

SCUOLA DI DOTTORATO DI
SCIENZE BIOMEDICHE TRASLAZIONALI

DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE E DELLE MALATTIE EPATOBILIARI E PANCREATICHE

25° CICLO/ANNO d'iscrizione 2010

TITOLO DELLA TESI DI DOTTORATO
INFEZIONI PROTESICHE NELLA CHIRURGIA VASCOLARE RICOSTRUTTIVA

S.S.D. MED/22 CHIRURGIA VASCOLARE

Coordinatore: Prof. CLAUDIO BASSI

Tutor: Dott. GIULIO MAZZILLI

Tutor: Dott. FILIPPO SOGARO

Dottorando: Dott.ssa FRANCESCA BARATTO

INDICE

Introduzione	pag.3
Materiali e Metodi.....	pag.5
Risultati.....	pag.8
Discussione.....	pag.16
Conclusioni.....	pag.26
Bibliografia.....	pag.27

INFEZIONI PROTESICHE NELLA CHIRURGIA VASCOLARE RICOSTRUTTIVA

INTRODUZIONE

Nonostante le innovazioni nell'utilizzo di materiali protesici, procedure chirurgiche e tecniche anestesiológicas, le infezioni protesiche nella chirurgia aortica addominale restano tuttora una delle più temibili complicanze per il chirurgo vascolare. L'incidenza varia dallo 0,5% al 3,5%^{1,2}. In Letteratura l'approccio chirurgico standard al trattamento delle infezioni protesiche aortiche consiste nell'ampia asportazione dei tessuti circostanti infetti, rimozione di tutto il materiale protesico e successiva ricostruzione mediante protesi autologa, sintetica o alloprotesi. Nonostante il by-pass axillo-femorale sia considerato il "gold standard", tuttavia tale tecnica rimane ancora gravata da elevati tassi di mortalità e morbilità, le maggiori complicanze infatti sono: deiscenza del moncone aortico con emorragia spesso fatale, trombosi protesica, re-infezione protesica³ ed ischemia dell'arto inferiore con elevato rischio di amputazione maggiore⁴.

La ricostruzione *in situ*, pertanto, è considerata una valida opzione in quanto è associata ad una migliore pervietà a lungo termine ed allo stesso tempo evita le specifiche complicanze correlate al by-pass extra-anatomico³.

Sono stati utilizzati diversi condotti vascolari come le vene femoro-poplitee^{5,6,7,8}, protesi sintetiche⁹ e gli allograft criopreservati^{3,10,11}.

Negli ultimi anni, diversi Autori¹² hanno proposto il trattamento endovascolare per le fistole aortoenteriche come terapia alternativa, anche se associata ad elevata incidenza di infezione ricorrente o persistente.

Lo scopo di questo studio è l'analisi retrospettiva dei risultati a medio e lungo termine dell'esperienza di un singolo centro con l'impiego di homograft crioconservati. Gli end-point primari furono la mortalità post-operatoria, il salvataggio d'arto, le re-infezioni protesiche e la pervietà protesica a lungo termine.

MATERIALI E METODI

Da Gennaio 2002 sino a Dicembre 2012, 29 pazienti furono sottoposti ad intervento chirurgico per infezione protesica aortica infrarenale presso l'unità operativa complessa di Chirurgia Vascolare dell'Ospedale Santa Chiara di Trento.

Il trattamento chirurgico consisteva nella completa rimozione della protesi infetta e ricostruzione *in situ* con allograft arterioso in 25 casi, ricostruzione *in situ* con dacron silver in 2 casi e by pass axillifemorale negli altri 2 casi.

Tra i 25 pazienti trattati con homograft arterioso crioconservato, 20 erano di sesso maschile (80%) e 5 di sesso femminile (20%) ed avevano un età media di 72,36 anni (range 52-84),

All'epoca dell'intervento chirurgico, tutti i pazienti furono trattati mediante ricostruzione *in situ* con allograft, fornito dalla Banca dei tessuti dell'Ospedale di Treviso. Il protocollo di criopreservazione locale segue le linee guida nazionali accreditate secondo la norma del Centro Nazionale Trapianti¹³. Il tessuto viene immerso in un recipiente sterile per 72 ore a 4° C contenente una soluzione antibiotica concentrata (Vancomicina 100 µg/ml, Polimixina 100 µg/ml, Ceftazidima 240 µg/ml, Lincomicina 120 µg/ml) in terreno RPMI 1640 con L-Glutamina, per eliminare la flora microbica presente dopo il prelievo. Successivamente il tessuto viene immerso in una soluzione crioconservante contenente il 10% di dimetilsolfossido (DMSO), crioprotettore, e il 10% di albumina umana al 20% (Kedrion) .

Il tessuto viene conservato all'interno sacche in polietilene (KapaK) e posto all'interno di una camera di congelamento automatica ad azoto liquido

(Computer freezer, ICECUBE 1860) collegata ad un microcomputer che consente la discesa controllata della temperatura di 1° C/minuto fino a -140°. Infine, viene stoccato ad una temperatura variabile tra -140°C e -185°C in un tank a vapori di azoto a temperatura controllata.

La laparotomia mediana venne usata routinariamente. Il clampaggio aortico infrarenale venne effettuato in 20 pazienti (80%), mentre 5 (20%) ebbero un clampaggio soprarenale. La completa rimozione della protesi fu eseguita in tutti i pazienti, tranne in uno a causa delle tenaci aderenze ai tessuti circostanti. Il moncone aortico ed i tessuti periprotetici furono rimossi. L'esame culturale batteriologico venne eseguito routinariamente sulle raccolte fluide, sul tessuto perioprotesico e sulla protesi aortica. L'allograft fu impiantato "in situ" mediante sutura continua in propilene sia a livello delle anastomosi prossimale e distale, quindi coperto con un peduncolo di omento.

