

Indicazioni all'impiego degli omoinnesti vascolari



Ann. Ital. Chir., LXXII, 2, 2001

A. ODERO, S. PIRRELLI

Università di Pavia - IRCCS Policlinico S. Matteo
Cattedra di Chirurgia Vascolare

Infezioni protesiche

L'infezione protesica in chirurgia aorto iliaco femorale resta la complicanza più temibile della chirurgia vascolare ricostruttiva (18). L'incidenza della complicanza si presenta con tassi variabili dallo 0,7% al 2,8%, influenzando in maniera significativa sulla prognosi quoad partem e quoad vitam: il tasso di amputazione, infatti, varia dall'8% al 58%, con una mortalità compresa dal 14% al 55%. A livello aortico l'infezione di protesi condiziona tassi di mortalità fino al 40%. Per essere efficace e risolutivo il trattamento delle protesi infette deve perseguire due obiettivi principali:

- debellare il processo infettivo mediante rimozione completa della protesi e terapia antibiotica mirata locale e generale (bonifica del focolaio infetto);
- conservare o ripristinare la vascolarizzazione degli arti o degli organi interessati.

La rimozione completa può essere seguita o meno, a seconda dei casi, da rivascolarizzazione, ottenuta mediante:

a) *by-pass extraanatomico*: il by-pass extra anatomico può essere confezionato in tempi variabili in relazione alla rimozione della protesi infetta: prima o dopo l'ablazione protesica, nella stessa seduta operatoria o in maniera sequenziale. Il by-pass axillo bifemorale, anastomizzato a distanza dal focolaio infetto (a. femorale profonda), è quello che meglio risponde all'esigenza della rivascolarizzazione extra anatomica. La rimozione della protesi infetta, però, implica l'interruzione aortica: a livello di tale moncone, che si presenta già fragile per il pregresso processo infettivo parietale, la persistenza di tale processo può determinare la deiscenza del moncone stesso (aortic stump blow-out). Tale evenienza, che si verifica mediamente nel 26% dei casi ed è responsabile del 43% della mortalità perioperatoria e del 65% della mortalità nel

Riassunto

L'homograft vede il suo esordio in letteratura agli inizi del nostro secolo con i lavori di Yamanouchi e Carrel, i quali per primi dimostrarono la possibilità di sostituire segmenti arteriosi mediante trapianto di segmenti venosi omologhi. Da allora l'utilizzo dell'homograft viene concepito come un possibile trattamento chirurgico della patologia stenotica ed aneurismatica del distretto aorto-iliaco-femorale. Contemporaneamente si cerca di perfezionare il trattamento che la protesi biologica subisce una volta espantata, trattamento che mira a conservarne il più possibile le caratteristiche biologiche e meccaniche, eliminando quelle vitali, altamente antigeniche. L'introduzione, negli anni '50, delle protesi sintetiche ed i risultati immediatamente incoraggianti nella prognosi a breve ed a lungo termine, sicuramente migliori rispetto a quelli dell'homograft, hanno fatto abbandonare momentaneamente l'impiego dell'omoinnesto. Verrà ripreso qualche anno più tardi con indicazioni completamente diverse da quelle per cui era stato originariamente concepito: la naturale resistenza alla colonizzazione batterica rende l'homograft un candidato ideale nel trattamento delle infezioni protesiche e nei pazienti ad alto rischio infettivo (pazienti immunosoppressi). Inoltre la bassa trombogenicità e la buona suturabilità rappresentano requisiti per l'utilizzo in cardiocirurgia pediatrica ed in chirurgia oncologica nel trattamento delle lesioni vascolari associate.

Tuttavia l'impiego di tali materiali non è proponibile su larga scala per vari motivi:

- 1) necessità di autorizzazioni ministeriali;
- 2) necessità di una banca di tessuti ove poter effettuare la certificazione e la criopreservazione degli omoinnesti;
- 3) i dubbi, non ancora chiariti, circa gli aspetti immunologici legati al trapianto.

Parole chiave: Omoinnesti vascolari, infezioni protesiche.

