

# Storia della microcircolazione

*Claudio Allegra*

La storia della microcircolazione potrebbe sintetizzarsi nell'aforisma "immagina e vedi", storia che si è ripetuta attraverso quasi quattro secoli con intervalli tra una scoperta e l'altra di molti anni, da quando William Harvey per primo nel 1628 suppose e immaginò la presenza di una circolazione capillare che unisce arterie e vene.

Di fatto Marcello Malpighi 40 anni dopo nel 1661 vide nell'animale, la rana, dei piccoli vasi, capillari, che univano i due versante arterioso e venoso: Immaginazione e Osservazione sul modello animale.

A distanza di pochi anni Antoni van Leeuwenhoek osservò sempre nell'animale il contenuto o come lui definì cellule che si muovevano all'interno dei capillari. Dobbiamo arrivare al 1700 affinché John Marshall descriva un versante precapillare, capillare e postcapillare.

Incomincia ad abbozzarsi la antica diatriba solo parzialmente risolta oggi, sui confini della microcircolazione: Illig definì la microcircolazione come il letto terminale formato esclusivamente dalla rete capillare, terminal bed;<sup>1</sup> Jean Francois Merlen lo definì in senso anatomico affermando che il microcircolo iniziava dalle arteriole terminali con diametro sotto o 50 micron e con una membrana elastica interna discontinua.<sup>2-4</sup> Finalmente Bloch e Zweifach ne dette una definizione funzionale definendola unità funzionale microcircolatoria alla stregua di una monade cioè la più piccola unità micro circolatoria con le caratteristiche d'organo formata da :arteriola terminale, letto capillare, venule iniziali, canale preferenziale o metarteriola, tessuto interstiziale con le fibre nervose, linfatici iniziali.<sup>5, 6</sup> Questa ultima definizione è quella più accettata attualmente in chiunque si dedichi alla studio e alla comprensione del microcircolo.

È interessante constatare come nella seconda metà del settecento viene attenzionata come finestra di osservazione dei piccoli vasi la congiuntiva bulbare sia da parte di studiosi stranieri, Herman Boerhave olandese, sia italiani Giovanni Rasori.

Nel 1916 Paul S. Weiss vede e fotografa in vivo, sull'uomo i piccoli vasi.

Nel 1930 entra in ballo la reologia come espressione di flusso della circolazione capillare.

Herman J. Muller nel 1930 con un artigianale capillaroscopio, osservò il flusso sanguigno nei capillari periungueali e Eugen M. Landis misurò la pressione capillare.

Nel 1944 Chambers e Zweifach rilevano nell'animale un quarto elemento anatomico, un canale intermedio precapillare, che denominano metarteriola.

Dobbiamo arrivare agli anni '50 perché Alexander Bloch della Università di Cleveland e Benjamin Zweifach della Jolla University, Stati Uniti, usano la tecnica televisiva per fotografare e filmare *in vivo* sull'animale il flusso microcircolatorio.

Negli anni ottanta Alfred Bollinger di Zurigo e Bengt Fagrell di Stoccolma esplorano la dinamica dei flussi microcircolatori sia nei capillari che nei microvasi linfatici, servendosi di apparecchiature costruite nel dipartimento di Bioingegneria della Università La Jolla di San Diego diretto da Marcos Intaglietta.<sup>7</sup>

Negli anni '90 un gruppo italiano diretto da Claudio Allegra, arricchisce le conoscenze dinamiche sulla microcircolazione, calcolando l'ematocrito capillare relativo e mediante l'uso di un marcatore ereditato dalla scuola di Zurigo, la fluoresceina sodica, il tempo di diffusione capillare-tessuto espressione della funzionalità endoteliale. Al contempo riescono a misurare con uno strumento creato da Marcos Intaglietta, il Servo nulling pressure system, la pressione nei capillari linfatici e primi al mondo la velocità di flusso microlinfatica. A questo punto il puzzle è completo; possiamo vedere, registrare tutti gli eventi microcircolatori e possiamo misurarli. *In vivo* nell'uomo.<sup>8-16</sup> La Storia si ferma stranamente qui.

