

Papiro Smith, risalente all'antico Egitto, medicazione a base di latte e miele, con bendaggio finale, in paziente ustionato

Guarigione delle Ferite

Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R – Stanza 219
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

<https://youtu.be/w2cnrGGEDrM>



Dipinto su un vaso risalente all'antica Grecia. Rappresenta la medicazione delle ferite di Achille con bende, unguenti.

Rigenerazione & Riparazione

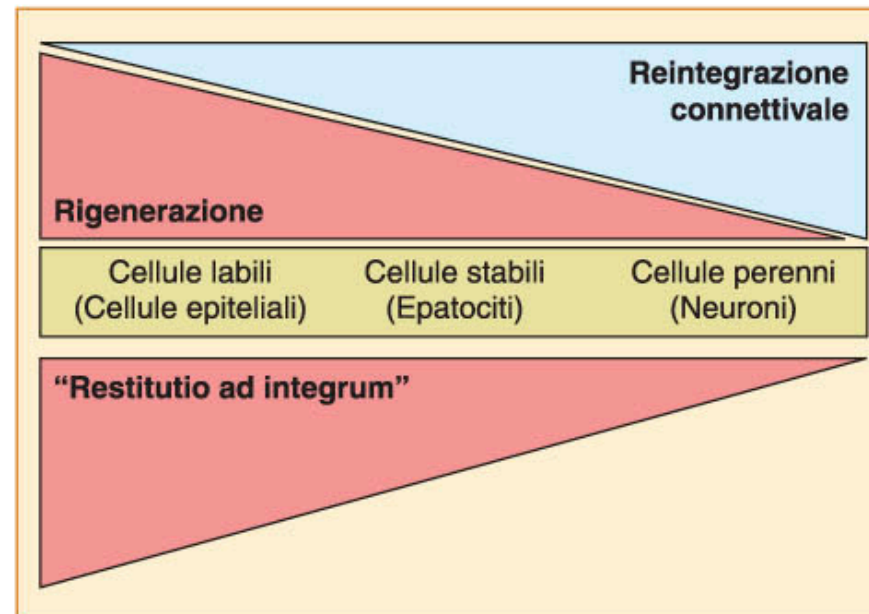
- **Guarigione:** risposta al danno tissutale e rappresenta un tentativo di ripristinare l'originale integrità tissutale.
- **Si sovrappone alla risposta infiammatoria**

Riparazione

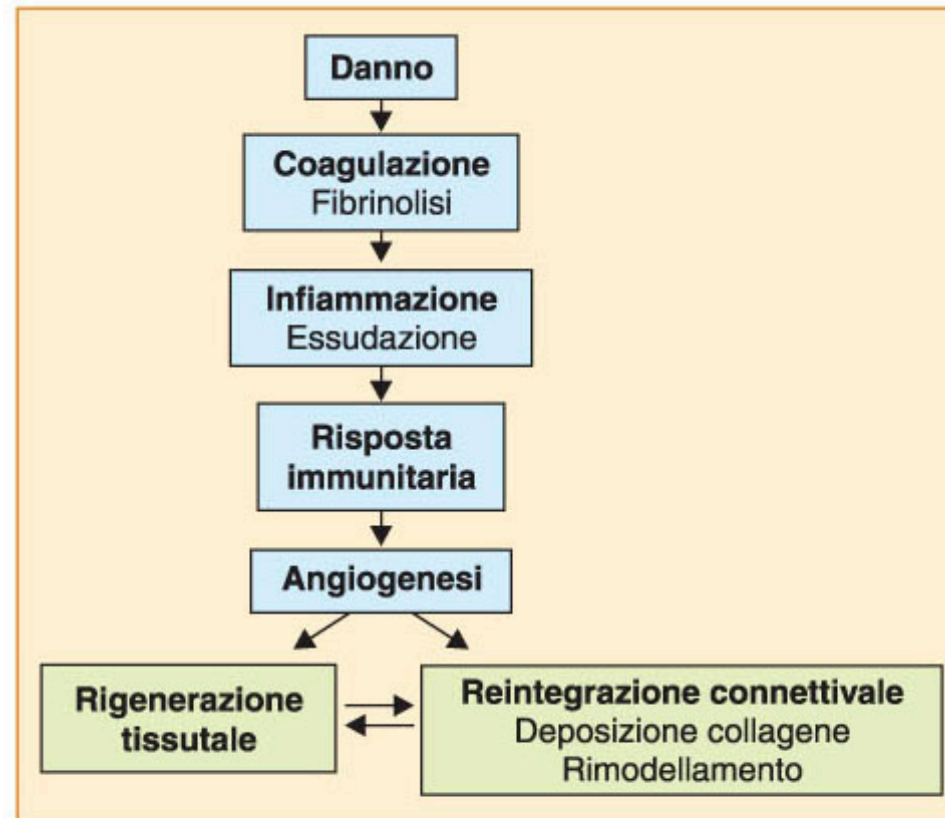
Il processo attraverso cui una ferita è rimpiazzata da una cicatrice
Se si verifica la distruzione della membrana basale allora si può assistere solo a riparazione

