista ed al contesto. Il livello di cura post operatoria va modulato in funzione delle proprie realtà organizzative. La tecnica endovascolare ha notevolmente ridotto la necessità della terapia intensiva postoperatoria.

Tra i criteri per schedare i pazienti per un percorso protetto devono essere considerati fattori legati al paziente (età, obesità, condizioni cliniche preoperatorie, presenza di comorbidità con eventuale compromissione d'organo, cardiopatie note, score di rischio), fattori legati alla chirurgia (contesto, clampaggio sovrenale, reintervento, interventi combinati) e fattori intraoperatori non prevedibili (clampaggio prolungato, ipotermia, perdite ematiche abbondanti con necessità di rimpiazzo volemico, complicanze legate all'anestesia, complicanze organo specifiche, quantità del mdc). Il paziente durante il ricovero post operatorio dovrà proseguire le cure in termini di:

- monitoraggio tailored;
- riscaldamento;
- eventuale svezzamento dalla ventilazione invasiva, fast track surgery⁶⁴;
- gestione fluidica e farmacologica (GDT);
- gestione del dolore.

5.4.2.1 STANDARD DI STRUTTURA ED EQUIPE

Il trattamento dell'AAA dovrebbe essere eseguito in strutture con esperienza nella chirurgia elettiva di tale patologia. Le attuali evidenze sembrano indicare che, data la correlazione esistente tra numero di interventi sia open che endovascolari ed outcomes postoperatori, il numero minimo di interventi annui in elezione che una struttura dovrebbe poter garantire sia pari a 50.⁶⁵ È inoltre indicato che gli interventi siano eseguiti da chirurghi vascolari con una sufficiente esperienza nella chirurgia elettiva dell'AAA. A tale fine è necessario che la struttura renda noti in maniera documentata i propri risultati⁶⁶. Inoltre, in particolare per quanto riguarda il trattamento endovascolare, è necessario che la struttura possieda le dotazioni tecnologiche adeguate (workstation per il postprocessing delle immagini preoperatorie, sala dedicata, apparecchio angiografico fisso).

Raccomandazione 5.12

Il trattamento in elezione sia open che endovascolare (EVAR) dell'AAA dovrebbe essere riservato a strutture con casistica annuale adeguata e con mortalità perioperatoria documentata inferiore a 5% nel trattamento open in elezione e a 3% nel trattamento EVAR in elezione.

Classe IIa Livello B

5.4.3 Preferenza del paziente

La preferenza del paziente sta acquistando un ruolo sempre crescente nei processi di decision-making e nell'interazione tra medico e paziente stesso riguardo i percorsi terapeutici. Alcuni studi in Letteratura^{67, 68} hanno tentato di valutare le preferenze del paziente riguardo la strategia terapeutica in presenza di aneurismi piccoli. Appare evidente la preferenza del paziente per il trattamento endovascolare in virtù dei bassi tassi di complicanze immediate e della brevità della degenza e della convalescenza postoperatoria. Tuttavia, i pazienti sembrano coscienti del rischio a lungo termine di fallimento della procedura e la necessità di un follow-up clinico-strumentale intenso e duraturo; ciò potrebbe in futuro portare ad un parziale cambiamento in questo orientamento.

Raccomandazione 5.13

Per il trattamento chirurgico in elezione dell'AAA è indicato tenere in considerazione la preferenza del paziente riguardo il tipo di intervento (open o EVAR), dopo averlo opportunamente informato sul rischio/beneficio e sulle modalità corrette di follow-up di entrambe le tecniche.

Classe IIb livello C

5.5 Terapia chirurgica aperta (preoperatorio, intra e postoperatorio, risultati, complicanze precoci)

La tecnica chirurgica per il trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale ha compiuto importanti passi in avanti a partire dalle prime esperienze degli anni '50-'60⁶⁹.

Questi progressi, associati all'avanzamento dei materiali protesici e di sutura, delle tecniche anestesiologiche e di cure intensive, ha reso la chirurgia aperta una soluzione estremamente efficace e duratura per il trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale sottorenale⁷⁰.

5.5.1 Vie di accesso

L'aorta addominale può essere esposta attraverso diversi approcci, sia di tipo trans che retroperitoneale.

Non ci sono differenze significative in termini di mortalità nei pazienti trattati con accesso trans o retroperitoneale^{71, 72}, tuttavia una recente revisione della letteratura ha evidenziato un ridotto tasso di

complicanze postoperatorie (ileo adinamico, infezioni respiratorie, laparocoele) con l'approccio retroperitoneale⁷³, anche se tuttavia esistono dati contrastanti al riguardo^{74, 75}.

Alcune condizioni anatomiche possono tuttavia influenzare la scelta dell'approccio all'aorta addominale. Con l'approccio retroperitoneale l'esposizione aortica è più agevole a livello prossimale, tuttavia l'arteria iliaca comune destra e l'arteria renale destra sono più difficilmente controllabili. Inoltre tale accesso ha una curva di apprendimento maggiore rispetto all'accesso trasperitoneale mediano⁷⁶.

L'approccio retroperitoneale sembra invece suggeribile in alcune situazioni particolari come la presenza di un rene a ferro di cavallo o in caso di addome "ostile" (presenza di stomia, pregressa chirurgia addominale, etc.)⁷⁷.

Per quanto riguarda l'approccio trasperitoneale questo potrà essere effettuato con un'incisione longitudinale (via mediana o paramediana) o trasversale.

Le incisioni longitudinali sono nella maggior parte dei casi effettuate lungo la linea mediana mentre le incisioni paramediana e pararettale sono utilizzate molto meno frequentemente.

L'incisione mediana è vantaggiosa per il fatto che solo la parte terminale dei vasi e dei nervi della parete addominale si trova lungo la linea alba, limitando così il rischio di sanguinamento o danno nervoso. Questa via permette un rapido accesso alla cavità addominale, con una maggior esposizione dei visceri, e può essere anche estesa superiormente allo xifoide e inferiormente al tubercolo pubico⁷³.

L'incisione paramediana effettuata a 2-5 cm alla sinistra della linea mediana potrebbe ridurre il rischio di deiscenza di ferita o di ernia rispetto all'incisione mediana, anche se sono stati riportati dati discordanti al riguardo⁷⁸. Questo accesso inoltre richiede tempi più lunghi, ha un ridotto campo per la pelvi destra ed è associato al rischio di danno ai vasi epigastrici e nervoso con paralisi del muscolo retto⁷⁹.

Alcuni autori hanno riportato che l'incisione trasperitoneale trasversale potrebbe avere vantaggi sull'incidenza di complicanze postoperatorie⁸⁰. Nonostante questi studi positivi, una revisione della Cochrane Collaboration ha evidenziato che l'approccio trasversale sembra in grado di ridurre sia la necessità di antidolorifici che le ripercussioni polmonari. Tuttavia tale effetto non ha evidenti ripercussioni cliniche dal momento che il tasso di complicanze ed i

tempi di ricovero risultano sovrapponibili con i due tipi di accesso⁸¹⁻⁸⁴.

Le incisioni sottocostale e bisottocostale sono comunemente utilizzate per diversi interventi in chirurgia generale e urologica⁸⁵.

L'accesso sottocostale sinistro permette secondo alcuni autori un agevole accesso all'aorta addominale sottorenale con bassi tassi di mortalità ed una ridotta degenza ospedaliera^{86, 87}.

L'accesso sottocostale bilaterale permette una maggior esposizione dell'aorta addominale soprattutto a livello celiaco, tuttavia determina un aumento del dolore postoperatorio non solo rispetto all'incisione sottocostale sinistra ma anche all'accesso mediano^{88, 89}.

Raccomandazione 5.14

Non esistono dati conclusivi sulla superiorità di un tipo di accesso anatomico nella chirurgia open dell'AAA. È indicato quindi il tipo di accesso in base alle caratteristiche del paziente e alla personale esperienza del chirurgo.

Classe IIb Livello C

5.5.2 Tipi di materiale protesico e configurazione

I tipi di materiali protesici utilizzati in chirurgia aortica sono principalmente il Politetrafluoroetilene (PTFE) e la fibra di Polietilene Tereftalato (DacronTM).

Diversi autori hanno concluso che il PTFE ed il DacronTM, nelle sue varianti knitted e woven, hanno tassi di pervietà e risultati a lunga distanza sovrapponibili quando utilizzati a livello dell'aorta addominale sottorenale^{90, 91}.

Attualmente il materiale più comunemente utilizzato è il Dacron impermeabilizzato con rivestimenti biologici, come collagene, gelatina o albumina.

Una protesi retta è preferibile rispetto ad una protesi biforcata perché richiede tempi operatori più brevi, si associa a ridotte perdite ematiche e offre la possibilità di effettuare una minor dissezione con un minor rischio di danno alle strutture circostanti (ureteri, vene iliache, nervi parasimpatici)⁹².

L'utilizzo di protesi biforcate è necessario nel caso di patologia iliaca significativa concomitante all'aneurisma aortico (>2.0 cm).

La percentuale di pazienti che presentano un aneurisma iliaco sincrono durante il trattamento di un aneurisma dell'aorta addominale sottorenale varia fra il 5% e il 30%⁹³⁻⁹⁵, mentre in diverse casistiche

la percentuale di protesi biforcate rispetto alle rette varia fra il 15% ed il 100%⁹⁶⁻⁹⁸.

Una protesi biforcata dovrebbe essere considerata nei pazienti con arterie iliache con diametro compreso fra i 18 ed i 30 mm con una buona aspettativa di vita mentre aneurismi iliaci con diametro superiore ai 30 mm dovrebbero essere sempre trattati, a meno di importanti controindicazioni.

L'utilizzo di protesi biforcate con anastomosi distale a livello delle arterie femorali è invece suggerito in caso di concomitante patologia ostruttiva iliaca, anche se ciò aumenta il rischio di complicanze (infezione di ferita, trombosi delle branche protesiche e formazione di pseudoaneurismi anastomotici).

5.5.3 *Mantenimento del flusso sull'arteria mesenterica inferiore e sulle arterie ipogastriche*

Un'accurata valutazione preoperatoria della perfusione pelvica, attraverso l'arteria mesenterica inferiore (AMI) e le arterie ipogastriche, è un aspetto fondamentale in chirurgia aortica per evitare problematiche postoperatorie come la claudicatio glutea e l'impotenza erigendi o gravi complicanze come l'ischemia intestinale o midollare⁹⁹.

In generale l'AMI è pervia in circa la metà dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale sottorenale^{100, 101} anche se la sua legatura intraoperatoria è riconosciuta come fattore di rischio per l'ischemia intestinale postoperatoria¹⁰².

L'utilità di reimpiantare l'AMI a livello del graft aortico per prevenire l'ischemia intestinale postoperatoria rimane dibattuta¹⁰³.

L'orientamento attuale è che quando è presente un buon reflusso dall'AMI (indicativo della presenza di adeguati circoli collaterali), la pulsazione dell'arcata mesenterica è soddisfacente o almeno una delle arterie ipogastriche è pervia allora l'AMI, anche se pervia, è sacrificabile^{104, 106}.

Viceversa sembra opportuno preservare la perfusione dell'AMI in caso di patologia occlusiva a carico del tripode celiaco o dell'arteria mesenterica superiore, se non è possibile mantenere la perfusione a carico di almeno una delle arterie ipogastriche oppure se l'arcata mesenterica può essere incompleta, come nei casi di pregressa resezione colica¹⁰⁷.

Il mantenimento della perfusione delle arterie ipogastriche è un altro fattore ritenuto importante per la prevenzione delle complicanze postoperatorie (claudicatio glutea, impotenza erigendi, ischemia in-

testinale e, più raramente, ischemia midollare/della cauda equina)¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Raccomandazione 5.15

Nel trattamento chirurgico open dell'AAA il reimpianto dell'arteria mesenterica inferiore non è indicato di routine, ma solo in casi selettivi quali: a) patologia ostruttiva a carico del tripode celiaco o dell'arteria mesenterica superiore, b) sospetta ipoperfusione colica intraoperatoria, c) precedente resezione colica, d) sospetta riduzione del flusso in entrambe le arterie iliache interne.

Classe IIb Livello C

Raccomandazione 5.16

Nel trattamento open o EVAR dell'AAA è indicato preservare la vascolarizzazione di almeno un'arteria ipogastrica per evitare complicanze postoperatorie come l'impotenza erigendi, l'ischemia intestinale e midollare.

Classe II b Livello C

5.5.4 *Profilassi antibiotica*

Il ruolo principale della terapia antibiotica in chirurgia aortica è quello di prevenire l'infezione protesica, che rappresenta un evento catastrofico per la prognosi del paziente¹¹¹.

I più comuni patogeni causa di infezione in Chirurgia Vascolare sono *lo S. aureus*, *S. epidermidis* ed i bacilli enterici Gram negativi¹¹².

Il ruolo della terapia antibiotica profilattica in chirurgia aortica è stato dimostrato in diversi studi, con benefici sia nella riduzione delle complicanze infettive di ferita che nella riduzione dell'infezione protesica¹¹³.

Una singola somministrazione con antibiotico sistemico è raccomandata in ogni chirurgia arteriosa ricostruttiva e gli attuali protocolli di profilassi prevedono che la somministrazione sia effettuata almeno 30 minuti prima dell'incisione chirurgica¹¹⁴.

Gli antibiotici raccomandati sono le cefalosporine, in particolare la Cefazolina 2 g endovena (ev) se il paziente ha un peso inferiore ai 120 kg oppure 3 g se superiore ai 120 kg. Altri antibiotici raccomandati sono la Vancomicina (15 mg/kg ev fino a un massimo di 2 gr) oppure la Clindamicina (900 mg ev)^{114, 115}.

L'utilizzo della Vancomicina è appropriato negli ospedali in cui lo *S. aureus* meticillino resistente (MRSA) e *S. epidermidis* sono causa frequente di in-

fezione postoperatoria, nei pazienti precedentemente colonizzati da MRSA e nei pazienti allergici a penicilline e cefalosporine ¹¹⁵.

Per gli interventi in cui i bacilli enterici Gram negativi potrebbero essere implicati, è consigliabile aggiungere anche un principio attivo contro questi patogeni (Aminoglicosidi, Aztreonam o Fluorochinoloni) ^{114, 115}.

Per le procedure prolungate (>3 ore), quelle con importanti sanguinamenti o in pazienti con multipli focolai infettivi, una dose aggiuntiva intraoperatoria dovrebbe essere somministrata a un intervallo pari ad una/due volte l'emivita del farmaco utilizzato.

Non esiste nessuna evidenza che la profilassi antibiotica prolungata oltre le 24 ore abbia una maggiore efficacia nella riduzione delle infezioni postoperatorie.

Raccomandazione 5.17

La profilassi antibiotica è indicata in tutti i pazienti che vengono sottoposti a chirurgia di riparazione di AAA.

Classe I Livello B

5.5.5 Sospensione/mantenimento terapia antiaggregante

Gli studi sul rischio emorragico intraoperatorio legato alla terapia antiaggregante, sebbene numerosi, non hanno spesso sufficiente potere statistico e gli studi randomizzati controllati sono scarsi.

Con l'eccezione della neurochirurgia intracranica e prostatectomia transuretrale, in cui sono riportati sanguinamenti fatali legati all'assunzione di aspirina, basse dosi di farmaco sembrano solo aumentare quantitativamente i sanguinamenti, senza modificarli nella tipologia e pertanto senza renderli a più elevato rischio ¹¹⁶.

Una meta-analisi comprendente 49590 pazienti sottoposti a diversi tipi di chirurgia ha dimostrato che, nei pazienti in terapia con aspirina, il rischio emorragico intraoperatorio risulta aumentato del 50% senza tuttavia che questo si associ ad un aumento di mortalità e morbilità perioperatoria ¹¹⁷. I dati relativi alle tienopiridine (Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidina) sono invece più limitati.

Con il progressivo diffondersi delle procedure percutanee coronariche, la corretta gestione dei pazienti in duplice terapia antiaggregante è diventato un problema rilevante.

Secondo il documento di consenso della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (SICI-GISE), dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), della Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (SICCH), della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), a cui hanno aderito numerose altre Società scientifiche nel paziente sottoposto a posizionamento di stent coronarico è necessaria la costruzione di un diagramma di rischio trombotico vs. rischio emorragico ¹¹⁸.

Il rischio trombotico è stato valutato sulla base di quattro fattori: il tipo di stent posizionato (metallico vs. medicato), il tempo intercorso dalla rivascolarizzazione coronarica, le caratteristiche angiografiche delle lesioni trattate, i fattori clinici. Sulla base di queste caratteristiche sono stati definiti tre gradi di rischio: basso, moderato, elevato.

— Rischio trombotico basso: oltre 6 mesi da un angioplastica coronarica con stent metallico, oltre 12 mesi da angioplastica con stent medicato;

— rischio trombotico intermedio: oltre 1 mese ed entro 6 mesi da angioplastica con stent metallico, oltre 6 mesi ma entro i 12 mesi da angioplastica con stent medicato, oltre 12 mesi da angioplastiche complesse con stent medicati (stent lunghi o multipli, in overlapping, procedure su vasi piccoli, biforcazioni, procedure sul tronco comune o sull'ultimo vaso coronarico pervio);

— rischio trombotico elevato: entro 1 mese da angioplastica con stent metallico, entro 6 mesi da angioplastica con stent medicato, entro 12 mesi da angioplastiche complesse con stent medicati (stent lunghi o multipli, in overlapping, procedure su vasi piccoli, biforcazioni, procedure sul tronco comune o sull'ultimo vaso coronarico pervio).

Il rischio emorragico legato all'intervento di aneurismectomia dell'aorta addominale sottorenale è considerato intermedio.

In base a tale considerazioni è consigliabile:

— per i pazienti con basso rischio trombotico, proseguire con l'acido acetilsalicilico, le tienopiridine possono essere sospese 5 giorni prima dell'intervento e devono essere riprese con dose di carico entro le 24-72 ore postintervento;

— per i pazienti con rischio trombotico intermedio: in caso di intervento in elezione è indicato posticipare l'intervento o valutare la soluzione endovascolare; in caso di intervento in urgenza/emergenza è indicato proseguire sia con l'acido acetilsalicilico che con le tienopiridine.

— per i pazienti con rischio trombotico elevato: in caso di intervento in elezione è indicato posticipare l'intervento o valutare la soluzione endovascolare; in caso di intervento in urgenza/emergenza è indicato proseguire sia con l'acido acetilsalicilico che con le tienopiridine.

Raccomandazione 5.18

In caso di intervento per AAA è indicata la mono terapia antiaggregante piastrinica con acido acetil salicilico, viceversa per la terapia con tienopiridina è opportuno decidere in base al rischio-beneficio nel singolo caso. Nel paziente che assume duplice terapia antiaggregante piastrinica per stent coronarico, è opportuno rimandare l'intervento per AAA di almeno 6 settimane dopo posizionamento di stent coronarico metallico e di almeno 6 mesi dopo il posizionamento di stent coronarico medicato, a meno che l'intervento per AAA non rivesta carattere d'urgenza, caso in cui la doppia terapia antiaggregante piastrinica può essere mantenuta.

Classe IIa Livello B

5.5.6 Sospensione della terapia anticoagulante

Nei pazienti in terapia anticoagulante orale (TAO) e candidati a chirurgia è consigliabile la sospensione della TAO e l'impostazione di una terapia bridge con eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare^{122, 123}.

Tale terapia deve quindi essere sospesa da 4 a 6 ore prima della chirurgia nel caso venga utilizzata eparina non frazionata, mentre nei pazienti che ricevono eparina a basso peso molecolare la terapia deve essere sospesa circa 24 ore prima della chirurgia¹²².

Raccomandazione 5.19

In caso di intervento open o EVAR per AAA é indicato sospendere la TAO approssimativamente 5 giorni prima dell'intervento e ricominciare l'assunzione 24-48 ore dopo l'intervento, in ogni caso quando è assicurata una adeguata emostasi.

Classe IIa Livello B

5.5.7 Gestione dell'anticoagulazione intraoperatoria

Prima del clampaggio aortico, è pratica comune somministrare per via sistemica eparina sodica

non frazionata (50-100 UI/kg) per ridurre il rischio di trombosi aortica e periferica durante il clampaggio¹¹⁹.

Tale pratica, oltre ad essere protettiva, non aumenta il rischio di sanguinamento¹²⁰. In particolare Thompson *et al.* in un trial randomizzato su 284 pazienti non hanno dimostrato differenze di perdita ematiche e volume di sangue trasfuso nei pazienti che hanno utilizzato eparina non frazionata rispetto ai pazienti operati senza eparina. Questi autori non hanno tuttavia nemmeno evidenziato una maggiore incidenza di trombosi periferica nei pazienti non trattati con eparina intraoperatoria¹²¹.

L'utilizzo del solfato di protamina per antagonizzare l'eparina non è invece universalmente accettato. La protamina infatti può essere associata ad effetti avversi, sia emodinamici (ipotensione) che allergici, e il beneficio legato al suo utilizzo non è stato del tutto dimostrato^{122, 123}. Dorman *et al.* in un trial randomizzato su 120 pazienti (40 sottoposti a chirurgia aortica) non hanno infatti dimostrato alcun beneficio dalla somministrazione di protamina, sia in termini di riduzione di sanguinamento intraoperatorio sia di riduzione della necessità di trasfusione postoperatoria¹²⁴.

5.5.8 Emotrasfusione ed emorecupero intraoperatorio

Il trattamento chirurgico degli aneurismi dell'aorta addominale è un atto che può essere gravato da importanti sanguinamenti intraoperatori¹²⁵, con alcune casistiche che riportano una media di 3.5 unità di emazie concentrate trasfuse per singolo paziente¹²⁶.

I miglioramenti nella tecnica chirurgica e la maggior disponibilità di reperimento e trasporto di sangue hanno ridotto le necessità di unità di sangue a disposizione nel perioperatorio. Anche se studi specifici a riguardo non sono stati condotti, sembra suggeribile avere a disposizione fra le 2 e le 4 unità di emazie concentrate prima dell'intervento con indicazione alla trasfusione intraoperatoria in caso di sanguinamento in atto con riduzione dell'ematocrito <30%¹²⁷.

L'utilizzo dell'autodeposito è stato considerato una possibile soluzione per ridurre il rischio intrinseco collegato alla trasfusione di sangue omologo, tuttavia gli alti costi, le difficoltà tecniche ed il non chiaro beneficio ne hanno pressoché fatto abbandonare l'utilizzo in chirurgia aortica^{128, 129}.

Le tecniche di emorecupero intraoperatorio hanno avuto una progressiva diffusione nella chirurgia dell'aorta addominale anche se il suo utilizzo di routine sembra non avere un buon rapporto costo/beneficio.

Nonostante alcuni studi non abbiano riportato vantaggi¹³⁰, attualmente è stato dimostrato che l'utilizzo dell'emorecupero intraoperatorio è in grado di ridurre la necessità di trasfusioni omologhe e possa anche ridurre l'incidenza di complicanze infettive postoperatorie¹³¹.

5.5.9 Profilassi della trombosi venosa profonda

L'incidenza di trombosi venosa profonda (TVP) nel trattamento chirurgico degli aneurismi dell'aorta addominale varia tra l'1% e il 18% a seconda delle casistiche. A seconda dell'età, comorbidità e durata della procedura i pazienti hanno un rischio da moderato ad elevato di tromboembolismo.

Vi è tuttavia un'ampia variabilità nelle strategie perioperatorie di tromboprofilassi¹³² ed il loro attuale beneficio è ancora dibattuto dal momento che alcuni trial randomizzati non hanno dimostrato alcuna differenza nel rischio di trombosi venosa profonda tra gruppi sottoposti a chirurgia aortica con o senza profilassi^{133, 134}.

Una revisione sistematica Cochrane ha infine evidenziato infatti che non esistono sufficienti evidenze per supportare l'utilizzo di terapia anticoagulante, eventualmente associata a presidi meccanici, nei pazienti candidati a chirurgia dell'aorta addominale¹³⁵.

I trial randomizzati che riguardino la chirurgia aortica sono pochi e con risultati inconsistenti, dunque le raccomandazioni attuali vengono dagli studi sulla chirurgia generale e addominale-pelvica che possiedono una maggior qualità di evidenza^{136, 137}.

5.5.10 Mortalità postoperatoria

Il tasso di mortalità perioperatoria nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'aorta addominale sottorenale è variabile in base alla tipologia degli studi considerati.

Centri selezionati riportano una mortalità pari all'1% mentre dati provenienti da studi di popolazione o database regionali e nazionali riportano cifre maggiori, che raggiungono l'8%^{138, 139}.

I più recenti dati disponibili riportano tassi inferiori al 5%. Ad esempio, una recente metanalisi di diversi studi randomizzati e statistiche ottenute da

database nazionali (Medicare e SwedVasc) comprendente 27142 pazienti ha riportato un tasso di mortalità a 30 giorni del 4.7%¹⁴⁰. Allo stesso modo uno studio di popolazione in Danimarca su 1176 pazienti trattati per aneurisma dell'aorta addominale in elezione ha riportato un tasso di mortalità perioperatoria del 3.3%¹⁴¹.

Alcuni autori hanno dimostrato che il tasso di mortalità postoperatoria è correlato al volume del Centro, per cui Centri che possano avere un volume di interventi superiore a 30-50 casi per anno ottengono risultati migliori, così come Chirurghi con un case-volume di almeno 9-20 interventi in elezione per anno^{142, 143}.

Diversi studi randomizzati hanno dimostrato che la chirurgia tradizionale ha un tasso di mortalità perioperatoria significativamente maggiore rispetto al trattamento endovascolare^{144, 145}.

Tale beneficio tende tuttavia ad esaurirsi nel lungo periodo con risultati in termini di sopravvivenza che a lungo termine risultano sovrapponibili, in presenza di un significativo maggior tasso di reintervento nei pazienti sottoposti ad esclusione endovascolare.

5.5.11 Complicanze cardiache

Le complicanze cardiache sono la principale causa di mortalità perioperatoria ed a lungo termine dopo intervento per aneurisma dell'aorta addominale sottorenale, con un tasso compreso fra il 2.2% ed il 15%^{146, 147}.

In particolare, il rialzo dei valori di troponina e l'infarto postoperatorio sono predittivi di una riduzione della sopravvivenza del 55% nei 5 anni successivi, rispetto ai pazienti che non sviluppano ischemia cardiaca^{148, 149}.

L'incidenza di complicanze cardiologiche sembra essere ridotto dall'utilizzo del trattamento endovascolare¹⁵⁰. Un'analisi retrospettiva sull'outcome cardiologico in 22.830 pazienti trattati per aneurisma dell'aorta addominale (open e endovascolare) ha infatti dimostrato un'incidenza del 7.0% di infarto del miocardio nei pazienti trattati per via endovascolare contro il 9.4% nei pazienti trattati per via open ($P < 0.001$)¹⁵¹.

Tuttavia tale dato non è sempre stato confermato da altri autori. In particolare nello studio randomizzato DREAM (Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management) il tasso di complicanze cardiache nel gruppo open non è risultato superiore

rispetto al trattamento endovascolare (Open 5.7% vs. Endo 5.3%)⁵¹. Allo stesso modo Drury *et al.* non hanno rilevato nessun vantaggio sull'incidenza di complicanze cardiologiche su una revisione sistematica di 61 studi comprendenti 29050 pazienti.

Diversi autori hanno dimostrato che l'utilizzo della terapia beta-bloccante nel perioperatorio è in grado di ridurre le complicanze cardiologiche, specialmente nei pazienti ad elevato rischio coronarico^{152, 153}. Al contrario la sospensione della terapia nel postoperatorio aumenta la mortalità cardiovascolare e l'incidenza di infarto del miocardio in maniera significativa^{154, 155}.

Attualmente la Società Europea di Cardiologia e dell'American Heart Association raccomandano di iniziare la terapia beta bloccante nei pazienti candidati ad intervento di chirurgia vascolare e considerati a rischio di eventi cardiaci¹⁵⁶. Tale posizione è tuttavia oggetto di forte discussione dal momento che i principali trial a fondamento di tale indicazione sono oggi considerati non affidabili e le stesse Società hanno recentemente modificato le indicazioni sottolineando che la terapia beta bloccante non deve essere iniziata di routine ma solo dopo la valutazione del singolo caso¹⁵⁷.

Raccomandazione 5.20

Nel paziente ritenuto a elevato rischio cardiaco, il trattamento EVAR di un AAA, se fattibile, è da preferire al trattamento open per ridurre il rischio di complicanze cardiache intra e postoperatorie.

Classe IIa Livello B

5.5.12 Complicanze polmonari

L'incidenza di complicanze polmonari nei pazienti candidati a chirurgia vascolare è compresa fra il 5 e l'80% e varia in base al tipo di pazienti analizzati ed alla definizione delle complicanze¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

L'insorgenza di complicanze polmonari dopo chirurgia aortica è fortemente dipendente da fattori di rischio pre-esistenti come la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ed il fumo. Per tale motivo è indicata un'attenta raccolta dei dati anamnestici (storia di dispnea per sforzi lievi/moderati, tosse cronica, abitudine tabagica) e dell'obiettività polmonare (ronchi, sibili, riduzione del murmure vescicolare) per l'identificazione di una BPCO misconosciuta¹⁶¹.

In particolare i pazienti con BPCO hanno un'aumentata prevalenza di patologia aneurismatica dell'aorta addominale e la presenza di BPCO è un fattore prognostico negativo nei pazienti sottoposti a chirurgia dell'aorta addominale sottorenale. In un recente studio su 3455 pazienti del registro Vascular Study Group of New England, Stone *et al.* hanno dimostrato che i pazienti in ossigenoterapia hanno un'aumentata mortalità ospedaliera, incidenza di complicanze polmonari e di eventi avversi maggiori, nonché un aumento della necessità di ventilazione meccanica prolungata sia quando vengono sottoposti a chirurgia open che a trattamento endovascolare¹⁶².

Tuttavia non sembra esistere un livello minimo di funzionalità polmonare sotto cui la chirurgia aortica è assolutamente controindicata¹⁶³.

I pazienti in ossigenoterapia rappresentano un sottogruppo a rischio particolarmente elevato¹⁶⁴. Benché Compton *et al.* abbiano dimostrato in uno studio su 44 pazienti che i pazienti in ossigenoterapia possono essere candidati sia a chirurgia tradizionale che ad EVAR con risultati sovrapponibili, altri autori hanno invece concluso che questi pazienti hanno un beneficio in termini di riduzione delle complicanze respiratorie quando vengono trattati con EVAR e pertanto il trattamento endovascolare dovrebbe essere preferenzialmente offerto se possibile^{165, 166}.

Relativamente al rischio di sviluppo di un aneurisma e di espansione dello stesso, il fumo di tabacco è il fattore di rischio modificabile di maggiore importanza. Il fumo di sigaretta aumenta il rischio di mortalità AAA correlata e in particolare aumenta il rischio di complicanze polmonari postoperatorie di circa 3 volte nei pazienti sottoposti a chirurgia vascolare.

I pazienti che smettono di fumare hanno invece una riduzione delle complicanze postoperatorie^{167, 168}. Il rischio di complicanze polmonari tuttavia non sembra ridursi nel caso il paziente smetta di fumare solo nelle 4 settimane precedenti l'intervento¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

In una recente meta-analisi su 25 studi, Wong *et al.* hanno invece evidenziato che i pazienti che vengono sottoposti a chirurgia dopo almeno quattro settimane di sospensione del fumo hanno una significativa riduzione del rischio relativo di complicanze respiratorie (RR 0.77; 95% CI 0.61 to 0.96) con una riduzione ancora maggiore nel caso la sospensione avvenga oltre le 8 settimane (RR 0.53; 95% CI 0.37 to 0.76)¹⁷².

Raccomandazione 5.21

In previsione di intervento di riparazione di AAA è indicata l'ottimizzazione della funzionalità respiratoria preoperatoria per ridurre il rischio di complicanze respiratorie perioperatorie. Nel paziente già in ossigenoterapia, è preferibile, qualora fattibile, il trattamento EVAR al trattamento open.

Classe IIa Livello B

5.5.13 Complicanze renali

Le complicanze renali dopo chirurgia dell'aorta addominale hanno grado ed incidenza variabile e vanno dall'oliguria associata ad un modesto rialzo dei valori di creatininemia fino all'insufficienza renale acuta necessitante trattamento emodialitico.

In letteratura l'incidenza di insufficienza renale acuta è riportata nel 2-10% dei pazienti, con un'incidenza di emodialisi compresa invece fra la 0.5% ed il 2%. L'insufficienza renale è un fattore di rischio indipendente per un aumento di mortalità e degenza ospedaliera¹⁷³.

L'insufficienza renale nell'immediato postoperatorio è di regola su base prerenale, dovuta all'ipovolemia secondaria, più raramente, ad un deficit di pompa cardiaca. L'insufficienza renale postoperatoria può inoltre essere causata dalla necessità di clampaggio sovrenale, ipotensione intraoperatoria, occlusione anche temporanea di un'arteria renale e dalla microembolizzazione di frammenti trombotici dalla parete aortica¹⁷⁴.

Diversi presidi possono e devono essere utilizzati per ridurre l'incidenza di insufficienza renale acuta, anche se nessun presidio di per sé od una combinazione degli stessi è in grado di prevenire interamente tale complicanza (anche se ne possono ridurre la gravità e la durata).

L'ottimizzazione della volemia ed evitare tempi prolungati di ischemia renale calda (>40 minuti) sono fattori fondamentali per prevenire l'insorgenza di insufficienza renale acuta.

In uno studio randomizzato su 28 pazienti, Nicholson *et al.* hanno dimostrato che la somministrazione di mannitolo prima del clampaggio aortico riduce l'insorgenza di insufficienza renale¹⁷⁵, mentre altri autori non hanno evidenziato un beneficio sulla funzionalità renale^{176, 177}.

Recenti evidenze scientifiche hanno anche evidenziato un possibile ruolo nefro-protettivo nei pazienti

candidati ad intervento sull'aorta addominale sottorenale del Fenoldopam e dell'Ormone Natriuretico Atriale.

In particolare sia uno studio osservazionale che un trial randomizzato controllato (28 pazienti) hanno evidenziato l'effetto benefico della somministrazione di Fenoldopam nel mantenimento della funzionalità renale^{178, 179}.

Altri autori hanno indagato il ruolo dell'Ormone Natriuretico Atriale come nefroprotettore nei pazienti sottoposti a chirurgia aortica¹⁸⁰. Tale beneficio è stato evidenziato in due piccoli studi randomizzati comprendenti complessivamente 90 pazienti^{181, 182}. Altri nefroprotettori come l'N-acetilcisteina non hanno invece dato risultati positivi¹⁸³.

Infine alcuni studi hanno evidenziato il possibile ruolo della perfusione renale con soluzioni saline bilanciate fredde (4° C)¹⁸⁴ o con soluzioni per cardioplegia/trapianto d'organo (C istidina-triptofano-ketoglutarato – Custodiol®, Chemie GmbH)¹⁸⁵.

Raccomandazione 5.22

In caso di intervento open per AAA e clampaggio prolungato di entrambe o una sola arteria renale può essere indicato l'utilizzo di presidi farmacologici come il mannitolo, il fenoldopam, l'ormone natriuretico atriale e la perfusione renale con soluzione fredda o soluzione specifica per ridurre il rischio di insufficienza renale postoperatoria.

Classe IIa Livello C

5.5.14 Ischemia midollare

L'ischemia midollare è una complicanza rara della chirurgia dell'aorta addominale sottorenale con un'incidenza compresa fra lo 0.1%-0.25% nei pazienti trattati in elezione, fino all'1.2%-1.4% nei pazienti trattati per aneurisma rotto^{186, 187}. Lo spettro di presentazione dell'ischemia midollare è comunque variabile con quadri che vanno dalla modesta paraparesi fino alla paralisi flaccida, sia mono- che bilaterale^{188, 189}.

Tale complicanza è tuttavia non prevedibile né prevenibile anche se alcuni fattori che interferiscono con il flusso sanguigno pelvico come tempi di clampaggio prolungati, ipotensione intraoperatoria, embolizzazione a partenza aortica e l'interruzione di flusso a livello delle arterie ipogastriche possono favorire l'ischemia midollare, anche se nessuno ha preso singolarmente un valore assoluto¹⁹⁰⁻¹⁹².

L'insorgenza di danno ischemico midollare è comunemente descritta anche dopo trattamento endovascolare^{193, 194}.

5.5.15 Complicanze intestinali: occlusione ed ischemia intestinale

L'ischemia intestinale è una gravissima complicanza dopo chirurgia dell'aorta addominale anche se è rara dopo l'intervento in elezione (0.6-3%) per la presenza di un'ampia rete di collaterali fra l'arteria mesenterica inferiore e superiore, le arterie ipogastriche e rami dell'arteria femorale profonda^{195, 196}.

La chirurgia aortica può compromettere la perfusione del colon a causa della legatura dell'arteria mesenterica inferiore o delle arterie ipogastriche, di danni a rami collaterali (arcata di Riolo), di periodi prolungati di ipotensione e, più raramente, di embolizzazione di materiale trombotico¹⁹⁷.

La mortalità degli interventi di chirurgia aortica complicati da ischemia intestinale varia fra il 40% ed il 65% e raggiunge il 100% in caso di necrosi trasmurale¹⁹⁸.