In 9 su 25 pazienti (36%) fu diagnosticata una fistola aorto-enterica alla laparotomia, che venne trattata mediante raffia duodenale in 5 pazienti, anastomosi gastroduodenale in 3 pazienti ed anastomosi duodeno-digiunale in un paziente. Il drenaggio addominale e/o inguinale delle aree infette fu routinariamente usato.

Diversi segmenti di allograft furono impiantati. Segmenti di aorta toracica furono usati in 3 pazienti (12%), aorta infrarenale in 4 pazienti (16%), arteria iliaca in un caso (4%), mentre l'homograft aortobiforcato venne usato in 17 pazienti (68%).

Quando erano necessari due o più segmenti di allograft, veniva utilizzato preferibilmente il materiale del medesimo donatore allo scopo di evitare la risposta immunologica del ricevente.

Tutti i pazienti ricevettero una terapia antibiotica ad ampio spettro prima, durante e dopo l'intervento e successivamente un'antibiotico-terapia mirata sulla base dell'antibiogramma. La terapia antibiotica venne prolungata al massimo per due mesi, in nessun caso fu a lungo termine o a tempo indeterminato.

Tutti i pazienti sopravvissuti vennero seguiti mediante angio-TC addome ad uno e sei mesi dopo la dimissione, successivamente visita ed ecocolor Doppler aorto-iliaco annualmente. Ulteriori indagini tomografiche vennero eseguite solo in casi selezionati.

Contattammo telefonicamente i nostri pazienti al fine di ottenere informazioni riguardo eventuali complicanze tardive al momento dell'analisi dei dati.

Le variabili dei dati sono presentate in percentuale. La pervietà dell'homograft è calcolata secondo il metodo di Kaplan-Meier.

RISULTATI

Al momento della presentazione clinica, 7 pazienti (28%) avevano iperpiressia con leucocitosi, 7 (28%) fistola inguinale (3 dei quali con concomitante pseudoaneurisma femorale sintomatico), 9 (36%) fistola aorto-enterica responsabile di sanguinamento gastrointestinale, 2 pazienti (8%) pseudoaneurisma aortico sintomatico ed uno (4%) ematoma retroperitoneale infetto.

Tra i nove pazienti che svilupparono fistola aorto-enterica, il duodeno era coinvolto in tutti i casi (fig. 1). Solo due pazienti presentavano una malattia infiammatoria intestinale (uno affetto da Morbo di Chron, l'altro da rettocolite ulcerosa).

Uno dei 9 pazienti era stato precedentemente sottoposto ad esclusione di aneurisma aortico addominale per via endovascolare, un altro, invece, sviluppò una fistola aorto-enterica precoce soltanto tre settimane dopo l'intervento chirurgico per rottura di aneurisma aortico infiammatorio.

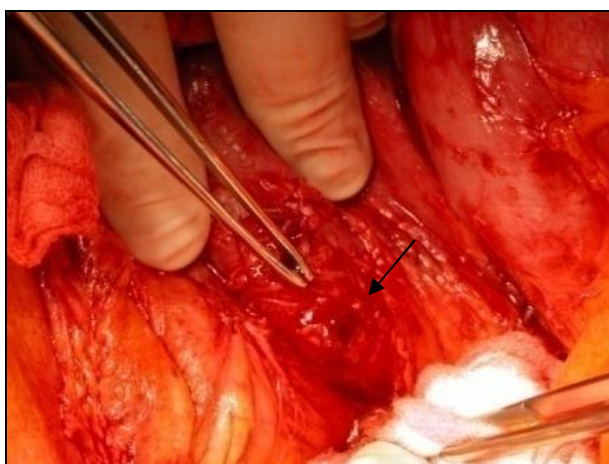


Figura 1. Deiscenza duodenale in paziente con infezione protesica aortica

Al momento del ricovero 21 pazienti (84%) presentavano immagini diagnostiche compatibili con infezione aortica.

Il primo intervento chirurgico venne eseguito in 10 pazienti (40%) per arteriopatia occlusiva aorto-iliaca, in 15 pazienti (60%) per malattia aneurismatica, uno dei quali ricevette un trattamento endovascolare. L'intervallo medio di tempo tra l'intervento iniziale e la sostituzione con Homograft fu di 60 mesi (range 1-132).

Tutti i 25 pazienti furono sottoposti ad intervento chirurgico per infezione protesica aortica mediante ricostruzione con allograft *in situ*.

La rimozione completa del materiale protesico venne effettuata in tutti i pazienti eccetto in un caso a causa della tenace adesione della protesi ai tessuti circostanti, che consentì soltanto una rimozione parziale della protesi. 5 pazienti ricevettero una ricostruzione aorto-aortica, 4 aorto-bisiliaca, 11 aorto-bifemorale, 3 aorto-iliaca con anastomosi femorale per la branca controlaterale e 2 by pass iliaco-femorale (fig. 2). Procedure addizionali vennero eseguite in 3 pazienti (12%): in un caso trattato mediante ricostruzione aortobifemorale, il reimpianto di almeno un'arteria ipogastrica fu necessario per evitare complicanze di ischemia pelvica. In un altro caso venne eseguita un emicolectomia destra per infarto segmentario del cieco in assenza di perforazione e furono inoltre posizionati degli stent ureterali poiché la fibrosi cicatriziale retroperitoneale aveva inglobato entrambi gli ureteri. Infine, in un altro paziente durante le manovre di lisi delle tenaci aderenze addominali, venne riscontrata una lacerazione parietale di un ansa digiunale che rese necessaria la riparazione della stessa mediante anastomosi tenue-tenue.