Rigenerazione

la distruzione dell'epitelio attiva la rigenerazione delle cellule



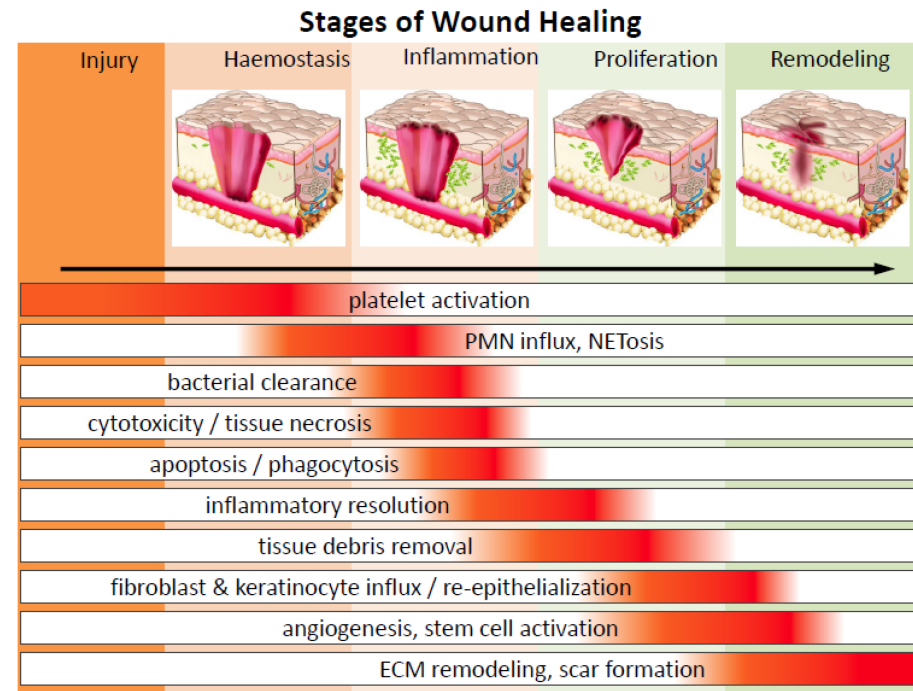
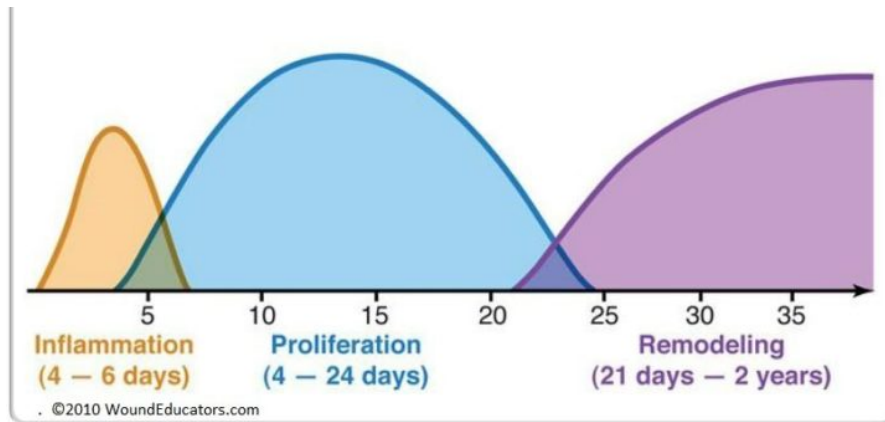
Dal danno alla guarigione



■ Figura 14.5 - Le reazioni a finalità difensiva attivate durante il processo della riparazione delle ferite.

Fasi della Guarigione delle ferite

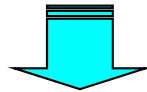
- Emostasi
- Infiammazione
- Proliferazione
- Rimodellamento



Inflammation

- Vasocostrizione
- Rilascio di prodotti tessutali trombotici
- Innesco cascata fattori della coagulazione
- Attivazione del complemento
- Vasodilatazione

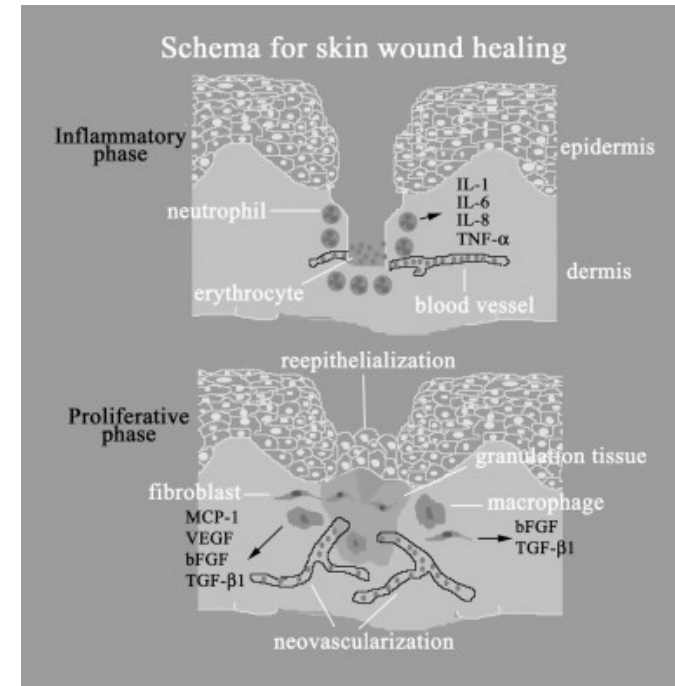
**globuli bianchi
(monociti)**



**macrofagi
(secrez.fattori di crescita)**



**cell.endoteliali locali
fibroblasti
cell.epiteliali**



Neo-Epitelizzazione

Dopo evento lesivo:

- ❖ Modificazione della morfologia dei cheratinociti
- ❖ Epidermide si ispessisce
- ❖ Cellule basali migrano verso la ferita
- ❖ Cheratinociti depongono lamininae collagene IV

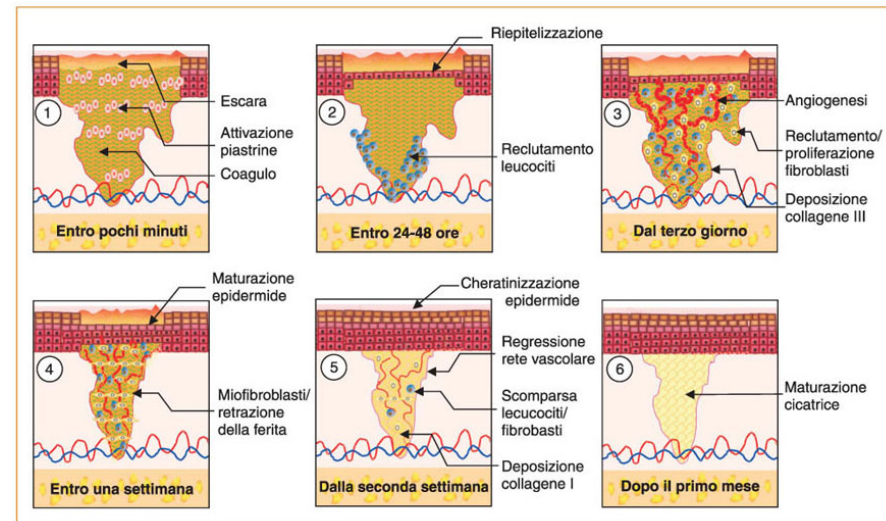
Ripristinata integrità epiteliale, le cellule aderiscono alla nuova membrana basale

Epithelialization



The formation of granulation tissue in an open wound allows the re-epithelialization phase to take place, as epithelial cells migrate across the new tissue to form a barrier between the wound and the environment.