In caso sia sospettata la presenza di una ischemia intestinale postoperatoria, diversi autori consigliano di eseguire una rettoscopia urgente per scegliere il trattamento più adeguato¹⁹⁹⁻²⁰¹.

Infatti i pazienti con danno ischemico limitato alla mucosa possono essere trattati in maniera conservativa e monitorizzati con sigmoidoscopia seriate, mentre i casi di ischemia trasmurale devono essere trattati con una resezione chirurgica urgente. È suggeribile anche impostare una terapia antibiotica ad ampio spettro nei pazienti con sospetta ischemia intestinale.

Raccomandazione 5.23

In caso di sospetta ischemia intestinale dopo intervento per AAA, è indicata la rettoscopia.

Classe II a Livello C

5.5.16 Ischemia degli arti inferiori

Le complicanze ischemiche a carico degli arti inferiori possono essere secondarie a periodi di ipoperfusione durante il clampaggio aortico oppure a embolizzazione di frammenti di parete aortica, trombo endoluminale, placche aterosclerotiche durante il declampaggio.

Il riconoscimento immediato di queste possibili complicanze al termine dell'intervento è fonamen-

tale per evitare l'evoluzione verso quadri di grave ischemia.

La valutazione della perfusione degli arti inferiori al termine dell'intervento (palpazione dei polsi periferici, l'utilizzo di una sonda Doppler) associata ad una adeguata eparinizzazione sistemica sono i presidi fondamentali per evitare ed escludere le complicanze ischemiche periferiche.

5.5.17 Terapia intensiva postoperatoria

I vantaggi del monitoraggio nelle Unità di Terapia Intensiva sono essenzialmente dovuti alla possibilità di avere una più adeguata valutazione dei parametri emodinamici, un maggior numero di infermieri dedicati nonché alla possibilità di trattamento intensivo con farmaci vasoattivi e ventilazione meccanica²⁰².

In molti Centri tutti i pazienti trattati con chirurgia tradizionale vengono monitorizzati in Terapia Intensiva, anche se ciò comporta un netto aumento dei costi²⁰³.

Diversi studi hanno tuttavia dimostrato che non tutti i pazienti trattati con chirurgia tradizionale necessitano della terapia intensiva²⁰⁴ e una pratica basata sull'utilizzo selettivo del monitoraggio intensivo permette di ridurre i tempi di ricovero senza un aumento della mortalità e del tasso di complicanze^{205, 206}.

Raccomandazione 5.24

Dopo intervento per AAA è indicato l'utilizzo selettivo, non di routine, della Terapia Intensiva.

Classe IIb Livello C

5.6 Terapia endovascolare (preoperatorio, intra e postoperatorio, risultati, complicanze precoci)

5.6.1 Preparazione preoperatoria

La terapia endovascolare degli AAA con endoprotesi (EVAR) è la chirurgia mini-invasiva di sostituzione endoluminale della aorta sottorenale con endoprotesi, in maggior parte dei casi biforcata, posizionata all'interno del tratto aorto-iliaco per esclusione del sacco aneurismatico dal circolo. L'EVAR può essere eseguita soltanto in caso di presenza di adeguate zone di fissaggio della endoprotesi alla parete arteriosa, denominate "colletti", ove la apposizione del tessuto endoprotesico possa garantire il passaggio del flusso ematico solo all'interno della protesi impedendo il rifornimento della sacca (endoleak).

La presenza di adeguate caratteristiche anatomiche

che per EVAR deve essere accuratamente verificata prima dell'intervento con adeguato imaging per una corretta pianificazione e per il successo tecnico della procedura.

Se durante l'intervento endovascolare dovessero insorgere complicanze o dovesse verificarsi l'impossibilità di posizionare o liberare correttamente l'endoprotesi, può presentarsi comunque la necessità di conversione ad intervento chirurgico aperto, per cui la valutazione preoperatoria del paziente deve avvenire sempre con i criteri validi per entrambe le possibilità terapeutiche.

La preparazione preoperatoria del paziente con EVAR deve prevedere strategie di protezione renale, considerata la specificità dell'uso di mezzo di contrasto iodato durante l'intervento mini-invasivo.

Il rischio di insufficienza renale acuta (IRA) da mezzo di contrasto (MDC), definito come un aumento di creatininemia >25% o di almeno 0.5 mg/dl, che compare entro le prime 24-72 ore dopo MDC, presenta una incidenza di 0.6/2.3% nella popolazione generale; tale rischio è quantificato nel 6.7% in uno studio di revisione della letteratura riguardante 6614 pazienti operati in USA¹⁹⁷.

Per ridurre il rischio di insufficienza da contrasto (CIN), è indicata l'idratazione perioperatoria del paziente con infusione endovenosa di soluzione isotonica di almeno 1 mg/ora/kg, da iniziare almeno 12 ore prima dell'intervento e da continuare durante l'intervento e per almeno 24 ore dopo. La somministrazione può essere eseguita per via orale. In pazienti ad alto rischio, come i diabetici, o in pazienti con insufficienza renale cronica, la aggiunta di N-Acetil-cisteina al dosaggio di 600/1200 mg/x2/ die può essere indicata, sulla base di dati derivanti da meta-analisi di Isenbarger *et al.* che suggeriscono il benefico effetto del farmaco²⁰⁷.

Raccomandazione 5.25

Nel paziente con AAA programmato per EVAR è indicata la stessa valutazione e preparazione preoperatoria come per il paziente programmato per intervento open considerato il rischio di conversione chirurgica. È inoltre indicata adeguata idratazione pre, intra e postoperatoria e inoltre terapia con N-acetil-cisteina in caso di alto rischio di insufficienza renale post operatoria da contrasto (CIN).

Classe IIb Livello C

5.6.2 Dotazioni tecnologiche di imaging intraoperatorio

La qualità delle immagini radiologiche nel corso dell'intervento per EVAR è cruciale per l'ottenimento di un buon risultato tecnico della procedura.

La macchina radiologica deve possedere almeno capacità di eseguire fluoroscopia e grafia, sottrazione di immagini, salvare immagini e sequenze, con campo di acquisizione che possa comprendere tutto il tratto aorto-iliaco. Nella recente pubblicazione dei Quaderni del Ministero della Salute, n.1, 2010, riguardante i: "Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza alle malattie del sistema cardiovascolare" e nel n. 12, 2011, riguardante "Criteri di appropriatezze clinica, strutturale e tecnologica di Radiologia Interventistica" non si fa esplicito riferimento agli apparecchi mobili di cui sono dotate gran parte delle sale operatorie ove si eseguono molte delle procedure di EVAR in Italia. Gli standard tecnologici indicati infatti riguardano prevalentemente gli apparecchi fissi, i cui livelli di qualità sono accuratamente suggeriti e cui si rimanda (www.quadernidellasalute.it, ISSN 2038-5293).

5.6.2 Anestesia in EVAR

L'approccio anestesilogico nel trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale sottorenale, eseguito in elezione, ha subito una costante evoluzione nell'ultima decade. L'anestesia generale rappresenta una strategia talvolta associata ad un recupero più lento in termini di deambulazione, ripresa di una normale alimentazione, durata dell'ospedalizzazione²⁰⁸ oltre che ad un tasso di complicanze postoperatorie generali e cardiache significativamente maggiore se confrontata con l'anestesia loco regionale o locale²⁰⁹⁻²¹¹. In letteratura alcuni studi hanno evidenziato inoltre un basso tasso di conversione da anestesia locale a generale, talvolta necessaria per impossibilità da parte del paziente di mantenere l'immobilità²¹², con conseguente scarsa qualità delle immagini radiologiche intraoperatorie e dell'accuratezza del posizionamento della protesi. Pur mancando studi randomizzati a riguardo, l'esperienza dei singoli centri con esperienza pubblicati in letteratura, hanno dimostrato che l'intervento può essere eseguito con alti tassi di successo in anestesia locale o loco regionale e che tale scelta è associata ad un tasso inferiore di complicanze maggiori peri e post operatorie se confrontata con l'anestesia generale^{213, 214}.

Raccomandazione 5.26

In caso di EVAR per AAA, se il paziente è compliant, è preferibile l'anestesia locale all'anestesia generale per ridurre i rischi di complicanze postoperatorie.

Classe IIb Livello C

5.6.3 Approccio chirurgico

Le endoprotesi attualmente disponibili sul mercato necessitano di introduttori di dimensioni elevate (12-24F). Tradizionalmente, questo trattamento necessita dell'esposizione chirurgica delle arterie femorali comuni. Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi dispositivi di emostasi percutanea, pertanto l'accesso percutaneo viene sempre più utilizzato²¹⁵.

Un recente studio retrospettivo ha messo a confronto i pazienti trattati con EVAR per via percutanea e i pazienti in cui è stato scelto un approccio chirurgico alle arterie femorali in un singolo centro. In questo studio, su 296 arterie è stato eseguito un approccio percutaneo, mentre su 226 arterie è stato utilizzato un accesso chirurgico. Il tasso di successo osservato nell'accesso percutaneo è stato del 96%. La conversione ad accesso chirurgico si è verificata per emorragia (in 7 casi) o per stenosi od ostruzione dell'arteria femorale (in 6 casi). L'accesso percutaneo correlava con minori complicanze locali rispetto al chirurgico (0.7% vs. 7.4%; $P=0.001$), minor tempo dell'intervento (153.3 vs. 201.5 minuti; $P<0.001$) e maggior diametro medio del vaso implicato (6.7 vs. 6.1 mm; $P<0.01$). Il fallimento dell'accesso percutaneo correlava con le dimensioni del vaso (4.9 mm nel caso di accesso percutaneo fallito vs. 6.8 mm nel caso di successo; $P<0.001$). Un maggior tasso di fallimento si verificava inoltre nel caso di utilizzo di introduttori di piccole dimensioni-12-16F-rispetto agli introduttori di grandi dimensioni -18-24F (7.4% vs. 1.9%; $P=0.02$)²¹⁶.

I fattori di rischio più importanti per il fallimento dei dispositivi di emostasi percutanea riportati sono: l'obesità, le calcificazioni delle arterie femorali, cicatrici inguinali, tortuosità aorto iliache.²¹⁷ Tuttavia, un recente studio ha analizzato 752 procedure di EVAR con 391 accessi percutanei trans-femorali. Il successo tecnico immediato è stato del 96.4% (377/391) con una media di due dispositivi di emostasi percutanea utilizzati per ciascun inguine. Si è osservata una maggiore incidenza di fallimento tecnico nei pazienti con calcificazioni anteriori della

parete arteriosa maggiore del 50% ($P<0.001$) mentre le differenze nel BMI, la dimensione dell'arteria femorale comune, la dimensione dell'introduttore ed il tipo di sistema di emostasi percutaneo non sembrano influenzare il successo della procedura²¹⁸.

Un recente studio randomizzato ha rafforzato l'evidenza in favore dell'accesso percutaneo per EVAR: il sistema di chiusura con Proglide (Abbott, USA) ha dimostrato un tasso di successo tecnico in assenza di complicanze a 30 giorni dell'88%, mentre l'accesso chirurgico presentava un tasso del 78%, in centri con esperienza specifica nella tecnica²¹⁹. L'accesso percutaneo nell'EVAR rappresenta un approccio meno invasivo alla patologia aortica e può facilitare una dimissione precoce in pazienti selezionati. Tuttavia, è necessario che l'operatore abbia un training adeguato anche per l'eventuale correzione chirurgica delle complicanze locali.

Raccomandazione 5.27

L'EVAR per AAA con accesso femorale percutaneo, con l'intento di ridurre i rischi di complicanze postoperatorie della ferita chirurgica, è indicato solo in centri con adeguata esperienza nella tecnica e in pazienti con caratteristiche anatomiche favorevoli.

Classe IIb Livello C

5.6.4 Scelta della protesi

La scelta della protesi migliore per l'anatomia vascolare del singolo paziente, rappresenta una delle fasi più delicate dell'approccio all'intervento endovascolare di impianto di endoprotesi aortica.

Le dimensioni dei vari componenti vanno selezionate tenendo in considerazione che un oversizing adeguato dovrebbe misurare tra il 10% ed il 20% rispetto ai diametri delle zone di ancoraggio per ottenere un sealing affidabile.

In elezione una configurazione biforcata andrebbe, ove le caratteristiche morfologiche lo consentono, preferita rispetto ad un modulo aorto-uniliaco in quanto capace di garantire una minore incidenza di complicanze legate alla procedura²²⁰.

I modelli disponibili danno all'operatore una possibilità di scelta sempre più ampia; con il progredire delle tecnologie e della conoscenza dell'interazione protesi-aorta, le protesi di ultima generazione sono in grado di assicurare risultati immediati ed a lungo termine significativamente migliori in termini di

reinterventi, conversioni chirurgiche tardive e crescita della sacca aneurismatica residua^{221, 222}.

È necessaria, per compiere una selezione appropriata, una completa conoscenza di tutte le caratteristiche peculiari di ogni singola protesi disponibile, che possono variare riguardo metodo di fissaggio, presenza di stent soprarenale, misure disponibili, materiale costituente lo scheletro metallico, modularità, profilo di introduzione, necessità di utilizzo di introduttore ed altro ancora. Un concetto totalmente nuovo nel trattamento endovascolare degli AAA è stato apportato dalla produzione di una endoprotesi che, costituita da stent espandibili su pallone, circondati da buste nelle quali poter iniettare un polimero che solidifica in pochi minuti, può sostituire l'AAA riempiendo la sacca aneurismatica. Tale modalità è stata denominata AAA sealing e quindi l'acronimo EVAR è stato in questo caso sostituito da EVAS. La protesi è disponibile in Italia, i risultati a medio e lungo termine sono ancora scarsi.

Non sono disponibili in letteratura dati provenienti da studi randomizzati che confrontino le performance di diversi modelli di endoprotesi. All'interno degli studi multicentrici randomizzati EVAR 1 e 2 di UK e ADAM degli USA, sono stati analizzati i risultati di diversi modelli di endograft, senza evidenza di superiorità di un modello rispetto ad altri. Una sola tendenza verso peggiori risultati è stata sottolineata negli USA con l'uso di AneuRx graft, protesi peraltro attualmente non in uso in Italia^{223, 224}.

Con il crescere dell'esperienza e delle necessità di trattare in modo mini-invasivo pazienti ad alto rischio chirurgico, è cresciuta la tendenza a spingere le indicazioni endovascolari anche a pazienti con caratteristiche anatomiche considerate al di fuori delle indicazioni per l'uso per cui la protesi è stata approvata (IFU).

I risultati dell'EVAR in pazienti con anatomia sfavorevole sembrano dimostrare un aumento del rischio di insuccesso tardivo al di fuori delle IFU, come suggerito da una revisione di 10,228 pazienti con TC pre- e postoperatoria collezionati in un "repository database" (M2S) in USA. Shanzer *et al.* hanno evidenziato come l'uso di EVAR al di fuori delle IFU era associato ad un tasso di crescita della sacca aneurismatica del 43.5% a 5 anni di follow-up. Sebbene ampiamente criticato, il lavoro sottolinea l'importanza della valutazione anatomica pre-operatoria nella scelta tra chirurgia aperta ed endovascolare²²⁵.

Raccomandazione 5.28

In caso di EVAR per AAA è opportuno rispettare le indicazioni per l'uso (IFU) del modello di endoprotesi scelta. In caso di uso al di fuori delle IFU, è indicata una corretta informazione del paziente e un più stretto follow-up nel tempo. È indicata inoltre la scelta del tipo di endoprotesi sulla base degli aspetti anatomici dell'AAA all'angio TC e tenendo conto dell'esperienza del centro e dell'operatore con quel tipo di endoprotesi.

Classe IIa Livello C

5.6.5 Gestione del paziente nell'intra-operatorio

5.6.5.1 PROFILASSI ANTIBIOTICA

Per quanto riguarda la profilassi antibiotica si raccomanda l'utilizzo di una singola dose di farmaco da somministrare circa 30 minuti prima dell'incisione cutanea, così come in tutta la chirurgia arteriosa con uso di protesi; i farmaci più utilizzati sono le cefalosporine di seconda o terza generazione, in assenza tuttavia di una evidente superiorità rispetto all'utilizzo di penicilline o amminoglicosidi^{112, 113}.

5.6.5.2 ARTERIE RENALI ACCESSORIE

Durante lo studio preoperatorio e intraoperatorio dei pazienti candidati a trattamento endovascolare per aneurisma dell'aorta addominale di frequente riscontro è la presenza di arterie renali accessorie con una prevalenza che va dal 15 al 30% circa²²⁶. Dalla più recente letteratura si evince come la copertura di una renale accessoria, evenienza molto più frequente nei casi di colletto prossimale corto, non si traduca in un peggioramento della funzionalità renale anche nei pazienti con insufficienza renale di grado lieve moderato (stadi 1-3 classificazione K-DOQI)²²⁷; Greenberg *et al.* infatti sottolineano come nonostante nell'84% dei pazienti con copertura di una renale accessoria sia evidente un'area infartuale durante lo studio TC nel follow-up, questa perdita di parenchima non corrisponda ad una diminuzione del filtrato glomerulare totale a lungo termine. Inoltre la copertura di tali arterie non è associata a un aumento degli endoleak nel follow-up e pertanto una embolizzazione preventiva non è raccomandata²²⁸. Tali riscontri sono stati avvalorati da una revisione recente della Letteratura operata da Antoniou *et al.* nel 2013, che hanno revisionato 106 lavori pubblicati riguardanti l'argomento e hanno selezionato i 5 con

migliori caratteristiche, che coinvolgevano 116 pazienti. Le conclusioni della review sono favorevoli alla copertura delle polari renali, senza menzione di un limite di calibro al di sopra del quale consigliare la preservazione. C'è da sottolineare che in alcune delle pubblicazioni considerate, gli Autori, di prima istanza, selezionavano il calibro delle polari e il rapporto tra questo e il calibro della renale principale prima di decidere per la copertura²²⁹.

Raccomandazione 5.29

In corso di EVAR per AAA eventuali arterie polari renali possono essere occluse per copertura dell'ostio da parte della endoprotesi se ciò comporta un miglioramento della adesione dell'endoprotesi a livello del colletto dell'aneurisma.

Classe IIb Livello C

5.6.5.3 CORREZIONE DEGLI ANEURISMI ILIACI

La presenza di aneurismi delle arterie iliache comuni nei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale ha una prevalenza elevata, sino al 40% in alcune casistiche²³⁰⁻²³³. Diverse opzioni terapeutiche sono a disposizione in questi casi, quando l'indicazione sia per un trattamento endovascolare. La occlusione della ipogastrica è tecnica ampiamente diffusa, specialmente in caso di patologia mono-laterale. Dalla letteratura le complicanze più frequenti associate alla copertura delle arterie ipogastriche sono la claudicatio glutea (35-40% dei casi), l'impotenza erigendi (fino al 10%), l'ischemia intestinale 1-3%, ed altri eventi meno frequenti ma ben più gravi quali la ischemia midollare o del nervo ischiatico^{109, 234-239}. L'occlusione bilaterale delle ipogastriche aumenta significativamente il rischio di insorgenza di tali complicanze e per tale motivo andrebbe evitata se possibile. Nel caso sia necessaria l'occlusione ipogastrica, generalmente l'embolizzazione preventiva dell'arteria è da preferire rispetto alla semplice copertura del suo ostio da parte della branca iliaca dell'endoprotesi per evitare l'insorgenza di un endoleak di tipo 2; tuttavia è opportuno rilasciare le spirali più prossimalmente possibile così da preservare maggiormente il circolo pelvico. Tale procedura viene eseguita nello stesso momento operatorio dell'EVAR in quanto seppur associata a tempi operatori più lunghi non si traduce in un tasso di complicanze più elevato²³³. Laddove esistono i requisiti anatomici è possibile preservare la pervietà delle arterie ipogastriche mediante l'utilizzo

di endoprotesi iliache (iliac side branch device IBD), il cui utilizzo si è dimostrato efficace ed associato ad un basso tasso di complicanze in recenti pubblicazioni²⁴⁰⁻²⁴⁵.

In una recente revisione delle esperienze pubblicate, la endoprotesi iliaca ramificata ha dimostrato buoni tassi di successo immediato (85-100%) e nel medio termine, ma la evidenza in termini di costo-efficacia rimane scarsa²⁴⁶.

Raccomandazione 5.30

— In caso di EVAR per aneurisma aorto-iliaco è indicato, quando fattibile, l'impianto di endoprotesi iliaca ramificata per ridurre il rischio di complicanze ischemiche pelviche o glutee.

Classe IIb Livello C

— La occlusione bilaterale contemporanea di entrambe le ipogastriche, dovrebbe essere evitata, per ridurre il rischio di complicanze ischemiche pelviche o glutee.

Classe III Livello C

5.6.6 Risultati e complicanze precoci

I risultati precoci dell'EVAR sono stati valutati in ampie casistiche e in studi randomizzati, comparando tale tecnica con la chirurgia aperta. Una recente meta analisi ha analizzato i dati relativi a 25.078 pazienti sottoposti ad EVAR e 27142 sottoposti a correzione chirurgica tradizionale. Il primo gruppo di pazienti ha presentato una mortalità perioperatoria significativamente minore rispetto al secondo gruppo (1.3% vs. 4.7%; OR 0.36, 95% CI 0.21-0.61; P<0.001). Tale vantaggio in termini di sopravvivenza si è annullato entro 2 anni, senza modifiche ulteriori in almeno 4 anni di follow-up. Non è stata inoltre riscontrata differenza di mortalità correlata all'aneurisma nei 2 anni dopo l'intervento. EVAR è associata peraltro con un maggior tasso di re-interventi e rotture dell'AAA durante il periodo post-operatorio. Per quanto riguarda le complicanze sistemiche perioperatorie, EVAR è associata a un minor tasso di infarto del miocardio (incidenza 1.3-7%, OR vs. open=0.68) e simile rischio di insufficienza renale acuta (5,3%) e ictus (2,3%)⁵⁴.

Una review del Cochrane PVD Group confrontando i due tipi di trattamento, ha concluso che le complicanze precoci dell'intervento, la qualità di vita e l'incidenza di disfunzione sessuale erano sovrapponibili fra il gruppo di pazienti sottoposti a trattamen-

to chirurgico o endovascolare. Tuttavia, l'incidenza di complicanze respiratorie era significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattato con chirurgia aperta rispetto al gruppo endovascolare⁵⁵.

L'EVAR sembra associarsi a una minore incidenza di aritmie cardiache ed infarti nel periodo perioperatorio²⁴⁷. Per quanto riguarda le complicanze a carico del tratto gastroenterico, sono stati riportati casi di ischemia colica, tuttavia con minor frequenza rispetto ai pazienti sottoposti a correzione chirurgica tradizionale dell'aneurisma aortico²⁴⁸.

L'intervento endovascolare sembrerebbe associarsi ad un minor tasso di insufficienza renale acuta perioperatoria rispetto all'intervento di chirurgia tradizionale (3.7% vs. 6%; $P < 0.001$) e minori rischi di ischemia pelvica^{249, 250}.

Le complicanze locali o legate ai devices utilizzati possono variare dal 9 al 16% e sono spesso legate all'accesso chirurgico o a inesperienza nell'utilizzo dei dispositivi di emostasi percutanea²⁵¹.

Le occlusioni precoci delle branche iliache per fenomeni di trombosi, hanno una incidenza del 2-4%, sono spesso secondarie a anatomie sfavorevoli, come tortuosità e calcificazioni, piccoli calibri delle arterie native, e spesso possono essere prevenute eseguendo un corretto oversizing, una corretta scelta della protesi e la correzione intra-operatoria di eventuali angolazioni eccessive.

Con lo sviluppo di nuove tecnologie e nuovi modelli di endoprotesi, durante gli ultimi 20 anni, si è assistito a un notevole miglioramento dei tassi di successo tecnico e clinico²²².

In particolare, risulta nel tempo sempre minore l'incidenza di conversione immediata ad intervento di chirurgia aperta, le cui cause principali sono rappresentate dall'impossibilità nella progressione o nel rilascio della protesi (per calcificazioni vascolari, stenosi o tortuosità degli assi iliaci), dal posizionamento inappropriato del dispositivo, dall'impossibilità nella cannulazione del gate controlaterale, da lesioni arteriose o da trombosi del graft. Dalle reviews presenti in letteratura, nelle diverse casistiche, viene riportato un tasso di conversione precoce variabile dallo 0.8% al 5.9%, con una media dell'1.5%, con evidenza di un decremento dell'incidenza di conversioni negli studi più recenti²⁵².

Le angolazioni severe, l'anatomia tortuosa e la presenza di un colletto anatomicamente sfavorevole sono classicamente definite come predittori di fallimento tecnico dell'EVAR. Tuttavia, l'introduzione

di nuovi devices consente il trattamento di anatomie sfavorevoli con un elevato tasso di successo tecnico immediato (97-98%)²⁵³. Nei pazienti considerati inidonei all'intervento aperto, l'EVAR rappresenta oggi una valida alternativa anche in caso di anatomia difficile. È necessario tuttavia considerare che i tassi di endoleaks intraoperatori e di procedure secondarie sembrerebbero essere maggiori nei pazienti con anatomia ostile trattati con EVAR standard²⁵⁴.

In caso di colletto corto, EVAR può essere effettuato con endoprotesi fenestrate, che presentano in letteratura elevati tassi di successo tecnico immediato ($\geq 99\%$), bassa mortalità perioperatoria ($\leq 3.5\%$) ed ottimi risultati in termini di pervietà dei vasi viscerali a medio e lungo termine ($\geq 97\%$) in casistiche selezionate e in centri con esperienza specifica. Anche la tecnica chimney, con l'uso "off label" di stent coperti o scoperti nelle arterie renali, appaiati ad endoprotesi aortica, può presentare un elevato successo tecnico ($> 97\%$). Tale tecnica sembra associata, tuttavia, a una maggiore incidenza di endoleaks di tipo IA (5-31%) rispetto alle endoprotesi fenestrate²⁵⁵.

Entrambe le tecniche non sono state paragonate alla chirurgia aperta in modo prospettico randomizzato e necessitano di ulteriori indagini per valutare l'efficacia a lungo termine prima di poter essere considerate di prima scelta.

La complicanza più frequente dopo EVAR è rappresentata dall'endoleak, o rifornimento residuo della sacca aneurismatica.

Tale evenienza è piuttosto frequente, fino al 30% di pazienti dopo EVAR presentano almeno un controllo positivo per tale complicanza. Diversi tipi di endoleaks sono stati identificati e sono riportati in Tabella II.

Gli endoleaks di tipo I e III sono ritenuti particolarmente pericolosi per la diretta pressurizzazione della sacca aneurismatica. Se possibile, vanno trattati nella stessa seduta operatoria con apposizione di ulteriori segmenti protesici, meccanismi aggiuntivi di ancoraggio, stent scoperti o pallonamenti ripetuti. In caso di corretto posizionamento della endoprotesi, l'attesa e il controllo seriato possono essere una strategia attuabile in casi selezionati di endoleaks tipo I: è stato recentemente eseguito uno studio retrospettivo, eseguito su 15 pazienti trattati con EVAR e con evidenza di endoleak di tipo IA intraprocedurale non trattato. In tale serie di pazienti, si è evidenziato una trombosi della sacca spontanea in 14 casi. Gli autori concludevano che, in serie selezionate di pazienti, un

TABELLA II. — *Tipi di endoleaks.*

Endoleaks (Tipo)	Causa
I	Mancata aderenza in sede di colletto
A	Prossimale
B	Distale
C	Da occlusore iliaco
II	Da collaterali aortici-iliaci
A	Semplici: un vaso
B	Complessi: multipli vasi
III	Difetti strutturali
A	Disconnessioni modulari
B	Perforazioni del tessuto
IV	Porosità del tessuto (<30 giorni)
Endotension	Crescita dell'AAA senza evidenza di endoleak

approccio di tipo conservativo potrebbe essere giustificato²⁵⁶.

Più dibattuta **Classe IIa, livello C** è l'indicazione al trattamento degli endoleaks di tipo II: in fase post-operatoria precoce il ruolo di tali rifornimenti sembra essere minimo, ma con il tempo possono indurre crescita dell'AAA, riduzione della adesione della protesi ai colletti, o rottura dell'aneurisma. Alcuni Autori, riportando i tassi di successo delle procedure aggiuntive per il trattamento degli endoleaks tipo II, talvolta inferiori al 50%, consigliano di non trattare mai tali endoleaks, mentre altri sottolineano come il rischio di insuccesso tardivo giustifica un atteggiamento aggressivo^{257, 258}.

Alcuni gruppi italiani hanno proposto la prevenzione dell'endoleak tipo II mediante l'uso di colle e spirali poste all'interno della sacca aneurismatica all'atto del posizionamento della endoprotesi: i risultati a breve e medio termine presentano una riduzione del rischio di endoleak tipo II, (Hazard Ratio di 0,13 indipendentemente dal tipo di protesi usata) mentre il rischio di endoleak in toto non sembra essere influenzato significativamente^{259, 260}. Più ampie casistiche con studi comparativi e più ampio follow-up sono necessari per definire il ruolo di questa tecnica aggiuntiva²⁶¹.

Raccomandazione 5.31

In caso di riparazione di AAA in elezione, con anatomia giudicata favorevole per EVAR all'angio TC e con rischio chirurgico basso o intermedio per complicanze perioperatorie, è indicato l'intervento di riparazione open oppure EVAR.

Classe I Livello A

Raccomandazione 5.32

In caso di riparazione di AAA in elezione, con anatomia giudicata favorevole per EVAR all'angio TC e con rischio chirurgico alto per complicanze perioperatorie, è preferibile l'intervento di riparazione EVAR piuttosto che open.

Classe IIa Livello B

Raccomandazione 5.33

In caso di riparazione di AAA in elezione, con anatomia giudicata non favorevole per EVAR all'angio TC è indicato l'intervento di riparazione open, a meno che il rischio chirurgico per complicanze perioperatorie sia ritenuto troppo alto nel quale caso potrebbe essere indicata la sola terapia medica.

Classe IIa Livello C

Raccomandazione 5.34

In corso di EVAR per AAA in presenza di eventuale endoleak di tipo I che permane anche dopo adeguato pallonamento dell'endoprotesi, ammesso che sia garantito adeguato oversizing e corretto posizionamento, è indicato un trattamento immediato dell'endoleak possibilmente per via endovascolare, mentre in caso di eventuale endoleak di tipo II può essere indicata una monitoraggio nel follow-up, senza ulteriore trattamento, a meno che non si verifichi una crescita progressiva della sacca aneurismatica e rischio di endoleak di tipo I o di rottura della sacca aneurismatica.

Classe IIa Livello B

5.7 Aneurismi rotti

La rottura dell'aneurisma aortico addominale (rAAA) rappresenta un'emergenza che, in assenza di un trattamento chirurgico immediato, porta a morte entro tre giorni nel 100% dei casi²⁶²; la mortalità stimata nel nostro Paese è di circa 6000 morti l'anno. Il rischio di rottura per anno di un aneurisma aortico è correlato alle dimensioni della sacca aneurismatica (1% per diametri compresi tra 40-49 mm fino al 33% per aneurismi maggiori di 7 cm). Per un più chiaro inquadramento del problema è necessaria una corretta definizione del quadro clinico e anatomico²⁹⁵.

Si definisce aneurisma dell'aorta addominale rotto l'evidenza di un sanguinamento al di fuori della parete aortica nella sede di dilatazione aneurismatica.

Il sanguinamento può essere libero in cavità peritoneale o in vena cava o tamponato nel retroperitoneo. Dal punto di vista clinico il paziente con rAAA può presentare un quadro emodinamico stabile o instabile. Altra situazione è rappresentata dall'aneurisma dell'aorta addominale sintomatico, con presenza di dolore addominale tipico, in assenza di rottura documentata alla diagnostica radiologica e di altre concomitanti patologie in grado di causare i sintomi. La sintomatologia deve essere considerata come segno di rapido accrescimento della lesione ed in queste situazioni i dati della Letteratura non sono univoci. Le principali linee guida concordano comunque sulla possibilità di eseguire una sollecita preparazione ed ottimizzazione del paziente in previsione del trattamento, che può essere dilazionato entro e non oltre le 48 ore.

Raccomandazione 5.35

Nel paziente con documentata rottura dell'AAA è raccomandato un intervento chirurgico in emergenza.

Classe I Livello A

Raccomandazione 5.36

Nel paziente con AAA sintomatico in assenza di rottura documentata è indicato un intervento in urgenza/urgenza differita, con la possibilità di ottimizzare e stabilizzare il paziente prima di sottoporlo ad intervento non oltre 48 ore dopo la comparsa dei sintomi.

Classe IIa Livello B

L'approccio al malato con aneurisma rotto/sintomatico dovrebbe essere multidisciplinare comprendendo anestesista, chirurgo vascolare e radiologo.

Di fronte ad un paziente con sospetto di aneurisma dell'aorta addominale rotto è necessario monitorizzare il paziente, dotarsi di uno o più accessi venosi (uno possibilmente centrale) e di un accesso arterioso e, dal punto di vista farmacologico, indurre uno stato di ipotensione controllata con valori di pressione arteriosa massima compresi tra i 50 ed i 100 mmHg, al fine di evitare lo sviluppo di una coagulopatia da consumo e non alimentare l'ematoma con conseguente aumento del rischio di sindrome compartimentale²⁶³.

Devono essere eseguiti esami di laboratorio in emergenza, tra cui emocromo, elettroliti, azotemia,

creatinina, test di funzionalità epatica, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale; dovrebbero essere disponibili per il paziente un numero congruo di unità di globuli rossi concentrati per la trasfusione, e la banca del sangue dovrebbe essere avvertita per la potenziale necessità di plasma fresco congelato.

Raccomandazione 5.37

Nel paziente con sospetto di rottura di AAA è indicato ottenere e/o mantenere un'ipotensione arteriosa sistemica controllata.

Classe IIa Livello B

5.7.1 Diagnostica per immagini

L'ecografia (ECO fast) è prontamente disponibile nei reparti di emergenza e viene sempre maggiormente utilizzata con facilità dai medici per escludere una serie di cause di dolore addominale tra cui la colica renale, la pancreatite, la colecistite e altre patologie.

Molti studi hanno riportato un'alta sensibilità dal 94% al 100% e specificità dal 98% al 100% nella rilevazione di un aneurisma dell'aorta addominale non rotto, e tuttavia la rottura può non essere riconosciuta in circa la metà dei pazienti^{15, 264-266}.

L'esame angio Tc toraco-addominale rappresenta sicuramente l'esame di scelta nei pazienti con rAAA "stabile"; in particolare potrebbe essere il primo esame da eseguire in caso di sospetta rottura nei pazienti portatori noti di AAA o già sottoposti a intervento endovascolare o open.

L'esame oltre a confermare la presenza o meno di rottura della parete aortica, permette di valutare la presenza di aneurismi in altra sede (toracica – toraco addominale-iliaco) e di valutare la fattibilità anatomica per un trattamento endovascolare. Nei pazienti sintomatici in assenza di stravasato ematico l'esame può individuare segni di imminente rottura come crescent sign, discontinuità di parete o draped aortic sign²⁶⁷.

Il limite dell'esame, in particolare nei pazienti emodinamicamente instabili è legato alla rapidità di esecuzione; per tale motivo, la TC dovrebbe essere adiacente al PS e consentire di eseguire un esame in 10 -15 minuti.

Uno studio di Lloyd *et al.*²⁶⁸ ha analizzato l'outcome di pazienti con aneurisma rotto che non hanno subito alcun intervento chirurgico per diversi ragio-

ni. Gli autori hanno visto che la maggioranza dei pazienti (87,5%) sono sopravvissuti più di 2 ore dopo l'ammissione in ospedale. Analizzando questi dati è razionale affermare che in centri adeguatamente attrezzati, una volta instaurato un regime di ipotensione controllata, sia auspicabile eseguire in tutti i pazienti un esame angio TC.

Raccomandazione 5.38

Nel paziente con “sospetta” rottura dell'AAA è indicato eseguire prima possibile, se le condizioni cliniche e le facilities della struttura lo consentono, un esame angio-TC prima dell'intervento chirurgico.

Classe I Livello B

5.7.2 *Trattamento*

Le modalità di trattamento del paziente con rAAA sono dipendenti dallo stato emodinamico del paziente.

Attualmente il paziente che giunge in pronto soccorso con rAAA emodinamicamente instabile viene condotto in urgenza in sala operatoria al fine di fermare l'emorragia.

Questo atteggiamento, consolidato da anni, oggi deve tenere conto di alcune variabili. In strutture ospedaliere di recente concezione con diagnostica radiologica adiacente al PS, apparecchiature di ultima generazione disponibili per 24 ore al giorno (sala ibrida) e team esperto per procedure endovascolari, la gestione dei pazienti con rAAA instabili può seguire protocolli interni diversi.

Nei pazienti con rAAA emodinamicamente stabili o pazienti con AAA sintomatico, il trattamento più idoneo è oggetto di dibattito.

Il trattamento dell'aneurisma dell'aorta addominale con chirurgia endovascolare in elezione riduce la mortalità e morbilità perioperatoria, quindi è razionale pensare che tale trattamento sia indicato nei pazienti con rAAA che spesso presentano numerose comorbilità.