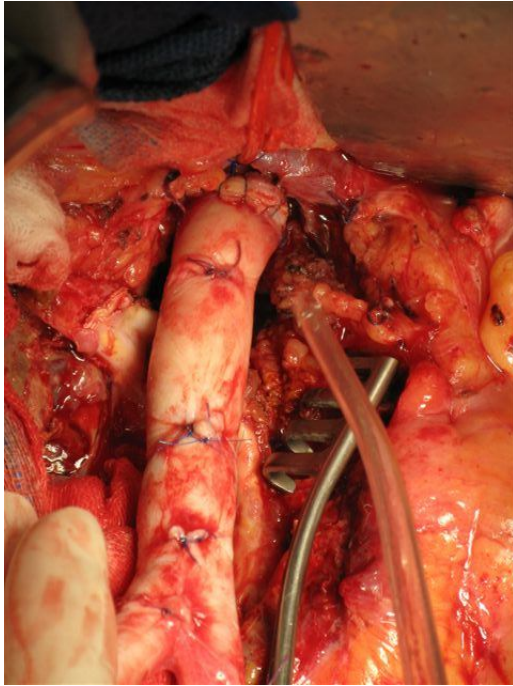


Figura 2. Immagine intraoperatoria di una ricostruzione in situ con homograft arterioso crioconservato.

La morbilità post-operatoria globale fu del 36%. 6 pazienti (24%) svilupparono complicanze sistemiche: 1 infarto miocardico, 3 insufficienza respiratoria, 2 insufficienza renale acuta che necessitò di emodialisi temporanea. Uno di questi due pazienti era stato sottoposto a clampaggio aortico soprarenale. Tre pazienti (12%) presentarono complicanze post-operatorie locali: due infezioni di ferita ed un linfocele.

Cinque pazienti (20%) richiesero un reintervento chirurgico precoce. Il primo paziente sviluppò un sanguinamento digestivo in 4° giornata causato da deiscenza duodenale, ma morì intraoperatoriamente per shock emorragico. Il secondo presentò un'importante emorragia retroperitoneale in 7° giornata causata dalla rottura dell'homograft che venne trattata mediante sutura della breccia arteriosa, ma anch'egli morì poco dopo per

shock emorragico. Nel terzo caso venne riscontrata una rottura contenuta alla TC di controllo eseguita in 16° giornata, trattata mediante riparazione con patch in vena (fig.3). Nel quarto caso, venne diagnosticata una fistola aortoenterica ricorrente in 23° giornata post-operatoria ed il paziente fu sottoposto ad intervento di rimozione dell'homograft e confezionamento di by-pass protesico axillo-bifemorale. Infine, nell'ultimo caso, il paziente venne sottoposto a toilette chirurgica in 2° e 6° giornata per il sospetto di raccolte addominali e morì in 7° giornata per peritonite.



Figura 3. Rottura aortica tamponata di homograft aortobifemorale.

La mortalità globale fu del 24% (6 pazienti). Ci fu soltanto un caso di morte allograft-correlata causata dalla rottura dell'homograft, mentre gli altri 5 pazienti morirono per peritonite o per complicanze settiche dovute alla persistenza della fistola aorto-enterica.

L'esame culturale batteriologico risultò positivo per infezione in 19 casi (76%). Il microrganismo più frequentemente riscontrato fu lo *Staphylococcus Aureus*. I patogeni responsabili sono mostrati nella tabella I.

Organismi	N°
<i>Staphylococcus Aureus</i>	8
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>	2
Altri tipi di <i>Staphylococcus</i> (<i>Cohnii</i> , <i>Capitis</i> , <i>Auricularis</i>)	3
<i>Difteroides</i>	1
<i>Haemophilus Parainfluenzae</i>	1
<i>Enterococcus Faecium</i>	1
<i>Enterococcus Faecalis</i>	1
<i>Entecoccus</i>	1
<i>Escherichia Coli</i>	1
<i>Proteus Mirabilis</i>	2
<i>Klebsiella Oxytoca</i>	1
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus Viridans</i>	2
<i>Propionibacterium Acnes</i>	1
<i>Candida Glabrata</i>	1
<i>Candida Albicans</i>	1

Tabella I. Microorganismi isolati da protesi aortiche infette in 25 pazienti.

Tra i 18 pazienti sopravvissuti, 3 (12%) furono persi durante il follow-up e 5 (20%) morirono. Il follow-up medio fu di 46 mesi (range 2-112).

Vennero eseguiti tre reinterventi in due pazienti (11%), un paziente sottoposto a ricostruzione con homograft aortobifemorale 6 anni prima, sviluppò uno pseudoaneurisma femorale sintomatico di 4,5 cm con segni di iniziale cedimento della branca controlaterale, venne trattato mediante innesto in homograft arterioso tra la branca del pregresso homograft e l'arteria femorale profonda. Tuttavia, dopo un mese il paziente si ripresentò per ischemia acuta di entrambi gli arti inferiori causata da trombosi del by-

pass e venne sottoposto ad embolectomia secondo Fogarty con innesto in Dacron Silver tra le branche distali dell'homograft e le arterie femorali profonde. L'esame culturale mostrò un'infezione da *Corynebacterium Species* e *Staphylococcus Epidermidis* (Fig 4).