Abstract

DIRECTIONS FOR THE USE OF VASCULAR HOMOGRAFT

Homografts were first mentioned in scientific literature at the beginning of the 1900s in articles by Yamanouchi and Carrel who were the first to demonstrate the possibility of substituting segments of artery by transplanted homologous segments of vein. Since then homografts have been considered a possible surgical treatment for stenotic and aneurysmal

diseases of the aortic-iliac-femoral vasculature. Meanwhile much research has been carried out in an attempt to perfect the treatment that the biological prosthesis undergoes once explanted. This treatment is aimed at providing the best possible conservation of the biological and mechanical characteristics of the graft while eliminating the highly antigenic components. The introduction in the 1950s of synthetic prostheses and their immediately encouraging short-term and long-term results, clearly better than those of the homografts, led to the use of these latter being temporarily abandoned. They came back into the spotlight some years later with completely different indications from those for which they had originally been proposed. The natural resistance to bacterial colonization makes the homograft an ideal candidate for treatment of infected prostheses or of patients at high risk of infection (immunosuppressed patients). Furthermore the low thrombogenicity and the ease with which they can be sutured are important advantages for use in pediatric heart surgery and oncologic surgery in the treatment of associated vascular lesions.

Nevertheless, large scale use of homografts cannot be recommended for a variety of reasons:

- 1) the need for ministerial authority;
- 2) the need for a tissue bank where the certification and cryopreservation of the homografts could be carried out;
- 3) the still unsettled doubts about immunological aspects associated with homografts.

Key words: Vascular homograft, prosthetic graft infections.

primo anno, è di più frequente riscontro nei casi di fistola aorto-enterica, ed è condizionata dalla persistenza di infezione protesica e dalla virulenza batterica. Mentre secondo alcuni Autori la rimozione radicale con rivascularizzazione extra anatomica rimane la tecnica di scelta, altri la riservano solo ai casi con intenso stato infettivo periprotetico ed emocoltura positiva.

b) *rivascularizzazione 'in situ'*: negli anni Ottanta (19) è stato proposto di ripristinare la vascularizzazione con materiale protesico alloplastico, con l'inconveniente di mettere nuovamente a contatto materiale sintetico con la zona infetta: con tale metodica circa il 12% delle protesi impiantate ha sviluppato nuovamente l'infezione. Va però detto che circa il 48% dei pazienti è andato incontro a decesso e, di questi, circa l'80% per una sindrome settica grave. L'attenzione è stata quindi rivolta verso l'utilizzo di materiale biologico.

Le prime conferme dell'attitudine di tale materiale biologico alla bonifica di focolai infettivi protesici e periprotetici giungono da uno studio di Wesley Moore (14), che riproduce sperimentalmente un'infezione dell'arteria femorale comune in 32 cani tramite inoculazione diretta di colonie pure di *Stafilococcus aureus* coagulasi positivo. Egli attende circa tre settimane perché si completi la colonizzazione batterica, dopodiché pone a confronto tre diversi trattamenti: con autograft arterioso fresco ossia non criopreservato (Gruppo 1), con allograft arterioso fresco (Gruppo 2) e con Dacron (Gruppo 3), tutti opportunamente contaminati prima dell'impianto. La femorale comune infetta è legata e

bypassata, ma non asportata. Subito dopo l'intervento, viene istituita una terapia antibiotica mirata della durata di sei giorni. A tre mesi dall'intervento, l'incidenza di reinfezione nei tre gruppi risulta rispettivamente dell'8,3% e del 17,7% nei biograft, mentre è dell'87,5% nelle protesi sintetiche.

Sull'onda di risultati così incoraggianti diversi Autori cominciano ad applicare l'impianto di tessuto omologo nella soluzione del problema infettivo. Kieffer (3, 10) lo attua in 43 pazienti e riporta una mortalità postoperatoria del 12% ed un tasso di amputazione precoce e tardivo dello 0%. Anche la sua casistica, come quella di Moore, ammette la possibilità che l'infezione recidivi sulla protesi biologica, seppure in una percentuale estremamente ridotta di casi (4,6%). Il problema dell'homograft, secondo Kieffer, rimane quello già postulato da Szilagyi, ossia il fenomeno degenerativo che si verifica a carico dei vasi nei mesi successivi all'innesto e che fa di questa tecnica chirurgica una soluzione efficace ma temporanea o, come lui stesso la definisce, una soluzione "ponte" per una successiva sostituzione protesica in situ. Vogt (23) et al. riportano la loro esperienza nel trattamento di 19 pazienti affetti da infezione protesica (10 pazienti: 53% dei casi) e da aneurismi micotici (9 pazienti: 47% dei casi) con una mortalità precoce del 5.2% e tardiva dell'11%. Durante il periodo di follow-up di 18.6 ± 13 mesi (range 7-60) gli Autori non osservano alcun caso di reinfezione.