Sono stati eseguiti numerosi studi al fine di valutare i risultati dell'EVAR nei pazienti con rAAA²⁶⁹⁻²⁷¹ e sono stati osservati tassi di mortalità spesso inferiori al 20%.²⁷²⁻²⁷⁴ L'AJAX trial pubblicato nel 2013 non ha mostrato alcuna differenza significativa nella endpoint combinato di morte e complicanze gravi a 30 giorni tra EVAR e open (42 vs. 47%, rispettivamente; riduzione del rischio assoluto 5,4%)²⁷⁵.

Risultati più recenti forniti dallo studio IMPROVE presentano risultati simili di mortalità a 30 giorni nei due gruppi di pazienti²⁷⁶. Valutando i dati di due ampie meta-analisi in real life²⁷⁷ e studi osservazionali su oltre 10.000 pazienti possiamo affermare che la scelta di un trattamento open o EVAR dipende fondamentalmente dalle potenzialità della struttura.

L'EVAR dovrebbe essere considerata il trattamento di scelta del paziente con rottura di AAA, a condizione che sia presente una fattibilità anatomica, sia possibile eseguire uno studio angio TC da radiologo esperto in tempi brevi, sia presente un'equipe endovascolare attiva nelle 24 ore e sia possibile disporre di un ampio stock di endoprotesi per far fronte alle variabili anatomiche dei pazienti con aneurisma dell'aorta addominale rotto.

Raccomandazione 5.39

In caso di AAA rotto o sintomatico, con anatomia giudicata favorevole per EVAR all'angio TC, è indicato l'intervento di riparazione open oppure EVAR, purché quest'ultimo sia eseguito in struttura adeguata e con documentata esperienza in trattamenti endovascolari.

Classe I Livello A

Raccomandazione 5.40

In caso di AAA rotto o sintomatico, con anatomia giudicata favorevole per EVAR all'angio TC e con rischio chirurgico alto per importanti comorbilità, è preferibile l'intervento di riparazione EVAR se eseguito in struttura adeguata e con documentata esperienza in trattamenti endovascolari, altrimenti è comunque indicato l'intervento open.

Classe IIa Livello B

Raccomandazione 5.41

In caso di AAA rotto o sintomatico, con anatomia giudicata non favorevole per EVAR all'angio TC, è preferibile l'intervento di riparazione open piuttosto che endovascolare.

Classe IIa Livello B

5.7.3 *Complicanze*

La sindrome compartimentale rappresenta la più frequente complicanza nei pazienti trattati per rAAA sia nel trattamento open che con EVAR, con una incidenza in media nel 10%. L'aumento della pres-

sione endo addominale legata all'ematoma e all'infusione di liquidi determina la compressione della vena cava inferiore con diminuzione del ritorno venoso, riduzione della gittata cardiaca, e ipoperfusione d'organo in particolare a livello renale e viscerale (in particolare il colon sinistro privato della vascolarizzazione della mesenterica inferiore è il più esposto a tale complicanza).

Un aumento della pressione addominale è un fattore predittivo negativo per la sopravvivenza nei pazienti operati per rAAA; nei casi con pressione addominale >20 mm Hg in combinazione con disfunzione d'organo la decompressione chirurgica deve essere immediatamente eseguita.

Tutti i pazienti sottoposti a intervento per rAAA oltre al monitoraggio di routine dovrebbero monitorare ogni ora i valori di pressione endovesicale per permettere una diagnosi precoce di sindrome compartimentale ²⁷⁸.

Raccomandazione 5.42

Nel paziente trattato chirurgicamente per AAA rotto è necessario monitorare nel postoperatorio la pressione endoaddominale mediante la pressione endovesicale e nel caso che questa risulti maggiore di 20 mmHG è indicata una immediata decompressione chirurgica addominale.

Classe IIa Livello B

5.7.3 Follow-up

In merito al follow-up non vi sono evidenze che nei pazienti sottoposti a trattamento open in urgenza sia necessario eseguire dei controlli diversi dai pazienti sottoposti a intervento in elezione.

Nei pazienti sottoposti a EVAR per rAAA sarebbe consigliabile eseguire un'angio TC predimissione al fine di valutare la presenza di endoleak e successivamente applicare i protocolli previsti per i pazienti in elezione.

5.8 Controlli postoperatori precoci e a distanza, complicanze tardive

5.8.1 Controlli post EVAR

La tecnica EVAR è sicuramente meno invasiva della chirurgia aperta ma richiede un monitoraggio continuo per assicurare risultati di successo a distanza equiparabili. I protocolli in uso ad oggi sono diversi tra loro e dipendono dalle disponibilità, dalle

capacità degli operatori e dalla compliance dei pazienti. In una recente revisione di pazienti sottoposti ad EVAR nel sistema Medicare in USA, è stato dimostrato come più del 57% dei pazienti viene perso al follow-up dopo 3,3 anni ($\pm 1,9$ anni) ²⁷⁹. Tale dato evidenzia come ci sia la necessità di programmare controlli che siano poi fattivamente rispettati e accettati dai pazienti.

Per quanto riguarda il timing del follow-up, le protesi di vecchia generazione imponevano controlli frequenti nei primi anni dopo la procedura, poiché i fallimenti erano frequenti. Con l'avvento di nuovi modelli di graft, che hanno dimostrato risultati a medio e lungo termine più favorevoli, la necessità di monitoraggio intensivo nel primo anno dopo la procedura è risultata inutile. Oggi infatti la letteratura è concorde nell'ottenere un primo imaging entro un mese dall'intervento, ed evitare un controllo TC a 6 mesi ²⁸⁰.

I controlli comunque, anche alla luce dell'introduzione recente in commercio di nuovi modelli di endoprotesi, con meccanismi di fissaggio e sealing anche molto diversi da quelli in uso da tempo, sono da progettare per tutta la vita del paziente dopo EVAR, anche per la attuale mancanza di informazioni a lungo termine. Per evitare di perdere informazioni importanti, è quindi consigliabile monitorizzare il paziente con cadenza annuale, anche per "fidelizzarlo" ed evitare di perderlo al follow-up. In caso di complicanze come l'endoleak o la crescita del diametro aneurismatico, chiaramente il programma di controlli seriati dovrebbe essere intensificato individualizzando tempi e modi in base al singolo caso.

Per quanto riguarda la modalità di imaging, la TC con mezzo di contrasto rimane il gold standard poiché dà informazioni complete sia sulla pervietà della protesi, che sulla lunghezza e diametri delle zone di sealing, sulla integrità strutturale della protesi, sul rifornimento della sacca aneurismatica, e sul suo volume.

Molti Autori hanno proposto metodiche complementari e/o alternative alla AngioTc: la TC senza contrasto è stata proposta da Bobadilla *et al.* ²⁸¹ come alternativa, riservando l'uso di mezzo di contrasto solo nei pazienti che mostrassero accrescimento della sacca.

Oggi molti operatori hanno valorizzato il follow-up ecografico post EVAR come metodica singola (o associata a esame radiologico diretto della protesi per il monitoraggio dell'integrità strutturale dello

scheletro metallico del graft); in effetti l'esame Duplex (DU) ha dimostrato ottima correlazione con la TC nell'evidenziare eventuali variazioni del diametro aneurismatico, tali da suggerire eventualmente ulteriori approfondimenti diagnostici.

L'uso di mezzo di contrasto ecografico sembra potenziare il potere predittivo dell'esame per quanto riguarda la evidenza di endoleaks: in una recente meta-analisi CEUS (contrast enhanced Ultrasound) ha dimostrato miglior sensibilità per endoleak, con inferiore specificità rispetto al duplex (sensibilità 0.74 per DU e 0.96 per CEUS; specificità 0.94 per DU e 0.85 per CEUS). Comunque per gli endoleaks di tipo I e III, le sensibilità e specificità erano simili, suggerendo che il CEUS aggiunge informazioni soprattutto nella diagnosi di quelli di tipo II²⁸². Sebbene i leaks di tipo II senza crescita aneurismatica potrebbero essere non diagnosticati da DU, questi di norma non necessitano di trattamento, quindi il beneficio del CEUS eseguito di routine potrebbe essere limitato.

Le metodiche di Risonanza Magnetica sono a oggi usate con minor frequenza rispetto alla TC nel follow-up delle endoprotesi, sia per gli artefatti che materiali ferro-magnetici eventualmente usati possono produrre, sia per la minor distribuzione sul territorio di macchine con software dedicati.

Oggi i programmi di follow-up tendono a essere personalizzati e sempre con maggior attenzione si cerca di individuare i sottogruppi di pazienti a più alto rischio di complicanze dopo EVAR che debbano necessitare di più accurato controllo: in letteratura si evidenzia come pazienti con un primo esame di imaging negativo, o che dimostrino rapido decremento del diametro aneurismatico nel primo anno post operatorio, sono a basso rischio di complicanze negli anni a seguire^{283, 284}.

Viceversa, pazienti ad alto rischio di complicanze, come quelli che Tse²⁸⁰ identifica con: lunghezza del colletto coperto prossimale <10mm, angolazione del colletto >60°, diametro aneurismatico >65mm, o coloro che avevano avuto una procedura complicata (ad esempio: necessità di segmenti aggiuntivi, stent di supporto), necessiterebbero di più frequenti controlli mediante DU e/o TC²⁸⁰.

Raccomandazione 5.43

Dopo EVAR per AAA è indicato un controllo mediante imaging entro un mese dalla procedura e poi nel tempo in base alle caratteristiche del sin-

golo paziente, seguendo protocolli individualizzati allo scopo di ridurre al necessario gli esami radiologici e l'uso di contrasto.

Classe IIb Livello C

5.8.2 Controlli post chirurgia aperta

Le complicanze tardive più frequenti dopo chirurgia aperta sono: le ernie nelle sedi delle incisioni chirurgiche, le occlusioni di branca protesica, la formazione di pseudoaneurismi, le infezioni protesiche, le fistole aorto-enteriche, la evoluzione aneurismatica di segmenti aorto-iliaci adiacenti.

Il follow-up dei pazienti operati deve evidenziare le condizioni patologiche in stadio precoce, o i fattori predisponenti alla evoluzione delle complicanze. Risulta quindi necessario seguire i pazienti operati per AAA ad intervalli regolari, specialmente nel lungo periodo, quando la incidenza di complicanze risulta maggiore.

In uno studio longitudinale di pazienti seguiti con DU dopo chirurgia aperta, infatti, l'incidenza di pseudoaneurismi aortici è risultata del 10% a 10 anni²⁸⁵. L'incidenza di occlusione di branca è invece evento più raro, con un tasso del 2,7% a 7 anni¹⁹⁸. La evoluzione aneurismatica delle arterie iliache, specialmente se ectasiche, è evento piuttosto raro se il diametro iniziale è inferiore a 25 mm, come dimostrato in serie di pazienti con sostituzione aorto-aortica ed ectasia iliaca⁹⁶.

Il follow-up dei pazienti operati è quindi consigliabile con tecniche di imaging che possano evidenziare aneurismi ricorrenti e pseudoaneurismi: il DU si è dimostrato mezzo sufficientemente sensibile e specifico in questo ambito, mentre la TC ha il vantaggio di poter indagare anche la aorta toracica ed è consigliata specialmente in pazienti fumatori in cui si può indagare contemporaneamente anche il parenchima polmonare.

I comuni protocolli di follow-up dopo chirurgia aperta consigliano di eseguire DU o TC a intervalli almeno quinquennali dopo la sostituzione aortica, riservando indagini ulteriori a pazienti a rischio per la presenza di dilatazioni aorto-iliache.

Raccomandazione 5.44

Dopo chirurgia open per AAA è indicato un follow-up con esame ecografico o TC con cadenza almeno quinquennale.

Classe IIa Livello C

5.9 Aneurismi delle arterie viscerali e renali

Gli aneurismi delle arterie viscerali rappresentano una patologia relativamente poco comune per il chirurgo vascolare, anche se bisogna tener conto che essi possono presentarsi come una vera e propria emergenza clinica e chirurgica.

Nel considerare gli aneurismi delle arterie viscerali bisogna distinguere quelli che colpiscono le arterie renali da quelli localizzati a livello delle arterie splancniche.

Gli aneurismi delle arterie renali rappresentano un gruppo eterogeneo di lesioni poco comune, che ha un'incidenza di circa lo 0,09% nella popolazione generale²⁸⁶.

Gli aneurismi delle arterie splancniche hanno un'incidenza che varia nella popolazione generale dallo 0,1% al 2% a seconda delle casistiche; l'interessamento tra le varie arterie splancniche è, in ordine decrescente, il seguente: arteria splenica (60%); arteria epatica (20%); arteria mesenterica superiore (5,5%); tripode celiaco (4%); arterie gastriche e gastroepiploiche (4%); arterie intestinali, come la digiunale, l'ileale e le coliche (3%); arterie pancreaticoduodenali (2%); arteria gastroduodenale (1,5%); arteria mesenterica inferiore (<1%)²⁸⁷⁻²⁸⁹.

Diversi sono i fattori di rischio riconosciuti per lo sviluppo di un aneurisma viscerale, quali l'aterosclerosi, la fibrodisplasia, le patologie diffuse del connettivo su base autoimmunitaria, i processi infettivi, i traumi addominali, le pancreatiti acute o croniche, una storia di pregressi interventi di chirurgia addominale, soprattutto laparoscopica o endoscopica, la pluriparità, l'ipertensione portale. Ogni distretto coinvolto comunque presenta delle proprie peculiarità eziopatogenetiche e anatomopatologiche.

Gli aneurismi dell'arteria renale riconoscono solitamente un'eziopatogenesi fibrodisplastica²⁹⁰ e possono localizzarsi nel tratto prossimale e medio dell'arteria, all'ilo o essere intraparenchimali. Possono presentarsi in forma multipla, alternandosi ad aree di stenosi, determinando il quadro lesionale che prende il nome di "corona di rosario". Altre possibili cause possono essere quella postdissecativa, quella traumatica o iatrogena. Infine, gli aneurismi intraparenchimali sono l'espressione di una anomalia congenita, come una fistola arterovenosa, o di una connettivopatia su base autoimmunitaria, come la panarterite nodosa, che sembra associarsi in maniera piuttosto significativa con questa tipologia di aneurisma renale.

La tendenza dell'arteria splenica ad andare incontro a degenerazione aneurismatica è stata attribuita ad una progressiva disorganizzazione della parete arteriosa, con rottura della fibre elastiche, perdita di cellule muscolari lisce e distruzione della lamina elastica interna²⁹¹. Si suppone che tre distinti fenomeni possano contribuire a queste modificazioni anatomicopatologiche.

Il primo è rappresentato dalla presenza di patologia fibrodisplastica; il secondo dalle conseguenze vascolari della pluriparità, legate verosimilmente sia a fattori ormonali che a fenomeni di redistribuzione del flusso ematico portale e di neoformazione di shunt arterovenosi a livello splenico che si verificano nel corso della gravidanza. Un simile meccanismo di redistribuzione ematica sembrerebbe essere alla base anche della terza modalità alla base della formazione di aneurismi dell'arteria splenica in pazienti con ipertensione portale, nei quali è stata osservata una prevalenza che può raggiungere il 10% e superare addirittura il 20% in soggetti sottoposti a trapianto epatico.

Altre possibili condizioni associate con la comparsa di tale patologia sono rappresentate da malattie diffuse del connettivo (medionecrosi cistica, deficit di α -1 antitripsina), da pregressi traumi addominali e da processi infettivi.

La causa più frequente alla base dello sviluppo di un aneurisma dell'arteria epatica è rappresentata dalla fibrodisplasia, che colpisce in particolar modo la tonaca media. Anche l'ipertensione arteriosa sembra giocare un ruolo determinante nella genesi di questi aneurismi. Altre cause eziopatogenetiche meno comuni sono rappresentate dalle forme micotiche e da quelle post-traumatiche.

Gli aneurismi dell'arteria mesenterica superiore interessano generalmente i primi 5 cm di questo vaso e, nella maggior parte dei casi, riconoscono un'etiologia infettiva. Altre cause per la formazione di questi aneurismi sono la displasia cistica della media, i disordini del connettivo, fenomeni infiammatori, traumi e dissecazioni²⁹².

I principali meccanismi patogenetici determinanti una dilatazione aneurismatica del tripode celiaco sono la fibrodisplasia e l'aterosclerosi; a esse si aggiungono l'etiologia micotica e quella post-traumatica. Cenno a parte merita la dilatazione post-stenotica, che si osserva spesso in presenza di una stenosi del tripode celiaco all'origine, che può essere determinata dalla presenza di un processo aterosclerotico.

co generalmente a partenza dall'aorta o dalla compressione ab estrinseco determinata dalla presenza del legamento arcuato del diaframma (sindrome di Dunbar).

Non sempre è possibile definire con chiarezza l'eziopatogenesi degli aneurismi che colpiscono le arterie che contribuiscono all'irrorazione dello stomaco e dell'intestino. È probabile che molti di questi aneurismi abbiano un'origine infiammatoria, susseguente a dei processi flogistici che si sviluppano a livello dello stomaco (fenomeni ulcerativi peptici) o della parete intestinale (coliti).

Numerosi sono i possibili fattori etiopatogenetici tirati in causa per spiegare le ragioni dell'insorgenza degli aneurismi delle arterie peripancreatiche; tra questi, rivestono un ruolo di grande importanza senza dubbio la pancreatite, associata o meno alla presenza di una pseudocisti pancreatica, e la stenosi del tripode celiaco, di natura aterosclerotica o legata alla sindrome di Dunbar.

Gli aneurismi delle arterie viscerali e renali rappresentano un'entità anatomico-clinica rara, alla cui base stanno meccanismi etiopatogenetici diversi. Tratto comune a tutte le lesioni è comunque la relativa rarità della patogenesi degenerativo/aterosclerotica rispetto ad altre localizzazioni di patologia aneurismatica.

Per quanto rara, la presenza di un aneurisma viscerale può comunque determinare complicanze severe, in particolare la rottura, la cui mortalità varia nelle principali casistiche, dal 10 al 70%, con valori medi che si aggirano, comunque, tra il 20 ed il 30%.

Gli aneurismi delle arterie viscerali decorrono generalmente del tutto asintomatici e vengono solitamente scoperti in seguito ad indagini diagnostiche eseguite per altri motivi. Questo spiega il perché, in un'epoca di ampia diffusione delle metodiche diagnostiche non invasive, il numero di lesioni asintomatiche diagnosticate sia in continuo aumento²⁹³.

Se il sospetto diagnostico della presenza di un aneurisma viscerale può essere posto in corso di ecografia dell'addome, tale sospetto deve essere necessariamente confermato con un approfondimento diagnostico mediante angio-TC o angio-RM. Infatti, queste due ultime metodiche sono fondamentali per porre diagnosi differenziale tra un aneurisma viscerale e una formazione cistica localizzata in tutta prossimità di strutture vascolari e risultano importanti per decidere il miglior iter terapeutico da intraprendere.

La storia naturale degli aneurismi viscerali sembra evolvere verso un progressivo accrescimento con un rischio di rottura direttamente proporzionale al diametro della lesione. Essa comunque non è attualmente definita in maniera chiara ed univoca, soprattutto perché la maggior parte dei lavori presenti in Letteratura è rappresentata da studi retrospettivi condotti su pazienti sottoposti ad intervento chirurgico. Il rischio di rottura tende ad aumentare in maniera significativa con l'accrescimento del diametro massimo della lesione al di sopra di 2 cm. Per tale motivo il trattamento in elezione delle lesioni asintomatiche è stato proposto dalla maggior parte degli autori in presenza di aneurisma di diametro superiore a tale valore^{294, 295}.

Stimando il rischio di rottura di una lesione maggiore di 2 cm di diametro in circa il 2% e la mortalità nel paziente con aneurisma in rottura in circa il 25%, è stato suggerito di proporre il trattamento chirurgico a soggetti asintomatici con aneurisma maggiore di 2 cm se il rischio di mortalità dell'intervento in elezione è inferiore a 0.5%. L'ampia diffusione delle tecniche endovascolari potrebbe però permettere di modificare questo concetto, favorendo anche il trattamento di pazienti a rischio chirurgico più elevato.

Senza a parte meritano gli aneurismi delle arterie renali e viscerali in gravidanza; in tale condizione la rottura è un'evenienza non infrequente e può rappresentare il quadro clinico di esordio della patologia nel 3-10% delle pazienti, particolarmente nel corso del terzo trimestre; la rottura nel corso della gravidanza è associata con una mortalità materna del 70% e fetale di oltre il 90%.

Spesso la diagnosi di aneurisma dell'arteria renale viene posta nel corso del work-up diagnostico in pazienti con ipertensione arteriosa non controllabile; non esiste evidenza dell'impatto favorevole del trattamento dell'aneurisma sull'andamento dell'ipertensione, anche se alcuni studi sembrano suggerirlo^{290, 296}.

Raccomandazione 5.45

In caso di aneurisma di arteria viscerale o renale asintomatico con diametro superiore a 2 cm è indicato il trattamento chirurgico. In paziente di sesso femminile in gravidanza o in età da gravidanza, il trattamento può essere indicato anche per diametro inferiore a 2 cm. Il trattamento è

inoltre indicato in paziente sintomatico indipendentemente dal calibro.

Classe IIa Livello C

Non è indicato il trattamento di aneurisma di piccolo calibro dell'arteria renale per migliorare il controllo dei valori pressori in paziente con ipertensione arteriosa.

Classe III Livello C

I possibili approcci chirurgici agli aneurismi viscerali sono numerosi e strettamente dipendenti dalla morfologia, dalla sede della lesione e dal timing dell'intervento (in elezione o in urgenza).

Classicamente per molti anni l'unico intervento proponibile nei pazienti con aneurisma viscerale è stato quello di resezione aneurismatica per via aperta, con innumerevoli possibilità tecniche in base alla morfologia ed alle caratteristiche anatomiche della lesione. Così, in presenza di aneurismi sacciformi è spesso possibile una resezione dell'aneurisma con chiusura dell'arteriotomia mediante sutura diretta o applicazione di un patch in materiale autologo o sintetico, mentre in presenza di aneurismi fusiformi una sostituzione con innesto protesico o in vena autologa può essere inevitabile; tuttavia, in presenza di arterie tortuose e ridondanti, come spesso si verifica a livello splenico, può essere possibile eseguire una resezione capo a capo. In casi selezionati (aneurismi dell'arteria splenica, aneurismi dell'arteria epatica) è possibile eseguire una semplice legatura a monte e a valle dell'aneurisma; solitamente, infatti, i circoli di compenso garantiti dalle collaterali gastriche brevi e dall'arcata pancreatica per quanto riguarda la milza e dall'arteria gastroduodenale, dall'arteria gastrica destra e dall'arteria gastroepiploica destra per quanto riguarda il fegato sono in grado di mantenere la normale perfusione del tessuto, ed una adeguata valutazione intraoperatoria della vitalità dell'organo può permettere di orientare con sicurezza verso questo tipo di opzione. In presenza di aneurismi splenici all'ilo o intraparenchimali la splenectomia può essere inevitabile, mentre lesioni analoghe a livello renale possono essere trattate con microchirurgia da banco.

I risultati della chirurgia tradizionale sono eccellenti, con tassi cumulativi di mortalità e complicanze perioperatorie maggiori largamente inferiori al 5% nelle principali casistiche²⁹⁷⁻³⁰⁰ e sopravvivenza libera da complicanze aneurisma-correlate a lungo termine sovrapponibile a quella della popolazione di riferimento.

Recentemente, la sempre maggiore ricerca della mini-invasività in ambito chirurgico e l'ampia diffusione delle metodiche endovascolari e laparoscopiche hanno fatto in modo che si ampliassero le indicazioni al trattamento degli aneurismi viscerali, anche per pazienti considerati ad alto rischio chirurgico.

La tecnica laparoscopica, riportata in Letteratura solo con casi aneddotici, si avvale soprattutto della legatura a monte e a valle della sacca aneurismatica mediante clips metalliche. Tale metodica necessita di essere avvalorata con casistiche più ampie e con follow-up di più lunga durata.

Le metodiche endovascolari, al contrario, offrono una reale alternativa al trattamento chirurgico tradizionale con ottimi risultati immediati in termini di morbilità e mortalità ma con benefici a lungo termine non ancora completamente chiariti.

In base alla morfologia della lesione aneurismatica ed alle caratteristiche dei vasi di inflow ed outflow possono essere utilizzate diverse strategie endovascolari³⁰¹. In presenza di aneurismi sacciformi o in situazioni in cui il mantenimento del flusso ematico in uscita dall'aneurisma non sia considerato fondamentale può essere eseguita un trattamento endovascolare con spirali, riempiendo con esse la sacca aneurismatica (packing) oppure occludendone i vasi in entrata ed in uscita (embolizzazione). Le spirali vengono rilasciate attraverso un microcatetere portato direttamente all'interno dell'aneurisma previo cateterismo selettivo del vaso interessato attraverso un catetere idrofilico di piccolo calibro. In pazienti con aneurismi fusiformi o quando viene considerato indispensabile il mantenimento della pervietà del vaso per la perfusione d'organo, viene eseguita una esclusione endovascolare con stent coperto, a condizione che siano presenti delle adeguate landing-zone prossimale e distale e che il vaso non sia particolarmente tortuoso.³⁰² In casi selezionati di aneurismi coinvolgenti una biforcazione o in presenza di numerose collaterali che originano dalla sacca aneurismatica la cui pervietà è preferibile preservare, può essere utilizzato uno stent multilayer, la cui particolare struttura sembra in grado di permettere il mantenimento di un flusso laminare attraverso lo stent vero le collaterali, così da garantire una progressiva cronica trombizzazione dell'aneurisma^{303, 304}. I risultati immediati della procedura in termini di mortalità e complicanze maggiori sono eccellenti, soprattutto in elezione²⁹³, mentre in urgenza l'opzione chirurgica tradizionale sembra ancora preferibile³⁰¹. D'altra

parte, la possibilità non rara di comparsa di complicanze aneurisma-correlate a distanza dall'intervento (trombosi dello stent, migrazione delle spirali, endoleak con accrescimento della sacca, incompleta trombosi della sacca in pazienti trattati con stent multilayer) fa sì che le evidenze rispetto all'efficacia dell'intervento nel medio-lungo periodo siano ancora non soddisfacenti. In effetti, esistono pochi studi di confronto tra chirurgia open ed endovascolare, tutti però retrospettivi e non randomizzati.

Piffaretti *et al.*³⁰⁰ riportano risultati immediati in termini di mortalità simili tra i due trattamenti, con un maggior tasso di complicanze maggiori nei pazienti sottoposti a chirurgia open; anche i risultati a distanza sono buoni in entrambi i sottogruppi di pazienti, anche se esiste la possibilità di ripercussione della sacca in pazienti trattati per via endovascolare, soprattutto quando le dimensioni iniziali dell'aneurisma sono cospicue.

Marone *et al.*³⁰⁵ non descrivono differenze tra le due metodiche in termini di mortalità e complicanze immediate né di mortalità a distanza; tuttavia riportano 4 casi (su 20 complessivi) di conversione chirurgica a medio-lungo termine nel gruppo dei pazienti trattati per via endovascolare, sollevando interrogativi sull'efficacia a distanza della procedura. Analogamente, in uno studio multicentrico anglo-francese³⁰⁶ non sono evidenziate differenze tra le due metodiche negli outcomes immediati ed anche tardivi, ma ancora il trattamento endovascolare si presenta gravato da rischi non indifferenti di ripercussione della sacca aneurismatica tale da richiedere potenzialmente un futuro reintervento. Molto recentemente, Shukla *et al.*³⁰⁷ ha riportato risultati simili, sottolineando comunque il beneficio della chirurgia endovascolare rispetto a quella tradizionale nel paziente sintomatico.

Nuove prospettive potrebbero aprirsi nell'immediato futuro con l'utilizzo della chirurgia robotica nel trattamento anche degli aneurismi viscerali; i primi report su casi isolati sono in questo senso promettenti^{308, 309}.

Raccomandazione 5.46

In caso di aneurisma di arteria viscerale o renale in paziente in buone condizioni generali, a basso rischio chirurgico e con aspettativa di vita superiore a 5 anni è indicato il trattamento chirurgico open tradizionale. Tuttavia, nel paziente con

lesione anatomicamente complessa e localizzata in tutta prossimità o all'interno di un parenchima o difficilmente aggredibile senza aumentare il rischio di lesioni iatrogene, può essere indicato un trattamento endovascolare, se fattibile in base alle caratteristiche anatomiche all'angio TC o angio RM. Nel paziente ad alto rischio chirurgico il trattamento endovascolare, se fattibile, rappresenta l'opzione di scelta. Se l'opzione endovascolare non è praticabile, deve essere preso in considerazione anche l'atteggiamento non interventista.

Classe IIa Livello C

Raccomandazione 5.47

Nel paziente sottoposto a intervento per aneurisma di arteria viscerale o renale è indicato sulla base del tipo di intervento un follow-up personalizzato mediante angio TC o angio RM allo scopo di valutare l'efficacia del trattamento e monitorare lo stato degli altri vasi viscerali.

Classe IIb Livello C

5.10 Aneurismi periferici

Gli aneurismi periferici sono collocabili statisticamente al quarto posto tra le affezioni che, per la loro stessa natura o per le loro caratteristiche evolutive, sono in grado di realizzare una ischemia acuta di un arto. Meno studiati e certamente meno conosciuti degli aneurismi aortici, sotto il profilo pratico della terapia presentano due aspetti ben distinti³¹⁰. Uno riguarda le forme non complicate, il trattamento razionale delle quali si identifica nel progresso della chirurgia arteriosa ricostruttiva degli ultimi anni. L'altro aspetto si riallaccia al trattamento delle complicanze che fatalmente si inseriscono nella storia naturale degli aneurismi.

La frequenza degli aneurismi periferici rimane circoscritta al 1-2% di tutte le arteriopatie periferiche; tale cifra sarà destinata a salire sia per l'adozione su scala sempre più larga delle metodiche di diagnostica vascolare non invasiva, sia per lo spostamento della vita media, con conseguente aumento della patologia aterosclerotica, che attualmente rappresenta nel 85% dei casi la causa della degenerazione aneurismatica.

Oltre il 95% degli aneurismi periferici degli arti inferiori si localizzano a livello femorale e popliteo³¹¹, mentre estremamente raro è il coinvolgimento

dei vasi tibiali; le complicanze dell'aneurisma non trattato (rottura, trombosi, embolizzazione distale, compressione sulle strutture adiacenti), pur risultando qualitativamente simili per ciascuna delle localizzazioni sopra citate, presentano invece incidenze estremamente diverse a seconda della sede interessata.

5.10.1 Aneurismi femorali

Gli aneurismi femorali rappresentano la seconda più comune espressione della patologia aneurismatica periferica degli arti inferiori dopo gli aneurismi poplitei, con un'incidenza stimata, negli Stati Uniti, di 8 casi su 100.000 ricoverati di sesso maschile ed 1 caso su 100.000 ricoverati di sesso femminile³¹². La localizzazione preferenziale risulta a carico della femorale comune, mentre la localizzazione isolata a livello della femorale superficiale è estremamente rara, tanto che in Letteratura ne sono descritti soltanto pochi casi³¹³; analogamente, gli aneurismi isolati dell'arteria femorale profonda rappresentano un'entità anatomo-clinica rara e costituiscono l'1-2.5% degli aneurismi femorali³¹⁴.

Il quadro clinico risulta variabile; in oltre il 35-40% dei casi la lesione aneurismatica decorre asintomatica e viene scoperta occasionalmente in presenza di una tumefazione inguinale pulsante con carattere di espansività; i sintomi compaiono invece in corrispondenza del verificarsi di una complicanza dell'aneurisma. Infatti, nel 30% dei casi è presente dolore da rottura imminente³¹⁵ o si registra come primo segno la rottura, mentre nel 20% dei casi è presente una trombosi occludente, la quale può insorgere acutamente, determinando un quadro di ischemia acuta dell'arto inferiore, o cronicamente, causando un quadro di claudicatio intermittens o di ischemia critica cronica. Meno frequente e limitata al 5-10% dei casi³¹⁶ è l'embolizzazione periferica, la quale può determinare uno spettro molto ampio di disturbi, variabili da episodi transitori di livido reticularis cutanea distale a quadri di sindrome del dito blu fino alla vera e propria ischemia acuta o critica.

Gli aneurismi dell'arteria femorale profonda sembrano essere gravati da un rischio significativamente più elevato di rottura; tuttavia non è chiaro se tale dato sia dipendente da un'effettiva maggiore evolutività della lesione o dal fatto che molti degli aneurismi dell'arteria femorale profonda rimangono

misconosciuti e vengono solo diagnosticati tardivamente³¹⁷.

5.10.1.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

In merito alle indicazioni, va premesso che non esistono, al momento, trial internazionali randomizzati controllati sull'argomento e pertanto la scelta del tipo di trattamento appare ancora legata all'esperienza del singolo chirurgo ed alla propria interpretazione dei dati riportati in letteratura.

In ogni caso, esistono pochi dubbi sul fatto che il paziente con aneurisma femorale sintomatico debba essere trattato chirurgicamente. L'opzione chirurgica è indicata di fronte ad un quadro di claudicatio intermittens da embolizzazioni distali ripetute, in assenza di patologia oblitterante associata, per prevenire il rischio di recidiva embolica e di progressione dell'ischemia. Infine, in presenza di dolore e segni locali di rapida espansione aneurismatica, il trattamento in urgenza risulta indifferibile.

Come già accennato, il trattamento chirurgico in urgenza di un'aneurisma femorale sintomatico o complicato risulta gravato da tassi di fallimento della rivascolarizzazione sensibilmente maggiori rispetto al trattamento della lesione asintomatica e non complicata. La maggior parte dei gruppi concordano sulla necessità di trattare gli aneurismi femorali asintomatici con diametro $\pm 2,5$ cm, ai fini di evitare la comparsa di complicanze, particolarmente di natura ischemica^{318, 319} anche se, nei pochi studi presenti in Letteratura, non esiste correlazione dimostrata tra comparsa di complicanze e diametro della lesione aneurismatica. Altri gruppi³²⁰ preferiscono intervenire quando l'aneurisma supera i 3 cm, riservando gli aneurismi più piccoli ad un serrato controllo ultrasonografico.

Raccomandazione 5.48

In caso di aneurisma di arteria femorale di calibro superiore a 2.5 cm è indicato il trattamento chirurgico; può esistere inoltre indicazione al trattamento anche in caso di calibro inferiore a 2.5 cm se l'aneurisma è sintomatico o in corso di trattamento per patologia aneurismatica dell'arteria poplitea o oblitterante aorto-iliaco-femorale o femoro-poplitea. L'aneurisma femorale asintomatico di calibro inferiore a 2.5 cm dovrebbe essere controllato nel tempo mediante ecocolordoppler.

Classe IIa Livello C.

5.10.1.2 TRATTAMENTO CHIRURGICO TRADIZIONALE

Il più comune intervento chirurgico dell'aneurisma femorale è rappresentato dall'endoaneurismectomia e innesto protesico.

La via d'accesso è quella classica del carrefour femorale, di preferenza inguinale esterna, leggermente arciforme. Eccetto che in alcune rare situazioni in cui è indicata l'aneurismectomia, ovvero la completa resezione dell'aneurisma (ad esempio in presenza di aneurisma micotico), la sacca aneurismatica viene solitamente aperta, messa a piatto, lasciata *in situ* e richiusa al di sopra dell'innesto protesico, secondo la tecnica dell'endoaneurismectomia.

Il materiale di scelta per il confezionamento dell'innesto è rappresentato dal politetrafluoretilene (PTFE); in presenza di aneurisma micotico o in corso di reintervento, quando più alto sia il rischio infettivo, è indicato l'utilizzo della safena autologa, se disponibile.

L'estensione dell'aneurisma alla femorale profonda e superficiale determina la necessità di reimpiantare il tratto distale, non aneurismatico, della femorale profonda sull'innesto femorale comune-superficiale o di confezionare un innesto biforcuto sulla femorale superficiale e profonda. In alternativa, l'anastomosi distale dell'innesto può essere confezionata direttamente sugli osti della femorale superficiale e profonda suturati a "canna di fucile".

Anche in presenza di aneurisma isolato della femorale profonda, l'intervento di scelta è rappresentato dall'endoaneurismectomia ed innesto protesico; tuttavia, in presenza di aneurisma voluminoso, in cui è più difficoltoso isolare una porzione distale sana di arteria, e coesistente pervietà dell'arteria femorale superficiale³²¹, può essere eseguita la semplice resezione dell'aneurisma con legatura prossimale e distale dell'arteria. Se invece l'arteria femorale superficiale risulta cronicamente occlusa, è indicato il confezionamento di un innesto tra femorale comune e profonda in termino-terminale³²².

Per quanto riguarda i risultati della terapia chirurgica tradizionale, bisogna premettere che gli studi presenti in Letteratura sono pochi, abbastanza datati e incentrati prevalentemente sugli aneurismi della femorale comune, mentre i lavori concernenti le lesioni della femorale superficiale e profonda sono per la maggior parte dei casi aneddotici.