Questa tecnica di studio, la capillaroscopia dinamica, è un po' complessa ma di estremo interesse per verificare in vivo, nell'uomo, i fenomeni microemodinamici fisiologici e patologici.

Consideriamo inoltre che qualsiasi terapia sia medica che chirurgica prefiggendosi lo scopo di migliorare lo scambio sangue tessuti, può essere così obiettivamente controllata.

L'industria farmaceutica dovrebbe essere fortemente interessata a questo o forse è questa testimonianza inoppugnabile la cosa che più teme? Questa domanda non è capziosa perché negli anni a seguire questa stessa industria, investe nello studio delle alterazioni tessutali attuate in prevalenza sull'animale di laboratorio, per cui non più sull'uomo; non più studi diretti ma estrapolati, su un versante importante ma non fondamentale. È come se per capire il motivo di una eruzione, si studiassero gli effetti sul territorio e non il Vulcano che le ha provocate.

Ogni disciplina si arricchisce nell'interscambio, cioè nella consociazione. La consociazione diviene Società che nel gergo notarile si chiama giustamente Associazione. La *European Society for Microcirculation* nasce in Germania, Amburgo, nel 1960 ed è formata in prevalenza da ricercatori di Laboratorio e questa prevalenza rimarrà pressoché costante nel tempo.

Nello stesso decennio si creano due correnti di pensiero uno francofono fondamentalmente clinico che vede in Jean Françoise Merlen di Lille il più importante rappresentante e uno anglosassone anch'esso clinico, ma più tecnologico che ha come rappresentante Alfred Bollinger di Zurigo.

Negli anni '80 in Italia nasce la Società Italiana per lo studio della Microcircolazione composta esclusivamente da clinici, Società che rimpiazzerà la Società Italiana di Microangiologia e Microcircolazione fondata da Franco Pratesi di Firenze.

Questo non bloccherà i rapporti con i così detti fondamentalisti anzi il riferimento sarà l'Istituto di Bioingegneria della La Jolla University di San Diego.

Questo raccordo, clinica e Laboratorio di ricerca, avrà la sua cartina al tornasole nel 18° Congresso della *European Society for Microcirculation*, a Roma dove ci sarà la presenza di più di 1000 Congressisti e uno scambio culturale vivace e costruttivo.

In contemporanea in Europa si muove la Società di Emoreologia che sotto la spinta della scoperta della deformabilità del Globulo Rosso e della conseguente farmacologia, include al suo interno anche dei clinici.

Dato però lo scarso corpo dottrinario legato fondamentalmente alla estrema difficoltà di studiare il fenomeno nel sistema microcircolatorio, la Emoreologia cerca alleanze societarie in Europa con la Microcircolazione ma con scarsi o nulli risultati eccetto che in Italia dove a Trieste nel 2009 in occasione del 40° Congresso Nazionale della SIAPAV, la Società Italiana di Microcircolazione venne fusa in quella di Emoreologia.

Chiaramente per i veri Microcircolazionisti, questo evento, poco comprensibile, rappresentò la rinuncia a tutto un corpo dottrinario che portava secoli di storia sulle sue spalle. Nel 2019 un gruppo di studiosi di tale disciplina ormai orfani, sotto l'impulso di due ex allievi di J. F. Merlen, Bilancini e Lucchi rifondarono la Società Italiana di Microcircolazione.

Questo strappo dalla Emoreologia perché così venne inteso, rappresentò invero un riappropriarsi di un corpo dottrinario di vasta portata che non rifiutava una collaborazione con la emoreologia composta proprio per la tipologia di tecniche di studio, in prevalenza assoluta da fondamentalisti.

Si tornava cioè come in tutta Europa ad una stretta collaborazione tra discipline di Laboratorio e discipline cliniche.

Comunque la Storia di qualsiasi dottrina è interessante per capirne la evoluzione e la operatività futura. Abbiamo visto come que-

sta disciplina per evolversi abbisogna di uno stretto rapporto tra il Laboratorio e la visione clinica; nel Laboratorio includiamo non solo il fisiologo, ma anche il bioingegnere.