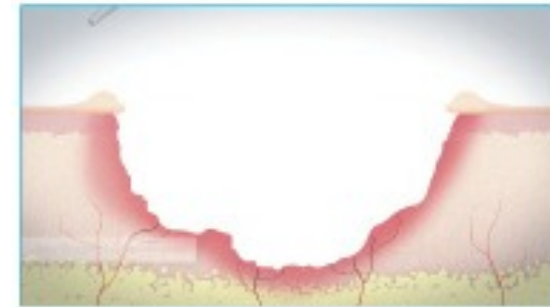
They advance in a sheet across the wound site and proliferate at its edges, ceasing movement when they meet in the middle.



Fasi della guarigione delle ferite (1)

- **EMOSTASI**
- **Prime ore:** i margini della ferita sono infiltrati da granulociti **neutrofili** (infiammazione acuta)
- **24-48 ore:** i neutrofili vengono sostituiti dai **macrofagi** che rimuovono i detriti del tessuto danneggiato

Inflammatory phase

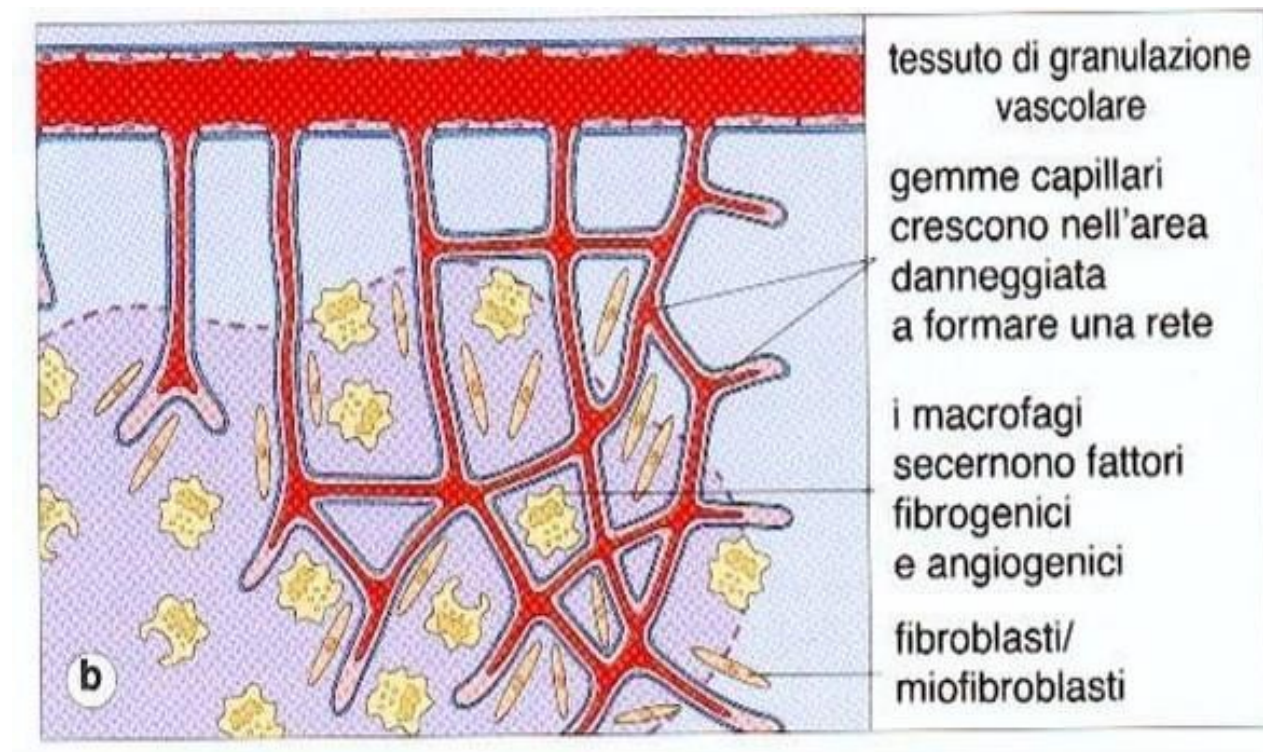


- Begins when the wound develops, lasts 4–6 days
- Marked by oedema, erythema, inflammation and pain
- Healing process triggered
- Immune system works to prevent microbial colonization

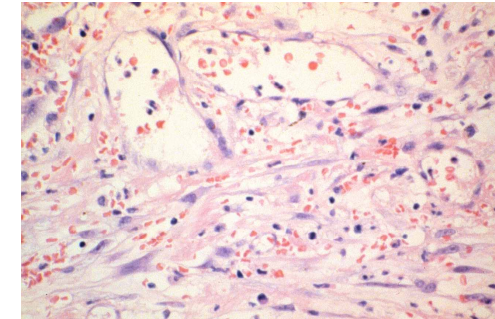
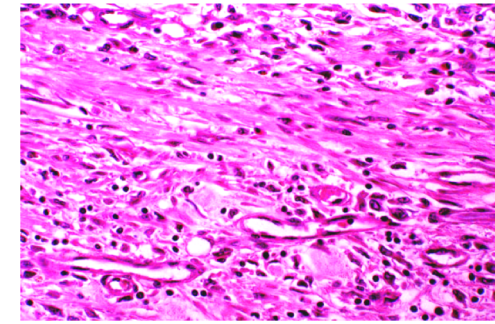
Fasi della guarigione delle ferite (2): Tessuto di Granulazione