I risultati a distanza sono stati significativamente peggiori nei pazienti con sintomatologia ischemica,

in cui il salvataggio d'arto è stato pari soltanto al 70% a due anni dall'intervento.

5.10.1.3 TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE

Il trattamento endovascolare degli aneurismi periferici sta progressivamente divenendo più frequente, soprattutto nel distretto popliteo. A livello femorale, viceversa, l'utilizzo della tecnica endovascolare nel trattamento della patologia aneurismatica è stato raramente impiegato ed è descritto solo aneddoticamente in letteratura³²³. Le ragioni di tale atteggiamento sono da ricercarsi nella particolare situazione anatomica presente a livello del tripode femorale; infatti, prossimalmente l'arteria femorale è situata in tutta prossimità del legamento inguinale, ed a tale livello il posizionamento di un'endoprotesi risulta poco efficace in termini di pervietà proprio per il rischio di occlusione della protesi su base meccanica compressiva; inoltre, in presenza di aneurismi estesi alla femorale superficiale, il posizionamento dell'endoprotesi comporterebbe necessariamente la copertura dell'ostio dell'arteria femorale profonda, con le conseguenti immaginabili ripercussioni emodinamiche. Per questo motivo, l'utilizzo della metodica endovascolare a livello femorale sembra essere limitato esclusivamente a lesioni aneurismatiche della femorale superficiale estese dal tratto prossimale fino alla zona soprainguinale. Nonostante incoraggianti risultati presenti in piccole serie, l'esiguità degli studi presenti in Letteratura e la relativamente breve durata del follow-up non permettono ancora di raccomandare l'utilizzo routinario della terapia endovascolare nel trattamento della patologia aneurismatica femorale.

Raccomandazione 5.49

Il trattamento di scelta dell'aneurisma di arteria femorale è l'intervento chirurgico open. La scelta tra trattamento open e trattamento endovascolare dovrebbe essere riservata all'aneurisma della femorale superficiale sulla base delle caratteristiche anatomiche della lesione e del rischio chirurgico del paziente.

Classe IIa Livello B

5.10.1.4 CONTROLLO INTRA E POSTOPERATORIO

Nel caso di rivascularizzazioni complesse per patologia aneurismatica della femorale superficiale in toto, la metodica di scelta per il controllo intraope-

ratorio è rappresentato dall'esame angiografico, che permette, oltre alla valutazione della funzionalità del tratto protesico, il riconoscimento di errori tecnici ed imperfezioni che possono comportare con notevole frequenza la trombosi dell'impianto protesico e/o l'embolizzazione distale³²⁴.

Per quanto riguarda il controllo a distanza, l'esame doppler CW con misurazione dell'indice di Winsor rimane la metodica più semplice e immediata per valutare la pervietà della rivascolarizzazione. La diagnostica ultrasonografica avanzata con ecocolordoppler dovrebbe essere riservata al controllo di ricostruzioni lunghe, coinvolgenti l'intero asse femorale, in cui risulta fondamentale la valutazione delle anastomosi, del flusso in entrata e dello stato dei vasi di run-off. Tuttavia, data la frequente associazione con altre localizzazioni aneurismatiche, tutti i pazienti operati per aneurisma femorale dovrebbero eseguire almeno un controllo ecocolordoppler di altri distretti (aortico, arti inferiori completo) per escluderne la presenza.

Raccomandazione 5.50

In caso di trattamento della femorale comune e/o femorale superficiale è indicato un controllo morfodinamico intraoperatorio. È indicato inoltre un protocollo post operatorio di sorveglianza con metodiche ultrasonografiche per l'individuazione di possibili complicanze a distanza e per l'eventuale associazione di altre lesioni aneurismatiche in altri distretti.

Classe IIa Livello C

5.10.2 Aneurismi poplitei

Gli aneurismi poplitei rappresentano il 70% di tutti gli aneurismi degli arti inferiori e hanno un'incidenza stimata che va dallo 0.1% al 2.8%.

Esiste un'associazione evidente con gli aneurismi dell'aorta addominale: un aneurisma addominale si evidenzia nel 62% dei soggetti portatori di aneurisma popliteo e un aneurisma popliteo nel 7% di coloro che sono affetti da aneurisma dell'aorta addominale. Approssimativamente il 5% dei piccoli aneurismi dell'aorta addominale viene diagnosticato a seguito di eventi ischemici dovuti a embolizzazione distale conseguente alla trombosi di parete di aneurismi poplitei.

Non è ancora noto se esistano degli specifici fattori genetici o ambientali che favoriscono lo sviluppo di aneurismi in determinate arterie.

La possibilità che la malattia aneurismatica sia un processo generale del sistema arterioso è supportata da studi che mostrano nella popolazione generale un deficit nelle proprietà meccaniche di tutte le arterie anche in quelle che di solito non subiscono dilatazione.

La tunica media delle arterie femorali e poplitee è formata in gran parte da cellule muscolari lisce. Le proprietà meccaniche e l'integrità delle pareti arteriose si basano sulla matrice formata da collagene ed elastina assieme alla capacità delle cellule muscolari lisce di modificare la meccanica di parete. La parete aortica invece ha una quota inferiore di cellule muscolari lisce ed una maggior componente di matrice in elastina

In uno studio storico di Sandgren *et al.* è stato messo in evidenza come il 49% degli aneurismi periferici si associ a PAD occlusiva contro solo il 7% di quelli aortici³²⁵.

Al contrario degli AAA, la complicità più frequente degli aneurismi poplitei non è la rottura, l'evoluzione è in genere verso la trombosi con eventuale tromboembolia.

Prima dell'introduzione della chirurgia di bypass arterioso moderna, Gifford *et al.* riportarono una serie di 69 pazienti con 100 aneurismi poplitei, dei quali il 45% era bilaterale e il 65% era sintomatico. Solo il 21% di questi aneurismi era stato trattato chirurgicamente. Il 7% erano rotti, mentre il 21% erano associati a complicanze ischemiche. Il 23% dei 69 pazienti necessitarono di una amputazione³²⁶. Nonostante la rottura continui ad essere sempre descritta come estremamente rara il resto dei risultati riportati da Gifford *et al.*, è stato largamente confermato dalle serie successive. In primo luogo la maggioranza degli aneurismi poplitei si verifica negli uomini, e circa la metà è bilaterale. Approssimativamente la metà è inoltre associato con altri aneurismi, principalmente dell'aorta. Almeno il 40% è sintomatico alla scoperta, a causa di trombosi *in situ* o embolia distale. Secondo una review pubblicata da Dawson *et al.*³¹¹ queste complicanze si verificano nel 36% dei pazienti che sono sotto follow-up per diagnosi accertata di aneurisma popliteo. Inoltre, Dawson *et al.* scoprirono che l'incidenza cumulativa delle complicanze ischemiche arrivava al 70% lungo un follow-up da 5 a 10 anni^{327, 328}.

Secondo i dati riportati da Roggo *et al.*³²⁹, il 50% degli aneurismi poplitei in precedenza asintomatici diventerà sintomatico nell'arco di 2 anni dalla

scoperta e il 75% nell'arco di 5 anni. Gli aneurismi poplitei sintomatici solitamente hanno un diametro superiore ai 2 cm, spesso sono sede di importante trombosi murale all'eco B- mode, e frequentemente sono associati ad occlusioni tibio-peroniere distali che suggeriscono precedenti embolie³³⁰⁻³³². Poirier *et al.* hanno riportato che il 56% dei pazienti trattati nonostante la riparazione chirurgica continua a soffrire di ischemia distale, e che il 19% alla fine richiede amputazione probabilmente a causa di precedenti embolie distali con trombosi dei vasi di outflow³³³.

Sulla base di questa storia naturale alcuni Autori suggeriscono, anche in assenza di studi prospettici che supportino tale indicazione, che sia preferibile trattare in elezione anche gli aneurismi asintomatici con diametro inferiore ai 2 cm^{329, 332, 334}.

Tuttavia, i piccoli aneurismi poplitei divengono raramente sintomatici e dunque esiste un generale consenso sul fatto che l'indicazione al trattamento vada posta salvo casi specifici quando il diametro raggiunge i 2 cm. Stiegler *et al.* hanno riportato una serie di 46 pazienti che avevano 65 aneurismi poplitei con un diametro medio di 1.9 cm (0.8-4.0); gli aneurismi erano totalmente trombizzati al momento della loro scoperta solo in 8 pazienti (diametro medio 2.4 cm, range 1.4-4.0 cm). Di questo gruppo 36 pazienti in particolare, con un totale di 46 aneurismi sono stati osservati lungo un periodo medio 2.5 anni. L'incidenza totale di complicanze era 6.5%, con un'incidenza maggiore in quei pazienti i cui gli aneurismi erano più grandi di 2 cm (14% vs. 3.1%). Le complicanze inoltre sembravano essere presenti più frequentemente nei 19 pazienti in terapia antiaggregante rispetto ai 16 in terapia anticoagulante. L'aumento medio di diametro durante il follow-up era 1.5 mm l'anno per aneurismi più grandi di 2 cm, e di 0.7 mm l'anno per quelli più piccoli³³⁵. In un questionario regionale che raccoglieva dati da 19 chirurghi vascolari, su 200 aneurismi poplitei per 137 pazienti in 4 anni di studio, Varga *et al.* hanno determinato che il 31% dei piccoli aneurismi non trattati, alla fine richiede un intervento chirurgico, a causa di nuovi sintomi o di espansione di diametro al di sopra dei 2 cm³³⁶.

La trombosi degli aneurismi poplitei è responsabile di circa il 10% delle occlusioni arteriose acute, negli uomini anziani. Spesso scambiata per un'embolia distale, la diagnosi è posta intra operativamente. Di solito la presentazione è quella di una ischemia

severa perché la trombosi si verifica all'improvviso nell'assenza di una collateralità sviluppata e perché l'arteria poplitea è l'unica arteria assiale che attraversa il ginocchio^{337, 338}. Dato che la metà di tutti gli aneurismi poplitei sono bilaterali, la presenza di una massa pulsante nell'altro cavo popliteo può essere un valido indizio riguardo l'eziologia dell'ischemia acuta. Una volta posto il sospetto diagnostico l'ecodoppler è la metodica più rapida per confermare la diagnosi. In una serie di 33 pazienti con 54 aneurismi poplitei che erano stati seguiti per 62 mesi, la trombosi è occorsa nel 39% dei pazienti e più spesso in grandi aneurismi³³⁹.

Raccomandazione 5.51

In presenza di massa poplitea palpabile è indicato un ecocolor Doppler per la diagnosi di aneurisma popliteo. Nel paziente con aneurisma popliteo diagnosticato è indicato un esame ecocolor Doppler completo degli arti inferiori e ecografico (o TAC) dell'addome per escludere la presenza di aneurismi in altre sedi.

Classe I Livello B

Raccomandazione 5.52

In caso di aneurisma di arteria poplitea di calibro superiore a 2 cm asintomatico, oppure di calibro inferiore se sintomatico (fissurazione, rottura, trombo-embolia e ischemia distale) o se giudicato a rischio di complicanze sulla base del quadro morfologico, è indicato il trattamento chirurgico.

Classe IIa Livello B

5.10.2.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

La definizione di criteri morfologici che permettano di identificare la lesione asintomatica a maggior rischio di sviluppare complicanze, nel distretto popliteo, è molto importante in quanto, a differenza di quello che si verifica in corso di intervento per aneurisma femorale, i risultati della terapia, chirurgica o endovascolare, sono influenzati in maniera drammatica dal quadro clinico di presentazione. Il rischio di amputazione primaria per aneurisma trombato con ischemia d'arto varia in Letteratura dal 10 al 40%³⁴⁰⁻³⁴².

In tutte le serie la pervietà primaria ed il salvataggio d'arto risultano dipendenti in maniera statisticamente significativa dalla modalità di presentazione clinica e dallo stato dei vasi di run-off³⁴³⁻³⁴⁵.

Conseguentemente, un approccio chirurgico anche nei pazienti con aneurisma popliteo asintomatico risulta senza dubbio giustificato sia dalle complicanze che caratterizzano sfavorevolmente la storia naturale di tale patologia, sia dall'elevato rischio di fallimento dell'intervento eseguito sui pazienti cronicamente o acutamente sintomatici.

In assenza di studi prospettici randomizzati di confronto tra sorveglianza clinico-strumentale e trattamento chirurgico nelle lesioni asintomatiche, la maggior parte degli autori concordano nel porre indicazione all'intervento in presenza di aneurisma di diametro superiore a 2 cm, soprattutto in presenza di trombo parietale parzialmente occludente il lume del vaso o di concomitanti lesioni dei vasi sottogenicolari suggestivi di pregressi episodi di embolizzazione periferica. Tuttavia, se tale limite è sicuramente adeguato nell'individuare gli aneurismi ad elevato rischio di rottura, in realtà, per quanto riguarda le complicanze tromboemboliche, altri studi³³⁰ indicano che anche lesioni di diametro inferiore possono non avere una storia naturale così benigna come supposto in precedenza, e che pertanto, oltre al diametro, esistano anche altri fattori in grado di favorire lo sviluppo di apposizione parietale trombotica, *primum movens* verso la trombosi aneurismatica totale o l'embolizzazione distale. Tra questi, oltre al diametro e alla presenza di trombosi parietale occupante più del 50% del lume del vaso, sono stati chiamati in causa la velocità di accrescimento dell'aneurisma, l'irregolarità del suo calibro, la qualità del run-off e la presenza di stati, anche transitori, di ipercoagulabilità.

È proprio in queste ultime circostanze che trova il suo razionale l'utilizzo della trombosi loco-regionale preoperatoria. Il razionale è quello di ritornare allo *status quo ante* l'evento trombotico acuto attraverso il ripristino della pervietà dell'arteria poplitea e, soprattutto, attraverso il recupero del maggior numero possibile di vasi di gamba, fattore quest'ultimo fondamentale per poter disporre di una sede adeguata dove portare l'anastomosi distale del bypass e quindi, in ultima analisi, ai fini della buona riuscita della rivascolarizzazione chirurgica³⁴⁶.

Secondo alcuni autori³⁴⁷ il principale limite nell'impiego della trombosi preoperatoria è rappresentato dall'ischemia di grado avanzato (cianosi e marezzeria cutanea, paralisi motoria): in queste circostanze l'arto interessato non sarebbe in grado di sopportare l'ulteriore periodo di ischemia necessario

al ripristino del circolo distale attraverso la terapia trombolitica.

L'embolizzazione distale secondaria in corso di trombosi rappresenta senza dubbio la complicanza più frequente del trattamento trombolitico loco-regionale dell'ischemia acuta da trombosi di aneurisma popliteo, che si verifica approssimativamente nel 10-12% dei casi³⁴⁸.

È necessario distinguere tra emboli costituiti di materiale trombotico non recente a partenza dalla lesione aneurismatica ed emboli recenti, formati a livello del catetere intra-arterioso.

Nella maggior parte dei casi tale fenomeno può essere risolto attraverso la continuazione e l'incremento della velocità di infusione del trombolitico³⁴⁹.

In presenza invece di aggravamento acuto del quadro ischemico durante trombosi, gli autori suggeriscono dunque di interrompere la somministrazione del farmaco e di procedere ad immediato intervento chirurgico di rivascolarizzazione.

Raccomandazione 5.53

In caso di aneurisma di arteria poplitea con ischemia acuta di grado lieve/moderato in seguito a trombosi o trombo-embolia distale, può essere indicata la trombosi loco-regionale come terapia d'attacco, seguita poi da intervento chirurgico di riparazione in regime d'elezione. In presenza di ischemia grave o avanzata l'intervento chirurgico deve essere eseguito prima possibile in urgenza, così come in presenza di complicanze dell'aneurisma quali rottura o fissurazione.

Classe IIa Livello B

5.10.2.2 CHIRURGIA TRADIZIONALE

Lo scopo del trattamento chirurgico dell'aneurisma popliteo è quello di escludere la lesione dalla circolazione ematica, eliminando il rischio di rottura e ischemia da trombosi od embolia, e di garantire un adeguato apporto ematico al di sotto del ginocchio. La scelta della strategia chirurgica (via di accesso, tipo di ricostruzione arteriosa, materiale protesico da impiegare) appare condizionata da diversi fattori: la sede e la morfologia della lesione aneurismatica, lo stato dei vasi di inflow ed outflow, la necessità di eliminare l'aneurisma come fonte embolica e di prevenire un ulteriore incremento delle dimensioni dell'aneurisma quando questo venga lasciato *in situ*³¹¹.

Considerando la via di accesso, l'aggressione chirurgica all'arteria poplitea può essere eseguita per via mediale o posteriore.

L'approccio mediale con paziente in posizione supina è preferito dalla maggior parte degli Autori di fronte ad aneurismi estesi, con eventuale coinvolgimento degli assi arteriosi prossimali e distali³⁵⁰.

L'accesso mediale richiede la resezione delle strutture muscolari e tendinee del ginocchio, soprattutto in presenza di aneurismi di notevoli dimensioni.

L'accesso posteriore all'arteria poplitea con il paziente in posizione prona, praticato in caso di aneurismi che non si estendono oltre il cavo popliteo, presenta alcuni limiti: l'esposizione dell'arteria femorale superficiale e dei vasi tibiali è limitata, e pertanto tale approccio risulta indicato per lesioni aneurismatiche di piccole dimensioni, che non si estendono prossimalmente o distalmente³⁵¹. Il prelievo della safena interna è inoltre difficoltoso e spesso è necessaria un'incisione aggiuntiva, che può essere tuttavia evitata utilizzando la safena esterna, la cui preparazione risulta estremamente semplificata. I vantaggi di tale approccio sono rappresentati dal facile accesso alla lesione aneurismatica.

In presenza di aneurismi in rottura in pazienti emodinamicamente instabili, tuttavia, l'approccio mediale con rapido clampaggio dell'arteria poplitea prossimalmente e distalmente alla lesione rappresenta la terapia d'attacco necessaria a stabilizzare il quadro emorragico, cui farà seguito la ricostruzione più adatta ai caratteri anatomico-morfologici della lesione.

Considerando il tipo di ricostruzione arteriosa, le possibili alternative a disposizione sono rappresentate dal confezionamento di un bypass con legatura prossimale e distale dell'arteria poplitea, dall'aneurismectomia con sutura capo a capo dell'arteria o, quando questa è impossibile, con interposizione protesica e l'endoaneurismectomia ed innesto.

Anche in questo caso, la scelta dell'atteggiamento da adottare è legata a considerazioni di natura prettamente anatomica, oltre che alla preferenza ed all'abitudine del singolo chirurgo.

In presenza di aneurismi sacciformi, di notevoli dimensioni, determinanti compressione delle strutture nervose o venose, appare invece consigliabile l'apertura franca della sacca aneurismatica ed il confezionamento di un innesto o, in presenza di un aneurisma coinvolgente un breve tratto di arteria, di una sutura capo a capo, previa mobilizzazione adeguata dell'arteria poplitea sopra e sottoaneurismatica, sia per via

mediale che per via posteriore³⁵². Talora è necessaria anche l'escissione parziale o totale dell'aneurisma per risolvere il quadro clinico di natura compressiva.

La vena safena autologa, utilizzata sia *in situ* che invertita, è un buon materiale protesico consigliato da molte scuole che lo preferiscono soprattutto quando l'anastomosi distale deve essere portata a livello dei vasi infragenicolari più distalmente. Quando possibile, deve essere utilizzata la vena grande safena autologa, sia *in situ* che invertita; buoni risultati sono ottenibili anche con la piccola safena, quando questa sia di diametro adeguato, nel paziente in cui la grande safena non sia disponibile o, in prima battuta, durante l'accesso posteriore³⁵³.

La scelta di impiegare una protesi sintetica appare obbligata in pazienti in cui la safena autologa sia già stata precedentemente impiegata o non sia utilizzabile. Diversi autori³⁵⁴ suggeriscono tuttavia di utilizzare già in prima battuta una protesi sintetica, anche quando la vena safena autologa sia disponibile, confezionando un bypass sopra-sottoarticolare. Questo atteggiamento consentirebbe di risparmiare il patrimonio safenico per eventuali, successive rivascularizzazioni e determinerebbe una riduzione statisticamente significativa dei tempi operatori e di ospedalizzazione, a costo di una percentuale di complicanze immediate e tardive sostanzialmente sovrapponibili a quelle descritte con l'impiego della vena autologa.

All'interno delle protesi sintetiche, i dati presenti in Letteratura indicano una netta superiorità del PTFE armato rispetto agli altri materiali³⁵⁵.

I risultati del trattamento chirurgico, considerati globalmente, appaiono decisamente favorevoli; nelle principali serie presenti in Letteratura, le percentuali di pervietà immediata sono largamente superiori al 90%, ed anche i risultati a distanza in termini di salvataggio d'arto sono più che soddisfacenti.

In particolare, i risultati sono significativamente e nettamente migliori in pazienti con due o tre vasi di gamba pervi rispetto a quelli con uno o nessuno, in pazienti asintomatici rispetto ai sintomatici, in pazienti con aneurisma pervio rispetto a quelli con aneurisma trombosato, e, tra questi ultimi, nei casi in cui è stata eseguita la trombolisi preoperatoria^{342, 345}.

5.10.2.3 TRATTAMENTO ENDOVASCOLARE

Il rationale del trattamento endovascolare dell'aneurisma popliteo è quello di escludere, mediante il

posizionamento di un'endoprotesi, la sacca aneurismatica dalla circolazione ematica, riducendo da un lato l'evoluzione verso le complicanze ischemiche ed emorragiche, dall'altro il rischio di complicanze legate all'intervento chirurgico tradizionale, quali deiscenza o infezione della ferita chirurgica o danni iatrogeni alle adiacenti strutture nervose, vascolari e muscolari, che si possono verificare in un numero non indifferente di casi, con deficit funzionale residuo talora non trascurabile³⁵⁶.

L'analisi delle casistiche dimostra tuttavia come la maggior parte degli insuccessi si verifichi in situazioni anatomiche complesse per dimensioni ed estensione dell'aneurisma, presenza di tortuosità dell'asse popliteo, di calcificazioni e sepimentazioni, ridotto run-off³⁵⁷⁻³⁵⁹. In effetti, la presenza di un aneurisma esteso in senso longitudinale può richiedere l'utilizzo di protesi lunghe o di più stent, con rischio di diastasi e dislocazioni e conseguente fallimento della procedura, mentre le tortuosità e le calcificazioni incidono sulla tenuta del device sui colletti, potendo causare dislocazione, trombotosi o endoleak. Analogamente a quanto si verifica nell'intervento chirurgico tradizionale, la povertà dei vasi di run-off condiziona la pervietà della protesi a medio e lungo termine. Inoltre, la sede dell'aneurisma pare avere rilievo in rapporto al punto di flessione dell'arteria poplitea, che si localizza a monte della rima articolare del ginocchio. L'estremità di appoggio dello stent sul colletto non deve cadere nel punto di massima flessione dell'arteria, in quanto la maggiore rigidità della protesi rispetto alla parete arteriosa può produrre plicature a rischio di occlusione³⁶⁰. Per questo motivo risulta indispensabile, accanto ad un'accurata valutazione anatomo-morfologica preoperatoria, che comprenda uno studio dinamico con arto flessa a 90°, in modo da ottimizzare il posizionamento di endoprotesi, la possibilità di poter disporre di protesi estremamente flessibili e complianti. Tuttavia, il successo della procedura non può prescindere da una selezione estremamente accurata della lesione da trattare; in sostanza, appare evidente come la maggior parte degli insuccessi, immediati o tardivi, si verifichi per inappropriata indicazione al trattamento endovascolare.

Esistono al momento alcuni studi di confronto tra trattamento chirurgico tradizionale ed approccio endovascolare, ma solo pochi sono randomizzati e con numero esiguo di pazienti³⁶¹⁻³⁶⁶. Una recente

revisione della Cochrane Database³⁶⁷ ha concluso che non è ancora possibile verificare l'efficacia del trattamento endovascolare e tale trattamento può essere indicato in pazienti selezionati sulla base delle caratteristiche anatomiche della lesione e dello stato clinico del paziente.

Raccomandazione 5.54

In caso di aneurisma di arteria poplitea l'intervento chirurgico tradizionale open (bypass in safena autologa o in PTFE armato) rappresenta il trattamento di scelta ed offre migliori risultati immediati ed a distanza rispetto al trattamento endovascolare che, se fattibile, è più indicato nel paziente con rischio chirurgico elevato.

Classe IIa Livello C

5.10.2.4 CONTROLLO POSTOPERATORIO

Il rischio di trombotosi immediata o precoce della rivascolarizzazione eseguite per aneurisma dell'arteria poplitea, per quanto più elevato rispetto a quanto riscontrato a livello femorale, rimane comunque basso e raramente supera il 5% nelle principali casistiche chirurgiche.

Nella valutazione intraoperatoria dei risultati, dal momento che frequentemente l'intervento consiste in bypass portati al di sotto del ginocchio, su vasi di gamba spesso di piccolo calibro e di pessima qualità, sono molti i gruppi chirurgici che eseguono routinariamente l'esame angiografico al termine dell'intervento, che risulta soprattutto indicato in corso di rivascolarizzazione per ischemia acuta ed in pazienti in cui è stata eseguita una trombolisi loco-regionale preoperatoria.

Nella valutazione a medio e lungo termine dei risultati, l'ecocolordoppler rappresenta la metodica diagnostica più indicata⁵⁶, anche per i pazienti trattati per via endovascolare, in quanto consente di controllare la pervietà della ricostruzione ed è generalmente sufficiente per evidenziare la presenza di eventuali leak; alcuni autori suggeriscono, nei pazienti trattati per via endovascolare, di eseguire almeno annualmente un esame tomografico di controllo.

Raccomandazione 5.55

In caso di trattamento di aneurisma di arteria poplitea è indicato intraoperatoriamente un controllo morfo-emodinamico e nel post operatorio un protocollo di sorveglianza con metodica ultra-

sonografica per la valutazione della pervietà della ricostruzione o l'individuazione di possibili complicanze a distanza.

Classe IIb Livello C

5.10.3 Aneurismi dei vasi tibiali

Gli aneurismi veri delle arterie tibiali e dei vasi del piede sono estremamente rari; nella maggior parte dei casi, infatti, la patologia dilatativa a questo livello risulta costituita da pseudoaneurismi traumatici, micotici o iatrogeni (in corso di chirurgia ortopedica o come complicanza tardiva della tromboembolectomia con catetere a palloncino)^{368, 369}. Gli aneurismi veri sono soltanto in parte di origine aterosclerotica; sono infatti descritti, sia pure aneddoticamente, casi di aneurisma tibiale associato a patologie sistemiche, quali la panarterite nodosa e la neurofibromatosi³⁷⁰. Un'analisi della Letteratura sull'argomento dimostra che sono riportati soltanto pochi casi di aneurisma vero dei vasi infrapoplitei. Si tratta di lesioni nella maggior parte dei casi asintomatiche, scoperte durante esame ecocolor Doppler o durante angiografia eseguite per altri motivi. Più di rado possono presentarsi come una tumefazione pulsante, spesso dolente, e determinare un quadro di ischemia digitale da microembolizzazione o causare un edema distale da compressione venosa.

5.10.3.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE E TRATTAMENTO

Data l'estrema rarità della localizzazione e la conseguente mancanza di dati riguardanti la storia naturale e l'evoluzione degli aneurismi delle arterie tibiali, non esistono indicazioni terapeutiche standardizzate. In generale, l'orientamento corrente è quello di sottoporre le lesioni asintomatiche e di piccolo calibro (inferiore a 1,5 cm) ad un programma di sorveglianza clinico-strumentale con ecocolor Doppler. In presenza di aneurismi sintomatici o di diametro superiore a 2 cm con apposizione trombotica parietale esiste generale accordo sulla necessità di trattare la patologia^{371, 372}. Sono state proposte diverse possibili strategie chirurgiche: in caso di concomitante pervietà degli altri vasi di gamba, la legatura dell'arteria interessata a monte ed a valle della lesione appare un'opzione accettabile. Nei pazienti diabetici o con interessamento aterosclerotico dei vasi tibiali, la resezione con sostituzione o il confezionamento di un bypass, preferibilmente in vena autologa, rappresentano l'opzione di scelta; in presenza di aneurisma

sacciforme, l'aneurismectomia con sutura diretta o con applicazione di patch in vena risulta efficace e proponibile.

Pur in assenza di esperienze riportate in Letteratura, l'esclusione endovascolare con stent coperto può teoricamente rappresentare una strategia proponibile, così come l'embolizzazione con spirali dell'arteria interessata, a condizione che i rimanenti vasi di gamba siano pervi e ben funzionanti.

Raccomandazione 5.56

Il trattamento di aneurisma di arteria tibiale è indicato in caso di sintomaticità o di calibro maggiore di 2 cm. Non esistendo un trattamento di scelta il tipo di intervento (legatura del vaso, ricostruzione mediante innesto o by pass preferibilmente in vena autologa, sutura diretta con o senza patch, soluzione endovascolare) dipende dalla valutazione del singolo caso.

Classe IIb Livello C

Bibliografia

- Steinberg I, Stein HL. Arteriosclerotic abdominal aortic aneurysms. report of 200 consecutive cases diagnosed by intravenous aortography. JAMA 1966;195:1025.
- Wanhainen A, Therasud R, Ahlström H, Lind L, Johansson L. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-years old men and women e a population-based whole-body MRI study. J Vasc Surg 2008;47:504-12.
- Sterpetti A, Schultz R, Feldhaus R, Cheng S, Peetz D. Factors influencing enlargement rate of small abdominal aortic aneurysms. J Surg Res 1987;43:211-9.
- Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RA. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. Br J Surg 2000;87:195-200.
- Allardice JT, Allwright GJ, Wafula JM, Wyatt AP. High prevalence of abdominal aortic aneurysm in men with peripheral vascular disease: screening by ultrasonography. Br J Surg 1988; 75:240-2.
- Shapira OM, Pasik S, Wassermann JP, Barzilai N, Mashiah A. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysms in patients with atherosclerotic peripheral vascular disease. J Cardiovasc Surg 1990;31:170-2.
- MacSweeney ST, O'Meara M, Alexander C, O'Malley MK, Powell JT, Greenhalgh RM. High prevalence of unsuspected abdominal aortic aneurysm in patients with confirmed symptomatic peripheral or cerebral arterial disease. Br J Surg 1993;80:582-4.
- Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL. Medical management of small abdominal aortic aneurysms. Circulation 2008;117:1883-9.
- Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, Gretarsdottir S, Steinthorsdottir V, Manolescu A, et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. Nat Genet 2008;40:217-24.
- Salem MK, Rayt HS, Hussey G, Rafelt S, Nelson CP, Sayers RD, et al. Should Asian men be included in abdominal aortic aneurysm screening programmes? Eur J Vasc Endovasc Surg 2009;38:748-9.
- Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. Circulation 2004;110:16-21.

12. Brown PM, Sobolev B, Zelt DT. Selective management of abdominal aortic aneurysms smaller than 5.0 cm in a prospective sizing program with gender-specific analysis. *J Vasc Surg* 2003;38:762-5.
13. Lindholt JS, Heegaard NH, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW, Heickendorff L. Smoking, but not lipids, lipoprotein a) and antibodies against oxidized LDL, is correlated to the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:51-6.
14. Chang JB, Stein TA, Liu JP, Dunn ME. Risk factors associated with rapid growth of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1997;121:117-22.
15. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as a screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:472-5.
16. Truijers M, Pol JA, Schultze kool LJ, van Sterkenburg SM, Fillinger MF, Blankensteijn JD. Wall stress analysis in small asymptomatic, symptomatic and ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:401-7.
17. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomised controlled study. *Br J Surg* 1995;82:1066-70.
18. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *BMJ* 2005;330:750-3.
19. Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MT, Spencer CA, Tuohy RJ, *et al.* Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *BMJ* 2004;329:1259-62.
20. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002;360:1531-9.
21. US Preventive Services Task Force. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Ann Intern Med* 2005;142:198-202.
22. Kent KC, Zwolak RM, Jaff MR, *et al.* Society for Vascular Surgery. Screening for abdominal aortic aneurysm: a consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;39:267-9.
23. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, *et al.* Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Jan;41 Suppl 1:S1-558.
24. Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, *et al.* The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: the Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg* 2009;50(4 Suppl):S2-49.
25. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, *et al.* Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Apr 2;127:1425-43.
26. RESCAN Collaborators, Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, Powell JT, Thompson SG. Surveillance Intervals for Small Abdominal Aortic Aneurysms. *JAMA* 2013;309:806-13.
27. Thompson SG, Brown LC, Sweeting MJ, Bown MJ, Kim LG, Glover MJ, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the growth and rupture rates of small abdominal aortic aneurysms: implications for surveillance intervals and their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2013;17:1-118.
28. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT. Metaanalysis of individual patient data to examine factors associated with growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2012;99:655-65.
29. Kasirajan V, Hertzner NR, Beven EG, *et al.* Management of isolated common iliac artery aneurysms. *Cardiovasc Surg* 1998;6:171-7.
30. Yeung JJ, Kim HJ, Abbruzzese TA, Vignon-Clementel IE, Draney-Blomme MT, *et al.* Aortoiliac hemodynamic and morphologic adaptation to chronic spinal cord injury. *J Vasc Surg* 2006;44:1254-65.
31. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849e60.
32. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, Benner R, van Urk H, van Sambeek MR, *et al.* Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361:980e9.
33. Propranolol Aneurysm Trial Investigators. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2002;35:72-9.
34. Lindholt JS, Henneberg EW, Juul S, Fasting H. Impaired results of a randomised double blinded clinical trial of propranolol versus placebo on the expansion rate of small abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol* 1999;18:52-7.
35. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, Powell JT, Sydes MR. Perioperative beta-blockade (pobble) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomised double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005;41:602e9.
36. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, *et al.* Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (pobble): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839e47.
37. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Glud C, Messerli FH. Perioperative betablockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008;372:1962e76.
38. Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population-based case-control study. *Lancet* 2006;368:659-65.
39. Schouten O, van Laanen JH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HH, Dunkelgrun M, *et al.* Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:21-6.
40. Lederle FA, Taylor BC. ACE inhibitors and aortic rupture. *Lancet* 2006;368:1571. Letter.
41. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998;352:1649e55.
42. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, *et al.* Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1437e44.
43. Cao P. Comparison of surveillance vs. aortic endografting for small aneurysm repair (caesar) trial: study design and progress. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:245e51.
44. Ouriel K. The pivotal study: a randomised comparison of endovascular repair versus surveillance in patients with smaller abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2009;49: 266e9.
45. Ballard DJ, Filardo G, Fowkes G, Powell JT. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*; 2008. CD001835.
46. McPhee JT, Hill JS, Eslami MH. The impact of gender on presentation, therapy, and mortality of abdominal aortic aneurysm in the united states, 2001e2004. *J Vasc Surg* 2007; 45:891e9.
47. Forbes TL, Lawlor DK, DeRose G, Harris KA. Gender differences in relative dilatation of abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2006;20:564e8.
48. Filardo G, Lederle FA, Ballard DJ, Hamilton C, da Graca B, Herrin J, Harbor J, Vanbuskirk JB, Johnson GR, Powell JT. Immediate open repair vs. surveillance in patients with small abdominal aortic aneurysms: survival differences by aneurysm size. *Mayo Clin Proc* 2013;88:910-9.
49. Filardo G, Powell JT, Martinez MA, Ballard DJ. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD001835.
50. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y,

- Lermusiaux P, *et al.* A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg* 2011;53:1167-73.
51. De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuypers PW, *et al.* Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362:1881-9.
 52. Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein DM, Sculpher MJ, Greenhalgh RM. The UK EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) trials: randomised trials of EVAR versus standard therapy. *Health Technol Assess* 2012;16:1-218.
 53. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Matsumura JS, Padberg FT Jr, Kohler TR, *et al.* Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2012;367:1988-97.
 54. Stather PW, Sidloff D, Dattani N, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Systematic review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2013;100:863-72.
 55. Paravastu SC, Jayarajasingam R, Cottam R, Palfreyman SJ, Michaels JA, Thomas SM. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1: CD004178.
 56. Antignani PL, Benedetti-Valentini F, Aluigi L, Baroncelli TA, Camporese G, Failla G, *et al.* Diagnosis of vascular diseases. Ultrasound investigations--guidelines. *Int Angiol* 2012;31(5 Suppl 1):1-77.
 57. Beales L, Wolstenhulme S, Evans JA, West R, Scott DJ. Reproducibility of ultrasound measurement of the abdominal aorta. *Br J Surg* 2011;98:1517-25.
 58. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, *et al.* 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;35:2873-926.
 59. Nienaber CA. The role of imaging in acute aortic syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:15-23.
 60. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in Hospital Mortality Associated with Inpatient Surgery *N Engl J Med* 2009;361:1368-75.
 61. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, *et al.* 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383-31.
 62. Standard per il monitoraggio in anestesia (edizione 2012) Prot. N. 543 SIAARTI 2009/2012.
 63. Nishimori M, Low JH, Zheng H, Ballantyne JC. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7: CD005059.
 64. Muehling B, Schelzig H, Steffen P, Meierhenrich R, Sunder-Plassmann L, Orend KH. A prospective randomized trial comparing traditional and fast-track patient care in elective open infrarenal aneurysm repair. *World J Surg* 2009;33:577-85.
 65. Holt PJ, Michaels JA. Does volume directly affect outcome in vascular surgical procedures? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:386-9.
 66. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, *et al.* Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-37.
 67. Winterborn RJ, Amin I, Lyratzopoulos G, Walker N, Varty K, Campbell WB. Preferences for endovascular (EVAR) or open surgical repair among patients with abdominal aortic aneurysms under surveillance. *J Vasc Surg* 2009;49:576-81.
 68. Holt PJ, Gogalniceanu P, Murray S, Poloniecki JD, Loftus IM, Thompson MM. Screened individuals' preferences in the delivery of abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2010;97:504-10.
 69. Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Treatment of aortic aneurysms; removal of the aneurysm; re-establishment of continuity by grafts of preserved human aorta. *Mem Acad Chir* 1951;77:381-3.
 70. Creech O. Endo-aneurysmorrhaphy and treatment of aortic aneurysm. *Ann Surg* 1966;164:935-46.
 71. Darling RC, Shah DM, McClellan WR, Chang BB, Leather RP. Decreased morbidity associated with retroperitoneal exclusion treatment for abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg* 1992;33:65-9.
 72. Borkon MJ, Zaydfudim V, Carey CD, Brophy CM, Guzman RJ, Dattilo JB. Retroperitoneal repair of abdominal aortic aneurysms offers postoperative benefits to male patients in the veterans affairs health system. *Ann Vasc Surg* 2010;24:728-32.
 73. Twine CP, Humphreys AK, Williams IM. Systematic review and meta-analysis of the retroperitoneal versus the transperitoneal approach to the abdominal aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:36-47.
 74. Cambria RP, Brewster DC, Abbott WM, Freehan M, Megerman J, LaMuraglia G, *et al.* Transperitoneal versus retroperitoneal approach for aortic reconstruction: A randomized prospective study. *J Vasc Surg* 1990;11:314-24;discussion 324-5.
 75. Sicard GA, Reilly JM, Rubin BG, Thompson RW, Allen BT, Flye MW, *et al.* Transabdominal versus retroperitoneal incision for abdominal aortic surgery: Report of a prospective randomized trial. *J Vasc Surg* 1995;21:174-81;discussion 181-3.
 76. Twine CP, Lane IF, Williams IM. The retroperitoneal approach to the abdominal aorta in the endovascular era. *J Vasc Surg* 2012;56:834-8.
 77. O'Hara PJ, Hakaim AG, Hertzner NR, Krajewski LP, Cox GS, Beven EG. Surgical management of aortic aneurysm and coexistent horseshoe kidney: Review of a 31-year experience. *J Vasc Surg* 1993;17:940-7.
 78. Guillou PJ, Hall TJ, Donaldson DR, Broughton AC, Brennan TG. Vertical abdominal incisions--a choice? *Br J Surg* 1980;67:395-9.
 79. Cox PJ, Ausobsky JR, Ellis H, Pollock AV. Towards no incisional hernias: Lateral paramedian versus midline incisions. *J R Soc Med* 1986;79:711-2.
 80. Bickenbach KA, Karanicolas PJ, Ammori JB, Jayaraman S, Winter JM, Fields RC, *et al.* Up and down or side to side? A systematic review and meta-analysis examining the impact of incision on outcomes after abdominal surgery. *Am J Surg* 2013;206:400-9.
 81. Fassiadis N, Roidl M, Hennig M, South LM, Andrews SM. Randomized clinical trial of vertical or transverse laparotomy for abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2005;92:1208-11.
 82. Levrant SG, Bieber E, Barnes R. Risk of anterior abdominal wall adhesions increases with number and type of previous laparotomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1(4, Part 2):S19.
 83. Brown SR, Goodfellow PB. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD005199.
 84. Seiler CM, Deckert A, Diener MK, Knaebel HP, Weigand MA, Victor N. Treatment of aortic aneurysms; removal of the aneurysm; re-establishment of continuity by grafts of preserved human aorta. Midline versus transverse incision in major abdominal surgery: A randomized, double-blind equivalence trial (POVATI: ISRCTN60734227). *Ann Surg* 2009;249:913-20.
 85. Patnaik VVG, Singla RK, Bansal VK. Surgical incisions: their anatomical basis part iv-abdomen. *J Anat Soc India* 2001;50:170-8.
 86. Brustia P, Porta C. Left sub costal minilaparotomy in aortic surgery. *Minerva Cardioangiologica* 2001;49:91-7.
 87. Hafez H, Makhosini M, Abbassi-Ghadi N, Abbassi-Ghadi N, Hill R, Bentley M. Transverse minilaparotomy for open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2011;53:1514-9.