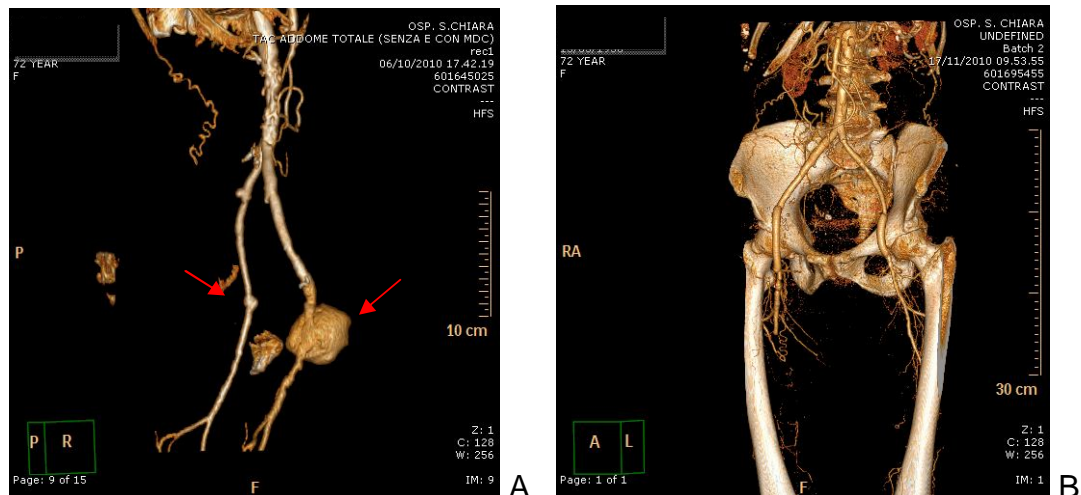


Figura 4. A: ricostruzione TC con visione posteriore di pseudoaneurisma anastomotico femorale destro con iniziale cedimento della branca controlaterale,. B: ricostruzione TC di innesto in dacron Silver tra le branche dell'homograft e le arterie femorali profonde.

Nell'altro caso, invece, un paziente sottoposto 4 anni prima a ricostruzione con homograft aortobisiliaco per shock emorragico da deiscenza dell'anastomosi aortica con fistola aorto-enterica, sviluppò uno pseudoaneurisma aortico prossimale con fistola aorto-enterica da cedimento anastomotico prossimale dell'homograft. In questo caso venne posizionata un'endoprotesi retta. Gli esami culturali risultarono negativi (fig 5).

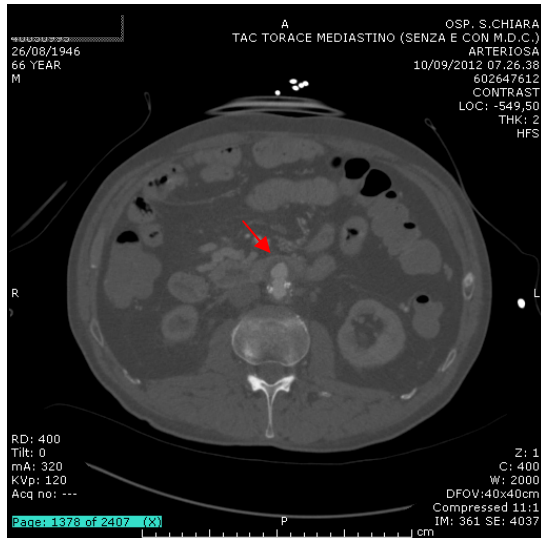


Figura 5. Angio-TC, scansione assiale. Pseudoaneurisma aortico prossimale con fistola aorto-enterica da cedimento anastomotico prossimale dell'homograft

Altri 3 pazienti (16,7%) andarono incontro a complicanze homograft-correlate, ma senza necessità di re-intervento. Un paziente presentò una stenosi femorale bilaterale a livello dell'anastomosi distale del by-pass a 3 mesi dall'intervento. Un altro paziente sviluppò una dilatazione moderata di entrambe le branche iliache a 76 mesi di follow-up. Un altro, invece, sviluppò un'ectasia dell'anastomosi aortica.

Nessun paziente venne sottoposto ad amputazione maggiore.

La pervietà a 52 mesi di follow-up fu del 79% (fig 6).

Ci furono 5 decessi tardivi (28%), ma nessuna graft-correlata. Le cause di tali decessi furono rispettivamente neoplasia ureterale (1), senectus (1), infarto miocardio (1), insufficienza respiratoria (1), imprecisata (2) .



Figura 6. Ricostruzione TC di re-grafting con homograft crioconservato. Risultato a 2 anni di follow-up. Notare la discrepanza di calibro tra aorta nativa e alloprotesi.

DISCUSSIONE

In Letteratura sono state descritte diverse tecniche per il trattamento chirurgico delle infezioni aortiche protesiche. Tuttavia, al momento, manca un consensus unanime tra i chirurghi, sia a causa della rarità e dell'elevata mortalità di tale patologia sia per la complessità di un accurato follow-up a lungo termine in questi pazienti.

Fino ad oggi la tecnica maggiormente accettata per la ricostruzione arteriosa è il by-pass protesico extra-anatomico. Questo approccio, infatti, consente la vascolarizzazione in un campo sterile e la completa rimozione del materiale protesico infetto¹¹. Tuttavia, in Letteratura vengono riportati prolungati tempi operatori, elevati tassi di mortalità (dall' 11% al 24%)¹⁴, che aumentano drammaticamente fino al 75% in caso di deiscenza del moncone aortico¹⁵, ridotta pervietà a breve-medio termine (pervietà primaria e secondaria a 3 anni rispettivamente dal 43% al 80% e 65%)^{14,16} associata ad elevati tassi di amputazioni maggiori (dal 7% al 37%)^{17,18} elevati tassi di reinfezione del by-pass dal 10 al 22%¹⁶.

Negli ultimi anni, gli elevati tassi di mortalità e di morbidità associati a questo approccio spinsero i chirurghi verso la ricerca di tecniche alternative. Pertanto, molti Autori iniziarono ad utilizzare la sostituzione *in situ* con vene autologhe^{5,6,7,8} protesi sintetiche impegnate di antibiotico⁹ o allograft arterioso^{3,10,11}. Infatti, questa tecnica offre i vantaggi della ricostruzione anatomica in un singolo tempo e migliore pervietà a lungo termine. Inoltre, la riparazione *in situ* può ovviare la necessità di una ricostruzione separata delle arterie renali, evitando così la difficoltà legata alla chiusura del moncone aortico in quei pazienti con l'anastomosi

prossimale della protesi aortica a ridosso delle arterie renali oppure con malattia aterosclerotica del colletto aortico prossimale⁹.