Le tecniche di studio della Microcircolazione sono giunte quasi al controllo completo dei fenomeni al loro interno. Sta a noi sperimentare la veridicità degli effetti farmacologici e al contempo il compito di chiarire la fisiologia e la fisiopatologia degli eventi morbosi e nel creare la mentalità del microcircolazionista che non è lo studio dei piccoli vasi.

“Noi vogliamo fare la storia “dovrebbe essere il motto di chi ci seguirà.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Illig L. Die terminale strobmbahn. Capillarbett und Mikrozirkulation. Springer-Verlag; 1961.
2. Merlen JF. Frontières morphologiques et frontières fonctionnelles entre macrovaisseaux et microvaisseaux. 1er Congrès Collège franc. Path. Vasculaire. Paris 1967, Expansion Scient. Edit. 1968.
3. Hibbs R, Burch G, Phillips J. The fine structure of the small blood vessels of normal human dermis and subcutis. *Am Heart J* 1958;56:662.
4. Wiedmann M. Dimension of blood vessels from distributing artery to collecting vein. *Circ Res* 1963;12:375.
5. Bloch EH. A quantitative study of the hemodynamics of the living microvascular system. *Am J Anat* 1962;110:125-45.
6. Zweifach B. Functional behavior of the microcirculation. Springfield USA: Ch. Thomas editor; 1961.
7. Bollinger A, Fagrell B. Clinical capillaroscopy - a guide to its use in clinical research and practice. Bern: Hogrefe & Huber Publishers; 1990.
8. Allegra C, Bartolo M Jr, Bonifacio M, et al. Interstitial pressure: our experience; *Intern. Angiology* 1997;16(Suppl. 1):3.
9. Allegra C, Carlizza A. Oedema in chronic venous insufficiency: physiopathology and investigation *Phlebology* 2000;15:122-5.
10. Bartolo M Jr, Allegra C. Image: can we see lymphatic in action? *Int J Microcirc Clin Exp.* 18th European Conference on Microcirculation Rome 1994;14(Suppl 1):199.
11. Allegra C. Relationship between relative Haematocrit and blood cell velocity in human skin capillaries

- in CVI. *Int J Microcirc Clin Exp* 1994;14 (Suppl 1):52.
12. Allegra C. Relationship between relative Haematocrit and blood cell velocity in human skin capillaries in CVI. *Int J Microcirc Clin Exp* 1994;14 (Suppl 1):52.
  13. Allegra C, Bartolo M Jr, Bonifacio M, *et al.* Interstitial pressure: our experience. *Int Angiol* 1997;16(Suppl. 1):3.
  14. Allegra C. Relationship between relative haematocrit and blood cell velocity in human skin capillaries in chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc Clin Exp* 1994;14(Suppl. 1):52.
  15. Allegra C. The role of the microcirculation in venous ulcers. *Phlebolympology* 1994;2:3-8.
  16. Allegra C, Carioti B. Diffusione endoteliale capillare in vivo. *Minerva Cardioangiol* 1993;18 (Suppl. 1):245-51.
  17. Allegra C, Bartolo M Jr, Carioti B. Interstitial pressure: Methods and preliminary data. *Int J Microcirculation*. Sixth World Congress for Microcirculation. Munich, Germany, August 1996. p. 268.

## Definizione ed epidemiologia delle acrosindromi vascolari

*Patrick Carpentier*

Come indica il loro nome le acrosindromi vascolari descrivono un insieme di sintomi che interessano le estremità e che hanno una origine vascolare. È classico trattare separatamente le alterazioni trofiche (ulcerazioni, necrosi e gangrene digitali) per riservare la denominazione di acrosindromi ai disturbi vasomotori. La loro definizione è puramente descrittiva, semeiologica e permette di classificarle in base ai lavori di Merlen (**Tab. 2.I**).<sup>1</sup>