In un successivo lavoro (24) gli stessi Autori descrivono l'impiego di homograft nel trattamento di fistole aorto-bronchiali (5 pazienti), aorto-esofagee (due pazienti) ed aorto-enteriche (quattro pazienti) con una mortalità del 9% ed un tasso nullo di reinfezione ad un follow-up di 14.3 ± 8.2 mesi. Anche altri Autori (7, 25), incoraggiati dai risultati pubblicati in letteratura trattano casi di infezione protesica mediante l'impiego di homograft criopreservato: le varie esperienze sembrano sottolineare il ruolo della crioconservazione nel prevenire la degenerazione tardiva dell'omoinnesto, osservata dopo le prime esperienze degli anni '60. Tutti gli Autori sono concordi nel ritenere che l'utilizzo dell'omoinnesto consente di ridurre notevolmente il tasso di mortalità operatoria, nonché il tasso di amputazione con una pressoché totale scomparsa dei segni di infezione.

Aneurismi micotici

Osler nel 1884 usò per primo il termine 'aneurisma micotico' per descrivere aneurismi infetti sviluppatisi come complicanze di endocarditi batteriche. In precedenza Virchow e Koch avevano descritto un caso di endocardite batterica associato ad emboli settici e rottura arteriosa.

Gli aneurismi micotici, frequenti prima dell'era antibiotica, sono stati successivamente descritti in modo approfondito e classificati da Rutherford in quattro sottoclassi:

- gli aneurismi micotici veri (originati cioè da emboli settici);
- le arteriti microbiche con aneurisma secondario
- gli aneurismi aterosclerotici secondariamente infettati;
- gli pseudoaneurismi post-traumatici infetti.

Indipendentemente, tuttavia, dalla etiopatogenesi, trattasi di una patologia molto grave che, in assenza di trattamento, può comportare complicanze emorragiche e/o setticemiche.

Il trattamento chirurgico è sovrapponibile a quello delle infezioni protesiche (2, 17): l'utilizzo di homograft consente di ridurre i rischi di persistenza dell'infezione che si avrebbero con l'impiego di protesi sintetiche.

Chirurgia arteriosa periferica

Van Reedt (22) et al. hanno pubblicato una serie di 135 pazienti sottoposti a by-pass femoro-distale per ischemia critica mediante l'utilizzo di vena safena omologa denaturata.

Essi suggeriscono l'utilizzo di tale protesi in pazienti portatori di ischemia critica con uno scarso run-off ed in cui non è disponibile la vena safena autologa.

Tuttavia l'esperienza clinica nell'utilizzo di tali protesi ha evidenziato la comparsa di dilatazioni aneurismatiche tardive nel 18% dei casi necessitanti di correzione chirurgica.

Ciò rappresenta, attualmente la più grossa limitazione all'utilizzo di tale materiale che deve essere riservato a casi particolari (23).

Trapianti

Una possibile estensione delle indicazioni all'utilizzo di omoinnesti vascolari viene dal lavoro pubblicato da Mestres (12) et al.. L'Autore ha sottoposto ad innesto aorto-bisiliaco di homograft un paziente dializzato di 44 anni, per una concomitante patologia aortica, immediatamente prima di procedere a trapianto renale.

L'utilizzo di tale tecnica sarebbe giustificato, secondo l'Autore, dalla necessità di anastomizzare l'arteria renale del rene trapiantato su di un segmento arterioso non patologico. Ciò consentirebbe di estendere le indicazioni del trapianto di rene anche a quei pazienti esclusi dalla lista d'attesa per una concomitante patologia arteriosa oltre che ridurre il rischio di patologia infettiva protesica in pazienti sottoposti ad immunosoppressione. Anche Klima (11) et al. descrivono il caso di un paziente trapiantato di fegato in cui hanno eseguito una sostituzione valvolare aortica mediante homograft allo scopo di ridurre l'aumentato rischio infettivo postoperatorio secondario all'immunosoppressione. Trattasi, tuttavia di casi aneddotici che richiederebbero ulteriori approfondimenti e conferme scientifiche.