Alcuni Autori proposero la rivascolarizzazione *in situ* con le vene femoro-poplitee^{5,6,7,19}. Chung¹⁹ nel suo studio condotto su 144 pazienti riportò un tasso di mortalità a 30 giorni inferiore al 10%, le amputazioni maggiori furono del 2-7%, la pervietà primaria e secondaria a 7 anni furono rispettivamente del 81% e 91%. Risultati simili vennero riportati anche da Ali⁷, nel suo studio su 187 pazienti, con un tasso di mortalità a 30 giorni del 10%, una mortalità procedura-correlata del 14% ed una perdita d'arto del 7,4%. L'incidenza di distruzione protesica fu del 5%. A 6 anni di follow-up, la pervietà primaria e secondaria furono rispettivamente del 81% e 91%.

La morbilità venosa cronica fu inferiore al 15% (CEAP C3-C5) a 70 mesi di follow-up⁷. La morbilità venosa acuta che necessita di fasciotomia rimane ancora un problema nella raccolta di vene femoro-poplitee in alcuni pazienti. Il tasso complessivo di fasciotomie varia dal 12 al 25% a seconda delle casistiche riportate^{7,19}. La sola controindicazione al prelievo della vena femorale è la pregressa trombosi venosa⁵.

Nei vari studi, inoltre, non vennero segnalate dilatazioni aneurismatiche o infezioni protesiche nel follow-up a lungo termine^{5,7,8,19}.

Nonostante i risultati molto incoraggianti, il principale svantaggio della ricostruzione *in situ* con vena autologa è la sua difficoltà di esecuzione, infatti il prelievo delle vene femorali richiede molto tempo e la tecnica risulta più complessa rispetto ad altre procedure chirurgiche⁵.

Contrariamente ai lunghi tempi di preparazione richiesti con le vene autologhe, la ricostruzione *in situ* con protesi sintetiche impregnate di

antibiotico sembra offrire maggiori vantaggi in termini di disponibilità immediata e rapidi tempi di esecuzione, tuttavia il principale limite è l'elevata incidenza di reinfezione protesica che va dal 4% al 22% a seconda delle casistiche riportate²⁰. Oderich⁹ riportò soddisfacenti risultati con l'impiego di protesi impregnate di Rifampicina, la pervietà primaria ed il salvataggio d'arto a 5 anni furono rispettivamente del 89% e del 100%, che tuttavia apparirono in contrasto con le elevate percentuali di reinfezione protesica (11,5% a 2 anni).

Analogamente anche le protesi impregnate di argento sono gravate da elevati tassi di reinfezione del 20%²¹.

Secondo Alcuni, la copertura routinaria della protesi con un segmento di omento ruotato a 360 gradi sembrerebbe mostrare un significativo calo delle reinfezioni protesiche dal 31% al 5%⁹.

Tuttavia, da studi sperimentali e clinici, al momento mancano livelli di evidenza dell'efficacia antimicrobica delle protesi sintetiche vascolari, incluse quelle impregnate di antibiotico o di argento²².

Molti Autori concordano sui vantaggi della ricostruzione *in situ* con homograft in termini di pervietà a medio e lungo termine, salvataggio d'arto e minor ricorrenza di re-infezioni protesiche¹¹.

Dalla revisione della letteratura, il tasso di re-interventi a 30 giorni dopo regrafting con homograft varia dal 7% al 20%^{10,23}. In uno studio su 179 pazienti, Kieffer¹⁰ riportò 5 re-interventi homograft-correlati: 3 rotture e 2 trombosi di allograft; in tutti questi casi era stato utilizzato un homograft fresco. Bisdas²³, invece, riportò un solo caso di trombosi protesica tra i 57 pazienti che avevano ricevuto un homograft crioconservato.

Il tasso di re-interventi a 30 giorni presso il nostro Istituto fu del 20%: due rotture di homograft, due fistole aortoenteriche ricorrenti ed una peritonite.

Gli Autori riportano un tasso di mortalità precoce che varia dal 13% al 20%^{16,24} con la mortalità allograft-correlata del 2%^{10,25}.

In confronto ai dati riportati in letteratura, la nostra esperienza mostrò un tasso di mortalità più elevato (24%). Registrammo un solo caso (4%) di decesso allograft-correlato dovuto alla rottura precoce dell'homograft. In questo caso, venne riscontrata un'infezione da Staphylococcus Aureus nel segmento di aorta discendente utilizzato. Secondo Kieffer¹⁰, la maggior parte delle rotture precoci di homograft sembrerebbero essere causate da infezione.

I restanti 5 decessi nel nostro studio furono causati da complicanze settiche correlate alla MOF secondaria alla fistola aorto-enterica persistente. Questi dati furono confermati dall'autopsia eseguita su due pazienti che morirono per sanguinamento gastro-enterico ma con homograft ancora ben funzionante.

Una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere dato dal fatto che la fistola aorto-enterica favorisce la concentrazione, la varietà e la virulenza dei germi²⁶.

Nel follow-up a breve e medio termine, diversi Autori^{3,11,23,27}, non riportarono infezioni protesiche ricorrenti, mentre Kieffer¹⁰ segnalò un caso (0,7%) di rottura protesica tardiva causata da infezione persistente o ricorrente su 143 pazienti seguiti al follow-up.

Anche nel nostro studio riscontrammo un caso di re-infezione dell'homograft (5,5%) insorto a 6 anni di follow-up per comparsa di

pseudoaneurisma anastomotico distale e successivo re-intervento per trombosi dell'homograft.

