



**Benedetto BERNARDO**

## **TRATTAMENTI ALTERNATIVI E RIGENERATIVI PER IL SALVATAGGIO DEL PIEDE DIABETICO**

Il piede diabetico ischemico è una condizione patologica determinata da una insufficiente irrorazione provocata da stenosi/ostruzioni delle arterie che apportano sangue alle estremità. Se non precocemente ed efficacemente trattata, tale patologia si complica con ulcere e lesioni necrotiche fino a portare all'amputazione dell'arto, condizione terminale e fortemente invalidante con importanti ripercussioni socio-economiche. Nonostante gli importanti progressi scientifici degli ultimi decenni, purtroppo vengono tuttora eseguite oltre 600 amputazioni/anno nella Regione Campania con incidenza molto elevata di complicazioni e mortalità, scarsa "quality of life" e altissimi costi assistenziali per il SSN.

Il trattamento del piede diabetico prevede l'intervento di un team multispecialistico indispensabile per gestire i diversi aspetti patologici della malattia (diabetologo, ortopedico, neurologo, tecnico protesista ed ortesico, infettivologo, cardiologo, chirurgo plastico). In particolare il chirurgo vascolare riveste un ruolo primario con il duplice scopo di 1) salvare l'arto dalla amputazione 2) prolungare la sopravvivenza del paziente.

Gli obiettivi dell'approccio chirurgico vascolare sono essenzialmente due:

- 1) Rivascolarizzare l'arto mediante diverse tecniche comprendenti l'angioplastica percutanea con palloncino e/o impianto di stent (PTA) il by-pass o la tromboendoarteriectomia (TEA)
- 2) Agire localmente per accelerare i processi di guarigione delle ulcere trofiche

Le diverse tecniche di rivascolarizzazione, se eseguite correttamente, precocemente e in ambiente qualificato da personale medico esperto, sono in grado di ottenere percentuali di guarigione di salvataggio d'arto superiori al 75%.

Esistono tuttavia quadri di piede diabetico particolarmente gravi per i quali finora non vi erano possibilità di trattamento e, pertanto, venivano avviati verso l'amputazione.

In queste situazioni, sono state proposte diverse e differenti tecniche di trattamento comprendenti l'infusione periodica endovenosa di farmaci vasoattivi (prostanoidi), l'impianto di neurostimolatori midollari (SCS), la simpaticectomia lombare, ecc. con risultati discreti.

La vera svolta in termini di salvataggio d'arto è invece rappresentata dall'utilizzo delle tecniche cosiddette "rigenerative" che prevedono l'impiego delle cellule staminali, ottenibili sia da sangue midollare che dal sangue periferico e dal tessuto adiposo. Le cellule staminali sono composte essenzialmente da monociti e macrofagi, cellule ad alta plasticità che, iniettate nel tessuto muscolare degli arti e in prossimità delle ulcere, sono in grado di agire positivamente con un duplice meccanismo di neoangiogenesi e vasculogenesi (creazione di nuovi vasi sanguigni) associando un effetto antiinfiammatorio e riparativo sulle ulcere.

L'Unità Dipartimentale di Chirurgia Vascolare & Endovascolare della Casa di Cura "GEPOS" di Telesse Terme (BN) diretta dal Prof. Benedetto Bernardo, istituita nel 2008, è attualmente un polo regionale e interregionale di riferimento per la diagnosi e il trattamento a 360° delle patologie vascolari e, in particolare, del piede diabetico (accennare anche al Centro della Gammacord) mediante l'impiego di tutte le tecniche più moderne e innovative.

Dal 2016, è stato avviato un programma di sperimentazione clinica del trattamento rigenerativo mediante autotrapianto di cellule staminali ottenute dal sangue midollare della cresta iliaca o dal sangue periferico. Sulla base di studi clinici che hanno dimostrato la pressoché simile composizione e concentrazione di cellule progenitrici staminali sia nel sangue ottenuto da midollo che dal sangue periferico, attualmente viene preferita la seconda tecnica per la estrema semplicità, assenza di effetti collaterali e complicazioni e ridotti costi di esercizio.