Sindrome della Vena Cava Superiore (SVCS)

Recentemente Ohri (16) et al. hanno pubblicato la loro esperienza nell'impiego di homograft polmonare nel trattamento della SVCS. Le proprietà biologiche dell'homograft criopreservato in termini di basse immunogenicità e trombogenicità legate alla presenza di un strato continuo di rivestimento endoteliale ed all'assenza di linee di sutura rappresentano, secondo questi Autori, un vantaggio nell'impiego di questa protesi rispetto alla tradizionale 'spiral vein graft'. Un ulteriore vantaggio sarebbe offerto dalla maggiore congruenza di calibro dell'homograft ai vasi da anastomizzare nonché dal minore rischio infettivo post-chemioterapia, se paragonato a quello delle protesi in PTFE spesso utilizzate in questa sede.

Cardiopatie congenite

Il primo utilizzo clinico di tessuto omologo in chirurgia cardiovascolare risale al 1948 quando Gross, utilizza un graft arterioso prelevato da cadavere per costruire uno shunt sistemico-polmonare e riparare una coartazione aortica in un paziente con tetralogia di Fallot. Circa 18 anni più tardi un homograft valvolato viene utilizzato per la ricostruzione del tratto di efflusso ventricolare destro in un bambino con atresia della polmonare. Da questi report pionieristici ad oggi si è assistito ad un utilizzo sempre crescente di segmenti valvolari e vascolari omologhi. Attualmente (13) l'utilizzo principale nella cardiocirurgia pediatrica è rappresentato dall'utilizzo di condotti valvolari tra il ventricolo destro e l'arteria polmonare in pazienti con tetralogia di Fallot con atresia polmonare o altre complicanze, tronco arterioso, trasposizioni complesse o ventricolo destro a doppia uscita.

Alcuni chirurghi utilizzano tali materiali anche nella ricostruzione della porzione di efflusso ventricolare sinistra, tuttavia in tale sede si osserva una precoce degenerazione.

Sawatari (20) et al. hanno dimostrato sperimentalmente la crescita potenziale di segmenti tubulari compositi ottenuti mediante l'utilizzo di strisce di homograft arteriosi anastomizzate con segmenti di pericardio. L'utilizzo di tali materiali, pertanto, consente al segmento protesico di subire un adattamento di calibro progressivo durante le fasi dello sviluppo corporeo.

Accessi vascolari per emodialisi

L'utilizzo della safena per il confezionamento degli accessi vascolari è stato introdotto da May nel 1969, quindi ripreso e sviluppato da Lacombe (8) che, nel 1972, introdusse l'utilizzo della safena omologa prelevata in corso di stripping.

Da allora vi sono stati numerosi reports in letteratura (4, 5): l'impiego della safena omologa, nei pazienti con

grave depauperamento del patrimonio venoso superficiale, offre notevoli vantaggi. Tra questi la ridotta trombogenicità, l'elevata resistenza alle infezioni, l'assenza di trasudazione sierosa, i bassi costi e la facile reperibilità, la non necessità di seguire criteri di compatibilità HLA e ABO tra donatore e ricevente in relazione allo stato di immunocompromissione del paziente uremico. Non chiariti i letterati, tuttavia, sono i dubbi relativi all'ipotizzabile aumento del rischio di rigetto conseguente all'utilizzo di homograft nei pazienti uremici candidati a trapianto renale.