Questo dato può essere giustificato dalla discrepanza numerica del nostro gruppo di osservazione (25 pazienti) rispetto ad altri studi^{3,10,11,23,27}. Inoltre, la maggior parte degli Autori^{3,11,23,27} presentò un follow-up medio da 5,3 fino a 36 mesi, mentre noi, come Kieffer¹⁰, riportammo un follow-up medio maggiore (46 mesi).

Il nostro studio, comunque, sembra supportare i risultati degli studi sperimentali e dei risultati clinici sull'elevata resistenza dell'homograft in territori infetti^{28,29}.

O'Connor, nella sua metanalisi³⁰, comparò i risultati del by-pass extra-anatomici, con quelli delle protesi sintetiche impregnate di rifampicina, degli allograft criopreservati e delle vene autologhe. Documentò la maggior frequenza di re-infezioni per le protesi impregnate di antibiotico, la minore, invece, per le vene autologhe, seguite immediatamente dall'homograft. In un altro studio²¹ di confronto tra homograft e protesi in dacron impregnate in argento i risultati furono pressoché sovrapponibili in termini di pervietà e salvataggio d'arto a 2 anni di follow-up. Tuttavia, le protesi impregnate d'argento mostrarono un elevato tasso di reinfezioni (20%), mentre non vennero segnalate re-infezioni per gli homograft.

Comunque, non possiamo generalizzare che la sostituzione *in situ* con allograft sia sicura per tutti i tipi di infezione. Precedenti esperienze documentarono la resistenza degli allograft arteriosi alla maggior parte dei batteri, eccetto microrganismi necrotizzanti come *Pseudomonas Aeruginosa*³¹.

In Letteratura vennero riportati casi di rottura acuta o di deiscenza della linea di sutura a livello dell'anastomosi verosimilmente provocati da *Pseudomonas Aeruginosa* o da più batteri aggressivi anche in pazienti dove stato stato utilizzato materiale autologo o crioconservato³².

Inoltre, tra i fattori predittivi per rischio di morte dopo ricostruzione *in situ*⁷ fu individuata anche la sepsi preoperatoria, in particolare sembrano essere associati a peggiori risultati le infezioni da *Candida glabrata*, *Klebsiella pneumoniae* e *Bacteroides Fragilis*.

Pertanto, è raccomandabile particolare attenzione qualora si programmi una sostituzione *in situ* con homograft in pazienti con estese infezioni, molto purulente o in presenza di microrganismi altamente virulenti come gram-negativi e miceti³.

Oltre al rischio infettivo, l'homograft può andare incontro ad altre complicanze. Inizialmente, infatti, vennero usati allograft freschi nella ricostruzione arteriosa per infezione; ma risultarono essere maggiormente soggetti a rottura, disintegrazione o degenerazione aneurismatica con risultati post-operatori spesso catastrofici, pertanto furono presto abbandonati¹¹.

La successiva introduzione di allograft criopreservati prelevati da cadavere permise la preparazione, la conservazione e la sterilizzazione di segmenti di vene ed arterie senza rischio di risposta immunitaria dell'ospite o di infezione da "corpo estraneo donatore-ricevente"¹¹.

Uno studio condotto su pazienti in età pediatrica affetti da cardiopatie congenite trattate con homograft crioconservati mostrò l'assenza di differenze di durata dell'homograft in base alla compatibilità ABO, tali

meccanismi, comunque, restano ancora poco chiari e sono tuttora oggetto di studio³³.

Tuttavia, i fenomeni degenerativi tardivi restano il maggior svantaggio di questa tecnica e sembrano essere su base immuno-mediata o meccanica; dilatazione aneurismatica, trombosi murale, calcificazioni e malattia aterosclerotica secondaria sono stati riportati nel follow-up a medio e lungo termine di molti pazienti^{10,11}.

Comunque, poiché il donatore è solitamente un soggetto giovane, la “spettanza di vita” dell’homograft è verosimilmente più lunga rispetto a quella di molti pazienti riceventi, considerata l’età avanzata e le concomitanti commorbidità al tempo dell’intervento chirurgico²⁴. Inoltre, anche in caso di comparsa di fenomeni degenerativi tardivi dell’homograft, non sempre è necessario un re-intervento specie se non è associata alcuna re-infezione.

Nel nostro studio, infatti, riscontrammo complicanze tardive in 5 casi, due furono trattati chirurgicamente, mentre 3 furono seguiti al follow-up.

Inoltre, l’impiego di allograft ricavato dall’aorta discendente sembra essere di per sè un fattore di rischio per rottura aortica probabilmente dovuto al basso numero di fibre elastiche nell’aorta toracica rispetto all’aorta addominale che potrebbe essere responsabile di fenomeni degenerativi meccanici tardivi¹⁰.

Usammo un segmento di aorta toracica in 3 dei 25 pazienti trattati (12%), ma soltanto uno sviluppò una rottura precoce dell’allograft che peraltro presentava un’infezione da *Staphylococcus Aureus*.

Kieffer¹⁰ riportò l'8,4% di complicanze aortiche tardive (trombosi e dilatazioni protesiche) ed il 26,6% di complicanze iliaco-femorali tardive (lesioni occlusive, dilatazioni o aneurismi ed infezioni ricorrenti), senza alcuna perdita d'arto.

Leseche³ mostrò l'81% ed il 96% di pervietà primaria e secondaria con allograft a 3 anni.

Risultati simili vennero riportati anche nel nostro studio dove la pervietà primaria a 5 anni fu del 79%.

Nel nostro studio, ci fu un solo caso di occlusione di homograft, non ci furono amputazioni maggiori precoci o tardive, anche se il 60% dei pazienti (15 su 25) aveva una malattia degenerativa aortica aneurismatica ed il 40% (10 su 25) aveva una sottostante malattia aterosclerotica aortoiliaca.