Si distinguono così in funzione della loro evoluzione, parossistica o permanente, e delle variazioni del calore e del colore della pelle che testimoniano rispettivamente la portata e il volume del sangue cutaneo. Descritte per la maggior parte da oltre un secolo, le acrosindromi vascolari continuano a esercitare una sorta di fascino sul mondo medico. Questa attrazione è legata alla sfida che la semeiotica molto ricca e chiara continua a opporre alla nostra volontà di comprendere e di saper fare. La patogenesi delle acrosindromi resta, in effetti, misteriosa. La loro presa in carico pratica è spesso resa difficoltosa dalla complessità delle tappe diagnostiche e dalle difficoltà terapeutiche. L'epidemiologia ha tuttavia fatto progredire le nostre conoscenze, e soprattutto la nostra pratica. Essa apporta alle acrosindromi vascolari, come ad ogni altra malattia, una descrizione utile in ambito della sanità pubblica della loro frequenza, delle loro ripercussioni e della identificazione dei gruppi di soggetti a rischio. Ma nell'ottica della

**Tab. 2.I.** Classificazione semeiologica e fisiopatologica delle acrosindromi vascolari secondo J.F. Merlen.<sup>1</sup>

Calore cutaneo	Colore della pelle	
	Pallore (Volume ematico ridotto)	Eritrocianosi (Volume ematico elevato)
Freddo (portata ematica ridotta)	Acrorigosi Fenomeno di Raynaud (fase sincopale)	Acrocianosi Geloni
Caldo (portata ematica elevata)	Acrocolosi Apoplessia venosa digitale	Palme rosse Eritermalgia

ricerca delle cause fornisce anche delle indicazioni particolarmente preziose a causa dello stato rudimentale delle nostre conoscenze patogenetiche. Ma il contributo più interessante della epidemiologia in materia di acrosindromi vascolari è la restituzione della loro immagine clinica reale nella popolazione generale, liberata dalle deformazioni legato alle importanti e inevitabili differenze di reclutamento delle casistiche ospedaliere classiche. È così, per esempio, che i dati epidemiologici hanno fatto giustizia del pregiudizio anglosassone che prediceva a ogni fenomeno di Raynaud una evoluzione connettivitica; lo stesso vale per l'immagine diffusa in Europa di un fenomeno di Raynaud quasi sempre primitivo e benigno, appannaggio della donna e riflesso certo di una personalità ansiosa. Questo chiarimento particolarmente utile alla pratica professionale sarà qui privilegiato.

### FENOMENO DI RAYNAUD

Il fenomeno di Raynaud è tradizionalmente definito come un accesso di ischemia delle dita e talvolta degli alluci, scatenato dal freddo, completamente reversibile in pochi minuti, e che si manifesta essenzialmente con dei cambiamenti di colore tipicamente tricolori: bianco, poi blu e infine rosso. In pratica queste forme complete sono rare; così in una serie di 265 casi presi nella popolazione generale<sup>2</sup> la fase bianca, detta sincopale, è descritta in più del 97% dei soggetti mentre le fasi blu (asfittica) e rossa (iperemica) sono menzionate sia l'una che l'altra in meno del 20% dei casi. Fra i segni soggettivi, la sensazione di intorpidimento delle dita o, come dicono i pazienti, di dita "morte" è riportata nel 94% dei casi e l'associazione "dita bianche e torpide al freddo" ha una sensibilità diagnostica del 93%. Questo lavoro mostra anche l'interesse dell'utilizzo complementare di una serie di scatti fotografici di

fenomeno di Raynaud durante la crisi, che facilitano l'anamnesi e migliorano notevolmente la specificità diagnostica rispetto alla mancanza di fotografie portate dal paziente stesso dei propri fenomeni di Raynaud. Bisogna ricordare tuttavia che certi ambienti "sclerodermologici" preferiscono riservare il termine di fenomeno di Raynaud ai pazienti che presentano insieme una fase sincopale e una fase asfittica,<sup>3</sup> il che è indubbiamente dovuto al fatto che il fenomeno di Raynaud asfittico è più frequente nella sclerodermia. Noi non condividiamo questo parere che esclude la maggior parte dei fenomeni di Raynaud non sclerodermici, soprattutto professionali, ma anche un buon numero di sclerodermie, e diminuisce la riproducibilità della diagnosi, essendo la fase asfittica molto più difficile da diagnosticare rispetto a quella sincopale. La società Europea di Medicina Vascolare (ESVM) riconosce nelle raccomandazioni che la fase sincopale da sola è sufficiente alla diagnosi.<sup>4</sup>