I fattori di crescita prodotti dai macrofagi servono per formare il **TESSUTO di GRANULAZIONE** (giorno 3 => Giorno 5-6 dal trauma):

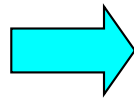
- ❖ **Angiogenesi:** formazione di nuovi vasi da vasi pre-esistenti in risposta al VEGF (vascular endothelial growth factor)
- ❖ **Richiamo, proliferazione e attivazione dei fibroblasti** in risposta al TGF- β (transforming growth factor)



Tessuto di Granulazione



**Tessuto
di
Granulazione**



**collagene
fibronectina
ac.laluronico**

**macrofagi
(mio)fibroblasti
Vasi neoformati
(cell.endoteliali)**

- ❖ Così definito per aspetto "granuloso" della sua superficie (ricca trama di "gettoni" vascolari neoformati).
- ❖ Componente vascolare + alte concentrazioni di mediatori vasoattivi + elevata permeabilità dei vasi neoformati = **EDEMA**

Neoangiogenesi

Lo sviluppo di un nuovo vaso capillare prevede:

- ❖ **Degradazione** proteolitica della membrana basale del vaso originario
- ❖ **Migrazione** delle cellule endoteliali verso lo stimolo angiogenetico
- ❖ **Proliferazione** delle cellule endoteliali dietro al fronte di cellule migranti
- ❖ **Maturazione** delle cellule endoteliali con inibizione della loro crescita e loro rimodellamento in tubi capillari.

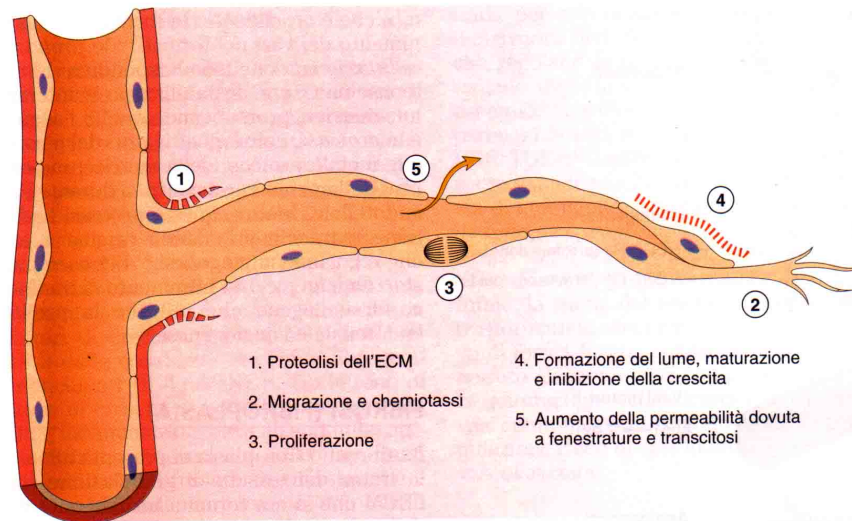
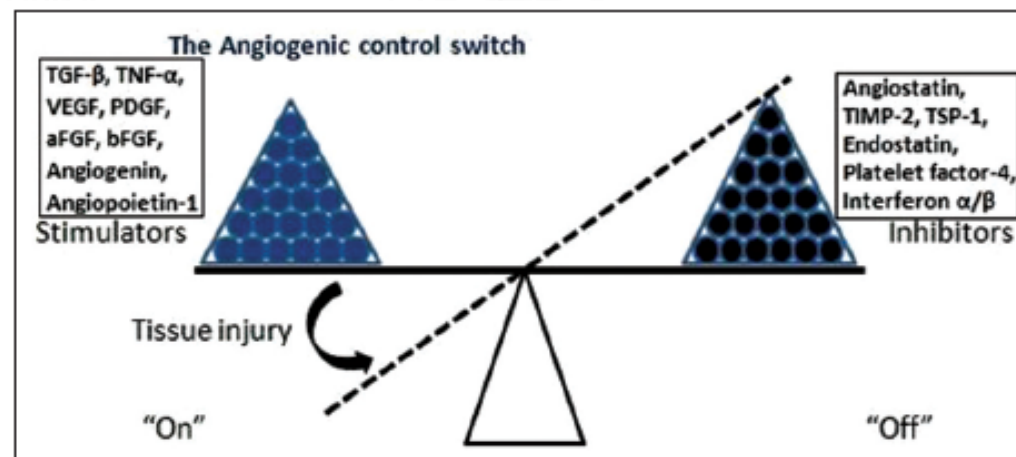
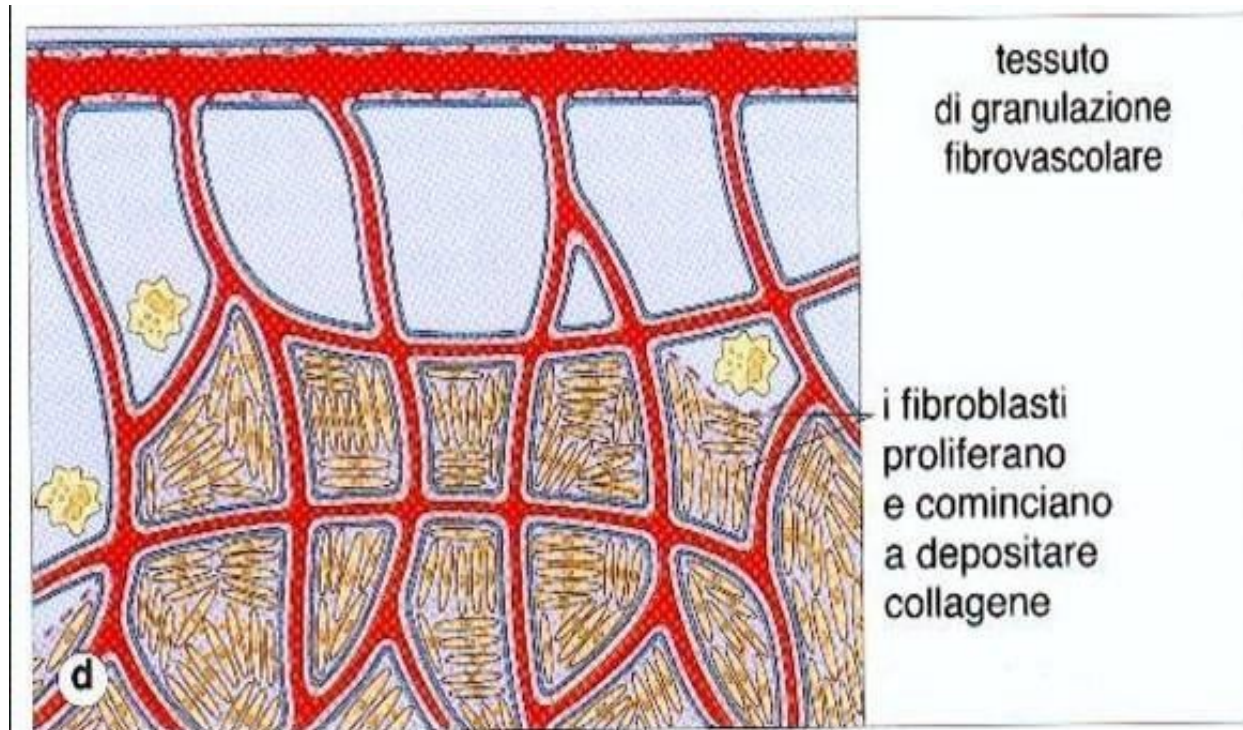