88. Greenhalgh RM, Becquemin J-P. Vascular and endovascular surgical techniques. Saunders Book Company; 2001.
89. Richards JMJ, Nimmo AF, Moores CR, Hansen PA, Murie JA, Chalmers RTA. Contemporary results for open repair of suprarenal and type IV thoracoabdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2010;97:45-9.
90. Prager M, Polterauer P, Böhmig HJ, Wagner O, Fügl A, Kretschmer G, *et al.* Collagen versus gelatin-coated dacron versus stretch polytetrafluoroethylene in abdominal aortic bifurcation graft surgery: Results of a seven-year prospective, randomized multicenter trial. *Surgery* 2001;130:408-14.
91. Prager MR, Hoblaj T, Nanobashvili J, Sporn E, Polterauer P, Wagner O, *et al.* Collagen- versus gelatine-coated dacron versus stretch PTFE bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: Long-term results of a prospective, randomized multicenter trial. *Surgery* 2003;134:80-5.
92. Olsen PS, Schroeder T, Agerskov K, Røder O, Sørensen S, Perko M, Lorentzen JE. Surgery for abdominal aortic aneurysms. A survey of 656 patients. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991;32:636-42.
93. Johnston KW, Scobie TK. Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysms. I. Population and operative management. *J Vasc Surg* 1988;7:69-81.
94. Hassen-Khodja R, Feugier P, Favre JP, Nevelsteen A, Ferreira J, University Association for Research in Vascular Surgery. Outcome of common iliac arteries after straight aortic tube-graft placement during elective repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2006;44:943-8.
95. Sala F, Hassen-Khodja R, Branchereau P, Berthet JP, Batt M, Mary H, *et al.* Outcome of common iliac arteries after aorto-aortic graft placement during elective repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2002;36:982-7.
96. Ballotta E, Da Giau G, Gruppo M, Mazzalai F, Toniato A. Natural history of common iliac arteries after aorto-aortic graft insertion during elective open abdominal aortic aneurysm repair: A prospective study. *Surgery* 2008;144:822-6.
97. Bruen KJ, Lee WA. Fate of iliac arteries following open abdominal aortic aneurysm repair. *Semin Vasc Surg* 2009;22:99-101.
98. Martin MC, Giles KA, Pomposelli FB, Hamdan AD, Wyers MC, Schermerhorn ML. National outcomes after open repair of abdominal aortic aneurysms with visceral or renal bypass. *Ann Vasc Surg* 2010;24:106-12.
99. Senekowitsch C, Assadian A, Assadian O, Hartleb H, Ptakovsky H, Hagemüller GW. Replanting the inferior mesentery artery during infrarenal aortic aneurysm repair: Influence on postoperative colon ischemia. *J Vasc Surg* 2006;43:689-94.
100. Becquemin J-P, Majewski M, Fermani N, Marzelle J, Desgrandes P, Allaire E, Roudot-Thoraval F. Colon ischemia following abdominal aortic aneurysm repair in the era of endovascular abdominal aortic repair. *J Vasc Surg* 2008;47:258-63.
101. Brewster DC, Franklin DP, Cambria RP, Darling RC, Moncure AC, Lamuraglia GM, *et al.* Intestinal ischemia complicating abdominal aortic surgery. *Surgery* 1991;109:447-54.
102. Seeger JM, Coe DA, Kaelin LD, Flynn TC. Routine reimplantation of patent inferior mesenteric arteries limits colon infarction after aortic reconstruction. *J Vasc Surg* 1992;15:635-41.
103. Mitchell KM, Valentine RJ. Inferior mesenteric artery reimplantation does not guarantee colon viability in aortic surgery. *J Am Coll Surg* 2002;194:151-5.
104. Johnston KW. Multicenter prospective study of nonruptured abdominal aortic aneurysm. Part II. Variables predicting morbidity and mortality. *J Vasc Surg* 1989;9:437-47.
105. Tambyraja AL, Lee AJ, Murie JA, Chalmers RT. Prognostic scoring in ruptured abdominal aortic aneurysm: A prospective evaluation. *J Vasc Surg* 2008;47:282-6.
106. Tambyraja AL, Murie JA, Chalmers RT. Prediction of outcome after abdominal aortic aneurysm rupture. *J Vasc Surg* 2008;47:222-30.
107. Cho JS, Kim JY, Rhee RY, Gupta N, Marone LK, Dillavou ED, Makaroun MS. Contemporary results of open repair of ruptured abdominal aortoiliac aneurysms: Effect of surgeon volume on mortality. *J Vasc Surg* 2008;48:10-7;discussion 17-8.
108. Mehta M, Veith FJ, Ohki T, Cynamon J, Goldstein K, Suggs WD, *et al.* Unilateral and bilateral hypogastric artery interruption during aortoiliac aneurysm repair in 154 patients: A relatively innocuous procedure. *J Vasc Surg* 2001;33(2 Suppl):S27-32.
109. Mehta M, Veith FJ, Darling RC, Roddy SP, Ohki T, Lipsitz EC, *et al.* Effects of bilateral hypogastric artery interruption during endovascular and open aortoiliac aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2004;40:698-702.
110. Lin PH, Chen AY, Vij A. Hypogastric artery preservation during endovascular aortic aneurysm repair: Is it important? *Semin Vasc Surg* 2009;22:193-200.
111. Vogel TR, Symons R, Flum DR. The incidence and factors associated with graft infection after aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2008;47:264-9.
112. Stewart A, Evers PS, Earnshaw JJ. Prevention of infection in arterial reconstruction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3):CD003073.
113. Stewart AH, Evers PS, Earnshaw JJ. Prevention of infection in peripheral arterial reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2007;46:148-55.
114. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Treat Guidel Med Lett* 2012;10:73-8;quiz 79-80.
115. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, *et al.* Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect* 2013;14:73-156.
116. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, *et al.* Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: A consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention* 2014;10:38-46.
117. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention-cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation-review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414.
118. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, *et al.* Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.
119. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, *et al.* Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e152S-84S.
120. Chinien G, Waltham M, Abisi S, Smith A, Taylor P, Burnand KG. Systemic administration of heparin intraoperatively in patients undergoing open repair of leaking abdominal aortic aneurysm may be beneficial and does not cause problems. *Vascular* 2008;16:189-93.
121. Thompson JF, Mullee MA, Bell PR, Campbell WB, Chant AD, Darke SG, *et al.* Intraoperative heparinisation, blood loss and myocardial infarction during aortic aneurysm surgery: A joint vascular research group study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:86-90.
122. Wakefield TW, Hantler CB, Lindblad B, Whitehouse WM, Stanley JC. Protamine pretreatment attenuation of hemodynamic and hematologic effects of heparin-protamine interaction. A prospective randomized study in human beings undergoing aortic reconstructive surgery. *J Vasc Surg* 1986;3:885-9.
123. Wakefield TW, Stanley JC. Intraoperative heparin anticoagulation and its reversal. *Semin Vasc Surg* 1996;9:296-302.
124. Dorman BH, Elliott BM, Spinale FG, Bailey MK, Walton JS, Robison JG, *et al.* Protamine use during peripheral vascular surgery: A prospective randomized trial. *J Vasc Surg* 1995;22:248-55;discussion 256.

125. Tavare AN, Parvizi N. Does use of intraoperative cell-salvage delay recovery in patients undergoing elective abdominal aortic surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:1028-32.
126. Mercer KG, Spark JJ, Berridge DC, Kent PJ, Scott DJ. Randomized clinical trial of intraoperative autotransfusion in surgery for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2004;91:1443-8.
127. Fontaine MJ, Winters JL, Moore SB, McGregor CG, Santrach PJ. Frozen preoperative autologous blood donation for heart transplantation at the mayo clinic from 1988 to 1999. *Transfusion* 2003;43:476-80.
128. Long TR, Curry TB, Stemmann JL, Bakken DP, Kennedy AM, Stringer TM, *et al.* Changes in red blood cell transfusion practice during the turn of the millennium: A retrospective analysis of adult patients undergoing elective open abdominal aortic aneurysm repair using the mayo database. *Ann Vasc Surg* 2010;24:447-54.
129. Alvarez GG, Fergusson DA, Neilipovitz DT, Hébert PC. Cell salvage does not minimize perioperative allogeneic blood transfusion in abdominal vascular surgery: A systematic review. *Can J Anaesth* 2004;51:425-31.
130. Shantikumar S, Patel S, Handa A. The role of cell salvage autotransfusion in abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:577-84.
131. Takagi H, Sekino S, Kato T, Matsuno Y, Umemoto T. Intraoperative autotransfusion in abdominal aortic aneurysm surgery: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2007;142:1098-101.
132. Farkas JC, Chapuis C, Combe S, Silsiguen M, Marzelle J, Laurian C, *et al.* A randomised controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:554-60.
133. Killewich LA, Aswad MA, Sandager GP, Lilly MP, Flinn WR. A randomized, prospective trial of deep venous thrombosis prophylaxis in aortic surgery. *Arch Surg* 1997;132:499-504.
134. Olin JW, Graor RA, O'Hara P, Young JR. The incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection. *J Vasc Surg* 1993;18:1037-41.
135. Bani-Hani MG, Al-Khaffaf H, Titi MA, Jaradat I. Interventions for preventing venous thromboembolism following abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD005509.
136. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, *et al.* Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e227S-77S.
137. Moussa O, Jonker L, Joseph T. Marked variation in venous thromboprophylaxis management for abdominal aortic aneurysm repair: results of survey amongst vascular surgeons in the united kingdom. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:591-5.
138. Becquemin JP, Chemla E, Chatellier G, Allaire E, Mellièrre D, Desgranges P. Perioperative factors influencing the outcome of elective abdominal aorta aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:84-9.
139. Brustia P, Renghi A, Fassiola A, Gramaglia L, Della Corte F, Casatella R, *et al.* Fast-track approach in abdominal aortic surgery: Left subcostal incision with blended anesthesia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:60-4.
140. Tatsuishi W, Kohri T, Kodera K, Asano R, Kataoka G, Kubota S, Nakano K. Usefulness of an enhanced recovery after surgery protocol for perioperative management following open repair of an abdominal aortic aneurysm. *Surg Today* 2012;42:1195-200.
141. de la Motte L, Jensen LP, Vogt K, Kehlet H, Schroeder TV, Lonn L. Outcomes after elective aortic aneurysm repair: A nationwide danish cohort study 2007-2010. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46:57-64.
142. Hill JS, McPhee JT, Messina LM, Ciocca RG, Eslami MH. Regionalization of abdominal aortic aneurysm repair: Evidence of a shift to high-volume centers in the endovascular era. *J Vasc Surg* 2008;48:29-36.
143. McPhee JT, Robinson WP, Eslami MH, Arous EJ, Messina LM, Schanzer A. Surgeon case volume, not institution case volume, is the primary determinant of in-hospital mortality after elective open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2011;53:591-599. e2.
144. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2179-86.
145. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, *et al.* A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004;351:1607-18.
146. Le Manach Y, Perel A, Coriat P, Godet G, Bertrand M, Riou B. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2005;102:885-91.
147. Krupski WC. Update on perioperative evaluation and management of cardiac disease in vascular surgery patients. *J Vasc Surg* 2002;36:1292-308.
148. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, Wolf YG, Mayer M, Berlatzky Y, *et al.* Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1547-54.
149. Simons JP, Baril DT, Goodney PP, Bertges DJ, Robinson WP, Cronenwett JL, *et al.* The effect of postoperative myocardial ischemia on long-term survival after vascular surgery. *J Vasc Surg* 2013;58:1600-8.
150. Schermerhorn ML, O'Malley AJ, Jhaveri A, Cotterill P, Pomposelli F, Landon BE. Endovascular vs. Open repair of abdominal aortic aneurysms in the medicare population. *N Engl J Med* 2008;358:464-74.
151. Drury D, Michaels JA, Jones L, Ayiku L. Systematic review of recent evidence for the safety and efficacy of elective endovascular repair in the management of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2005;92:937-46.
152. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353:349-61.
153. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group. *N Engl J Med* 1996;335:1713-20.
154. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J* 2001;141:148-53.
155. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, *et al.* Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009;30:2769-812.
156. Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, Calkins H, Fleisher LA, Freeman WK, *et al.* 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009;120:2123-51.
157. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* 2014;100:456-64.
158. Compton CN, Dillavou ED, Sheehan MK, Rhee RY, Makaroun MS. Is abdominal aortic aneurysm repair appropriate in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease patients? *J Vasc Surg* 2005;42:650-3.
159. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, Lawrence VA, Smetana GW, *et al.* Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing

- noncardiothoracic surgery: A guideline from the american college of physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:575-80.
160. Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW, American College of Physicians. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: Systematic review for the american college of physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:596-608.
 161. van Laarhoven CJ, Borstlap AC, van Berge Henegouwen DP, Palmes FM, Verpalen MC, Schoemaker MC. Chronic obstructive pulmonary disease and abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:386-90.
 162. Stone DH, Goodney PP, Kalish J, Schanzer A, Indes J, Walsh DB, *et al.* Severity of chronic obstructive pulmonary disease is associated with adverse outcomes in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2013;57:1531-6.
 163. Axelrod DA, Henke PK, Wakefield TW, Stanley JC, Jacobs LA, Graham LM, *et al.* Impact of chronic obstructive pulmonary disease on elective and emergency abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2001;33:72-6.
 164. Upchurch GR, Proctor MC, Henke PK, Zajkowski P, Riles EM, Ascher MS, *et al.* Predictors of severe morbidity and death after elective abdominal aortic aneurysmectomy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Vasc Surg* 2003;37:594-9.
 165. Jonker FH, Schlösser FJ, Dewan M, Huddle M, Sergi M, Dardik A, *et al.* Patients with abdominal aortic aneurysm and chronic obstructive pulmonary disease have improved outcomes with endovascular aneurysm repair compared with open repair. *Vascular* 2009;17:316-24.
 166. Qureshi MA, Greenberg RK, Mastracci TM, Eagleton MJ, Hernandez AV. Patients with chronic obstructive pulmonary disease have shorter survival but superior endovascular outcomes after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012;56:911-9.
 167. Lederle FA, Nelson DB, Joseph AM. Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: A systematic review. *J Vasc Surg* 2003;38:329-34.
 168. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, *et al.* Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg* 2010;52:539-48.
 169. Sidloff D, Stather P, Dattani N, Bown M, Thompson J, Sayers R, Choke E. Aneurysm global epidemiology study: Public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation* 2014;129:747-53.
 170. Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest* 1998;113:883-9.
 171. Myers K, Hajek P, Hinds C, McRobbie H. Stopping smoking shortly before surgery and postoperative complications: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:983-9.
 172. Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MT, Chung F. Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: A systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2012;59:268-79.
 173. Wald R, Waikar SS, Liangos O, Pereira BJ, Chertow GM, Jaber BL. Acute renal failure after endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2006;43:460-6.
 174. Iliopoulos JI, Zdon MJ, Crawford BG, Pierce GE, Thomas JH, Hermreck AS. Renal microembolization syndrome. A cause for renal dysfunction after abdominal aortic reconstruction. *Am J Surg* 1983;146:779-83.
 175. Nicholson ML, Baker DM, Hopkinson BR, Wenham PW. Randomized controlled trial of the effect of mannitol on renal reperfusion injury during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 1996;83:1230-3.
 176. Paul MD, Mazer CD, Byrnick RJ, Rose DK, Goldstein MB. Influence of mannitol and dopamine on renal function during elective infrarenal aortic clamping in man. *Am J Nephrol* 1986;6:427-34.
 177. Zacharias M, Mugawar M, Herbison GP, Walker RJ, Hovhannisyan K, Sivalingam P, Conlon NP. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD003590.
 178. Gilbert TB, Hasnain JU, Flinn WR, Lilly MP, Benjamin ME. Fenoldopam infusion associated with preserving renal function after aortic cross-clamping for aneurysm repair. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6:31-6.
 179. Halpenny M, Rushe C, Breen P, Cunningham AJ, Boucher-Hayes D, Shorten GD. The effects of fenoldopam on renal function in patients undergoing elective aortic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:32-9.
 180. Mitaka C, Hirata Y, Habuka K, Narumi Y, Yokoyama K, Makita K, Imai T. Atrial natriuretic peptide infusion improves ischemic renal failure after suprarenal abdominal aortic cross-clamping in dogs. *Crit Care Med* 2003;31:2205-10.
 181. Hayashi Y, Ohtani M, Sawa Y, Hiraishi T, Akedo H, Kobayashi Y, Matsuda H. Synthetic human alpha-atrial natriuretic peptide improves the management of postoperative hypertension and renal dysfunction after the repair of abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42:636-41.
 182. Mitaka C, Kudo T, Jibiki M, Sugano N, Inoue Y, Makita K, Imai T. Effects of human atrial natriuretic peptide on renal function in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Crit Care Med* 2008;36:745-51.
 183. Hynninen MS, Niemi TT, Pöyhä R, Raininko EI, Salmenperä MT, Lepäntalo MJ, *et al.* N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal aortic surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2006;102:1638-45.
 184. Yeung KK, Jongkind V, Coveliers HM, Tangelder GJ, Wisselink W. Routine continuous cold perfusion of the kidneys during elective juxtarenal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:446-51.
 185. Schmitto JD, Fatehpur S, Tezval H, Popov AF, Seipelt R, Schöndube FA, Mirzaie M. Hypothermic renal protection using cold histidine-tryptophan-ketoglutarate solution perfusion in suprarenal aortic surgery. *Ann Vasc Surg* 2008;22:520-4.
 186. Szilagyi DE, Hageman JH, Smith RF, Elliott JP. Spinal cord damage in surgery of the abdominal aorta. *Surgery* 1978;83:38-56.
 187. Connolly JE. Prevention of paraplegia secondary to operations on the aorta. *J Cardiovasc Surg* 1986;27:410-7.
 188. Gloviczki P, Cross SA, Stanson AW, Carmichael SW, Bower TC, Pailorero PC, *et al.* Ischemic injury to the spinal cord or lumbosacral plexus after aorto-iliac reconstruction. *Am J Surg* 1991;162:131-6.
 189. Defraigne JO, Otto B, Sakalihan N, Limet R. Spinal ischaemia after surgery for abdominal infrarenal aortic aneurysm. Diagnosis with nuclear magnetic resonance. *Acta Chir Belg* 1997;97:250-6.
 190. Rosenthal D. Spinal cord ischemia after abdominal aortic operation: Is it preventable? *J Vasc Surg* 1999;30:391-7.
 191. Peppelenbosch AG, Vermeulen Windsant IC, Jacobs MJ, Tordoir JH, Schurink GW. Open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm and the risk of spinal cord ischemia: Review of the literature and risk-factor analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:589-95.
 192. Fernandez Alonso L, Agúndez Gómez I. Transient paraplegia following elective infrarenal aortic aneurysm repair. Case report. *J Cardiovasc Surg* 1999;40:707-9.
 193. Bajwa A, Davis M, Moawad M, Taylor PR. Paraplegia following elective endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: Reversal with cerebrospinal fluid drainage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:46-8.
 194. Freyrie A, Testi G, Gargiulo M, Faggioli G, Mauro R, Stella A. Spinal cord ischemia after endovascular treatment of infrarenal aortic aneurysm. Case report and literature review. *J Cardiovasc Surg* 2011;52:731-4.
 195. Rasmussen TE, Clouse WD, Jenkins DH, Peck MA, Eliason JL, Smith DL. Echelons of care and the management of wartime vascular injury: A report from the 332nd EMDG/air force theater

- hospital, balad air base, iraq. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006;18:91-9.
196. Longo WE, Lee TC, Barnett MG, Vernava AM, Wade TP, Peterson GJ, *et al.* Ischemic colitis complicating abdominal aortic aneurysm surgery in the U.S. Veteran. *J Surg Res* 1996;60:351-4.
 197. Björck M, Bergqvist D, Troëng T. Incidence and clinical presentation of bowel ischaemia after aortoiliac surgery--2930 operations from a population-based registry in sweden. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:139-44.
 198. Conrad MF, Crawford RS, Pedraza JD, Brewster DC, Lamuraglia GM, Corey M, *et al.* Long-term durability of open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2007;46:669-75.
 199. Fanti L, Masci E, Mariani A, Chiesa R, Jannello A, Melissano G, *et al.* Is endoscopy useful for early diagnosis of ischaemic colitis after aortic surgery? Results of a prospective trial. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:357-60.
 200. Brandt CP, Piotrowski JJ, Alexander JJ. Flexible sigmoidoscopy. A reliable determinant of colonic ischemia following ruptured abdominal aortic aneurysm. *Surg Endosc* 1997;11:113-5.
 201. Tøttrup M, Fedder AM, Jensen RH, Tøttrup A, Laustsen J. The value of routine flexible sigmoidoscopy within 48 hours after surgical repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2013;27:714-8.
 202. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, *et al.* Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: A 15-year follow-up study. *Intensive Care Med* 2010;36:1327-32.
 203. Papia G, Klein D, Lindsay TF. Intensive care of the patient following open abdominal aortic surgery. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:34.
 204. Callaghan CJ, Lynch AG, Amin I, Fazel M, Lindop MJ, Gaunt ME, Varty K. Overnight intensive recovery: Elective open aortic surgery without a routine ICU bed. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:252-8.
 205. Bertges DJ, Rhee RY, Muluk SC, Trachtenberg JD, Steed DL, Webster MW, Makaroun MS. Is routine use of the intensive care unit after elective infrarenal abdominal aortic aneurysm repair necessary? *J Vasc Surg* 2000;32:634-42.
 206. Bastounis E, Filis K, Georgopoulos S, Bakoyannis C, Xeromeritis N, Papalambros E. Selective use of the intensive care unit after elective infrarenal abdominal aortic aneurysm repair. *Int Angiol* 2003;22:308-16.
 207. Isenbarger DW, Kent SM, O'Malley PG. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am J Cardiol* 2003;92:1454-8.
 208. Verhoeven EL, Cina CS, Tielliu IF, Zeebregts CJ, Prins TR, Eindhoven GB, *et al.* Local anesthesia for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2005;42:402e9.
 209. Sadat U, Cooper DG, Gillard JH, Walsh SR, Hayes PD. Impact of the type of anesthesia on outcome after elective endovascular aortic aneurysm repair: literature review. *Vascular* 2008;16:340e5.
 210. Cao P, Zannetti S, Parlani G, Verzini F, Caporali S, Spaccatini A, *et al.* Epidural anesthesia reduces length of hospitalization after endoluminal abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1999;30:651e7.
 211. E.J. Bakker, K.M. van de Luijngaarden, F. van Lier, T.M. Valentijn, S.E. Hoeks, M. Klimek, H.J.M. Verhagen, *et al.* General Anaesthesia is Associated with Adverse Cardiac Outcome after Endovascular Aneurysm Repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2012;44:121e125.
 212. Alan Karthikesalingam, Sri G. Thrumurthy, Emily L. Young, Rob J. Hinchliffe, Peter J. E. Holt, and Matt M. Thompson. Locoregional anesthesia for endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012;56:510-9.
 213. Matthew S. Edwards, Jeanette S. Andrews, Angela F. Edwards, *et al.* Results of endovascular aortic aneurysm repair with general, regional, and local/monitored anesthesia care in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Vasc Surg* 2011;54:1273-82.
 214. Geisbüsch P, Katzen BT, Machado R, Benenati JF, Pena C, Tsoukas AI. Local anaesthesia for endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:467-73.
 215. Shafique S, Murphy MP, Sawchuk AP, Cikrit D, Dalsing MC. Femoral arterial access management for endovascular aortic aneurysm repair: evolution and outcome. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2009;21:29-33.
 216. Bensley RP, Hurks R, Huang Z, Pomposelli F, Hamdan A, Wyers M, *et al.* Ultrasound-guided percutaneous endovascular aneurysm repair success is predicted by access vessel diameter. *J Vasc Surg* 2012;55:1554-61.
 217. Torsello GB, Kasprzak B, Klenk E, Tessarek J, Osada N, Torsello GF. Endovascular suture versus cutdown for endovascular aneurysm repair: a prospective randomised pilot study. *J Vasc Surg* 2003;38:78e82.
 218. Manunga JM, Gloviczki P, Oderich GS, Kalra M, Duncan AA, Fleming MD, *et al.* Femoral artery calcification as a determinant of success for percutaneous access for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2013;58:1208-12.
 219. Nelson PR, Kracjer Z, Kansal N, Rao V, Bianchi C, Hashemi H, *et al.* A multicenter, randomized, controlled trial of totally percutaneous access versus open femoral exposure for endovascular aortic aneurysm repair (the PEVAR trial). *J Vasc Surg* 2014;59:1181-93.
 220. Jean-Baptiste E, Batt M, Azzaoui R, Koussa M, Hassen-Khodja R, Haulon S. A comparison of the mid-term results following the use of bifurcated and aorto-uni-iliac devices in the treatment of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:298-304.
 221. Verzini F, Isernia G, De Rango P, Simonte G, Parlani G, Loschi D, Cao P. Abdominal Aortic Endografting Beyond the Trials: A 15-Year Single-Center Experience Comparing Newer to Older Generation Stent-Grafts *J Endovasc Ther* 2014;21:439-47.
 222. Tadros RO, Faries PL, Ellozy SH, Lookstein RA, Vouyouka AG, Schrier R, *et al.* The impact of stent graft evolution on the results of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;59:1518-27.
 223. The Evar Trial Participants. Secondary interventions and mortality following Endovascular Aortic Aneurysm Repair: device specific results from the UK EVAR Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:281-90.
 224. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT, Jr., Matsumura JS, Kohler TR, Lin PH, *et al.* Outcomes following endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysm: A randomized trial. *JAMA* 2009;302:1535-42.
 225. Shanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, Robinson WP, Eslami MH, Goldberg RJ, *et al.* Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair. *Circulation* 2011;123:2848-55.
 226. Aquino RV, Rhee RY, Muluk SC, Tzeng EY, Carrol NM, Makaroun MS. Exclusion of accessory renal arteries during endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2001;34:878-83.
 227. Karmacharya J, Parmer SS, Antezana JN, FairmanRM, Woo EY, Velazquez OC, *et al.* Outcomes of accessory renal artery occlusion during endovascular aortic repair. *J Vasc Surg* 2006;43:8-13.
 228. Greenberg JI, Dorsey C, Dalman RL, Lee JT, Harris EJ, Hernandez-Boussard T, *et al.* Long-term results after accessory renal artery coverage during endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2012;56:291-6.
 229. Antoniou GA, Karkos CD, Antoniou SA, Georgiadis GS. Can an accessory renal artery be safely covered during endovascular aortic aneurysm repair? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:1025-7.
 230. Wyers MC, Schermerhorn ML, Fillinger MF, Powell RJ, Rzcidlo EM, Walsh DB, *et al.* Internal iliac occlusion without coil embolization during endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002;36:1138-45.
 231. Bergamini TM, Rachel ES, Kinney EV, Jung MT, Kaebnick HW, Mitchell RA. External iliac artery-to-internal iliac artery endograft:

- a novel approach to preserve pelvic inflow in aortoiliac stent grafting. *J Vasc Surg* 2002;35:120-4.
232. Carpenter JP, Baum RA, Barker CF, Golden MA, Mitchell ME, Velazquez OC, Fairman RM. Impact of exclusion criteria on patient selection for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2001;34:1050-4.
 233. Farahmand P, Becquemin JP, Desgranges P, Allaire E, Marzelle J, Roudot-Thoraval F. Is hypogastric artery embolization during endovascular aortoiliac aneurysm repair (EVAR) innocuous and useful? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:429-35.
 234. Lee WA, Nelson PR, Berceli SA, Seeger JM, Huber TS. Outcome after hypogastric artery bypass and embolization during endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2006;44:1162-8;discussion 1168-9.
 235. Criado FJ. The hypogastric artery in aortoiliac stent-grafting: is preservation of patency always better than interventional occlusion? *J Endovasc Ther* 2002;9:493-4.
 236. Yano OJ, Morrissey N, Eisen L, Faries PL, Soundararajan K, Wan S, *et al.* Intentional internal iliac artery occlusion to facilitate endovascular repair of aortoiliac aneurysms. *J Vasc Surg* 2001;34:204-11.
 237. Unno N, Inuzuka K, Yamamoto N, Sagara D, Suzuki M, Konno H. Preservation of pelvic circulation with hypogastric artery bypass in endovascular repair of abdominal aortic aneurysm with bilateral iliac artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2006;44:1170-5.
 238. Razavi MK, DeGroot M, Olcott C 3rd, Sze D, Kee S, Semba CP, *et al.* Internal iliac artery embolization in the stent-graft treatment of aortoiliac aneurysms: analysis of outcomes and complications. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:561-6.
 239. Karch LA, Hodgson KJ, Mattos MA, Bohannon WT, Ramsey DE, McLafferty RB. Adverse consequences of internal iliac artery occlusion during endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000;32:676-83.
 240. Kritpracha B, Pigott JP, Price CI, Russell TE, Corbey MJ, Beebe HG. Distal internal iliac artery embolization: a procedure to avoid. *J Vasc Surg* 2003;37:943-8.
 241. Malina M, Dirven M, Sonesson B, Resch T, Dias N, Ivancev K. Feasibility of a branched stent-graft in common iliac artery aneurysms. *J Endovasc Ther* 2006;13:496-500.
 242. Tielliu IF, Bos WT, Zeebregts CJ, Prins TR, Van Den Dungen JJ, Verhoeven EL. The role of branched endografts in preserving internal iliac arteries. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:213-8.
 243. Ziegler P, Avgerinos ED, Umscheid T, Perdikides T, Erz K, Stelter WJ. Branched iliac bifurcation: 6 years experience with endovascular preservation of internal iliac artery flow. *J Vasc Surg* 2007;46:204-10.
 244. Verzini F, Parlani G, Romano L, De Rango P, Panuccio G, Cao P. Endovascular treatment of iliac aneurysm: Concurrent comparison of side branch endograft versus hypogastric exclusion. *J Vasc Surg* 2009;49:1154-61.
 245. Pratesi G, Fargion A, Pulli R, Barbante M, Dorigo W, Ippoliti A, *et al.* Endovascular Treatment of Aorto-iliac Aneurysms: Four-year Results of Iliac Branch Endograft. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;45:607-9.
 246. Karthikesalingam A1, Hinchliffe RJ, Holt PJ, Boyle JR, Loftus IM, Thompson MM. Endovascular aneurysm repair with preservation of the internal iliac artery using the iliac branch graft device. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:285-94.
 247. Feringa HH, Karagiannis S, Vidakovic R, Noordzij PG, Brugts JJ, Schouten O, *et al.* Comparison of the incidences of cardiac arrhythmias, myocardial ischemia, and cardiac events in patients treated with endovascular versus open surgical repair of abdominal aortic aneurysms. *Am J Cardiol* 2007;100:1479e84.
 248. Becquemin JP, Majewski M, Fermani N, Marzelle J, Desgranges P, Allaire E, *et al.* Colon ischemia following abdominal aortic aneurysm repair in the era of endovascular abdominal aortic repair. *J Vasc Surg* 2008;47:258-63.
 249. Siracuse JJ, Gill HL, Graham AR, Schneider DB, Connolly PH, Sedrakyan A, *et al.* Comparative safety of endovascular and open surgical repair of abdominal aortic aneurysms in low-risk male patients. *J Vasc Surg* 2014;62:1134-9.
 250. Jean-Baptiste E, Brizzi S, Bartoli MA, Sadaghianloo N, Baqué J, Magnan PE, *et al.* Pelvic ischemia and quality of life scores after interventional occlusion of the hypogastric artery in patients undergoing endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;50:474-9.
 251. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SM, *et al.* Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2005;352:2398e405.
 252. Moulakakis KG, Dalainas I, Mylonas S, Giannakopoulos TG, Avgerinos ED, Liapis CD. Conversion to Open Repair After Endografting for Abdominal Aortic Aneurysm: A Review of Causes, Incidence, Results, and Surgical Techniques of Reconstruction. *J Endovasc Ther* 2010;17:694-702.
 253. Zandvoort HJ, Gonçalves FB, Verhagen HJ, Werson DA, Moll FL, de Vries JP, *et al.* Results of endovascular repair of infrarenal aortic aneurysms using the Endurant stent graft. *J Vasc Surg* 2014;59:1195-202.
 254. Speziale F, Sirignano P, Setacci F, Menna D, Capoccia L, Mansour W, *et al.* Immediate and Two-year Outcomes after EVAR in "On-label" and "Off-label" Neck Anatomies Using Different Commercially Available Devices. Analysis of the Experience of Two Italian Vascular Centers. *Ann Vasc Surg* 2014 ;29:1480-2.
 255. Katsargyris A, Verhoeven EL. Endovascular strategies for infrarenal aneurysms with short necks. *J Cardiovasc Surg* 2013;54(1 Suppl 1):21-6.
 256. Bastos Gonçalves F, Verhagen HJ, Vasanathanan K, Zandvoort HJ, Moll FL. Spontaneous delayed sealing in selected patients with a primary type-Ia endoleak after endovascular aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:53-9.
 257. Sidloff DA, Gokani V, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Type II Endoleak: Conservative Management Is a Safe Strategy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:391-9.
 258. Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, Chung TK, Kwolek CJ, La Muraglia GM, *et al.* Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2007;46:1-8.
 259. Ronsivalle S, Faresin F, Franz F, Rettore C, Zanchetta M, Olivieri A. Aneurysm sac "thrombization" and stabilization in EVAR: a technique to reduce the risk of type II endoleak. *J Endovasc Ther* 2010;17:517-24.
 260. Pilon F, Tosato F, Danieli D, Campanile F, Zaramella M, Milite D. Intrascapular fibrin glue injection after platinum coils placement: the efficacy of a simple intraoperative procedure in preventing type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:78-82.
 261. Alerci M, Giamboni A, Wyttenbach R, Porretta AP, Antonucci F, Bogen M, *et al.* Endovascular abdominal aneurysm repair and impact of systematic preoperative embolization of collateral arteries: endoleak analysis and long-term follow-up. *J Endovasc Ther* 2013;20:663-71.
 262. Choksy SA, Wilmink AB, Quick CR. Ruptured abdominal aortic aneurysm in the Huntingdon district: a 10-year experience. *Ann R Coll Surg Engl* 1999;81:27-31.
 263. Van der Vliet JA, van Aalst DL, Schultze Kool LJ, Wever JJ, Blankensteijn JD. Hypotensive hemostasis (permissive hypotension) for ruptured abdominal aortic aneurysm: are we really in control? *Vascular* 2007;15:197e200.
 264. Tayal VS, Graf CD, Gibbs MA. Prospective study of accuracy and outcome of emergency ultrasound for abdominal aortic aneurysm over two years. *Acad Emerg Med* 2003;10:867-71.
 265. Costantino TG, Bruno EC, Handly N, Dean AJ. Accuracy of emer-