Questa tecnica presenta anche degli svantaggi. Innanzitutto la mancanza di segmenti di homograft di adeguata lunghezza, calibro e forma. Talvolta infatti, per raggiungere la lunghezza sufficiente di una biforcazione aortoiliaca o aortobifemorale è necessario anastomizzare tra loro più segmenti di homograft con il rischio di deiscenza della sutura a livello dell'anatomosi, specie nei pazienti con severe infezioni della cavità peritoneale²⁵.

L'utilizzo degli allograft arteriosi crioconservati è ulteriormente complicato, specie in emergenza, dalla necessità di ordinare in anticipo un'adeguata protesi.

Inoltre, poiché spesso i donatori sono giovani con aorte di piccolo calibro, è possibile osservare una discreta discrepanza di calibro tra l'allograft e l'aorta nativa termine della ricostruzione aortica.

Più recentemente, diversi Autori^{12,34} proposero la chirurgia endovascolare per trattare le fistole aortoenteriche. Infatti, questa tecnica è meno invasiva ed è associata a minor stress per il paziente, specie in condizioni di emergenza. Tuttavia, il trattamento è complicato da frequenti infezioni ricorrenti e pertanto potrebbe essere considerato un trattamento “bridge” tra l’evento acuto ed il successivo trattamento chirurgico. Un recente studio¹² mostrò la presenza di infezione persistente, ricorrente o di nuova infezione nel 44% dei pazienti che erano stati sottoposti a chirurgia endovascolare per il trattamento della fistola aortoenterica, dopo un periodo di follow-up medio di 13 mesi (range 0,13-36).

Anche nel nostro studio venne utilizzata in un caso un’endoprotesi retta per trattare uno pseudoaneurisma aortico prossimale con fistola aorto-enterica da cedimento anastomotico prossimale dell’homograft. A tre mesi di follow-up dalla complicanza, il paziente non mostrò segni di re-infezione.

Diversi approcci sono stati proposti nel corso degli anni, ma nessuno ha mostrato risultati pienamente soddisfacenti nel follow-up a medio e lungo termine, tale da considerarsi superiore agli altri trattamenti chirurgici.

Materiali biologici alternativi come le vene ombelicali denaturate o le protesi in collagene bovino utilizzati nel distretto iliaco-femorale o femoro-popliteo, sono risultati essere di calibro troppo piccolo per essere utilizzati nella ricostruzione aortica, mentre le carotidi bovine, pur essendo di calibro adeguato tendono ad andare incontro a degenerazione e trombosi³⁵.

Inoltre, i chirurghi sono maggiormente propensi a scegliere una determinata tecnica in base alla propria esperienza personale.

Nonostante l'eterogeneità dei pazienti, le piccole dimensioni della popolazione ed il limitato follow-up nel nostro studio, l'analisi dei risultati a lungo termine ha dimostrato risultati incoraggianti in termini di pervietà, salvataggio d'arto, re-infezioni e morbidità homograft-correlata. Ulteriori sviluppi sulle metodiche di crioconservazione e sulle tecniche chirurgiche potrebbero ridurre la frequenza dei processi di degenerazione ed aumentare la durata a lungo termine degli homograft.

CONCLUSIONI

Nella nostra esperienza la ricostruzione con homograft *in situ* ha dimostrato di essere un'opzione sicura ed efficace per il trattamento dei pazienti con infezione protesica. Unisce il beneficio di utilizzare tessuti biologico con il basso rischio di infezione ricorrente, di trombosi protesica e degenerazione aneurismatica nel follow-up.

Secondo la nostra opinione, l'allograft criopreservato potrebbe essere considerato il trattamento di scelta nelle infezioni protesiche dell'aorta addominale.

BIBLIOGRAFIA

1. Lorentzen JE, Nielsen OM, Arendrup H, Kimose HH, Bille S, Andersen J, Jensen CH, Jacobsen F, Roder OC. Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. *Surgery* 1985; 98: 1981-6
2. Batt M, Magne JL, Alric P, Muzj A, Ruotolo C, Ljungstrom KG, Garcia-Casas R, Simms M. In situ rivascolarization with silver coated polyester grafts to treat aortic infection: early and midterm results. *J Vasc Surg* 2003; 38: 983-9
3. Lesèche G, Castier Y, Petit MD, Bertrand P, Kitzis M, Mussot S, Besnard M, Cerceau O. Long-term results of cryopreserved arterial allograft reconstruction in infected prosthetic grafts and mycotic aneurysms of abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2001; 34: 616-22
4. Kitzis M., Ricco JB, Jarraya M, Coggia M, Goeau-Brissoniere O. Trattamento delle infezioni delle protesi aortiche. In: *Enciclopedia Medica Chirurgica*. Ed. Elsevier Masson, Parigi. pp I-43-070
5. Daenens K, Fourneau I, Nevelsteen A. Ten-year experience in autogenous reconstruction with the femoral vein in the treatment of aortofemoral prosthetic infection. *Eur J Vasc Surg* 2003; 25: 240-245
6. Beck AW, Murphy EH, Hocking JA, Timaran CA, Arko FR, Clagett GP. Aortic reconstruction with femoral-popliteal vein: graft stenosis incidence, risk and intervention. *J Vasc Surg* 2008; 47: 36-44
7. Ali AT, Modrall JG, Hocking J, Valentine J, Spencer H, Eidt JF, Clagett P. Long-term results of the treatment of aortic graft infection by in situ replacement with femoral popliteal vein grafts. *J Vasc Surg* 2009; 50: 30-9