La procedura viene eseguita in sala operatoria per motivi di sterilità che deve essere assoluta per evitare contaminazioni. Mediante un apposito kit procedurale, vengono prelevati da una vena del braccio circa 120 ml di sangue che, opportunamente filtrato, consente di ottenere 10 ml di concentrato di cellule nucleate composte monociti/macrofagi e linfociti (PB-MNC) con alta resa cellulare e alta selettività, scartando cellule neutrofile.

Il concentrato così ottenuto viene quindi immediatamente iniettato nell'arto ischemico mediante punture ravvicinate di circa 0.5 ml. La procedura non richiede anestesia generale o spinale ma solo una blanda sedazione.

Le PB-MNC inducono la formazione di vasi arteriosi collaterali neoformati nell'arto ischemico attraverso il rilascio di fattori angiogenici (VEGF) e citochine mantenendo la propria integrità e l'efficacia fino a 21 giorni dopo l'impianto.

La casistica comprende 18 pazienti che si sono presentati con un quadro di piede diabetico ischemico con compromissione settica di grado variabile e ulcere del piede. Si trattava di casi clinici non suscettibili di procedure di salvataggio d'arto mediante tecniche di rivascolarizzazione sia chirurgica diretta che endovascolare (angioplastica estrema) per i quali l'unica alternativa terapeutica era l'amputazione maggiore con rischio di vita per complicanze settico-piemiche e compromissione d'organo (multifailure syndrome). Nei primi 4 casi è stata utilizzata la tecnica di autotrapianto di

cellule staminali ottenute da sangue midollare mediante prelievo dalla cresta iliaca, mentre negli ultimi 14 casi è stata utilizzata la tecnica di autotrasfusione di concentrato cellulare monocitico (PB-MNC) ottenuto dal sangue periferico per filtrazione. Non si sono registrati effetti collaterali o complicazioni tranne 1 caso di febbre non settica regredita rapidamente mediante antipiretici. **Il follow-up a distanza ha mostrato il salvataggio d'arto nel 35% dei casi in linea con le esperienze internazionali, risultato particolarmente positivo considerando che si trattava di pazienti destinati ad una amputazione maggiore certa.**

Numerosissimi studi scientifici internazionali sulle tecniche rigenerative mediante impianto di PB-MNC riportano dati estremamente incoraggianti e positivi in termini di riduzione del dolore, significativa riduzione e guarigione delle ulcere, aumento del perimetro di marcia senza alcun effetto collaterale. Un importate studio di metanalisi pubblicato nel febbraio 2017 (Rigato et al Autologous cell therapy for PAD Circ Res) afferma: ***la terapia cellulare riduce il rischio di amputazioni maggiori del 37% e aumenta la guarigione delle lesioni trofiche del 59%***

Altri studi hanno dimostrato l'efficacia particolare delle cellule staminali nel promuovere la guarigione delle lesioni trofiche nel piede diabetico (Kamter et al, PNAS, 2012).

La nostra personale esperienza è allineata su questi valori incoraggianti e positivi.

Si può quindi affermare che la terapia cellulare con PB-MNC è una nuova opportunità terapeutica per il trattamento di quei quadri particolarmente gravi di piede diabetico finora destinati all'amputazione maggiore. La tecnica è poco invasiva e non richiede anestesia. E' sicura per il paziente e priva di effetti collaterali, in linea con le normative vigenti e ripetibile.

**In definitiva, salvare un paziente dall'amputazione non è più solo una speranza bensì un obiettivo perseguibile e realizzabile e un dovere primario per la nostra Società, a condizione tuttavia che vengano impiegate le tecniche più innovative in Strutture di Alta Specialità da personale sanitario qualificato ed esperto.**

**L'Unità Dipartimentale di Chirurgia Vascolare & Endovascolare della Casa di Cura GEPOS di Telesse Terme (BN) ha fatto sua questa "mission" assistenziale ed è prima linea per il trattamento del "piede diabetico".**