- gency medicine ultrasound in the evaluation of abdominal aortic aneurysm. *J Emerg Med* 2005;29:455-60.
266. Blaiwas M, Theodoro D. Frequency of incomplete abdominal aorta visualization by emergency department bedside ultrasound. *Acad Emerg Med* 2004;11:103-5.
267. Ahmed MZ, Ling L, Ettles DF. Common and uncommon CT findings in rupture and impending rupture of abdominal aortic aneurysms. *Clin Radiol* 2013;68:962-71.
268. Lloyd GM, Bown MJ, Norwood MG, Deb R, Fishwick G, Bell PR, *et al.* Feasibility of preoperative computer tomography in patients with ruptured abdominal aortic aneurysm: a time-to-death study in patients without operation. *J Vasc Surg* 2004;39:788-91.
269. Mehta M, Byrne J, Darling RC 3rd, *et al.* Endovascular repair of ruptured infrarenal abdominal aortic aneurysm is associated with lower 30-day mortality and better 5-year survival rates than open surgical repair. *J Vasc Surg* 2013;57:368.
270. Nedeau AE, Pomposelli FB, Hamdan AD, *et al.* Endovascular vs. open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2012;56:15.7.
271. Visser JJ, van Sambeek MR, Hamza TH, Hunink MG, Bosch JL. Ruptured abdominal aortic aneurysms: endovascular repair versus open surgery: systematic review. *Radiology* 2007;245:122-29.
272. Veith FJ, Lachat M, Mayer D, Malina M, Holst J, Mehta M, *et al.* RAAA Investigators. Collected world and single center experience with endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Ann Surg* 2009;250:818-24.
273. Azizzadeh A, Villa MA, Miller 3rd CC, Estrera AL, Coogan SM, Safi HJ. Endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms: systematic literature review. *Vascular* 2008;16:219-24.
274. Dillon M, Cardwell C, Blair PH, Ellis P, Kee F, Harkin DW. Endovascular treatment for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1), CD005261.
275. Reimerink JJ, Hoornweg LL, Vahl AC, Wisselink W, van den Broek TA, Legemate DA, *et al.* Endovascular repair versus open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms: a multicenter randomized controlled trial. *Ann Surg* 2013;258:248-56.
276. IMPROVE Investigators. Endovascular or open repair strategy for ruptured abdominal aortic aneurysm: 30 day outcomes from IMPROVE randomised trial. *BMJ* 2014;348:f7661.
277. Edwards ST, Schermerhorn ML, O'Malley AJ, Bensley RP, Hurks R, Cotterill P5, *et al.* Comparative effectiveness of endovascular versus open repair of ruptured abdominal aortic aneurysm in the Medicare population. *J Vasc Surg*. 2014;59:575-82.
278. Bjorck M, Wanhainen A, Djavani K, Acosta S. The clinical importance of monitoring intraabdominal pressure after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Scand J Surg* 2008;97:183e90.
279. Garg T, Baker LC, Mell MW. Adherence to postoperative surveillance guidelines after endovascular aortic aneurysm repair among Medicare beneficiaries. *J Vasc Surg* 2015;61:23-27.
280. Tse DM, Tapping CR, Patel R, *et al.* Surveillance after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:875-88.
281. Bobadilla JL, Suwanabol PA, Reeder SB, *et al.* Clinical implications of non-contrast-enhanced computed tomography for follow-up after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg*. 2013;27:1042-8.
282. Karthikesalingam A, Al-Jundi W, Jackson D, *et al.* Systematic review and meta-analysis of duplex ultrasonography, contrast-enhanced ultrasonography or computed tomography for surveillance after endovascular aneurysm repair. *Br J Surg*. 2012;99:1514-23.
283. Bastos Gonçalves F, Baderkhan H, Verhagen HJ, *et al.* Early sac shrinkage predicts a low risk of late complications after endovascular aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 2014;101:802-10.
284. Kirkpatrick VE, Wilson SE, Williams RA, *et al.* Surveillance computed tomographic arteriogram does not change management before 3 years in patients who have a normal post-EVAR study. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:831-6.
285. Edwards JM, Teefey SA, Zierler RE, Kohler TR. Intraabdominal paraanastomotic aneurysms after aortic bypass grafting. *J Vasc Surg* 1992;15:344.
286. Klausner JQ, Lawrence PF, Harlander-Locke MP, Coleman DM, Stanley JC, Fujimura N; Vascular Low-Frequency Disease Consortium. The contemporary management of renal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2015;61:978-84.
287. Stanley JC, Wakefield TW, Graham LM, Whitehouse WM Jr, Zelenock GB, Lindenauer SM. Clinical importance and management of splanchnic aneurysms. *J Vasc Surg* 1986;3:836-40.
288. Zelenock GB, Stanley JC. Splanchnic artery aneurysms. In: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery*, 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders; 2000: pp 1369-82.
289. Carr SC, Pearce WH, Vogelzang RL, McCarthy WJ, Nemcek AA Jr, Yao JS. Current management of visceral artery aneurysms. *Surgery* 1996;120:627-33.
290. Klausner JQ, Harlander-Locke MP, Plotnik AN, Lehrman E, DeRubertis BG, Lawrence PF. Current treatment of renal artery aneurysms may be too aggressive. *J Vasc Surg* 2014;59:1356-61.
291. Hogendoorn W, Lavida A, Hunink MG, Moll FL, Geroulakos G, Muhs BE, *et al.* Open repair, endovascular repair, and conservative management of true splenic artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2014;60:1667-76.
292. Pulli R, Dorigo W, Troisi N, Pratesi G, Innocenti AA, Pratesi C. Surgical treatment of visceral artery aneurysms: A 25-year experience. *J Vasc Surg* 2008;48:334-42.
293. Fankhauser GT, Stone WM, Naidu SG, Oderich GS, Ricotta JJ, Bjarnason H, *et al.* The minimally invasive management of visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. *J Vasc Surg* 2011;53:996-70.
294. Eskandari MK, Resnick SA. Aneurysms of the renal artery. *Semin Vasc Surg* 2005;18:202-8.
295. Berceli SA. Hepatic and splenic artery aneurysms. *Semin Vasc Surg* 2005;18:196-201.
296. Henke PK, Cardneau JD, Welling TH, Upchurch GR, Wakefield TW, Jacobs LA, *et al.* Renal artery aneurysms: a 35-year clinical experience with 252 aneurysms in 168 patients. *Ann Surg* 2001;234:454-63.
297. Pulli R, Alessi Innocenti A, Barbanti E, Dorigo W, Turini F, Gatti M, *et al.* Early and long-term results of surgical treatment of splenic artery aneurysms. *Am J Surg* 2001;182:520-23.
298. Grego FG, Lepidi S, Ragazzi R, Iurilli V, Stramanà R, Deriu GP. Visceral artery aneurysms: a single center experience. *Cardiovasc Surg* 2003;11:19-25.
299. Chiesa R, Astore D, Guzzo G, Frigerio S, Tshomba Y, Castellano R, *et al.* Visceral artery aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2005;19:42-48.
300. Piffaretti G, Lomazzi C, Carrafiello G, Tozzi M, Mariscalco G, Castelli P. Visceral artery aneurysms: management of 48 cases. *J Cardiovasc Surg* 2011;52: 557-65.
301. Cordova AC, Sumpio BE. Visceral artery aneurysms and pseudoaneurysms. Should they all be managed by endovascular techniques? *Ann Vasc Dis* 2013;6:687-93.
302. Etezadi V, Gandhi RT, Benenati JF, Rochon P, Gordon M, Benenati MJ, *et al.* Endovascular treatment of visceral and renal artery aneurysms. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1246-53.
303. Sfyroeras GS, Dalainas I, Giannakopoulos TG, Antonopoulos K, Kakisis JD, Liapis CD. Flow-diverting stents for the treatment of arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 2012;56:839-46.
304. Ruffino M, Rabbia C; Italian Cardiatist Registry Investigators Group. Endovascular treatment of visceral artery aneurysms with Cardiatist multilayer flow modulator: preliminary results at six-month follow-up. *J Cardiovasc Surg* 2011;52:311-21.
305. Marone EM, Mascia D, Kahlberg A, Brioschi C, Tshomba Y, Chiesa R. Is open repair still the gold standard in visceral artery aneurysm management? *Ann Vasc Surg* 2011;25:936-46.
306. Cochenec F, Riga CV, Allaire E, Cheshire NJ, Hamady M, Jenkins MP, *et al.* Contemporary management of splanchnic and renal ar-

- tery aneurysms: results of endovascular compared with open surgery from two European vascular centers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;42:340-6.
307. Shukla AJ, Eid R, Fish L, Avgerinos E, Marone L, Makaroun M, Chaer RA. Contemporary outcomes of intact and ruptured visceral artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2015;61:1442-7.
 308. Salloum C, Memeo R, Subar D. Robotic resection of a common hepatic artery aneurysm. *J Robot Surg* 2014;8:295-7.
 309. Salloum C, Lim C, Fuentes L, Osseis M, Luciani A, Azoulay D. Fusion of information from 3D printing and surgical robot: an innovative minimally technique illustrated by the resection of a large celiac trunk aneurysm. *World J Surg* 2016;40:245-7.
 310. Bertini D. Introduzione. In Pratesi C, Pulli R Eds. *Gli aneurismi poplitei*. Edizioni Minerva Medica, Torino 2001;1.
 311. Dawson I, Sie RB, Van Bockel JH. Atherosclerotic popliteal aneurysm. *Br J Surg* 1997;84:293.
 312. Lawrence PF, Lorenzo Rivero S, Lyon JL. The incidence of iliac, femoral and popliteal artery aneurysms in hospitalized patients. *J Vasc Surg* 1995;22:409.
 313. Jarrett F, Makaroun MS, Rhee RY *et al*. Superficial femoral artery aneurysms: an unusual entity? *J Vasc Surg* 2002;36:571.
 314. Roseman JM, Wyche D. True aneurysms of the profunda femoris artery: literature review, differential diagnosis, management. *J Cardiovasc Surg* 1987;28:701.
 315. Graham LM, Zelenock GB, Whitehouse WM *et al*. Clinical significance of arteriosclerotic femoral artery aneurysms. *Arch Surg* 1980;115:502.
 316. Cutler BS, Darling RC. Surgical management of arteriosclerotic femoral aneurysms. *Surgery* 1977;74:764.
 317. Tait WF, Vohra RK, Carr HMH *et al*. True profunda femoris aneurysms: are they more dangerous than other atherosclerotic aneurysms of the femoropopliteal segment? *Ann Vasc Surg* 1991;5:92.
 318. Menard MT, Belkin M. Peripheral aneurysms. In Hallett JW, Mills JL, Earnshaw JJ, Reekers JA Eds. *Comprehensive vascular and endovascular surgery*. Mosby, Edinburgh 2004;479.
 319. Arora S, Sidawy AN. Arteriosclerotic femoral artery aneurysms. In Ernst CB, Stanley JC Eds. *Current therapy in vascular surgery*. Mosby, St. Louis 2001;331.
 320. Savolainen H, Widmer MK, Heller G, *et al*. Common femoral artery-uncommon aneurysms. *Scand J Surg* 2003;92:203.
 321. Johnson CA, Goff JM, Rehrig ST, *et al*. Asymptomatic profunda femoris artery aneurysm: diagnosis and rationale for management. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24 91.
 322. Zarins CK, Gewertz BC. Popliteal and femoral artery aneurysms. In Rutherford RB Ed. *Atlas of vascular surgery*. Churchill Livingstone, New York 1989;63.
 323. Morrissey NJ. Endovascular treatment of peripheral arterial aneurysms. *Mt Sinai J Med* 2004;71:1.
 324. Agus GB. Trombosi precoci nelle rivascolarizzazioni femoro-popliteo-distali protesiche. In D'Addato M, Bracale GC, Odero A, Spartera C, Stella A. Eds. *Il follow-up in chirurgia vascolare*. Edizioni Minerva Medica, Torino 1998;194.
 325. Sandgren T, Sonesson B, Ryden-Ahlgren, Lanne T. Arterial dimensions in the lower extremities of patients with abdominal aortic aneurysms-no indications of a generalized dilating diathesis. *J Vasc Surg* 2001;34:1079-84.
 326. Gifford RW Jr, Hines EA Jr, Janes JM. An analysis and followup study of one hundred popliteal aneurysms. *Surgery* 1953;33:284-93. 9.
 327. Dawson I, van Bockel JH, Brand R, *et al*. Popliteal artery aneurysms. Long-term follow-up of aneurysmal disease and results of surgical treatment. *J Vasc Surg* 1991;13:398-407.
 328. Dawson I, Sie R, van Baalen JM, *et al*. Asymptomatic popliteal aneurysm: elective operation versus conservative follow-up. *Br J Surg* 1994;81:1504-7.
 329. Roggo A, Brunner U, Ottinger LW, *et al*. The continuing challenge of aneurysms of the popliteal artery. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:565-72.
 330. Lowell RC, Gloviczki P, Hallett JW Jr, *et al*. Popliteal artery aneurysms: the risk of nonoperative management. *Ann Vasc Surg* 1994;8:14-23.
 331. Schroder A, Gohlke J, Gross-Fengels W, *et al*. [Popliteal aneurysms-surgical management versus conservative procedure] *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1996;113:857-63.
 332. Szilagyi DE, Schwartz RL, Reddy DJ. Popliteal arterial aneurysms: their natural history and management. *Arch Surg* 1981;116:724-8.
 333. Poirier NC, Verdant A, Page A. [Popliteal aneurysm: surgical treatment is mandatory before complications occur] *Ann Chir* 1996;50:613-8.
 334. Duffy ST, Colgan MP, Sultan S, *et al*. Popliteal aneurysms: a 10-year experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:218-22.
 335. Stiegler H, Mendler G, Baumann G. Prospective study of 36 patients with 46 popliteal artery aneurysms. *Vasa* 2002;31:43-6.
 336. Varga ZA, Locke-Edmunds JC, Baird RN. A multicenter study of popliteal aneurysms. *Joint Vascular Research Group. J Vasc Surg* 1994;20:171-7.
 337. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, *et al*. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517-38. Erratum in: *J Vasc Surg* 2001;33:805.
 338. Jivegard L, Holm J, Bergqvist D, *et al*. Acute lower limb ischemia: failure of anticoagulant treatment to improve onemonth results of arterial thromboembolectomy: a prospective randomized multicenter study. *Surgery* 1991;109:610-6.
 339. Carpenter JP, Barker CF, Roberts B, *et al*. Popliteal artery aneurysms: current management and outcome. *J Vasc Surg* 1994;19:65-72;discussion 72-3.
 340. Johnson ON 3rd, Slidell MB, Macsata RA, Faler BJ, Amdur RL, Sidawy AN. Outcomes of surgical management for popliteal artery aneurysms: an analysis of 583 cases. *J Vasc Surg* 2008;48:845-51.
 341. Ravn H, Wanhainen A, Björck M; Swedish Vascular Registry (Swedvasc). Surgical technique and long-term results after popliteal artery aneurysm repair: results from 717 legs. *J Vasc Surg*;46:236-43.
 342. Pulli R, Dorigo W, Troisi N, Alessi Innocenti A, Pratesi G, Azas L, Pratesi C. Surgical management of popliteal artery aneurysms: which factors do affect outcomes? *J Vasc Surg* 2006;43:481-7.
 343. Davies RS, Wall M, Rai S, Simms MH, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ. Long-term results of surgical repair of popliteal artery aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34: 714-8.
 344. Dorweiler B, Gemechu A, Doemland M, Neufang A, Espinola-Klein C, Vahl CF. Durability of open popliteal artery aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;59: 675-83.
 345. Dorigo W, Pulli R, Alessi Innocenti A, Azas L, Fargion A, Chiti E, Matticari S, Pratesi C. A 33-year experience with surgical management of popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2015 in press.
 346. Dorigo W, Pulli R, Turini F, Pratesi G, Credi G, Innocenti Alessi A, Pratesi C. Acute leg ischaemia from thrombosed popliteal artery aneurysms: role of preoperative thrombolysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:251-4.
 347. Robinson WP 3rd, Belkin M. Acute limb ischemia due to popliteal artery aneurysm: a continuing surgical challenge. *Semin Vasc Surg* 2009;22:17-24.
 348. Galland RB, Earnshaw JJ, Baird RN, *et al*. Acute limb deterioration during intra-arterial thrombolysis. *Br J Surg* 1993;80:1118.
 349. Marty B, Wicky S, Ris HB, *et al*. Success of thrombolysis as a predictor of outcome in acute thrombosis of popliteal aneurysms. *J Vasc Surg* 2002;35:487.
 350. Kropman RH, van Santvoort HC, Teijink J, van de Pavoordt HD, Belgers HJ, Moll FL, *et al*. The medial versus the posterior approach in the repair of popliteal artery aneurysms: a multicenter case-matched study. *J Vasc Surg* 2007;45:24-30.

351. Mazzaccaro D, Carmo M, Dallatana R, Settembrini AM, Barbeta I, Tassinari L, *et al.* Comparison of posterior and medial approaches for popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2015;62:1512-20.
352. Fiorani P, Taurino M, Calisti A *et al.* Tecniche chirurgiche di ricostruzione. In Pratesi C, Pulli R Eds. *Gli aneurismi poplitei*. Edizioni Minerva Medica, Torino 2001;31.
353. Dorigo W, Pulli R, Turini F, *et al.* Particolarità di tecnica nel trattamento chirurgico. In Pratesi C, Pulli R Eds. *Gli aneurismi poplitei*. Edizioni Minerva Medica Torino 2001;96.
354. Jones WT, Hagino RT, Chiou AC, *et al.* Graft patency is not the only clinical predictor of success after exclusion and bypass of popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2003;37:392.
355. Blanco E, Serrano-Hernando FJ, Monux G, *et al.* Operative repair of popliteal aneurysms: effect of factors related to bypass procedure on outcome. *Ann Vasc Surg* 2004;18: 86.
356. Laxdal E, Admunsen SR, Dregelid E, *et al.* Surgical treatment of popliteal artery aneurysms. *Scand J Surg* 2004;93:57.
357. Tielliu IF, Verhoeven EL, Zeebregts CJ, Prins TR, Span MM, van den Dungen JJ. Endovascular treatment of popliteal artery aneurysms: results of a prospective cohort study. *J Vasc Surg* 2005;41:561-7.
358. Garg K, Rockman CB, Kim BJ, Jacobowitz GR, Maldonado TS, Adelman MA, *et al.* Outcome of endovascular repair of popliteal artery aneurysm using the Viabahn endoprosthesis. *J Vasc Surg* 2012;55:1647-53.
359. Speziale F, Sirignano P, Menna D, Capoccia L, Mansour W, Serrao E, Ronchey S, Alberti V, Esposito A, Mangialardi N. Ten-years experience in endovascular repair of popliteal artery aneurysm using the viabahn endoprosthesis: a report from two italian vascular centers. *Ann Vasc Surg* 2015;29:941-9.
360. Gerasimidis T, Sfyroeras G, Papazoglou K, *et al.* Endovascular treatment of popliteal artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:506.
361. Antonello M, Frigatti P, Battocchio P, Lepidi S, Cognolato D, Dall'Antonia A, *et al.* Open repair versus endovascular treatment for asymptomatic popliteal artery aneurysm: results of a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2005;42:185-93.
362. Antonello M, Frigatti P, Battocchio P, Lepidi S, Dall'Antonia A, Deriu GP, *et al.* Endovascular treatment of asymptomatic popliteal aneurysms: 8-year concurrent comparison with open repair. *J Cardiovasc Surg* 2007;48:267-74.
363. Curi MA, Geraghty PJ, Merino OA, Merino OA, Veeraswamy RK, Rubin BG, *et al.* Mid-term outcomes of endovascular popliteal artery aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2007;45:505-10.
364. Lovegrove RE, Javid M, Magee TR, Galland RB. Endovascular and open approaches to non-thrombosed popliteal aneurysm repair: a meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:96-100.
365. Pulli R, Dorigo W, Fargion A, Pratesi G, Innocenti AA, Angiletta D, Pratesi C. Comparison of Early and Midterm Results of Open and Endovascular Treatment of Popliteal Artery Aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2012;26:809-18.
366. Pulli R, Dorigo W, Castelli P, Dorrucchi V, Ferilli F, De Blasis G, Monaca V, Vecchiati E, Benincasa A, Pratesi C. A multicentric experience with open surgical repair and endovascular exclusion of popliteal artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45:357-63.
367. Joshi D, James RL, Jones L. Endovascular versus open repair of asymptomatic popliteal artery aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8: CD010149.
368. Cronenwett JL, Walsh DB, Garrett HE. Tibial artery pseudoaneurysms: a delayed complication of balloon catheter embolectomy. *J Vasc Surg* 1988;8:483.
369. Morrison WG. Pseudoaneurysm and penetrating trauma. *Injury* 1992;23:127.
370. Young LP, Stanley A, Menzoian JO. An anterior tibial artery aneurysm in a patient with neurofibromatosis. *J Vasc Surg* 2001;33:1114.
371. Borozan PG, Walker HSJ, Peterson GJ. True tibial aneurysms: case report and literature review. *J Vasc Surg* 1989;10:457.
372. Marmorale A, Sapienza P, Gallo P, *et al.* Aneurysms of the infrapopliteal arteries. *J R Coll Surg Edinb* 1996;40:32.

8. Vasculiti sistemiche

P. RISPOLI¹ (Coordinatore), G. ALARI², R. GATTUSO³, R. MARTINI⁴, G. PALASCIANO⁵, A. VISONÀ⁶

Indice

- 8.1 Introduzione e metodologia
- 8.2 Definizione e nomenclatura
- 8.3 Presentazione clinica
- 8.4 Esame obiettivo
- 8.5 Diagnosi di laboratorio
- 8.6 Diagnostica strumentale
- 8.7 Trattamento
- 8.8 Vasculiti e trombofilia
- 8.9 Tromboangiite obliterante (Morbo di Buerger)

¹Dipartimento di Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Torino, Ospedale Molinette, Torino, Italia; ²Dipartimento di Angiologia, Casa di Cura "BL Palazzolo", Bergamo, Italia; ³Dipartimento di Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Policlinico Umberto I, Roma, Italia; ⁴UOC Angiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padova, Italia; ⁵UOC Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera Cardinale Panico, Tricase, Lecce, Italia; ⁶UOC Angiologia, Unità Locale Socio-Sanitaria Asolo, Ospedale S. Giovanni Apostolo, Castelfranco Veneto, Treviso, Italia

8.1 Introduzione e metodologia

La Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare (SICVE), con la collaborazione della Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare (SIAPAV) ha implementato queste Linee Guida (LG) per la diagnosi e la terapia delle Vasculiti Sistemiche (VS) effettuando una sistematica rivisitazione e valutazione della letteratura e delle evidenze disponibili al 2015, con l'intento di supportare i chirurghi vascolari e gli angiologi nelle loro decisioni di buona pratica clinica quotidiana. In particolare lo scopo di queste Linee Guida è di indirizzare il clinico chirurgo vascolare ed angiologo nella selezione della migliore strategia di gestione e trattamento per ogni paziente individuale, tenendo in considerazione sia il risultato finale (outcome), così come il rapporto rischio-beneficio di ogni specifico accertamento diagnostico e trattamento terapeutico.

Il gruppo di lavoro per la stesura delle Linee Guida

ha deciso di seguire la metodologia del Documento di Consenso (CD) come da indicazioni (Consensus Conference) del PNLG

(Programma Nazionale Linee Guida)¹ (Tabella I) anche per la carenza di vere e proprie Linee Guida dedicate (Tabelle II, III)^{2, 3}.

Sempre nell'ambito del PNLG, per quanto riguarda la scelta delle priorità per la valutazione dell'impatto che il miglioramento dell'appropriatezza degli interventi clinici (sia diagnostici che terapeutici), può avere sullo stato di salute e sul miglioramento dell'assistenza, tra i vari criteri e modelli proposti (epidemiologico, della richiesta, della disponibilità delle prove di efficacia, economico), si è scelto il modello della disponibilità delle prove di efficacia che assegna la priorità a temi per i quali gli effetti degli interventi sono stati valutati con disponibilità di studi e di dati, perché più rispondente allo scopo di queste Linee Guida che è quello di orientare i com-

TABELLA I. — Criteri di massima per la scelta del tipo di approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica.

CRITERI DI MASSIMA PER LA SCELTA DEL TIPO DI APPROCCIO ALLA PRODUZIONE DI RACCOMANDAZIONI PER LA PRATICA CLINICA			
Linea guida	Consensus Conference	Criteri di appropriatezza	Technology Assessment
Il tema da trattare è vasto e può essere suddiviso in numerosi quesiti principali e secondari che non riguardano solo la dimensione clinica, ma anche quella organizzativa e gestionale.	Il tema da trattare è limitato e può essere suddiviso in pochi quesiti specifici.	Il tema da trattare richiede un approfondimento clinico molto specifico e si vogliono produrre raccomandazioni dettagliate per un uso mirato al paziente individuale.	Il problema riguarda una tecnologia specifica di cui si devono valutare non solo degli aspetti clinici ma anche quelli organizzativi, gestionali, economici e sociali.
Si dispone di una buona quantità di dati a favore o contro l'uso della tecnologia in oggetto.	La controversia riguarda soprattutto la dimensione scientifica (di qualità delle prove) ed è necessario formulare sia raccomandazioni per la pratica clinica sia indirizzi per lo sviluppo della ricerca.	Le raccomandazioni riguardano procedure o interventi e non percorsi assistenziali complessi.	La tecnologia in oggetto è destinata ad avere un impatto complesso sul sistema sanitario ed è necessario sviluppare modelli in grado di prevederne utilizzo e gestione.
E' necessario formulare raccomandazioni di comportamento relative alle diverse dimensioni della assistenza (clinica, organizzativa, interpersonale eccetera).	La questione da affrontare si trova in fase embrionale e si deve insistere fortemente per ottenere investimenti di ricerca ad essa dedicati.	Le raccomandazioni possono venire utilizzate per produrre criteri di <i>audit</i> clinico.	Il problema in oggetto richiede una valutazione da parte di competenze e professionalità differenti.

TABELLA II. — AHCPR – Livello di evidenza.

AHCPR - Livello di evidenza	
Ia	Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati (RCT).
Ib	Evidenza ottenuta da almeno un RCT.
IIa	Evidenza ottenuta da almeno un studio controllato ben disegnato senza randomizzazione.
IIb	Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi-sperimentale ben disegnato.
III	Evidenza ottenuta da studi descrittivi non-sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione e di casi.
IV	Evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli.

portamenti clinici secondo il criterio della massima appropriatezza in un campo in cui le evidenze sono tuttora comunque limitate. La produzione *ex novo* di Linee Guida comporta inoltre un notevole impegno di tempo e di risorse. In un contesto locale o comun-

TABELLA III. — AHCPR – Forza delle raccomandazioni.

AHCPR - Forza delle raccomandazioni	
A (Livelli di Evidenza Ia, Ib)	Richiede: almeno un RCT come parte dell'insieme di letteratura di complessiva buona qualità e consistenza che suggerisce specifiche raccomandazioni.
B (Livelli di Evidenza IIa, IIb, III)	Richiede: disponibilità di studi clinici ben condotti ma non RCT sui temi della raccomandazione.
C (Livello di Evidenza IV)	Richiede: evidenza ottenuta da rapporti di commissioni di esperti o opinioni e/o esperienze cliniche di persone autorevoli. Indica assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità.

que di risorse limitate, il modello della disponibilità e qualità delle evidenze scientifiche potrebbe rappresentare, proprio per la sua efficienza, il modello più adeguato per avviare un programma di miglioramento dell'assistenza basato su prove che abbia un rapido impatto sulla pratica clinica ¹.

Per quanto riguarda il livello e la forza delle raccomandazioni si è scelto il modello della *US Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ, già

AHCPR)⁴ che è stato quello maggiormente utilizzato dalle principali agenzie internazionali di Linee Guida sino ad oggi.

Per stabilire il “grading” delle raccomandazioni è stata effettuata una revisione sistematica della letteratura e delle raccomandazioni e Linee Guida più recenti⁶⁻⁸, utilizzando le parole chiave: vasculitis, guidelines, diagnosis, treatment sui motori di ricerca medica Medline, Pubmed, Enbase e Cockrane library e sulle più importanti banche dati nazionali ed internazionali per le Linee Guida (LG). I componenti del Gruppo di Lavoro hanno effettuato una comprensiva revisione delle evidenze pubblicate, per la diagnosi, la gestione, il trattamento e, nei casi in cui sia risultato possibile, la prevenzione delle Vasculiti Sistemiche e loro conseguenze e complicanze, includendo una valutazione del rapporto rischio-beneficio per ogni opzione.

8.2 Definizione e nomenclatura

La vasculite viene definita come un’infiammazione dei vasi sanguigni, che può determinare ispessimento o in alcuni casi dilatazione della parete del vaso con stenosi ed occlusione con conseguente ischemia dei territori tributari o formazione di aneurismi. Un’infiammazione necrotizzante può completamente distruggere segmenti del vaso. Il processo vasculitico può interessare vasi di qualsiasi taglia e calibro e colpire qualsiasi organo e/o sistema. La presentazione clinica varia a seconda del tipo istologico dell’infiammazione, della taglia del vaso colpito e della distribuzione dei vasi interessati.

Si distinguono innanzitutto vasculiti primitive da vasculiti secondarie ad altre malattie, come infezioni, neoplasie, collagenopatie (es. LES, dermatomiosite), ed ipersensibilità a farmaci o sostanze.

Nel 2012 è stato prodotto un altro documento Chapel Hill Consensus Conference (CHCC2012) in cui si è migliorata la nomenclatura CHCC1994, cambiando nomi e definizioni a seconda dei casi, e aggiungendo altre importanti categorie di vasculite precedentemente non incluse⁹.

Il CHCC è una nomenclatura quindi non un classificazione a scopo di ricerca o di management clinico (Tabella IV). IL CHCC2012 fornisce un quadro per dedurre i criteri diagnostici in modo che la diagnosi della malattia possa essere effettuata anche senza una istologia del tessuto.

TABELLA IV. — Denominazioni adottate dalla 2012 International Chapel Hill Consensus Conference sulla nomenclatura delle vasculiti.

Vasculiti dei Grandi Vasi (LVV)

Arterite di Takayasu (TAK)

Arterite a cellule giganti (GCA)

Vasculiti dei medi vasi (MVV)

Poliarterite nodosa (PAN)

Malattia di Kawasaki (KD)

Vasculiti dei piccoli vasi (SVV)

Vasculiti associate ad (ANCA)-anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (AAV)

Poliangioite microscopica (MPA)

Granulomatosi con poliangioite (di Wegener) (GPA)

Granulomatosi eosinofila con poliangioite (di Churg-Strauss) (EGPA)

Vasculiti dei piccoli vasi (SVV) da immunocomplessi

Malattia da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (anti-GBM) (di Goodpasture)

Vasculite crioglobulinemica (CV)

Vasculite IgA(di Henoch-Schönlein) (IgAV)

Vasculite orticariale ipocomplementemica (HUV) (anti-C1q vasculite)

Vasculiti vaso variabili (VVV)

Malattia di Behçet (BD)

Sindrome di Cogan (CS)

Vasculiti da singolo organo (SOV)

Angioite cutanea leucocitoclastica

Arterite cutanea

Vasculite primaria del sistema nervoso centrale

Aortite isolata

Altre

Vasculiti associate con malattie sistemiche

Vasculite lupica

Vasculite reumatoide

Vasculite sarcoidosica

Altre

Vasculiti associate con probabile eziologia

Vasculite Crioglobulinemica virus epatite C-associata

Vasculite virus epatite B-associata

Aortite sifilide-associata

Vasculite da immunocomplessi farmaco-associata

Vasculite ANCA-associata farmaco-associata

Vasculite cancro-associata

Altre

8.3 Presentazione clinica

Le vasculiti sono processi sistemici, pertanto nel sospetto di vasculite sono necessarie un’accurata anamnesi ed una sistematica revisione dei vari organi ed apparati. Possibili eventi scatenanti possono essere: recenti infezioni, vaccinazioni, farmaci. Sono da considerare in particolare le seguenti manifestazioni:

Sintomi sistemici: febbre, perdita di peso, astenia, malessere; tale sintomatologia si manifesta nel 90-100% di soggetti con granulomatosi con poliangioite (GPA) (di Wegener) e poliangioite microscopica (MPA)^{10, 11}.

Cutanee: noduli cutanei che possono essere dolenti, eritematosi o ulcerati; porpora; petecchie; lesioni papulo-pustolari; eritema nodoso; livedo reticularis, fenomeno di Raynaud; edema delle estremità distali.

Mucose: ricorrenti ulcerazioni orali e/o genitali che guariscono con cicatrici.

Rino-sinusali: rinite allergica rino-sinusale, congestione nasale, ricorrenti epistassi, dolore ai seni paranasali, rinorrea.

Polmonari: tosse cronica, emottisi, respiro corto o affannoso, dispnea, stridore laringeo, dolore toracico.

Muscolo-scheletriche: artralgie e tumefazioni articolari, mialgie, algie surali.

Renali: ematuria, ipertensione.

Gastro-intestinali: addominalgie, ematochezia, nausea, vomito.

Genito-urinarie: dolore e/o gonfiore testicolare

Vascolari: claudicatio arti inferiori, differenze pressorie agli arti, episodi sincopali e presincopali, lipotimie.

Neurologiche: cefalea, epilessia, deficit neurologici focali (stroke, deficit nervi cranici, perdita o riduzione del visus, deficit motori, movimenti anormali), deficit neurologici diffusi (declino cognitivo, amnesie e difficoltà di concentrazione), mononeuropatia o polineuropatia (deficit sensitivi, parestesie, paresi delle estremità, ipostenia agli arti), allucinazioni visive e/o auditive, ridotto o fluttuante livello di coscienza/encefalopatia.

8.4 Esame obiettivo

Una particolare attenzione va posta all'esame obiettivo come strumento diagnostico, il quale deve essere estremamente completo, preciso e mirato, così da individuare segni clinici che potrebbero essere chiari indizi di vasculite e che potrebbero invece passare inosservati.

Generale: misurazione dei valori pressori ai

4 arti per individuazioni di eventuali differenze pressorie > 20 mmHg. tra gli arti controlaterali.

Raccomandazione III/B

Capo e collo: esame oftalmologico e fundus oculi per eventuale diagnosi di congiuntivite, uveite, sclerite e/o vasculite retinica e neurite ottica. Infiammazione orbitaria (edema/eritema palpebrale, proptosi) può essere vista nella granulomatosi con poliangioite (GPA) e nella poliangioite microscopica (MPA). Ispezione della cavità nasale per sanguinamento, ulcerazioni, perforazioni settali, edema del ponte nasale, dolore o deformità della sella nasale, affezioni dei seni paranasali, linfadenopatie cervicali, ulcerazioni orali nella malattia di Behçet, otite, mastoidite, deficit uditivi.

Apparato respiratorio: affanno di respiro, tachipnea, dispnea, ipossia; ridotti rumori respiratori, stridore laringeo, senso di respiro corto, emoftoe ed emottisi.