Figura 4-14. Fasi del processo di angiogenesi (vedere testo). (Modificato da Motamed K, Sage EH: Regulation of vascular morphogenesis by SPARC: Kidney Int 51:1383, 1997).



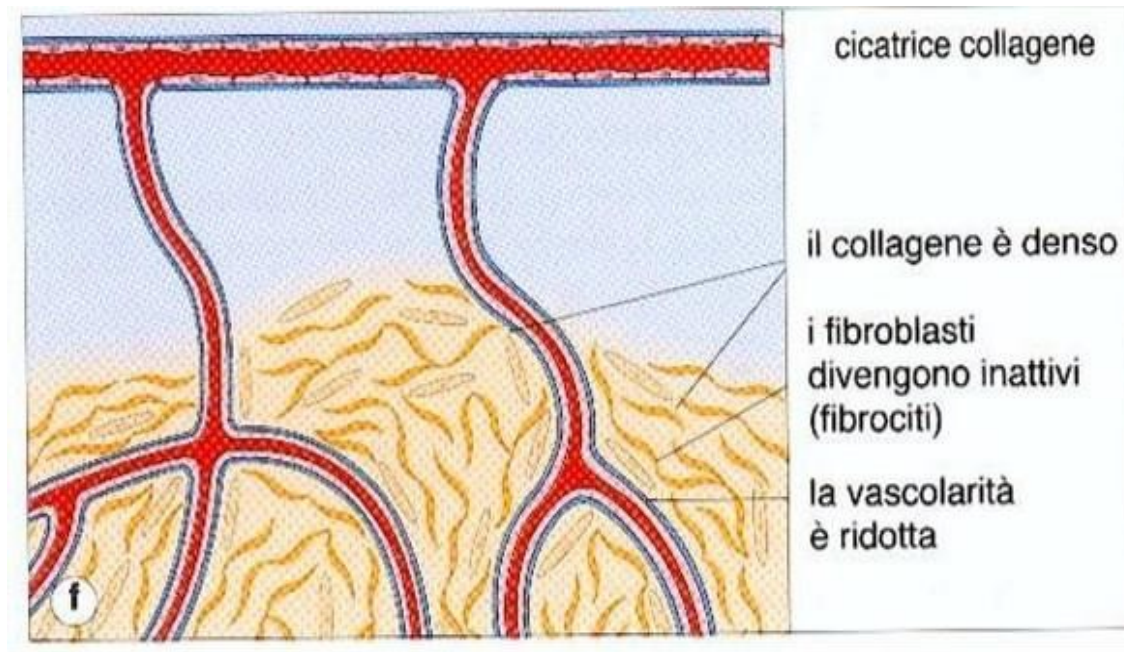
Fasi della guarigione delle ferite (3)

- ❖ Macrofagi => TGF- β => fibroblasti => collagene + fibre elastiche
- ❖ Tessuto di granulazione diventa fibrovascolare e si ricostituisce l'integrità tessutale
- ❖ Alcuni fibroblasti assumono le caratteristiche di **miofibroblasto** (cellule muscolari lisce), => alla contrazione della ferita



Fasi della guarigione delle ferite (4)