8. Clagett GP, Valentine RJ, Hagino RT. Autogenous aortoiliac/femoral reconstruction from superficial femoral popliteal veins: feasibility and durability. *J Vasc Surg* 1997;178:136-40
9. Oderich GS, Bower T, Kenneth J, Cherry Jr, Panneton JM, Sullivan TM, Noel AA, Carmo M, Cha S, Kalra M, Gloviczki P. Evolution from axillofemoral to in situ prosthetic reconstruction for the treatment of the aortic graft infection at a single centre. *J Vasc Surg* 2006; 43: 1166-74
10. Kieffer E, Gomes D, Chiche L, Flèron H, Koskas F, Bahnini. Allograft replacement for infrarenal aortic graft infection : early and late results in 179 patients. *J Vasc Surg* 2004; 39; 1009-17
11. Brown CE, Heyer K, Rodriguez H, Eskandari MK, Pearce WH, Morasch M. Arterial reconstruction with cryopreserved human allografts in the setting of infection: a single centre experience with midterm follow-up. *J Vasc Surg* 2009; 49:660-6
12. Antonoiu GA, Koutsias S, Antoniou SA, Georgiakakis A, Lazarides MK, Giannoukas AD. Outcome after endovascular stent graft repair of aortoenteric fistula: a systematic review. *J Vasc Surg* 2009; 49:782-9
13. Italian Health Ministry. Ministerial decree of 19th June, 2007. Guidelines for collecting, processing and distribution of tissues for transplantation.
14. Berger P., Moll FL. Aortic graft infections: is there still a role for axillobifemoral reconstruction? *Semin Vasc Surg* 2011; 24:205-10
15. Bacourt F, Koskas F. Axillobifemoral by pass and aortic exclusion for vascular septic lesions: a multicenter retrospective study of 98 cases. French University Association for research in surgery. *Ann Vasc Surg* 1992;6: 119-26

16. Quinones-Baldrich WJ, Hernandez JJ, Moore WS. Long term results following surgical management of aortic graft infection. Arch Surg 1991; 126: 507-11
17. Goldstone J, Moore WS. Infection in vascular prostheses: clinical manifestations and surgical management. Am J Surg 1974; 128: 225-33
18. Reilly LM, Altman H, Lusby RJ, Kersh RA, Ehrenfeld WK, Stoney RJ. Late results following surgical management of vascular graft infection. J Vasc Surg 1984; 1: 36-44
19. Chung J, Clagett GP. Neoaortoiliac system (NAIS) procedure for the treatment of the infected aortic graft. Semin Vasc Surg 2011; 24: 220-26
20. Lew L, Moore W. Antibiotic-impregnated grafts for aortic reconstruction. Semin Vasc Surg 2011; 24: 211-19
21. Bisdas T, Wilhelmi M, Haverich A. Cryopreserved arterial homografts vs silver-coated Dacron grafts for abdominal aortic infections with intraoperative evidence of microorganisms. J Vasc Surg 2011; 53:1274-81
22. Ricco JB, Assadian O. Antimicrobial silver grafts for prevention and treatment of vascular graft infection. Semin Vasc surg 2011;24:234-41
23. Bisdas T, Bredt M, Pichlmaier M, Aper T, Wilhemi M, Bisdas S, Haverich A. Eight-year experience with cryopreserved arterial homografts for the in situ reconstruction of abdominal aortic infections. J Vasc Surg 2010; 52:323-30
24. Kitamura T, Morota T, Motomura N, Ono M, Shibata K, Uenour K, Kotsuba Y, Takamoto S. Management of infected graft and aneurysms of the aorta. Ann Vasc Surg 2005; 19:335-42

25. Vogt PR, Brunner-La Rocca HP, Lachat M, Ruef C, Turina MI. Tecnica details with the use of cryopreserved arterial allografts for aortic infection: influence on early and midterm mortality. *J Vasc Surg* 2002; 35: 80-6
26. Verhelst R, Lacroix V, Vraux H, Lavigne JP, Vandamme H, Limet R, Nevelsteen A, Vasseur MA, Wozniak B, Goffin Y. Use of cryopreserved arterial homografts for management of infected prosthetic grafts: a multicentric study. *Ann Vasc Surg* 2000;14:602-7
27. Noel AA, Glovicki P, Cherry KJ, Safi H, Goldstone J, Morasch M, Johansen KH and Members of the United States Cryopreserved Aortic Allograft Registry. *J Vasc Surg* 2002; 35: 847-52
28. Knosalla C, Goeau-Brissonnière O, Leflon V, Bruneval P, Eugène M, Pechère JC, Koskas F, Nicolas MH, Leschi JP, Gerota F, Kieffer E. *J Vasc Surg* 1998; 27:689-98
29. Camiade C, Goldschmidt, Koskas F, Ricco JB, Jarraya M, Gerota J, Kieffer E. Otimization of the resistance of arterial allografts to infection: comparative study with synthetic prostheses. *Ann Vasc Surg* 2001; 15: 186-196.
30. O'Connor S, Andrew P, Batt M, Becquemin JP. A systematic review and meta-analysis of treatments for aortic graft infection. *J Vasc Surg* 2006; 44: 38-45
31. Kieffer E, Sabatier J, Plissonnier D, Knosalla C. Prosthetic graft infection after descending thoracic/thoracoabdominal aortic aneurysmectomy: management with in situ arterial allografts. *J Vasc Surg*; 2001; 33: 671-8

32. Speziale F, Rizzo L, Sbarigia E, Giannoni MF, Masucci M, Maraglino C, Santoro E, Fiorani P. Bacterial and clinical criteria relating to the outcome of patients undergoing in situ replacement of infected abdominal aortic grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 3(2):127-133.
33. Feingold B, Raval JS, Galambos C, Yazer M, Zeevi A, Bentlejewski C, Morell V, Wearden P, Webber SA. Tolerance to incompatible ABO blood group antigens is not observed following homograft implantation. *Hum Immunol* 2011;72:835-40
34. Setacci C, De Donato G, Setacci F. Endografts for the treatment of aortic infection. *Semin Vasc Surg* 2011;24:242-49
35. Vogt PR. Arterial allografts in treating aortic grafts infections: something old, something new. *Semin Vasc Surg.* 2011;24:227-33