Apparato cardiovascolare: mancanza o inegualianza di polsi, fremiti o soffi arteriosi, aumentato tempo di riempimento capillare, anormalità dei toni e pause cardiaci, includenti ritmo di galoppo, attenuazione dei toni e sfregamenti cardiaci.

Addome e apparato genito-urinario: dolorabilità addominale focale o diffusa, epato-splenomegalia, sangue all'esplorazione rettale, ulcere genitali o cicatrici genitali nella sindrome di Behçet, dolore o gonfiore testicolare.

Cute: porpora palpabile, rash purpurico ai glutei ed alle estremità inferiori (IgAV), eritema polimorfo ed estremità arrossate ed edematose (KD), noduli arrossati e dolenti che possono divenire ischemici e necrotici (PAN), livedo reticularis.

Apparato muscolo-scheletrico: artriti (gonfiore articolare, flussione articolare, ridotta motilità e/o dolore da stress), dolorabilità muscolare.

Sistema neurologico: neuropatia periferica, parestesie, mononeurite multipla, paralisi dei nervi cranici, perdita della vista, difetti del campo visivo, alterati livelli di coscienza, deficit neurologici focali, includenti stroke, deficit neurologici diffusi, allucinazioni, disturbi del comportamento.

8.5 Diagnostica di laboratorio

I tests diagnostici hanno lo scopo di individuare e quantificare i segni di infiammazione, determinare il tipo e l'estensione del coinvolgimento dei vari vasi,

organi ed apparati, testare la presenza e la titolazione di eventuali auto-anticorpi vasculite-specifici, identificare cause secondarie.

8.5.1 *Tests generali aspecifici di laboratorio*

Esame emocromocitometrico (CBC): anemia normocromica, normocitica, leucocitosi, trombocitosi, eosinofilia (Granulomatosi Eosinofila con Poliangioite o Sindrome di Churg-Strauss) (EGPA) ^{12, 13}.

Raccomandazione IIa/B

Velocità di Sedimentazione delle Emazie (VES) e Proteina C Reattiva (PCR) possono essere elevate anche se talora non sensibili e specifiche ¹³.

Raccomandazione IIb/B

I livelli di C3 e C4 sono usualmente elevati ad eccezione della Vasculite Orticariale Ipocomplementemica.

Raccomandazione III/B

Ipoalbuminemia, iper-alfa-gamma globulinemia.

Raccomandazione III/B

Elevazione dell'antigene di Von Willebrand (Fattore VIII).

Raccomandazione III/B

8.5.2 *Tests organo-specifici*

I livelli di azotemia, creatinina ed enzimi epatici possono essere anormali a seconda del coinvolgimento d'organo.

Raccomandazione IIa/B

Esame urine per ematuria e/o proteinuria.

Raccomandazione IIa/B

8.5.3 *Tests auto-anticorpali*

Il test iniziale per gli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA) è l'immunofluorescenza indiretta per la colorazione dei patterns citoplasmatici o perinucleari.

Raccomandazione IIa/B

Se positività dell'immunofluorescenza, tests per la reattività alla proteinasi 3 (PR3) e mieloperossidasi (MPO) con test enzyme-linked immunoassay (ELISA) (14), da inserire comunque nel contesto clinico.

Raccomandazione Ia/A

L'ANCA positività è presente in approssimativamente il 90% di pazienti con Granulomatosi con Poliangioite (GPA), in passato Granulomatosi di Wegener, il 79% dei quali sono citoplasmatici ^{15, 16}.

Raccomandazione III/B

PR3-ANCA e MPO-ANCA positività hanno un'alta sensibilità e specificità per la diagnosi di Granulomatosi con Poliangioite (GPA) e Poliangioite Microscopica (MPA), rispettivamente ¹⁷.

Raccomandazione III/B

L'associazione della granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), e ANCA-positività è approssimativamente del 40% ¹⁸.

Raccomandazione III/B

Gli ANCA sono utili indicatori nel riflettere il grado d'inflammatione e sull'efficacia terapeutica dei trattamenti: i livelli circolanti aumentano in corso di riacutizzazione o scompaiono nelle fasi di quiescenza della malattia.

Raccomandazione IIa/B

Una associazione atipica ANCA positiva può essere non-specifica e si può vedere in altre condizioni infiammatorie come infezioni e Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD).

Raccomandazione III/B

Anticorpi anti-membrana basale glomerulare (GBM) sono indizi di sindromi renali-polmonari (Sindrome di Goodpasture).

Raccomandazione IIb/B

Altri autoanticorpi come Anticorpi Anti-Nucleari (ANA) e Fattore Reumatoide (FR) sono raramente positivi.

Raccomandazione III/B

8.5.4 *Tests per infezioni*

PCR e sierologia per Batteri-Mycoplasmi, test antistreptolisina O (ASOT), sierologia per sifilide, Test cutaneo di Mantoux.

Sierologia per infezioni virali, Epatite B e C, Parvovirus B19, HIV, *Herpes Simplex Virus*, Epstein-Barr Virus (EBV), *Cytomegalovirus* (CMV), *Vari-cella-Zoster*.

Colture Fungine.

Raccomandazioni III/B

8.6 *Diagnostica strumentale*

È essenziale per la valutazione dei vasi sanguigni ed il danno d'organo, fornendo informazioni sia sul flusso ematico endoluminale che sulle alterazioni della parete vascolare ed il danno parenchimale degli organi interessati dal processo vasculitico. L'angiografia convenzionale generalmente dà informazioni sul flusso sanguigno, la formazione di trombi ed i flussi collaterali, mentre la angiografia a tomografia computerizzata (CT) e/o la risonanza magnetica (MR), visualizzano ispessimenti od irregolarità della

parete vasale, formazione di aneurismi e steno-ostruzioni espressione di attività della malattia.

8.6.1 *Rx torace*

Indicato per la valutazione del coinvolgimento polmonare nella Granulomatosi con poliangioite (GPA) di Wegener, nella granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) di Churg-Strauss, nella poliangioite microscopica (MPA), nella arterite di Takayasu (TAK) e Sindrome di Behçet (BD): caratteristici gli infiltrati migranti nella EGPA¹⁹.

Raccomandazione IIb/B

8.6.2 *Studio CT massiccio facciale e seni paranasali*

Indicato per la valutazione di ispessimento della mucosa dei turbinati con associata sinusite e possibili erosioni che possono riscontrarsi nella granulomatosi con poliangioite (GPA) di Wegener²⁰. Pseudotumori orbitali possono essere visti nella GPA e MPA²¹.

Raccomandazione III/B

8.6.3 *Studio CT del torace*

Nella granulomatosi con poliangioite (GPA) di Wegener si possono riscontrare noduli che possono essere multifocali e cavitari, addensati a vetro smerigliato, opacizzazioni parenchimali bronco-alveolari, linfadenopatie mediastiniche, ispessimenti e versamenti pleurici²².

Raccomandazione IIa/B

Nella granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) di Churg-Strauss sono frequenti noduli, addensati a vetro smerigliato, ispessimenti o dilatazioni delle pareti bronchiali, aree di consolidazione parenchimali ed alveolari, ispessimenti settali, aspetti ad albero in germoglio²³.

Raccomandazione IIb/B

Nella poliangioite microscopica (MPA), irregolari o confluenti aree di consolidazione possono essere viste soprattutto ai lobi inferiori²⁴.

Raccomandazione IIb/B

8.6.4 *Studio CT dell'encefalo*

Può evidenziare focolai ischemici od emorragici in pazienti con sintomi centrali neurologici.

Raccomandazione III/B

8.6.5 *Ecocardiografia*

È indicata per la valutazione di un coinvolgimento delle arterie coronariche in particolare nella Malat-

tia di Kawasaki (KD), e nella Malattia di Takayasu (TAK)^{25, 26}, anche se interessamento degli apparati valvolari, del miocardio e del pericardio possono essere visti.

Raccomandazione IIb/B

8.6.6 *Ultrasonografia con Eco-Color-Doppler (ECD)*

È usata per identificare trombosi nel sistema venoso profondo e superficiale, occlusioni, stenosi, dilatazioni, ispessimenti dei tronchi arteriosi sovra-aortici e vasi intracranici, dell'aorta addominale e vasi tributari, compresi i renali, delle arterie degli arti superiori ed inferiori. L'ECD è indicato nella diagnosi e nel monitoraggio delle vasculiti dei grandi vasi.

Arterite a Cellule Giganti (GCA)

Nella GCA il reperto specifico all'ecografia è un ispessimento, un alone (halo) ipoecogeno della parete arteriosa dei Tronchi Sovra-Aortici (TSA) e in specifico dell'arteria temporale (AT) dovuto all'edema; è altresì possibile riscontrare anche stenosi o occlusioni. La terapia, iniziata prima dell'esecuzione dell'ECD, può sopprimere l'edema di parete con scomparsa del segno dell'halo. I falsi negativi sono dovuti anche alla presenza di un infiltrato infiammatorio limitato all'avventizia, mentre risultati falsamente positivi si possono riscontrare in patologie infettive. Il risultato positivo quindi aiuta a formulare la diagnosi di arterite a cellule giganti mentre un esito negativo non la esclude; indagine utile anche nell'identificare la porzione vasale da biopsiare^{27, 28}.

Raccomandazione III/B

Malattia di Takayasu (TAK)

L'esame Eco-Color-Doppler (ECD) è l'esame strumentale di prima istanza per la valutazione degli ispessimenti, stenosi, occlusioni dell'aorta e delle sue branche principali²⁹.

Raccomandazione IIa/B

8.6.7 *Angiografia CT, angiografia RM o angiografia convenzionale con studio RM della parete vasale ad impregnazione di gadolinio*

Sebbene l'angiografia tradizionale sia accettata e raccomandata nell'iter diagnostico, l'angio-RM e l'angio-CT sono risultate superiori soprattutto nel fornire informazioni sulle alterazioni intra-luminali e sulle caratteristiche della parete vasale; inoltre, consentono lo studio sia delle arterie intracraniche sia

dei grossi vasi toracici e addominali, difficilmente valutabili con ECD. L'angio-CT permette di studiare l'infiammazione di parete, ma ha una bassa risoluzione spaziale e quindi mal valuta le arterie di medio calibro. L'angio CT è utilizzata nella valutazione dei pazienti affetti da arterite di Takayasu; ma il grosso limite sono le radiazioni ionizzanti. L'angio RM, oltre a evitare gli effetti nocivi da radiazioni, è particolarmente utile nell'identificare precoci irregolarità, come l'aumento dello spessore e l'edema della parete vascolare, che si manifesta come un'intensificazione del contrasto murale²⁹. Nelle fasi successive della malattia è capace d'identificare e localizzare i danni tardivi come: restringimenti, stenosi o occlusioni³⁰. L'angio-RM può essere utile per individuare il tratto di arteria interessato dalla flogosi e quindi più adatto a essere biopsiato³¹. In seguito all'inizio del trattamento steroideo, il contrasto murale legato all'edema si riduce rapidamente^{30,32}. **Raccomandazioni III/B**

8.6.8 Angiografia convenzionale

È l'esame di riferimento nella poliarterite nodosa (PAN) per i medi vasi coinvolti che possono presentare aspetti patognomici a "corona di rosario" o "filo di perle" causati da alternanza di aree di stenosi e dilatazione del vaso e nella Malattia di Behçet (BD). **Raccomandazione III/B**

8.6.9 Venografia CT/RM

Può essere indicata nel sospetto di trombosi venose nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi, Malattia di Behçet (BD) e poliarterite nodosa (PAN). **Raccomandazione IV/C**

8.6.10 Tomografia a emissione di positroni (PET)

Può individuare evidenza di infiammazione per identificare potenziali siti di vasculite. Nella 2-deossi-2-fluoro-D-glucosio tomografia a emissione di positroni (FDG-PET) il razionale all'uso del 18F-FDG, tracciante del metabolismo glucidico, per lo studio dei processi flogistico-infettivi, è costituito dall'accumulo del radio-composto a livello dei leucociti attivati nella sede del focolaio flogistico-infettivo. Questa tecnica presenta due vantaggi essenziali: analizza l'intero corpo, in un'unica occasione, e visualizza tutte le regioni vascolari in una sola immagine; inoltre, basandosi sull'uptake di FDG da parte delle cellule con metabolismo accelerato (come sono le cellule infiammatorie) aiuta a valutare l'estensione e

l'attività della malattia. I suoi principali limiti sono gli alti costi, una disponibilità non ancora estesa e la bassa risoluzione spaziale, per cui visualizza solo i vasi con un diametro di almeno 4 mm^{33,34}. L'European Vasculitis Study Group (EUVAS) raccomanda un completo studio clinico e strumentale dell'intero albero arterioso quando la diagnosi di arterite di Takayasu è sospettata². **Raccomandazione III/B**

8.6.11 Tests di funzionalità polmonare

Quadri sia ostruttivi che restrittivi nelle Vasculiti Polmonari (GPA, EGPA, MPA). **Raccomandazione IV/C**

8.6.12 Elettrocardiografia

Segni di ischemia miocardica, miocarditi, pericarditi. (KD, TAK). **Raccomandazione IV/C**

8.6.13 Studi di conduttività nervosa (EMG-ENG)

In pazienti con coinvolgimento nervoso periferico. **Raccomandazione IV/C**

8.6.14 Elettroencefalografia

In pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale. **Raccomandazione IV/C**

8.6.15 Broncoscopia/lavaggio alveolare

Può essere richiesta in caso di coinvolgimento polmonare. **Raccomandazione IV/C**

8.6.16 Esame biotipico istologico

L'esame istologico sul materiale ottenuto può essere di fondamentale importanza per confermare la diagnosi posta sulla base del sospetto clinico e sui dati di laboratorio; è considerata il gold standard nelle vasculiti dei grossi vasi (LVV), in particolare nell'arterite a cellule giganti (GCA). La natura focale delle patologie con la presenza di lesioni a salto e cioè con aree colpite dall'infiammazione, separate da tratti indenni, comporta che una biopsia negativa non escluda necessariamente una diagnosi; è anche vero il contrario, una biopsia positiva non sempre è indice di patologia. L'esame istologico consente la distinzione in vasculiti dei grandi, medi e piccoli vasi. Oltre che nelle LVV, la biopsia tissutale può essere necessaria per confermare la diagnosi e il coinvolgimento d'organo nelle MVV e SVV e va portata sull'organo interessato dalle manifestazioni vasculitiche: cute nella poliarterite nodosa (PAN);

seni paranasali, rene, polmone e/o cute nelle ANCA-vasculiti; encefalo nella PACNS, cute e/o rene nella IgAV.

Raccomandazione III/B

Nelle lesioni acute la componente cellulare infiammatoria è costituita prevalentemente da polimorfonucleati e nelle lesioni croniche da linfociti. L'EUVAS raccomanda una biopsia dell'arteria temporale quando la diagnosi di arterite a cellule giganti (GCA) è sospettata, ma ciò non dovrebbe ritardare il trattamento, una biopsia controlaterale non è routinariamente indicata².

Raccomandazione III/B

8.7 Trattamento

8.7.1 Vasculiti dei grandi vasi (LVV)

Terapia medica

Vi è scarsità di ampi trials controllati nel trattamento delle vasculiti dei grandi vasi. Le raccomandazioni terapeutiche sono basate sulle linee guida EULAR². La terapia di induzione è usualmente basata su alte dosi di glucocorticoidi (prednisone 1 mg/kg/die).

Raccomandazione III/B

L'alta dose iniziale dovrebbe essere mantenuta per un mese e poi gradualmente ridotta³⁵.

Raccomandazione III/B

Il trattamento primario con le alte dosi di corticosteroidi è volto a sopprimere l'infiammazione sistemica per prevenire significative complicazioni vascolari, come perdita della vista nella arterite gigante-cellulare (GCA) o formazione di aneurismi aortici o stenosi od occlusioni delle arterie periferiche nella Malattia di Takayasu (TAK). Un agente immunosoppressivo dovrebbe essere considerato in aggiunta allo steroide allo scopo di ridurre il dosaggio dati gli inevitabili e pesanti effetti collaterali della terapia steroidea a lungo termine^{36, 37}.

Raccomandazione Ib/A per la GCA, III/B per la TAK

Methotrexate (MTX) o azatioprina (AZT) sono stati usati in aggiunta alla terapia steroidea in pazienti con arterite gigante-cellulare (GCA) ed arterite di Takayasu (TAK) per migliorare il controllo della malattia e ridurre la dose dello steroide che comporta un rischio di tossicità veramente significativo in oltre l'80% dei casi^{38, 39}. La ciclofosfamida è stata usata in pazienti con arterite di Takayasu (TAK) resistenti ai glucocorticoidi⁴⁰. Inibitori del tumor necrosis factor

(TNF)- α (es. Infliximab, Etanercept) e un antagonista dell'IL-6 recettore (Tocilizumab) sono stati testati con incoraggianti risultati nella TAK e GCA^{41, 42}. Il livello di evidenza non è tale però allo stato attuale da raccomandarne l'uso per la terapia di induzione in prima istanza. Possono essere usati nelle riacutizzazioni o recidive di malattia dopo trattamento convenzionale con steroidi e immunosoppressori di prima istanza.

Raccomandazione IV/C

Il monitoraggio della terapia per le vasculiti dei grandi vasi (LVV) dovrebbe essere clinico e supportato dalla determinazione dei markers di infiammazione².

Raccomandazione III/B

È raccomandato anche l'uso di aspirina (ASA) a basse dosi in tutti i pazienti con arterite a cellule giganti (GCA)² a scopo di prevenzione degli eventi cardio-cerebro-vascolari⁴³⁻⁴⁵. Controverso il ruolo degli anticoagulanti.

Raccomandazione III/B

Terapia chirurgica

In caso d'interessamento dell'aorta e di tutti i suoi vasi efferenti, procedure di radiologia interventistica consistenti in angioplastica e stenting delle arterie stenotiche sono state utilizzate per migliorare il flusso sanguigno (es. nell'arterite di Takayasu). Vengono segnalati significativi tassi di restenosi post-procedurali, soprattutto allorché la patologia flogistica di base non è del tutto spenta, parzialmente compensati dalla ripetibilità della procedura^{46, 47}. La chirurgia ricostruttiva con impianto di graft, autologo o sintetico, si rende necessaria come seconda opzione in caso di ischemie critiche d'organo o di arto/i⁴⁸, nei casi i cui le procedure interventistiche endovascolari non siano praticabili o non abbiano avuto successo. Va sottolineato come tutte le procedure interventistiche, sia endovascolari, che, a maggior ragione, a cielo aperto debbano essere effettuate durante i periodi di inattività della malattia.

Raccomandazione III/B

La chirurgia ricostruttiva per l'arterite di Takayasu (TAK), soprattutto nella sua più tipica localizzazione all'aorta toracica e toraco-addominale, andrebbe eseguita presso centri con esperienza congiunta vascolare e cardiocirurgia².

Raccomandazione III/B

Casi di aortite isolata, periaortite cronica infiammatoria, fibrosi retroperitoneale, aneurismi aortici infiammatori a variabile eziologia, ma rientranti nella patologia infiammatoria delle vasculiti dei grandi

TABELLA V. — Raccomandazioni per le vasculiti dei grandi vasi (LVV) - arterite a cellule giganti.

Denominazione	Arterite a cellule giganti (GCA)
Definizione	Vasculite granulomatosa di arterie di grosso-medio calibro, soprattutto le extracraniche di capo e collo, con possibile coinvolgimento aortico
Epidemiologia	Razza caucasica Incidenza: 15-25 casi ogni 100.000 abitanti Insorgenza >50 anni M:F = 1: 6
Eziologia	Non nota Infiammazione granulomatosa con presenza di cellule giganti
Clinica	Sintomi cranici (cefalea, deficit visivo da AION) Sintomi sistemici Sintomi da polimialgia reumatica Sintomi da coinvolgimento aorta/grossi vasi
Diagnosi	(ACR) ETA' >50 anni Sintomi cranici (+) VES >50 mm/h Alterazioni biopsia arteria temporale
Laboratorio	VES/PCR/fibrinogeno (III/B) Alterazioni emocromo, AST/ALT e fosfatasi alcalina (+) (IIa/B) Ac anti cardiolipina (+)(III/B) Gold standard: istologico
Strumentale	Eco-color-Doppler TSA ed arterie temporali (III/B) Angio-CT e/o RM (III/B) FDG-PET (III/B) Biopsia arteria temporale (III/B)
Terapia	Corticosteroidi sistemici (III/B) Immunosoppressori (methotrexate, azatioprina, ciclofosfamide) (IB/A) Farmaci biologici (IV/C) Acido acetilsalicilico (III/B)

vasi (LVV) e pertanto responsivi alla terapia medica e chirurgica sopra riportata, sono stati pubblicati con relativa frequenza in letteratura⁴⁹⁻⁵².

Il sommario delle raccomandazioni per le vasculiti dei grandi vasi (LVV) è evidenziato nelle Tabelle V, VI.

8.7.2 Vasculiti dei vasi medi (MVV)

Poliarterite Nodosa (PAN)

I pazienti con malattia severa dovrebbero ricevere una combinazione di ciclofosfamide (2 mg/kg/die) e glucocorticoidi (Prednisone 1 mg/kg/die)².

Raccomandazione Ib/A

Pazienti con Poliarterite Nodosa Sistemica non severa possono essere trattati con successo con soli glucocorticoidi

Raccomandazione III/B

TABELLA VI. — Raccomandazioni per le vasculiti dei grandi vasi (LVV) - arterite di Takayasu.

Denominazione	Arterite di Takayasu (TAK)
Definizione	Arterite infiammatoria cronica vasi di medio-grosso calibro che conduce a stenosi, occlusioni e trombi con danno ischemico multiorgano
Epidemiologia	II-III decade di vita Prevalenza sesso femminile Incidenza: 1/milione/anno in Europa Più frequente in Giappone, Sud Est Asiatico
Eziologia	Non nota Iperplasia intima arterie Fibrosi media e avventizia
Clinica	Dolenzia carotidea Differenza PA braccio dx e sx >20 mmHg Polsi periferici ipofigimici o assenti <i>Claudicatio arti</i> Raynaud Soffi vascolari Ipertensione Sintomi neurologici Retinopatia di Takayasu Insufficienza aortica Dispnea Insufficienza cardiaca Angina mesenterica Febbre di origine ignota
Diagnosi	Clinica Strumentale
Laboratorio	Dati aspecifici VES/PCR/fibrinogeno (III/B) Dosaggi di IL-6 e RANTES (chemochina) non ancora utilizzabili in pratica clinica (IV/C)
Strumentale	ABI (IIa/B) Angiografia (III/B) RM (III/B) EcocolorDoppler (IIa/B) FDG-PET (III/B) Angio CT e/o RM (III/B)
Terapia	Steroidi per os o in boli iv (III/B) Immunosoppressori (AZT, MTX, CYC) (III/B) Acido folico (IV/C) Anti- α TNF(Infliximab, Etanercept), Anti-IL-6 recettore (Tolicizumab) (IV/C) Terapia chirurgica (III/B)

Nella poliarterite nodosa da singolo organo cutanea alcuni pazienti rispondono agli anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs), tuttavia la maggior parte richiede trattamento con prednisone. **Raccomandazione III/B**

Altri agenti immuno-modulatori (methotrexate, micofenolato mofetile, colchicina, IVIG) possono essere utilizzati per ridurre la dose di steroide.

Raccomandazione III/B

È raccomandata una combinazione di terapia antivirale, scambio plasmatico e glucocorticoidi per l'epatite B associata a PAN² EULAR.

Raccomandazione III/B

Profilassi penicillinica può prevenire le esacerbazioni di malattia in pazienti con evidenza di infezioni streptococciche scatenanti⁵³.

Raccomandazione IV/C

Malattia di Kawasaki (KD)

Immunoglobuline endovena (IVIG) ed aspirina ad alte dosi nella fase acuta della malattia⁵⁴.

Raccomandazione Ia/A

Nella fase subacuta basse dosi di Aspirina per 6-8 settimane fino a controllo ecocardiografico.

Raccomandazione III/B

Nelle forme resistenti alle immunoglobuline metilprednisolone e/o immunosoppressori⁶.

Raccomandazione II/B

Il sommario delle raccomandazioni per le vasculiti dei vasi medi (MVV) è evidenziato nelle Tabelle VII, VIII di seguito:

TABELLA VII. — Raccomandazioni per le vasculiti dei vasi medi (MVV) - poliarterite nodosa.

Denominazione	Poliarterite nodosa (PAN)
Definizione	Arterite necrotizzante delle piccole e medie arterie, senza glomerulonefrite e coinvolgimento microcircolatorio (arteriole, capillari o venule), e non associata ad anticorpi anti-citoplasmatici dei neutrofili (ANCA)
Epidemiologia	Malattia rara, incidenza 2-9/milione/anno in Europa e negli Stati Uniti M/F: 1.6-2.1 Età media 45-65 aa
Eziologia	Non nota Vasculite necrotizzante Epatite B e C
Clinica	Multisistemica (sintomi aspecifici, SNC, SNP, gastrointestinali, cutanei, cardiovascolari, renali)
Diagnosi	Prevalentemente clinica
Laboratorio	VES, PCR, Fibrinogeno (IIb/B) Emocromo (IIa/B) Biopsia istologica (noduli cutanei) (III/B)
Strumentale	Angio-CT, Angio-RM (III/B) Angiografia convenzionale vasi medi ("corona di rosario", microaneurismi) (III/B)
Terapia	Forme severe: Ciclofosfamide + Steroidi (Ib/A) Forme + lievi: Steroidi (III/B) Forma isolata cutanea: NSAIDS (III/B) Methotrexate, Micofenolato Mofetile, Colchicina, IVIG + steroidi (III/B) PAN + Epatite B: terapia antivirale, plasmaferesi, steroidi (III/B)

TABELLA VIII. — Raccomandazioni per le vasculiti dei vasi medi (MVV) - Malattia di Kawasaki.

Denominazione	Malattia di Kawasaki (KD)
Definizione	Vasculite acuta, febbrile, sistemica, di vasi di piccolo e medio calibro di tutti i distretti Autolimitante Multifattoriale
Epidemiologia	Prevalente in Giappone e Nord America Soprattutto maschi, 1,7 volte più delle femmine Bambini
Eziologia	Sconosciuta Multifattoriale
Clinica	Febbre elevata + di 5gg remittente Alterazioni cavo orale Iperemia congiuntivale bilaterale Esantema polimorfo Alterazioni estremità Linfoadenopatia laterocervicale
Diagnosi	Febbre > 5 gg più 4 criteri diagnostici (III/B)
Laboratorio	Albumina <3 g/dl Na <135 mEq/l Anemia con Hb <2 g/dl per età ALT (+) PLT a 7 gg >450.000/mmc GB > 15.000/mmc (III/B) GB urine >10/campo (III/B)
Strumentale	Ecocardiogramma (IIb/B) Ecocolordoppler distretti extracranici (III/B) Angiografia (III/B)
Terapia	Fase acuta: Immunoglobuline endovena (IGIV)+ASA ad alte dosi (Ia/A) Fase subacuta: ASA a basse dosi (III/B) Forme resistenti: Steroidi e/o immunosoppressori (IIb/B) Vaccinazione in bambini con KD trattati con IGIV (IV/C)

Vasculiti dei Piccoli Vasi (SVV)

8.7.3.1 VASCULITI ANCA-ASSOCIATE (MPA, GPA, EGPA)

In generale le decisioni terapeutiche sono guidate dal differente grado di severità della malattia, come proposto dall'European Vasculitis Study (EUVAS) group⁵⁵.

Terapia di induzione

Per le forme generalizzate di malattia con interessamento renale od altro organo maggiore, le precedenti Linee Guida⁵⁵ suggerivano una terapia di induzione con Ciclofosfamide ed alte dosi di corticosteroidi.

Raccomandazione Ia/A

Recentemente studi randomizzati hanno investigato l'uso di Rituximab come terapia di induzione nelle ANCA-vasculiti in comparazione con la terapia tradizionale con la combinazione di Ciclofosfamide

e Corticoidi, trovando così una sostanziale equivalenza tra i due regimi di trattamento nell'indurre la remissione nella granulomatosi con poliangioite (di Wegener) (GPA) nonché nella poliangioite microscopica (MPA) ⁵⁶⁻⁵⁸. **Raccomandazione Ib/A**

Le raccomandazioni più recenti ⁵ suggeriscono che entrambi i regimi possono essere considerati e che il rituximab può essere preferito quando si desidera evitare la tossicità della ciclofosfamide ⁵⁹.

Raccomandazione Ib/A

Alcune evidenze sembrano suggerire che le manifestazioni granulomatose (per esempio granulomi orbitali) possono non rispondere al Rituximab così bene come rispondono invece le manifestazioni vasculitiche ⁶⁰. Con entrambi i regimi, alte dosi di prednisone (1 mg/kg/die) dovrebbero essere mantenute per un mese. Quando si rende necessario un effetto rapido possono essere usati boli di metilprednisolone (500-1000 mg/die) in vena. **Raccomandazione Iib/B**

L'utilizzo della ciclofosfamide dovrebbe essere limitato a 3-6 mesi per la sua tossicità a lungo termine.

Raccomandazione IbA

I boli di ciclofosfamide iv. non hanno presentato sicura evidenza di superiorità rispetto alla somministrazione giornaliera, anche se tale metodica di somministrazione consente una riduzione della dose totale di ciclofosfamide rispetto alla somministrazione per os giornaliera, riducendone gli effetti collaterali, soprattutto a distanza (per esempio possibili neoplasie vescicali). **Raccomandazione Ib/A**

Tutti i pazienti che ricevono ciclofosfamide dovrebbero ricevere profilassi contro la possibile infezione da *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazolo, soprattutto nella GPA. **Raccomandazione Ib/A**

Tutti i pazienti che sono sottoposti a terapia steroidea ad alte dosi e/o prolungata dovrebbero effettuare terapia profilattica anti-osteoporotica secondo le locali Linee Guida. **Raccomandazione Ia/A**

Utile anche la gastroprotezione es. con IPP a basso dosaggio. **Raccomandazione IV/C**

Per pazienti che presentino malattia media-moderata o limitata si può considerare un trattamento di induzione con Methotrexate come alternativa meno tossica anche se esistono alcune evidenze che associano il Methotrexate ad una più elevata possibilità di recidiva di malattia ⁶¹. **Raccomandazione Ib/A**

È dimostrato che anche il micofenolato mofetile può essere efficacemente usato in tali indicazioni.

Raccomandazione Iia/B

La plasmaferesi è raccomandata come terapia aggiuntiva per pazienti con rapido deterioramento della funzionalità renale ⁵.

Raccomandazione Ib/A

Terapia di mantenimento

Svariate evidenze suggeriscono che la terapia di mantenimento, una volta ottenuta la remissione di malattia con la ciclofosfamide o il rituximab, è raccomandata per evitare le facili recidive e può essere effettuata in alternativa con methotrexate od azatioprina.

Raccomandazione Ib/A

Micofenolato o Leflunomide possono essere usati come alternativa in caso di tossicità. Uno studio recente ha anche suggerito l'uso del rituximab per due anni, per la terapia di mantenimento ⁶². **Raccomandazione Iib/B**

Raccomandato anche l'utilizzo del metilprednisolone a basse dosi (10 mg/die). La terapia di mantenimento deve durare almeno 18-24 mesi a scanso di probabili recidive di malattia. **Raccomandazione Ib/A**

Nelle forme recalcitranti o recidivanti di malattia uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco (RAVE trial) di confronto tra ciclofosfamide vs. rituximab nelle ANCA-Vasculiti ha chiaramente mostrato che in un sottogruppo di pazienti con malattia refrattaria o recidiva il Rituximab si mostrava maggiormente efficace in questa specifica popolazione di pazienti ⁶³.

Raccomandazione Ib/A

Altri piccoli studi hanno riportato le medesime conclusioni a tale proposito. Esistono altre possibili opzioni per le forme refrattarie o recidivanti. Esse possono essere immunoglobuline IV, micofenolato mofetile, infliximab, 15-desossispergualina e globulina antitimocitica ⁵⁵.

Raccomandazione III/B

Follow up

Uno stretto e sistematico follow up dei pazienti con vasculiti sistemiche da parte di un team multidisciplinare (reumatologo, nefrologo, neurologo, cardiologo, pediatra, otorinolaringoiatra, ematologo, angiologo, chirurgo vascolare) è mandatorio per monitorare con precisione la progressione della malattia, la risposta alla terapia e le complicanze. **Raccomandazione IV/C**

Pazienti in terapia con ciclofosfamide dovrebbero

monitorare strettamente la crasi ematica (CBC) per citopenia.

Raccomandazione Ib/A

Pazienti in terapia con Rituximab dovrebbero effettuare regolare monitoraggio dei livelli di immunoglobuline e conteggio dei linfociti CD19+.

Raccomandazione III/C

Nei pazienti con elevati titoli di anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), questi si possono normalizzare durante i periodi di controllo e remissione della malattia ed aumentare con la ripresa dell'attività. La titolazione seriata degli ANCA è stata usata per misurare l'attività di malattia, ma con limitato successo⁶⁴. Un incremento acuto del titolo degli ANCA suggerisce attività clinica: alti titoli persistenti sono meno utili nell'identificare i pazienti con malattia attiva⁶⁵.

Raccomandazione Ia/A

Il Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) è lo strumento validato più efficace nel documentare l'attività della malattia e può essere usato per definire la remissione, la risposta alla terapia e la riacutizzazione della malattia^{3, 64, 66}. Esso consiste in una lista di tipici aspetti delle vasculiti sistemiche attive in relazione ad ogni organo od apparato colpito dalla malattia. Il BVAS è uno strumento fortemente raccomandato come strumento routinario nel management delle vasculiti dei piccoli e medi vasi⁶⁷.

Raccomandazione IV/C

Il Vasculitis Damage Index (VDI) è invece usato per valutare l'outcome delle vasculiti, documentando l'entità del danno risultante dalla occorrente diagnosi di vasculite^{68, 69}. VDI è raccomandato come una cumulativa misura per definire l'efficacia della

TABELLA IX. — *Raccomandazioni per le vasculiti dei piccoli vasi (SVV) - poliangioite microscopica.*

Denominazione	Poliangioite microscopica (MPA)
Definizione	Vasculite necrotizzante in prevalenza dei piccoli vasi (arteriole, capillari, venule) con scarsi o assenti immuno-depositi, e senza granulomatosi
Epidemiologia	Incidenza 3.6/milione/anno, prevalenza 1-3/100.000 Più frequente nella popolazione bianca che nera M lievemente >F Età intorno ai 50 anni
Eziologia	Non nota Vasculite necrotizzante ANCA +
Clinica	Multisistemica Sintomi aspecifici, febbre, SNC, SNP, gastrointestinali, cutanei, artro-mialgici, cardiovascolari, basse vie respiratorie, renali, oculari Glomerulonefrite necrotizzante molto comune Capillarite polmonare frequente
Diagnosi	Clinica + Laboratorio (ANCA) (Ia/A)
Laboratorio	VES, PCR, fibrinogeno (Ib/B) Emocromo (Ia/B) Funzionalità renale, es. urine (Ia/B) MPO-ANCA + (III/B)
Strumentale	Rx torace (Ib/B) CT torace (Ib/B) CT cranio ed encefalo (III/B) Tests di funzionalità respiratoria (IV/C) Biopsia cutanea o renale (III/B)
Terapia	Forma severa: ciclofosfamide + steroidi (Ia/A) Rituximab + steroidi (Ib/A) Forma medio-moderata: methotrexate + steroidi (Ib/A) o micofenolato mofetile + steroidi (Ia/B) Plasmaferesi nelle forme con severa IR (Ib/A) Cotrimoxazolo (Pneumocistis Jiroveci) (Ib/A) IPP (IV/C) Profilassi antiosteoporotica (Ia/A)

TABELLA X. — *Raccomandazioni per le vasculiti dei piccoli vasi (SVV) - poliangioite microscopica - granulomatosi con poliangioite.*

Denominazione	Granulomatosi con poliangioite (GPA) (Wegener)
Definizione	Vasculite sistemica ad eziologia sconosciuta e patogenesi immunologica dei vasi di piccolo-medio calibro con processo infiammatorio necrotizzante
Epidemiologia	Incidenza: 3 casi su 100.000 in Europa- Nord America M=F IV-V decade di vita
Eziologia	Sconosciuta
Clinica	Coinvolgimento alte e basse vie aeree (70-95 % dei casi) Coinvolgimento polmonare (90% dei casi) Coinvolgimento renale (più raro) con glomerulonefrite segmentale necrotizzante e quadro di sindrome nefritica
Diagnosi	Clinica + Laboratorio (Ia/A)
Laboratorio	VES, PCR, Fibrinogeno (Ib/B) Emocromo (Ia/B) Funzionalità renale, es. urine (Ia/B) PR3-ANCA + (III/B)
Strumentale	Rx torace (Ib/B) CT torace: noduli cavitari (Ib/B) CT cranio ed encefalo (III/B) Tests di funzionalità respiratoria (IV/C) Biopsia seni paranasali, cutanea, renale polmonare: granulomi (III/B)
Terapia	Forma severa: Ciclofosfamide + Steroidi (Ia/A) Rituximab + Steroidi (Ib/A) Forma medio-moderata: Methotrexate + Steroidi (Ib/A) o Micofenolato Mofetile + Steroidi (Ia/B) Cotrimoxazolo (Pneumocistis Jiroveci) (Ib/A) IPP (IV/C) Profilassi antiosteoporotica (Ia/A)

TABELLA XI. — *Raccomandazioni per le vasculiti dei piccoli vasi (SVV) Granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) (Churg-Strauss).*

Denominazione	Granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) (Churg-Strauss)
Definizione	Granulomatosi eosinofila con poliangioite Vasculite ANCA associata con ruolo patogenetico degli eosinofili
Epidemiologia	Rara. Incidenza: 1,3-6,8 casi ogni 100000 abitanti. M lievemente > F Età tra 15-70 aa, età media di insorgenza circa 38 aa, di diagnosi circa 50 aa
Eziologia	Eosinofilo mediata
Clinica	Asma bronchiale Infiltrati polmonari fugaci Interessamento extrapolmonare Tre fasi: prodromica, eosinofila, vasculitica conclamata
Diagnosi	Eosinofilia >1500/ mm ³ in numero assoluto
Laboratorio	VES, PCR, fibrinogeno (IIb/B) Emocromo (IIa/B) Funzionalità renale, es.urine (IIa/B) MPO-ANCA + (III/B)
Strumentale	Rx torace: infiltrati migranti (IIb/B) CT torace: infiltrati migranti (IIb/B) Tests di funzionalità respiratoria (IV/C) Broncoscopia e lavaggio alveolare (IV/C) Biopsia transbronchiale: infiltrati eosinofili e granulomi (III/B)
Terapia	Corticosteroidi + broncodilatatori inalatori (Ia/A) Steroidi x os o iv (III/B) Steroidi + immunosoppressori nelle forme severe (III/B) Farmaci biologici (etanercept, rituximab, mepolizumab) nelle forme refrattarie (III/B)

terapia nel limitare o prevenire gli esiti cicatriziali della malattia ed è strettamente correlato alla mortalità^{70, 71}. **Raccomandazione IV/C**

Il sommario delle raccomandazioni per le vasculiti dei piccoli vasi (SVV) è riportato nelle Tabelle IX-XI.