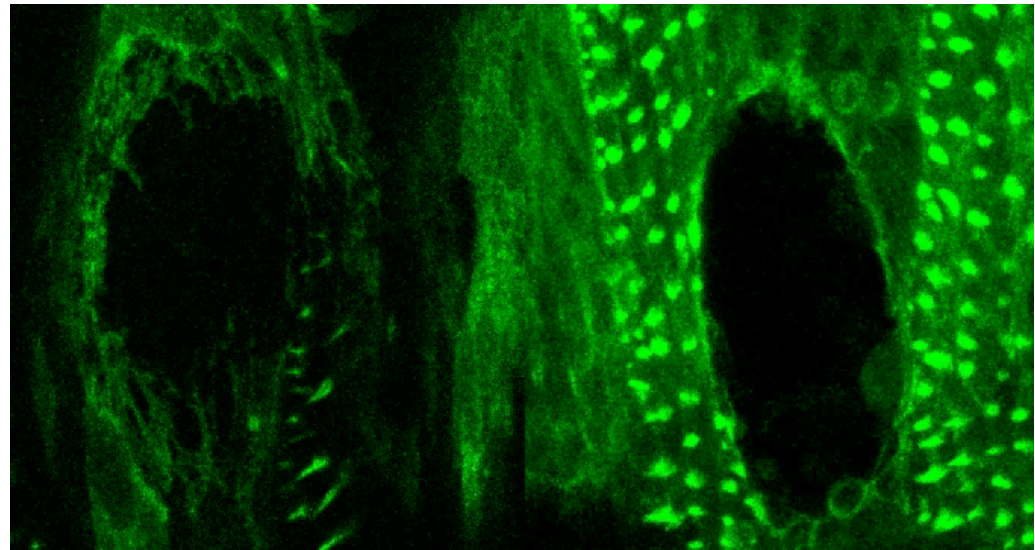
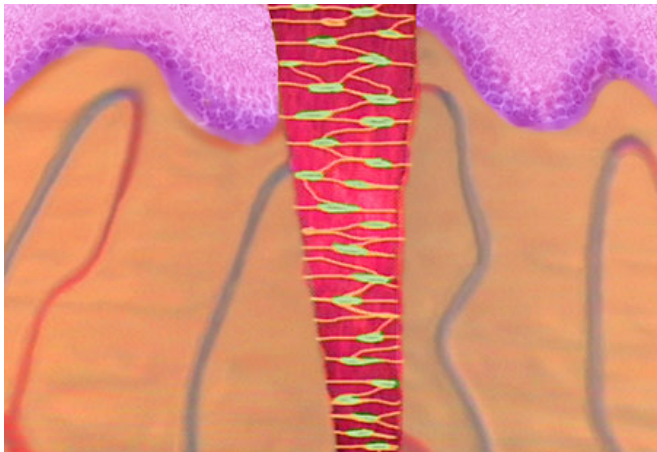
- ❖ Entro 4-5 settimane si verifica la guarigione completa con scomparsa dell'infiltrato infiammatorio.
- ❖ Regressione del tessuto di granulazione e organizzazione delle fibre collagene.
- ❖ Si forma la cicatrice pallida e fibrosa.
- ❖ MMPs => rimodellamento del tessuto neoformato
- ❖ Processo di "maturazione/ rimodellamento" del tessuto cicatriziale prosegue per 2-3 mesi



Contrazione della Ferita

Movimenti centripeti della cute normale sul sito della ferita

- **Contrazione responsabile della riduzione di dimensioni della ferita (miofibroblasti)**
- **Processo responsabile di una guarigione più veloce: solo 1/3 o 1/2 della lesione originale dev'essere riparato**
- **Miofibroblasti** fibroblasti con fenotipo intermedio tra fibroblasti & miociti



Maturazione/rimodellamento delle ferite

- ❖ Riorganizzazione del tessuto connettivo inizialmente deposto
- ❖ **IL-1 e TNF- α stimolano** sintesi **MMPs**
- ❖ **TGF- β inibisce** sintesi delle **MMPs**
- ❖ **Collagene tipo II** viene degradato dalle MMPs e sostituito con **Collagene tipo I**
- ❖ Deposizione del nuovo collagene avviene seguendo le linee di trazione alle quali è sottoposto il tessuto
- ❖ Resistenza meccanica della ferita:
 - 1 settimana ~ 10%
 - 3 mesi ~70-80%

<https://youtu.be/YmuF11jtc8M>



©2006 - Bily G. Hudson, Ph.D., Vanderbilt University

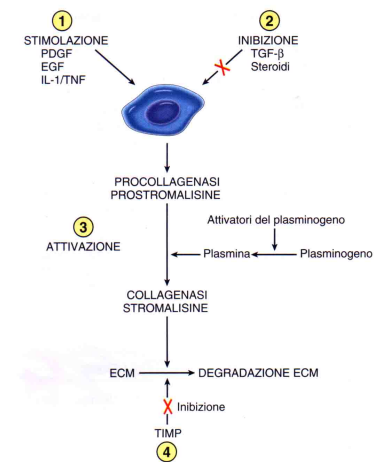
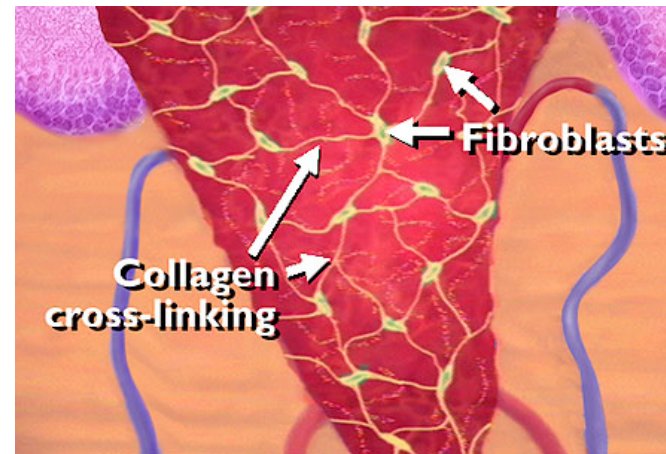


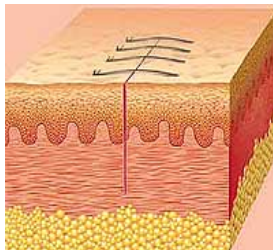
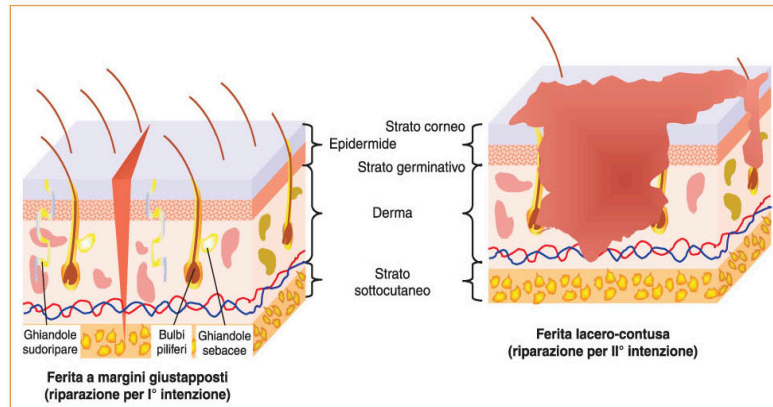
Figura 4-16. Regolazione delle metalloproteasi della matrice. I quattro meccanismi mostrati comprendono (1) regolazione della sintesi ad opera di diversi fattori di crescita o citochine, (2) inibizione della sintesi da parte di corticosteroidi o del TGF- β , (3) regolazione dell'attivazione di precursori secreti in forma inattiva, e (4) blocco degli enzimi ad opera di specifici inibitori tissutali delle metalloproteasi (TIMP). (Modificato da: Matrisan LM: Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodelling. Trends Genet 6:122, 1990, con l'autorizzazione di Elsevier Science).