Conclusioni

Nell'ultimo decennio, diversi Autori (2, 3, 7, 10, 23-25) hanno impiegato protesi biologiche nel management delle infezioni protesiche, poiché numerosi studi presenti in letteratura sembrano riconoscere a questi materiali una più alta resistenza alla colonizzazione batterica. Tra questi Autori, Kieffer (3, 10) ha riportato buoni risultati con l'utilizzo di materiale omologo umano a fresco prelevato da donatore multiorgano. Tuttavia, l'esperienza di alcuni chirurghi negli anni '70 con l'impiego di homograft, aveva fatto abbandonare l'utilizzo di tali materiali a causa della comparsa di reazioni di rigetto e di fenomeni degenerativi dell'homograft: le tecniche di preservazione erano prevalentemente rappresentate da conservazione a fresco. A tale proposito alcuni Autori (7, 23-25) ritengono che l'utilizzo di homograft criopreservato possa, riducendo al minimo il danno legato alla conservazione a fresco e riducendo l'antigenicità del tessuto omologo, garantire una più lunga durata dell'innesto nel tessuto dell'ospite. La criopreservazione garantirebbe, inoltre, la massima sicurezza infettivologica dei tessuti, poiché questi vengono dichiarati idonei solo dopo il completamento della fase di quarantena, non attuabile per i tessuti conservati "a fresco".

Numerose altre possibili applicazioni cliniche sono state proposte in letteratura (11, 12, 13, 16, 20, 22): tuttavia tranne che in alcuni campi (13) in cui l'utilizzo di homograft è entrato nella pratica clinica, si tratta perlopiù di esperienze iniziali che necessitano di ulteriori conferme.

Va, inoltre, precisato come l'impiego di questi materiali, almeno in Italia, sia ben lungi dall'essere proponibile su larga scala e ciò per almeno tre motivi:

- 1) la necessità di autorizzazione al trapianto da parte del Ministero della Sanità e la presenza, pienamente giustificata, di leggi molto rigide che regolano la materia;
- 2) la necessità di un modello organizzativo dedicato e di una banca di tessuti ove poter effettuare la certificazione e la criopreservazione, e a cui i centri di prelievo inviino costantemente gli omoinnesti;
- 3) infine i dubbi, non ancora chiariti, circa gli aspetti immunologici legati al trapianto. Quest'ultimo aspetto, è oggetto di una ricerca appena iniziata (7).

Un attento follow-up dei casi trattati potrà fornire una risposta al nostro principale interrogativo: se gli homograft siano da considerare come una soluzione ponte o come un sostituto arterioso definitivo.

Bibliografia

- 1) Abad C., Hurler A., Feijoo J., Gomez-Marrero J., Abdallah A.: *Total aortic arch replacement by a cryopreserved aortic homograft*. Eur J Cardiothorac Surg, 9(9):531-3, 1995.
- 2) Alonso M., Caeiro S., Cachaldora J., Segura R.: *Infected abdominal aortic aneurysm: in situ replacement with cryopreserved arterial homograft*. J Cardiovasc Surg, Torino, 38(4):371-5, 1997.
- 3) Bahnini A., Ruotolo C., Koskas F., Kieffer E.: *In situ fresh allograft replacement for infected aortic prosthetic graft; 18 months follow up*. J Vasc Surg, 14:98-102, 1991.
- 4) Berloco P., Iappelli M., Poli L., Di Nicuolo A. Rossi M., Alfani D.: *Auto ed omoinnesto di vena safena nell'accesso vascolare per emodialisi*. Ann Ital Chir, LXVI, 1:15-18, 1995.
- 5) Bonnaud P., Lebkiri B., Boudier L., Nguyen-Khoa M.: *Greffons saphènes conservées en hémodialyse. Vingt ans d'expérience*. Nephrologie, 15:177-180, 1994.
- 6) Carrel T., Pasic M., Jenni R., Tkebuchava T., Turina M.I.: *Reoperations after operation on the thoracic aorta: etiology, surgical techniques, and prevention*. Ann Thorac Surg, 56(2):259-68, discussion 269, 1993.
- 7) Chiesa R., Astore D., Piccolo G., Melissano G., Jannello A., Frigerio D., Agrifoglio G., Bonalumi F., Corsi G., Costantini S., Novali C., Locati P., Otero A., Pirrelli S., Cugno M., Biglioli P., Sala A., Polvani G., Guarino A., Biasi G., Mingazzini P., Scalapogna M., Mantero S., Spina G., Prestipino F., Sirchia G.: *Fresh and cryopreserved arterial homografts in the treatment of prosthetic graft infections: experience of the Italian Collaborative Vascular Homograft Group*. Ann Vasc Surg, 12: 457-462, 1998.
- 8) Lacombe M.: *Les pontages artério-veineuse sous-cutané par greffon pour la réalisation d'hémodialyses périodique*. J Urol Néphrol, 79:573-545, 1973.
- 9) Jamieson C.W.: *Simultaneous aortorenal homograft transplantation: expanding the indications for renal and vascular replacement [letter; comment]*. Br J Surg, 83(12):1797, 1996.
- 10) Kieffer E., Bahnini A., Koskas F., Ruotolo C., Le Blevec D., Plissonier D.: *In situ allograft replacement of infected infrarenal aortic prosthetic grafts: results in 43 patients*. J Vasc Surg, 17:2, 349-356, 1993.
- 11) Klima U., Wimmer-Greinecker G., Harringer W., Mair, Gross C., Brucke P.: *Homograft replacement of the aortic valve after liver transplantation*. Transpl Int, 6:242-243, 1993.
- 12) Mestres C., Talbot-Wright R., Carretero P.: *Simultaneous aortorenal homograft transplantation: expanding the indications for renal and vascular replacement (letter)*. Br J Surg, 83:918, 1996.
- 13) McElhinney D.B., Reddy V.M., Hanley F.L.: *Homografts in congenital heart disease: current applications and future directions*. Isr J Med Sci, 32(10):880-5, 1996.
- 14) Moore W.S., Swanson R.J., Campagna G., Bean B.: *The use of*