Il fenomeno di Raynaud è riscontrato in tutti i paesi, con una prevalenza nella popolazione generale che varia dal 3% al 20% (Tab. 2.II). In Francia si può stimare in circa il 15% nella donna e 10% nell'uomo, ma solo il 35% dei soggetti interessati hanno consultato un medico, 25% si dicono danneggiati nella vita quotidiana e il 5% hanno almeno una volta dovuto interrompere il loro lavoro. Mancano ancora dati precisi sul costo sociale della malattia.

Le variazioni geografiche di prevalenza osservate nei differenti studi sono importanti anche quando il metodo è strettamente identico.<sup>2</sup> Esse sono spiegate soprattutto dall'influenza del clima e forse anche per alcune differenze etniche. Sono evidenti soprattutto riguardo il fenomeno di Raynaud primitivo. Così la prevalenza del fenomeno delle donne che abitano nella vallata alpina della Tarentaise è 3 volte più elevata che a Nyon (Proven-

**Tab. 2.II.** Prevalenza del fenomeno di Raynaud nella popolazione generale.

Autori	Anno	Nazione/ Regione	Prevalenza (%)	
			Donna	Uomo
Lepert	1987	Svezia	15,6	-
Weinrich	1990	Charleston (Caroline del sud)	4,3	2,7
Harada	1991	Giappone	2,5	3,3
Inaba	1993	Giappone	3,4	3,0
Riera	1993	Spagna	4,7	3,2
Valter	1997	Estonia	8,3	7,9
		Tarentaise (F)	20,2	12,7
		Grenoble (F)	15,7	7,8
Maricq	1997	Nyons (F)	10,5	10,7
		Toulon (F)	16,5	7,2
		Charleston	5,8	4,1
		(USA)		
Voulgari	2000	Grecia	6,4	0,9

za), mentre la severità media delle crisi e la loro frequenza nei soggetti interessati restano simili (Tab. 2.II).<sup>2</sup> L'esposizione climatica al freddo non è solamente un fattore scatenante gli attacchi ma anche un vero e proprio fattore eziologico. Degli altri elementi, come l'aumentata incidenza in ambiente rurale e l'esistenza di un legame statistico negativo con la corpulenza, parlano in favore dell'esistenza

di fattori patogenetici legati alla termoregolazione.

Dopo il clima, il sesso femminile è l'altro grande fattore di rischio abitualmente descritto per il fenomeno di Raynaud. La differenza legata al sesso appare tuttavia più debole nella popolazione generale (tre donne per due uomini) che nelle casistiche ospedaliere, dovuto a differenze di reclutamento, poiché gli uomini si fanno visitare con minore frequenza.

Nella popolazione generale il fenomeno di Raynaud è primitivo nel 85% dei casi nella donna e 45% dei casi nell'uomo. Nell'uomo la sindrome degli strumenti vibranti e la sindrome del martello ipotenar, e nella donna la sclerodermia sistemica e le connettiviti fruste sono indiscutibilmente legate al fenomeno di Raynaud. È anche possibile stimare la prevalenza nella popolazione generale tramite l'acrosindrome (Tab. 2.III). Al contrario, il consumo di tabacco o di alcool e l'assunzione di estroprogestinici non appaiono fattori significativi. In materia di prevalenza non ci sono nemmeno legami tra il fenomeno di Raynaud e gli intrappolamenti neurovascolari dello stretto toraco-brachiale o del tunnel carpale; tuttavia quest'ultimo sembra giocare un ruolo di fattore aggravante capace di aumentare la severità ed influenzare la tipografia del fenomeno di Raynaud (Tab. 2.IV).