Modalità di Guarigione

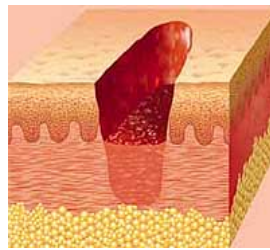
Per prima intenzione: ferite lineari, a margini netti, non complicate da ematomi, necrosi, infezioni. In questi casi i lembi vengono riavvicinati con punti e lo spazio residuale tra i lembi è minimo.

Per seconda intenzione: ferite da ustioni o con grosse perdite di sostanza. È una modalità più lenta.

Per terza intenzione ("primaria ritardata"): ferite chirurgiche suturate normalmente ma infettatesi nel decorso post-operatorio. La ferita viene riaperta, detersa, regolata nei margini e, una volta risolta l'infezione, ri-suturata.



Prima Intenzione



Seconda Intenzione

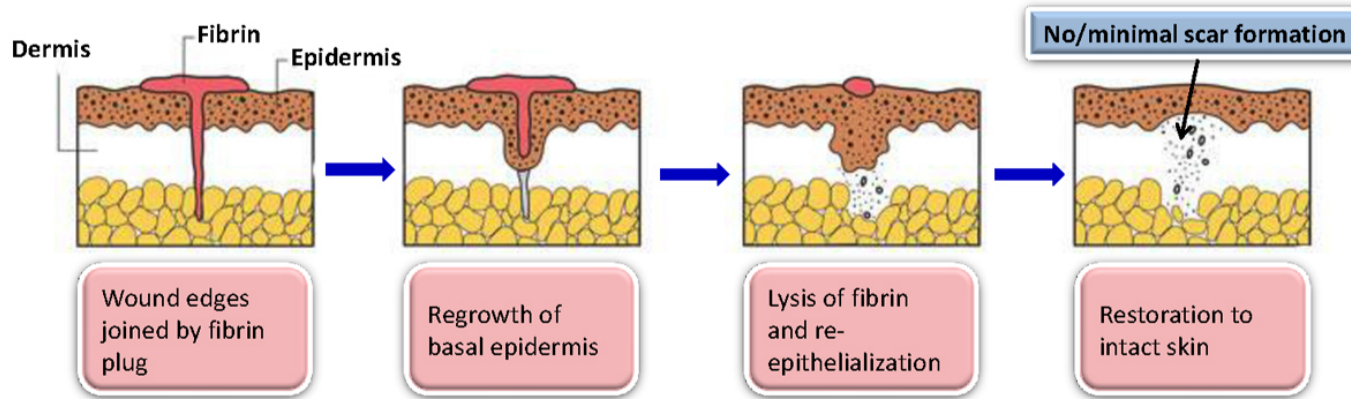


Guarigione per seconda intenzione:

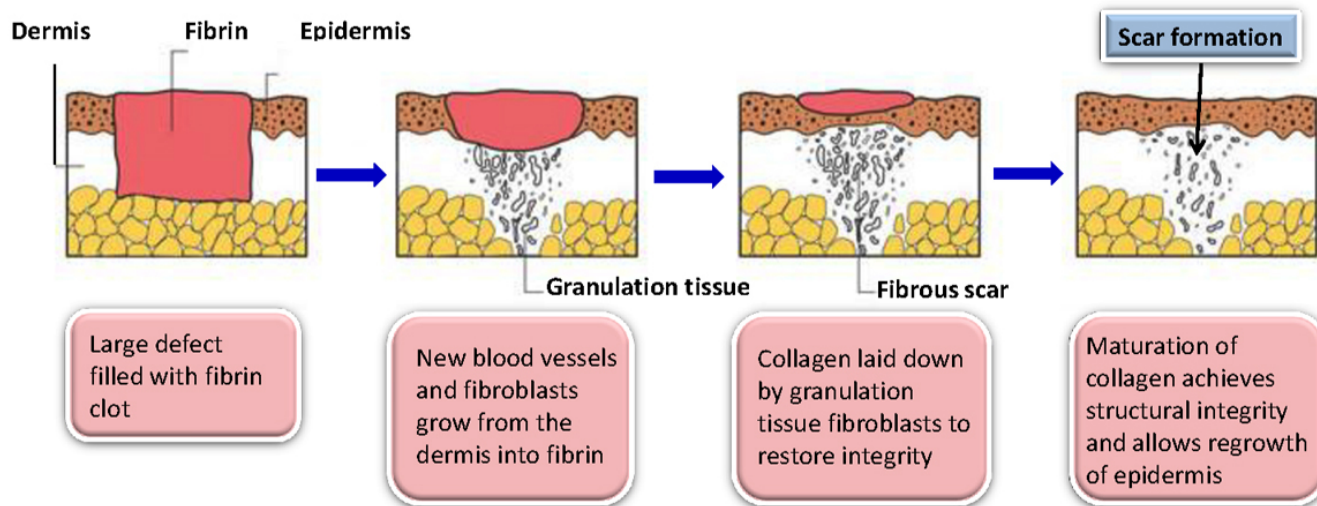


Guarigione per terza intenzione

Healing by Primary Intention



Healing by Secondary Intention



Stadi guarigione ferita cutanea suturata

Anche la guarigione delle ferite avviene per organizzazione, riparazione e formazione di cicatrice

Anche la guarigione delle ferite dei tessuti, incluse quelle chirurgiche, avviene per mezzo dei processi di organizzazione e formazioni dei tessuti di granulazione e di cicatrizzazione.