- fresh tissue arterial substitutes in infected fields.* J Surg Res, 18:229-233, 1975.
- 15) Nevelsteen A., Gaffin Y., Lacroix H., Vandeginste N., Suy R.: *Recurrent aortic infection: treatment by arterial homograft replacement.* Cardiovasc Surg, 3, 4:441-444, 1995.
- 16) Ohri S.K., Lawrence D.R., Townsend E.R.: *Homograft as a conduit for superior vena cava syndrome.* Ann Thorac Surg, 64:531-3, 1997.
- 17) Pagano D., Guest P., Bonser R.S.: *Homograft replacement of thoraco-abdominal aorta for a leaking mycotic aneurysm.* Eur J Cardiothorac Surg, 10(5):383-5, 1996.
- 18) Reilly L.M., Altman H., Lusby R.J.: *Late results following surgical management of vascular graft infection.* J Vasc Surg, 1:36-44, 1984.
- 19) Robinson A.J., Johansen K.: *Aortic sepsis: is there a role for in situ graft reconstruction?* J Vasc Surg, 13:677-84, 1991.
- 20) Sawatari K., Kawata H., Armiger L.C., Jonas R.A.: *Growth of composite conduits utilizing longitudinal arterial autograft in growing lambs.* J Thorac Cardiovasc Surg, 103(1):47-51, 1992.
- 21) Steinberg J.B., Nickell S.A., Jacocks M.A., Stelzer P.: *Replacement of the abdominal aorta with an aortic homograft in a patient with an aortic dissection.* Ann Vasc Surg, 5(6):538-41, 1991.
- 22) van Reedt Dortland R.W., van Leeuwen M.S., Steijling J.J., Theodorides T., van Vroonhoven J.M.: *Long-term results with vein homograft in femoro-distal arterial reconstruction.* Eur J Vasc Surg, 5:557-564, 1991.
- 23) Vogt P.R., von-Segesser L.K., Goffin Y., Niederhauser U., Genoni M., Kunzli A., Lachat M., Turina M.I.: *Eradication of aortic infections with the use of cryopreserved arterial homografts.* Ann Thorac Surg, 62(3):640-5, 1996.
- 24) Vogt P.R., Pfammatter T., Schlumpf R., Genoni M., Kunzli A., Candinas D., Zund G., Turina M.: *In situ repair of aortobronchial, aorto-esophageal, and aortoenteric fistulae with cryopreserved aortic homografts.* J Vasc Surg, 26(1):11-7, 1997.
- 25) Wagstaff S.A., Grigg M.J.: *Arterial homografts a possible solution to an infective dilemma.* Cardiovasc Surg, 4(6):796-800, 1996.