**Tab. 2.III.** Fenomeno di Raynaud: cause riscontrate in un campione rappresentativo della popolazione generale francese.<sup>2</sup>

Cause	Prevalenza (%) nel fenomeno di Raynaud (e nella popolazione generale)	
	Donna	Uomo
Primitivo	84% (12,5%)	43% (4,1%)
Sclerodermia e connettiviti fruste	2,4% (0,35%)	-
Sindrome da strumenti vibranti	0,8%	25% (2,4%)
Sindrome del martello ipotenar	-	18% (1,7%)
Altre/indeterminate	13,6%	14%

**Tab. 2.IV.** Fenomeno di Raynaud: fattori di rischio e malattie significativamente associate nella popolazione generale francese.<sup>2</sup>

Fattori di rischio	OR	P
Clima freddo	1,83	0,001
Habitat in zona rurale	1,45	0,02
Indice di Massa Corporea <20	1,50	0,02
Strumento vibrante tenuto in mano >1000 ore	1,39	0,03
Shock palmari ripetuti	1,33	0,04
Acrocianosi	3,02	<0,001
Precedente di geloni	1,42	<0,01

Riguardo l'influenza dell'età e l'evoluzione della acrosindrome i dati disponibili sono imperfetti perché gli studi di incidenza e di controllo longitudinale sono scarsi.<sup>5</sup> L'età di inizio appare più bassa nella donna che nell'uomo il che corrisponde alla relativa precocità del fenomeno di Raynaud primitivo. Questo carattere non è tuttavia costante poiché più del 20% dei fenomeni di Raynaud primitivi compaiono dopo i 40 anni. Globalmente la prevalenza del fenomeno di Raynaud aumenta progressivamente con l'età, ma in maniera moderata, poiché è frequente, nelle forme primitive, che l'acrosindrome divenga progressivamente meno fastidiosa, fino a scomparire completamente al ritmo approssimativo del 3% l'anno.<sup>5</sup>

Un altro punto interessante è il legame epidemiologico forte che accomuna il fenomeno di Raynaud primitivo alle altre acrosindromi vascolari benigne, in particolare l'acrorigosi e l'acrocianosi; tuttavia è meno evidente per quanto riguarda i geloni. Questi elementi sono in favore di un terreno comune, legato al clima o costituzionale o anche genetico. I dati della letteratura sono più discutibili riguardo l'associazione con l'emicrania: non è possibile tener conto per questa analisi delle casistiche

degli esperti a causa di differenze di reclutamento evidenti per le due malattie, e gli studi nella popolazione generale danno dei risultati tanto più meno netti quanto più i criteri di emicrania sono precisi.

### ALTRE ACROSINDROMI VASCOLARI

L'epidemiologia delle altre acrosindromi è stata molto meno studiata. Un certo numero di dati tuttavia possono essere considerati come certi.

#### Acrorigosi

L'acrorigosi è una banale sensazione, permanente e simmetrica, di mani e piedi freddi senza conseguenze mediche particolari. Si tratta di una lamentela frequente poiché la sua prevalenza media è in Francia dell'ordine del 25%.

È testimone di un terreno vasomotorio favorevole all'insorgenza di altri acrosindromi vascolari. Come per il fenomeno di Raynaud, si nota un gradiente di prevalenza legato al clima, una predominanza femminile (due donne per un uomo), e un legame con l'insufficienza ponderale.<sup>2</sup>

#### Acrocianosi

L'acrocianosi è l'associazione di una acrorigosi con una cianosi indolore e simmetrica delle estremità e spesso una iperidrosi palmo-plantare. Si tratta di una sindrome primitiva e benigna.<sup>6</sup>

Si definisce abitualmente l'acrocianosi come permanente, il che vuole semplicemente dire che non esistono delle crisi di cianosi in assenza di fenomeno di Raynaud associato. Tuttavia la colorazione cutanea varia con le condizioni climatiche; così la diagnosi