La situazione ideale per il processo di guarigione è la ferita chirurgica, in cui le superfici adiacenti sono strettamente accostate e congiunte da materiale di sutura. Il classico esempio di una ferita cutanea suturata è dato in *figura 4.16*. L'aspetto fondamentale di questo tipo di guarigione è il fatto che tra i tessuti adiacenti c'è solo uno stretto spazio, con una quantità minima di tessuto morto, confinato ai bordi della ferita.

Se c'è stata una perdita di tessuto assai estesa, rimane un ampio difetto di tessuto che deve essere colmato da tessuto di granulazione. Esempi sono le ulcere di ampia superficie o le ferite aperte che non possono essere suturate. Dato che il danno è esteso, la reazione infiammatoria ai bordi della ferita di regola è assai intensa e la necessità di formazione di grandi quantità di tessuto di granulazione implica, naturalmente, che i tempi di guarigione siano assai lunghi. Tuttavia, le dimensioni finali della cicatrice collagene sono ridotte dalla contrazione del tessuto di guarigione. I miofibroblasti si contraggono nello stadio di formazione del tessuto di granulazione e questo processo, detto **contrazione della ferita**, può ridurre la superficie di una ferita aperta al 10% della grandezza originale.

La guarigione di superfici strettamente giustapposte è stata definita guarigione per **prima intenzione**; talvolta, la guarigione delle ferite aperte è detta guarigione per **seconda intenzione**. Le differenze tra i due tipi riguardano la quantità del riempimento richiesto per gettare un ponte sul tessuto mancante più che differenze dei meccanismi riparativi in gioco.

Fig. 4.16 Stadi della guarigione di una ferita cutanea suturata

- | | |
|------------------|---|
| Giorno 1 | Neutrofilii appaiono sui bordi dell'incisione e c'è una risposta infiammatoria acuta da entrambi i lati dello stretto spazio tra i lembi della ferita, con edema, rossore e dolore nel luogo ferito. Le cellule epiteliali del margine della ferita vanno in mitosi e cominciano a migrare attraverso la ferita. |
| Giorno 2 | I macrofagi cominciano a infiltrare lo spazio tra i due lembi e a demolire la fibrina. È ristabilita la continuità dell'epitelio in forma di un sottile strato superficiale. |
| Giorno 3 | Il tessuto di granulazione comincia a invadere lo spazio tessutale. La continuità superficiale dell'epitelio è rinforzata dall'ispessimento dello strato epiteliale. |
| Giorno 5 | Lo spazio dell'incisione è riempito di tessuto di granulazione vascolare: il collagene è depositato progressivamente. L'epitelio di rivestimento raggiunge uno spessore normale. La risposta infiammatoria acuta ai margini della ferita comincia a svanire e l'edema e il rossore dei tessuti adiacenti si riducono. |
| Giorno 7 | Di solito i punti possono essere rimossi. La ferita ha circa il 10% della resistenza alla trazione della cute normale. |
| Giorno 10 | Continua la proliferazione dei fibroblasti e la deposizione di collagene nel tessuto di granulazione nello spazio dell'incisione e aumenta la forza della ferita. |
| Giorno 15 | La deposizione del collagene segue le linee di stress del tessuto. Il tessuto di granulazione perde parte della vascolarità, ma appare ancora più rosa dei tessuti adiacenti. |
| Giorno 30 | Ora la ferita ha il 50% della forza tensile della cute normale. |
| 3 mesi | La ferita raggiunge circa l'80% della forza tensile della cute normale e appare solo poco più vascolarizzata della cute normale vicina. L'impallidimento completo della cicatrice richiederà ancora parecchi mesi. |

Fattori che influenzano la Guarigione delle ferite

GF influenzata da fattori, locali che sistemici, che possono ritardare o compromettere l'esito della riparazione.

Fattori locali:

- ✓ **Caratteristiche della lesione (tipo, profondità, estensione, localizzazione, irregolarità della superficie della ferita)**
- ✓ **Disidratazione e secchezza cutanea**
- ✓ **Macerazione da eccesso di secrezione della lesione o da incontinenza del paziente**
- ✓ **Traumi ricorrenti**
- ✓ **Presenza di necrosi e corpi estranei**
- ✓ **Insufficiente apporto di sangue (che è il fattore principale nell'insorgenza di una lesione cronica)**
- ✓ **Pressione sulla ferita**
- ✓ **Infezione della ferita**



Fattori che influenzano la Guarigione delle ferite

Fattori sistemici:

- **Importante: Stato di salute generale in cui si trova il singolo organismo.**
- **Alcuni “fattori” sono la causa stessa che provoca l’instaurarsi della lesione.**
- ❖ **Età** (del paziente i disturbi di guarigione compaiono in seguito agli effetti della multimorbilità dovuta all’età: stato immunitario debole, aumento delle patologie croniche, degenerative ed invalidanti, ecc.)
- ❖ **Stato nutrizionale**
- ❖ **Stato immunitario:** chi non ha leucociti, oltre ad andare incontro ad infezioni ricorrenti, se si ferisce, non guarisce
- ❖ **Malattie di base:** metaboliche-soprattutto diabete, malattie vascolari, malattie immunologiche-collagenopatie, insufficienza ventricolare sinistra.
- ❖ **Fibroblasti nelle ulcere diabetiche sono anomali e proliferano meno di quelli tratti da zone non ulcerate (sempre nello stesso paziente)**
- ❖ **Complicanze post-operatorie** (trombosi, tromboembolie: probabilmente per l’aumento delle attività fibrinolitiche, infezioni, intossicazioni)
- ❖ **Conseguenze da traumi acuti/shock** (anche in seguito ad interventi con circolazione extracorporea)
- ❖ **Farmaci** (corticosteroidi)