8.7.3.2 VASCULITI DA IMMUNOCOMPLESSI

Vasculite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (Anti-GBM) (Sindrome di Goodpasture)

I tre cardini della terapia dell'anti-GBM sono: rimozione rapida degli anticorpi circolanti con plasmaferesi, inibizione di ulteriore produzione di anticorpi con farmaci immunosoppressori, rimozione di eventuali agenti scatenanti la produzione di anticorpi⁷². **Raccomandazione IIa/B**

L'immunosoppressione è usualmente ottenuta con Ciclofosfamide 2 mg/kg/die + Prednisone 1 mg/kg/die per 4-6 mesi⁷³. **Raccomandazione IIa/B**

Regimi intravenosi pulsati più rapidi sono utilizzati nei casi più severi di emorragie polmonari. Rituximab è stato usato in sostituzione della Ciclofosfamide in caso di fallimento o eventi avversi di tale terapia, con negativizzazione degli Anti-GBM, ma variabili outcomes renali^{74, 75}. **Raccomandazione III/B**

Raccomandata la profilassi della infezione da *Pneumocystis Jiroveci* con cotrimoxazolo. **Raccomandazione III/B**

In caso di insufficienza renale terminale c'è indicazione al trapianto renale. **Raccomandazione IV/C**

Vasculite crioglobulinemica (CV)

I tre cardini della terapia della crioglobulinemia sono: eradicare l'infezione da HCV, limitare o sopprimere la proliferazione dei linfociti B, migliorare i sintomi e ridurre il danno causato dagli immunocomplessi.

Nelle forme minacciose per la vita innumosoppressori (ciclofosfamide + corticosteroidi) e plasmaferesi. **Raccomandazione IV/C**

Il rituximab può rappresentare una valida alternativa in caso di insuccesso delle terapie convenzionali o in caso di eventuali controindicazioni⁷⁶. **Raccomandazione III/B**

La terapia antivirale rappresenta un importante ausilio in pazienti con infezione cronica da HCV, dato che l'eradicazione virale è stata associata a miglioramento della sindrome crioglobulinemica⁷⁷. **Raccomandazione III/C**

Una recente Consensus Conference italiana ha stilato raccomandazioni per la gestione della Crioglobulinemia Mista in pazienti portatori del virus dell'Epatite C⁷⁸.

Vasculite IgA o porpora di Henoch-Schönlein (IgAV)

Osservazione clinica, idratazione e controllo elettroliti. **Raccomandazione IV/C**

Anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs) per le artralgie e flussioni articolari. **Raccomandazione IV/C**

Antibioticoterapia (amoxicillina, eritromicina) per eradicazione dello SBEGA. **Raccomandazione Ib/A**

Corticosteroidi in pazienti selezionati (es. severi sintomi gastro-intestinali) ⁷⁹. **Raccomandazione IV/B**

Steroidi e immunosoppressori (Ciclofosfamide, Micofenolato mofetile, Plasmaferesi) da somministrare nelle forme con interessamento nefritico che sia clinicamente significativo ⁸⁰. **Raccomandazione Ib/A**

Pazienti con porpora di Henoch-Schönlein devono effettuare controlli dell'esame delle urine per almeno sei mesi dalla fase acuta della malattia per escludere interessamento nefritico ad esordio tardivo ⁸¹⁻⁸³.

Raccomandazione III/B

Vasculite Orticariale Ipocomplementemica (HUV) (anti-C1q vasculitis)

Anti-istaminici o NSAIDs da somministrare in pazienti che presentino solo coinvolgimento cutaneo.

Raccomandazione III/B

TABELLA XII. — *Raccomandazioni per le vasculiti da immuno-complessi (SVV) - vasculite da anticorpi antimembrana basale glomerulare (Anti-GBM) (Sindrome di Goodpasture).*

Denominazione	Vasculite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare (Anti-GBM) (Sindrome di Goodpasture)
Definizione	Vasculite che colpisce i capillari polmonari o renali od entrambi con deposizione di autoanticorpi anti-GBM
Epidemiologia	1/milione/anno Prevalente nella popolazione bianca M/F 3:2. Due picchi di insorgenza a 30 e 60 anni
Eziologia	Non nota Autoanticorpi IgG anti-GBM e anti-GBA
Clinica	Sintomi costituzionali aspecifici Sintomi da interessamento renale (ematuria) Sintomi da interessamento polmonare (emottisi)
Diagnosi	Clinica e di laboratorio
Laboratorio	Es. urine (ematuria, cilindruria) (IIa/B) Emocromo per anemia e leucocitosi (IIa/B) Funzionalità renale (IIa/B) Titolazione anticorpi anti-GBM (IIb/B)
Strumentale	Rx torace (IIb/B) Test di funzionalità respiratoria (IV/C) Broncoscopia (IV/C) Biopsia renale (glomerulonefrite con necrosi e crescents) (III B) Biopsia polmonare (emorragie alveolari) (IV/C)
Terapia	Plasmaferesi, Ciclofosfamide + Steroidi (IIa B) Rituximab+ Steroidi (III B) Profilassi Pneumocystis Jiroveci con Cotrimoxazolo (III B) Trapianto renale (IV C)

Colchicina, idrossiclorochina o dapsonsone nei casi resistenti. **Raccomandazione Iib/B**

In caso di coinvolgimento sistemico, considerare trattamento corticosteroidico eventualmente in aggiunta ad Azatioprina (AZT) come agente immunosoppressore per ridurre la dose di steroide nei trattamenti prolungati. **Raccomandazione III/B**

La risposta ai nuovi trattamenti come l'utilizzo di micofenolato mofetile (MMF) ⁸⁴ e del rituximab (RTX) è stata riportata in letteratura in piccoli studi ^{85, 86}.

Raccomandazione III//B

TABELLA XIII. — *Raccomandazioni per le vasculiti da immuno-complessi (SVV) - vasculite crioglobulinemica (CV).*

Denominazione	Vasculite crioglobulinemica (CV)
Definizione	Vasculiti da una o più Ig precipitanti a T<37 °C e solventi con il riscaldamento Tre tipi: 1) Ig monoclonale 2) IgG + fattore reumatoide monoclonale IgM+k 3) IgG + fattore policlonale
Epidemiologia	Rara (1/100.000) Prevalente nel Sud Europa per endemia HCV M/F 1/3 Età media 42-52 aa
Eziologia	HCV-correlate Immunodepositi crioglobulinemici nei piccoli vasi (arteriole, capillari, venule) Crioglobuline sieriche
Clinica	Remissione-riesacerbazione Porpora intermittente non pruriginosa arti inferiori 22% associazione con ulcere arti inferiori Fenomeno di Raynaud Artralgie mono o poliarticolari Glomerulonefrite membrano-proliferativa Neuropatia periferica Sindrome secca
Diagnosi	Prevalentemente clinica e di laboratorio
Laboratorio	Crioglobuline (+) (IIa/B) Fattore reumatoide (+) (III/B) Diminuzione complemento (IIb/B) Presenza componente monoclonale sierica (III/ B) Screening HCV (III/B)
Strumentale	Ecografia Epato-renale (IV/C) EMG-ENG (IV/C) Biopsia Renale (III/ B)
Terapia	Terapia sintomatica Corticosteroidi + Plasmaferesi + Ciclofosfamide (IV/C) Rituximab (III/B) Colchicina (IV/C) Dieta ipoantigenica (III/B) Terapia antivirale (III/B)

TABELLA XIV. — Raccomandazioni per le Vasculiti da Immuno-complessi (SVV) - Vasculite IgA (IgAV) o porpora di Henoch-Schönlein.

Denominazione	Vasculite IgA (IgAV) o porpora di Henoch-Schönlein
Definizione	Vasculite sistemica leucocitoclastica dei vasi di piccolo-medio calibro IgA mediata Autolimitante
Epidemiologia	Età pediatrica (3-12 aa, picco 5 aa) Rapporto M:F=5:1 Incidenza: 10-20/100000 bambini/anno
Eziologia	Agenti infettivi trigger (SBEGA) Reazione IgA mediata con depositi IgA e infiltrazione leucocitaria nei piccoli vasi di cute, rene, articolazioni, intestino
Clinica	Esordio acuto Porpora (100%) Artrite (75%) Dolori addominali (45-75%) Malattia renale (40-50%)
Diagnosi	(EULAR) Porpora (+) Trombocitopenia (-) e uno tra: dolore addominale diffuso istopatologia (+) artrite malattia renale
Laboratorio	Creatininemia, Urea, Es. urine (IIa/B) VES/PCR/Fibrinogeno (IIb/B) Emocromo (IIa/B) AST/ALT (IV/C) TASLO (IV/C) Tampone faringeo (Ib/A) Sangue occulto feci (IV/C) IgA (III/B)
Strumentale	Eco addome (IV/C) Biopsia cute/reni (III/B)
Terapia	Controllo elettrolitico (IV/C) Analgesici (IV/C) Antibiototerapia per SBEGA (Ib/A) Steroidi x os (IV/C) Ciclofosfamida, Micofenolato Mofetile, Plasmaferesi in severo impegno renale (Ib/A) Rituximab se vasculite grave (III/B)

Le raccomandazioni per le vasculiti da immuno-complessi (SVV) sono summarize nelle Tabelle XII-XV.

8.7.4 Vasculiti vaso variabili (VVV)

Vasculite o Malattia di Behçet (BD)

Il trattamento della Malattia di Behçet (BD) va personalizzato per ogni singolo paziente secondo le manifestazioni cliniche. I Corticosteroidi sono considerati palliativi, utili nel controllare le manifestazioni acute, ma la progressione delle manifestazioni

TABELLA XV. — Raccomandazioni per le Vasculiti da Immuno-complessi (SVV) - Vasculite orticariale ipocomplementemica (HUV) (anti-C1q vasculitis).

Denominazione	Vasculite orticariale ipocomplementemica (HUV) (anti-C1q vasculitis)
Definizione	Vasculite, accompagnata da orticaria, dei piccoli vasi (arteriole, capillari, venule), ipocomplementemica (antiC1q)
Epidemiologia	Varia, non nota. <2% M/F 1:2 Range di età 15-90 aa. Picco 43 aa
Eziologia	Non nota Vasculite da immuno-complessi con anticorpi anti-C1q Talora LES correlata
Clinica	Orticaria, artrite, interessamento polmonare e gastrointestinale, oculare, glomerulo nefrite
Diagnosi	2 criteri maggiori (orticaria > 6 mesi, ipocomplementemia) 1 minore (vasculite leucocitoclastica, artrite, addominalgia, infiammazione oculare, glomerulonefrite, anti C1q)
Laboratorio	Es.urine, Funzionalità renale (IIa/B) Anti C1q (III/B) ANA test (III/B)
Strumentale	Rx torace (IIb/B) Biopsia cute/reni (III/B)
Terapia	Vasculite cutanea: anti-istamici (III/B) NSAIDS (III/B) Forme resistenti: Colchicina, Idrossiclorochina, Dapsone (IIb/B) Vasculite sistemica: Corticosteroidi+ Azatioprina (III/B)

a carico del SNC ed oculari si può verificare in pazienti con sola terapia corticosteroidica.

Raccomandazione Ib/A

I farmaci citotossici sono particolarmente indicati in pazienti che presentano manifestazioni oculari

Raccomandazione Ib/A

a carico del SNC **Raccomandazione IIb/B**

e vascolari ⁸⁷. **Raccomandazione III/C**

Farmaci biologici (RTX) sono anch'essi usati in queste manifestazioni di malattia ⁸⁸.

Raccomandazione III/B

L'EULAR ha emesso Linee Guida per la gestione della Malattia di Behçet (BD) ⁸⁹. L'FDA non ha emesso indicazioni per il trattamento della BD che pertanto negli Stati Uniti è off-label.

La tromboendoarteriectomia protesica degli aneurismi dovrebbe essere considerata, se fattibile, a causa dell'alto rischio di rottura, tuttavia facili sono le complicazioni postchirurgiche come gli pseudo-

aneurismi perianastomotici e le complicanze trombotiche locali ^{90, 91}.

Raccomandazione IV/C

Vasculite o Sindrome di Cogan (CS)

Il trattamento della Vasculite o Sindrome di Cogan (CS) consiste in: glucocorticoidi **Raccomandazione Ib/A** occasionalmente agenti immunomodulatori ⁹².

Raccomandazione III/B

TABELLA XVI. — *Raccomandazioni per le vasculiti vaso variabili - vasculite o Malattia di Behçet (BD).*

Denominazione	Vasculite o malattia di Behçet (BD)
Definizione	Patologia infiammatoria cronica determinante vasculite dei piccoli vasi (arterie o vene)
Epidemiologia	Via della Seta Turchia: 420/100.000 Medio-Estremo Oriente 13.5-22/100.000 Nord-America-Europa 1/15.000-500.000 >M Medio-Oriente, >F Estremo Oriente e Stati Uniti
Eziologia	Range di esordio 20-40 aa Autoimmune Trigger infettivi su fattori genetici
Clinica	Stato di ipercoagulabilità Aftosi orale e genitale. Coinvolgimento: oculare, vascolare (trombosi arteriose e venose, aneurismi), cutaneo, neurogeno, gastrointestinale, articolare, genito-urinario
Diagnosi	International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): Manifestazioni muco-cutanee (aftosi orale e genitale, eritema nodoso, pseudo-follicolite) Neurologiche Oculari Vascolari Patergia
Laboratorio	HLAB5-HLAB51 (+) Emocromo Creatininemia AST/ALT Proteine totali Protidogramma VES/PCR/Fibrinogeno (IIb/B)
Strumentale	Eco-Color-Doppler A.V. (III/B) Angio-CT, Angio-RM (III/B) Ileoscopia, Colonscopia (III/B) Angio CT torace (IIb/B) RM encefalo e midollo (III/B) Fluorangiografia retinica (Ib/A)
Terapia	Terapia organo-specifica (EULAR) Corticosteroidi in fase acuta (Ib/A) Corticosteroidi + Immunosoppressori (CYC, MTX, AZT) (Ib/A) o farmaci biologici (RTX) (III/B), se interessamento oculare (Ib/A), SNC, (IIb/B), vascolare (III/B) Anti-aggreganti in caso di trombosi arteriose (IV/C) Anti-coagulanti in caso di trombosi venose (IV/C)

TABELLA XVII. — *Raccomandazioni per le vasculiti vaso variabili - vasculite o Sindrome di Cogan.*

Denominazione	Vasculite o Sindrome di Cogan
Definizione	Vasculite di vasi di piccolo-medio calibro e grande calibro Cheratite interstiziale non luetica Ipoacusia neurosensoriale
Epidemiologia	Malattia rara e giovanile (<30 aa.) Razza Caucasica M=F
Eziologia	Ignota
Clinica	Tipica: ipoacusia neurosensoriale e cheratite interstiziale Atipica: ipoacusia e infiammazione bulbo oculare
Diagnosi	Criteri di HAYNES: Manifestazioni oculari, otologiche, sistemiche, cardiovascolari (aorta, arterie renali, coronarie), gastrointestinali, neurologiche, cutanee, renali, urogenitali
Laboratorio	Emocromo Creatininemia AST/ALT Proteine totali Protidogramma VES/PCR/Fibrinogeno (IIb/B)
Strumentale	Valutazione oculistica ed otiatrica (Ib/A) Eco-Color-Doppler ed angio-CT e/o RM per le complicanze vascolari (III/B)
Terapia	Prednisone (0,5-1 mg/kg/die) (Ib/A) Aziatioprina (2 mg/kg/die) o Ciclofosfamide (0,5-2 mg/kg/die) o Ciclosporina (5mg/kg/die) o Farmaci anti TNF (III/B)

Pazienti con infiammazione orbitale descritti in letteratura sono stati trattati con successo con una combinazione di Prednisone e Ciclofosfamide ^{89, 93} sebbene, data la scarsità dei casi, sia incerto se la Ciclofosfamide sia una necessaria addizione al regime di trattamento. **Raccomandazione IV/C**

Il sommario delle raccomandazioni per le Vasculiti Vaso Variabili è riportato nelle Tabelle XVI, XVII. 8.7.5 *Vasculiti di singolo organo (SOV)*

Angioite Cutanea Leucocitoclastica (LCA)

Trattamenti specifici o non specifici a seconda della severità e della localizzazione delle lesioni cutanee ^{94, 95}. Elevazione degli arti ed elastocontenzione nelle localizzazioni cutanee distali. **Raccomandazione IV/C**

Nelle forme con cause identificabili, trattamento di tali cause ⁹⁶. **Raccomandazione III/B**

Rimozione di farmaci che possono essere causa della LCA. Anti-istaminici come trattamento sintomatico, colchicina e dapsone come prima istanza terapeutica^{97, 98} in caso di fallimento della sola terapia anti-istaminica.

Raccomandazione Ib/A

Pazienti con severe lesioni bollose possono richiedere breve trattamento steroideo.

Raccomandazione III/B

Pazienti con LCA cronica possono richiedere una dieta restrittiva di eliminazione⁹⁹.

Raccomandazione IIb/A

In caso di progressione della forma localizzata cutanea a forme sistemiche con severo e diffuso interessamento viscerale o minaccioso per la vita possono essere usati corticosteroidi, ed agenti citotossici/immunosoppressivi (CYC, RTX)¹⁰⁰.

Raccomandazione Ib/A

Arterite cutanea

Nella arterite cutanea da singolo organo alcuni pazienti rispondono agli anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs), tuttavia la maggior parte può richiedere trattamento con prednisone.

Raccomandazione III/B

Esistono altri agenti immuno-modulatori (methotrexate, micofenolato mofetile, colchicina, IVIG) che possono essere utilizzati per ridurre la dose di steroide nelle forme severe a trattamento prolungato.

Raccomandazione III/B

Ciclofosfamide + Steroidi in caso di progressione della forma esclusivamente cutanea a poliarterite nodosa (PAN) sistemica conclamata.

Raccomandazione Ib/A

Vasculite primaria del sistema nervoso centrale (PVCNS)

Il trattamento iniziale consta di alte dosi di prednisone e ciclofosfamide iv. per 6 mesi, seguito da un mantenimento con micofenolato mofetile (MMF) o azatioprina (AZT) per 18 mesi¹⁰¹.

Raccomandazione III/B

Aortite isolata

In caso di aortite isolata postinfettiva l'eradicazione dell'infezione sottostante prima dell'inizio della

terapia immunosoppressiva è mandatoria. La terapia di scelta si basa sui corticosteroidi.

Raccomandazione III/B

Il 75% dei pazienti trattati ottengono remissione. La restante percentuale di pazienti che presenta recidiva di malattia alla riduzione della terapia corticosteroidica richiede addizionale trattamento immunosoppressivo con altri agenti (Ciclofosfamide, Methotrexate, Micofenolato Mofetile)¹⁰².

Raccomandazione Ib/A

8.7.6 Vasculiti secondarie a malattie sistemiche e associate con probabile eziologia

Richiedono il trattamento della malattia di base sottostante e la rimozione della eventuale noxa scatenante il processo autoimmune vasculitico, prima od in concomitanza con l'eventuale trattamento immunosoppressivo.

Raccomandazione III/B

8.8 Vasculiti e trombofilia

Pressoché ogni tipo di vasculite rappresenta una condizione a rischio trombofilico anche in relazione ad una possibile presenza di anticorpi antifosfolipidi sottostante. L'anticoagulazione è indicata in ogni paziente con un episodio trombotico e sottostante stato di ipercoagulabilità. L'anticoagulazione viene usualmente effettuata con iniziale trattamento con eparina a basso peso molecolare (EBPM) ed embriacazione con Warfarin sec. INR 2-3. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi va sempre ricercata con i tests tradizionali. Generalmente, non è indicata la profilassi anticoagulante in assenza di un evento trombotico. Pazienti con eventi trombotici venosi od arteriosi dovrebbero essere trattati con EBPM embriacata con Warfarin¹⁰³ o, comunque, secondo le Linee Guida sulla profilassi e terapia antitrombotiche maggiormente accreditate a livello internazionale e vigenti a livello locale.

Raccomandazione Ib/A

8.9 Tromboangiite obliterante (Morbo di Buerger)

La tromboangiite obliterante (Morbo di Buerger) è una malattia obliterante caratterizzata dall'infiammazione non aterosclerotica di arterie e vene di piccolo e medio calibro¹⁰⁴.

Abbiamo ritenuto opportuno, in questo paragrafo, inserire un breve excursus su questa condizione che, pur non essendo esplicitamente riportata e denomi-

nata all'interno della CHCC2012, ha una notevole importanza angiologica e vascolare come vasculite infiammatoria associata con probabile eziologia.

La tromboangiite obliterante si verifica nei fumatori di sigaretta, per lo più maschi, in età compresa tra i 20 e i 40 anni, con una prevalenza stimata di 12.6-20 casi/100.000.

La prevalenza è più elevata in India (45-63%), in Corea e in Giappone (16-66%) e tra gli ebrei Ashkenaziti (80%).

Non essendo documentata l'insorgenza di Buerger in soggetti non fumatori, il fumo di sigaretta ne è ritenuto il principale agente eziologico¹⁰⁵. Esso provocherebbe infiammazione forse tramite un meccanismo di ipersensibilità ritardata o di angiite tossica. La prevalenza di HLA-A9 E HLA-B5 nelle persone affette, farebbe pensare ad una reazione al tabacco da parte di soggetti con questo specifico fenotipo o ancora a una patologia autoimmune con ipersensibilità cellulo-mediata verso il collagene umano I-III della parete vasale.

La malattia colpisce arterie e vene di piccolo-medio calibro e, sovente, le vene superficiali degli arti con andamento segmentario e migrante.

Presenta sintomi e segni tipici dell'ischemia arteriosa e della tromboflebite superficiale.

L'esordio è graduale, centripeto: dai vasi più distali di arti superiori e inferiori ai vasi più prossimali, fino alla gangrena distale. Il paziente lamenta freddo, torpore, formicolio, bruciore agli arti interessati, prima che la malattia sia clinicamente evidente. Sono presenti fenomeni di Raynaud, claudicatio intermittens dell'arto interessato (spesso arcata plantare/gamba), ipertonio simpatico e, nello stadio pregangrenoso, dolore persistente.

La diagnosi di Buerger è prevalentemente clinica. I criteri diagnostici per il Morbo di Buerger sono stati stabiliti da Shionoya nel 1988, in seguito perfezionati da Olin nel 2000¹⁰⁶ e comprendono: età inferiore a 45 anni, polsi delle arterie del piede e spesso della radiale ridotti o assenti, presenza di ulcerazione ischemica e gangrena della dita nelle fasi non acute, riduzione del flusso ematico e della pressione a livello del piede (dita).

L'arteriografia è il gold standard della diagnosi strumentale: identifica occlusioni segmentarie delle arterie distali di mani e piedi e i caratteristici circoli collaterali "a cavaturaccioli" by-passanti le occlusioni¹⁰⁷.

Oltre alla mandatoria eliminazione del fumo di

sigaretta, il trattamento del morbo di Buerger prevede l'utilizzo di pentossifillina, calcio antagonisti e inibitori del trombossano. Antibiotici, corticosteroidi e anticoagulanti si sono dimostrati poco efficaci. Per diminuire il rischio di amputazione, è stata dimostrata l'utilità della terapia endovenosa con Iloprost¹⁰⁸ e della terapia endoarteriosa trombolitica con streptokinasi. Efficaci, nelle fasi pre-gangrenose interventi di simpatectomia dorsale o lombare. Data l'esiguità delle casistiche riportate in letteratura e la mancanza di Linee Guida accreditate e dedicate, le indicazioni diagnostiche e terapeutiche riportate non possono essere che di livello e forza tuttora limitati.

Raccomandazioni IV/C

Bibliografia

1. Programma Nazionale Linee Guida. Manuale Metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Maggio 2002. Aggiornamento Maggio 2004. Istituto Superiore di Sanità. <http://www.pnlg.it>
2. [Guidelines] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318-23.
3. [Guidelines] Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-17.
4. Current Validity of AHRQ Clinical Practice Guidelines Technical Reviews, No. 6. Investigators: Eduardo Ortiz, MD, MPH, Martin Eccles, MD, Jeremy Grimshaw, MD, and Steven Woolf, MD, MPH. Southern California Evidence-based Practice Center based at RAND, Santa Monica, CA Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2002 Sep.
5. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. *Rheumatology* (2014) doi: 10.1093/rheumatology/ket445
6. SNLG Linee Guida Consiglio Sanitario Regionale Regione Toscana. *Reumatologia* (2014) www.regione.toscana.it/consiglio-sanitario-regionale/linee-guida
7. Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Issued: March 2014. NICE technology appraisal guidance 308. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta308>
8. Vasculitis Paediatric Guidelines. From the Oxford Handbook of Paediatric Rheumatology (with permission from OUP). Oxford specialist Handbooks in Paediatrics, Paediatric Rheumatology edited by Helen Foster and Paul A Brogan, 2012. Oxford University press. Oxford UK. and published by the Oxford University Press.
9. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11. doi:10.1002/art.37715
10. Cabral DA, Uribe AG, Benseler S, et al. Classification, presentation, and initial treatment of Wegener's granulomatosis in childhood. *Arthritis Rheum* 2009;60:3413-24.
11. Peco-Antic A, Bonaci-Nikolic B, Basta-Jovanovic G, et al. Childhood microscopic polyangiitis associated with MPO-ANCA. *Pediatric Nephrol* 2006;21:46-53.
12. Eustace JA, Nadassy T, Choi M. Disease of the month. The Churg Strauss Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2048-55.

13. Miller A, *et al.* An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2010;160:143-60.
14. Roggenbuck D, Buettner T, Hoffmann L, Schmechta H, Reinhold D, Conrad K. High-sensitivity detection of autoantibodies against proteinase-3 by a novel third-generation enzyme-linked immunosorbent assay. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:41-6.
15. Jennette JC, *et al.* Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2013;8:139-60.
16. Akikusa JD, Schneider R, Harvey EA, *et al.* Clinical features and outcome of pediatric Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2007;15:837-44.
17. Merkel PA, Polissson RP, Chang Y, Skates SJ, Niles JL. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med* 1997;126:866-873.
18. Stegeman CA. Predictive value of antineutrophil cytoplasmic antibodies in small-vessel vasculitis: is the glass half full or half empty? *J Rheumatol* 2005;32:2075-7.
19. Thickett DR, *et al.* Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:261-8.
20. Lloyd G, Lund VJ, Beale T, Howard D. Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol* 2002;116:565-9.
21. Tarabishy AB, *et al.* Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55:429-44.
22. Levine D, Akikusa J, Manson D, Silverman E, Schneider R. Chest CT findings in pediatric Wegener's granulomatosis. *Pediatr Radiol* 2007;37:57-62.
23. Kim YK, Lee KS, Chung MP, *et al.* Pulmonary involvement in Churg-Strauss syndrome: an analysis of CT, clinical, and pathologic findings. *Eur Radiol* 2007;17:3157-65.
24. Lauque D, Cadranet J, Lazor R, *et al.* Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore)* 2000;79:222-33.
25. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, *et al.* Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:686-90.
26. Espinola-Zavaleta N, Soto ME, Bauk L, *et al.* Coronary reserve in Takayasu's arteritis: transesophageal echocardiographic analysis. *Echocardiography* 2005;22:593-8.
27. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336-42.
28. Salvarani C, Silingardi M, Ghirarduzzi A, *et al.* Is duplex ultrasonography useful for the diagnosis of giant-cell arteritis? *Ann Intern Med* 2002;137:232-8.
29. Kissin EY, Merker PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:31-7.
30. Bley TA, Markl M, Schlep M, *et al.* Mural inflammatory hyperenhancement in MRI of giant cell (temporal) arteritis resolves under corticosteroid treatment. *Rheumatology* 2008;47:65-7.
31. Bley TA, Wieben O, Uhl M, *et al.* High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. *Am J Roentgenol* 2005;184:283-7.
32. Talarico R *et al.* Large- and small-vessel vasculitis: a critical digest of the 2010-2011 literature. *ClinExpRheumatol* 2012;30:S130-38.
33. Walter MA. [(18)F] fluorodeoxyglucose PET in large vessel vasculitis. *RadiolClin North Am* 2007;45:735-44.
34. Schmidt WA. Use of imaging studies in the diagnosis of vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:203-11.
35. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49:703-8.
36. Cid MC, Helmann DB, Guillevin L, Stone JH, Schousbon J, *et al.* A multicenter randomized, double blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309-18.
37. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Lavalley MP, *et al.* Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789-97.
38. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V, Garg N, Nityanand S, Sinha N. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome, in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003;30:1793-8.
39. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Enler MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578-87.
40. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, Lawley TJ, Johnston MR, Fauci AS. Takayasu arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:121-6.
41. Youngstein T, Peters JE, Hamdulay SS, Mewar D, Price-Forbes A, Lloyd M, *et al.* Serial analysis of clinical and imaging indices reveals prolonged efficacy of TNF- or and IL-6 receptor targeted therapies in refractory Takayasu arteritis. *Clin Exp Rheumatol* (2014) 32;(2 Suppl 82):511-8.
42. Unizony S, Stone JH, Stone JR. New treatment strategies in large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:3-9.
43. Ray JG, Mamdani MM, Geerts WH. Giant cell arteritis and cardiovascular disease in older adults. *Heart* 2005;91:324-8.
44. Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3306-9.
45. Guida A, Tufano A, Perna P, Moscato P, de Donato MT, Finelli R, *et al.* The thromboembolic risk in giant cell arteritis: a critical review of literature. *Int J Rheumatol* 2014:806402.
46. Min PK, Park S, Jun JH, KoYG, Choi D, Jang Y *et al.* Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for occlusive arterial disease in patients with Takayasu's arteritis. *J Endovasc Ther* 2005;12:28-34.
47. Miyata T, Sato O, Koyama H, Shigematsu H, Tada, Y. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation* 2003;108:1474-80.
48. Saadoun D, Lambert M, Mirault T, Resche-Rigon M, Koskas F, Cluzel P, *et al.* Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation* 2012;125:813-9.
49. Vaglio A, Pipitone N, Salvarani C. Chronic periaortitis: a large vessel vasculitis? *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:1-6.
50. Restrepo CS, Ocazonez D, Suri R, Vargas D. Aortitis: imaging spectrum of the infectious and inflammatory conditions of the aorta. *Radiographics* 2011;31:435-51.
51. Hellmann DR, Grand DJ, Feischlag JA. Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm *JAMA* 2007;297.
52. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 2006;367:241-51.
53. Ozen S, Anton J, Arisoy N, *et al.* Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr.* Oct 2004;145:517-22.
54. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics.* Dec 1995;96:1057-61.
55. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, *et al.* EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.
56. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* Jul 15 2010;363:221-32.
57. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh

- CA. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. Jul 15 2010;363:211-20.
58. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. Aug 1 2013;369:417-27.
59. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, D'Cruz DP, Harper L, Luqmani R. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:634-43.
60. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 2012;71:327-33.
61. Faurischou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, et al. Long-term outcome of a clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction of early systemic ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;21.
62. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Méaux-Ruault N, Grasland A, Zoulim A, LE Guen J. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2012;39:125-30.
63. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
64. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87:671-8.
65. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis- a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012 51:100-9.
66. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, et al. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version3). *Ann Rheum Dis* 2009;68:1827-32.
67. Ntatsakin E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. Guidelines and audit working group. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:2306-9.
68. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-80.
69. Suppiah R, Flossman O, Mukhtyar C, Alberici F, Baslund B, Brown D, et al. Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the vasculitis damage index with the combined damage assessment index. *Ann Rheum Dis* 2011;70:80-5.
70. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015;74:177-84.
71. Exley AR, Carruthers DM, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Janssen BA, et al. Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. *QJM* 1997;90:391-9.
72. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033-42.
73. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006;129:452-65.
74. Shah Y, Mohiuddin A, Sluman C, et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease. *QJM* 2012;105:195-7.
75. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: A case based review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42:567-72.
76. De Vita S, et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1183-90.
77. Liang TJ, et al. Current and future therapies for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2013;368:1907-17.
78. Pietrogrande M, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus infected patients. *Autoimm Rev* 2011;10:444-54.
79. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics* 2007;120:1079-87.
80. Chartapisak W, Opastirakul S, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005128.
81. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:916-20.
82. Watson L, et al. Henoch-Schönlein purpura. A 5-year review and proposed pathway. *PLoS One* 2012;7:e29512.
83. Ren P, et al. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am J Nephrol* 2012;36:271.
84. Worm M, Sterry W, Kolde G. Mycophenolate mofetil is effective for maintenance therapy of hypocomplementaemic urticarial vasculitis. *Br J Dermatol* 2000;1324.
85. Ghadban R, Zenone T, Leveque-Michaud C, Louerat C, Rousset H. [Hypocomplementemic urticarial vasculitis]. *Rev Med Interne* 2008;29:929-31.
86. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, et al. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:527-34.
87. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:919-21.
88. Pipitone N, et al. Recommendations of the Italian Society of Rheumatology for the treatment of the primary large vessel vasculitis with biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:5139-61.
89. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62.
90. Emmi L. Behçet syndrome. From pathogenesis to treatment. Series: rare diseases of the Immune System (Ed.) 2014 (in prep). Springer
91. Davatchi F et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;26.
92. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, Blétry O, Papo T, Vinceneux P, et al. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1007-15.
93. Balayre S, Gicquel JJ, Mercie M, Dighiero P. [Atypical Cogan syndrome]. *J Fr Ophtalmol* 2003;26:64-8.
94. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol* 2006;24:414-29.
95. Russell JP, Weenig RH. Primary Cutaneous Small Vessel Vasculitis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:139-49.
96. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:311-40.
97. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, et al. Colchicine in the treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995;131:1399-402.
98. Callen JP. Cutaneous vasculitis: Relationship to systemic disease and therapy. *Curr Probl Dermatol* 1993;5:45-80.
99. Lunardi C, Bambara LM, Biasi D, et al. Elimination diet in the treatment of selected patients with hypersensitivity vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:131-5.

100. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
101. Elbers J, Benseler SM. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:47-54.
102. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) 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. *Eur Heart J* 2014;35:2873-926.
103. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007;57:1487-95.
104. Buerger L. Thromboangiitis obliterans; a study of the vascular lesions leading to presenile gangrene. *Am J Med Sci* 1908;136:567-80.
105. Nassiri N, Lopez Rowe V, Carpenter M, Cohn JE Jr, Hanly EJ, Meireles OR, *et al.* Thromboangiitis Obliterans 2014.
106. Olin JW. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). *N Engl J Med* 2000;343:864-9.
107. Espinoza LR. Buerger's disease: thromboangiitis obliterans 100 years after the initial description. *Am J Med Sci* 2009;337:285-6.
108. Melillo E, Grigoratos C, De Sanctis F, Spontoni P, Nuti M, Dell'Omodarme M, *et al.* Noninvasive transcutaneous monitoring in long-term follow-up of patients with thromboangiitis obliterans treated with intravenous iloprost. *Angiology* 2015;66:531-8.

Ringraziamenti.—Un ringraziamento sentito a Gaia Alari per la dedizione, scrupolosità e preparazione che ha profuso lavorando al nostro fianco.