

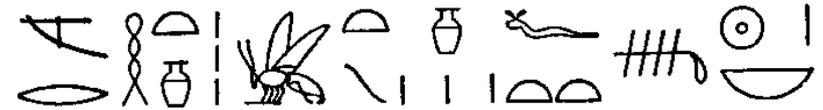
Guarigione delle Ferite

<https://youtu.be/w2cnrGGEDrM>



Quando da piccolo ti dicevano che bastava soffiare sulle ferite

Tu e i tuoi amici



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

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

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

Rigenerazione & Riparazione

Guarigione:

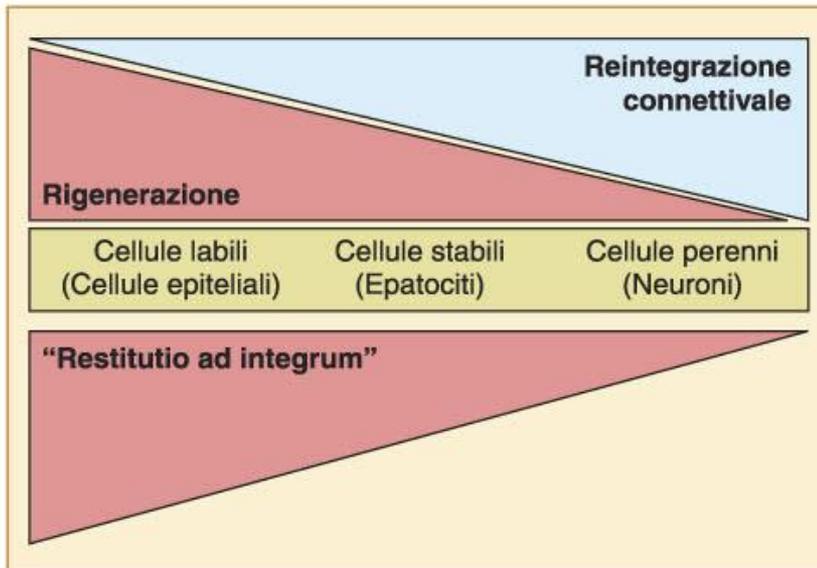
- ❖ Risposta al danno tissutale.
- ❖ Tentativo di ripristinare integrità tissutale originale.
- ❖ Si sovrappone alla risposta infiammatoria.

Rigenerazione

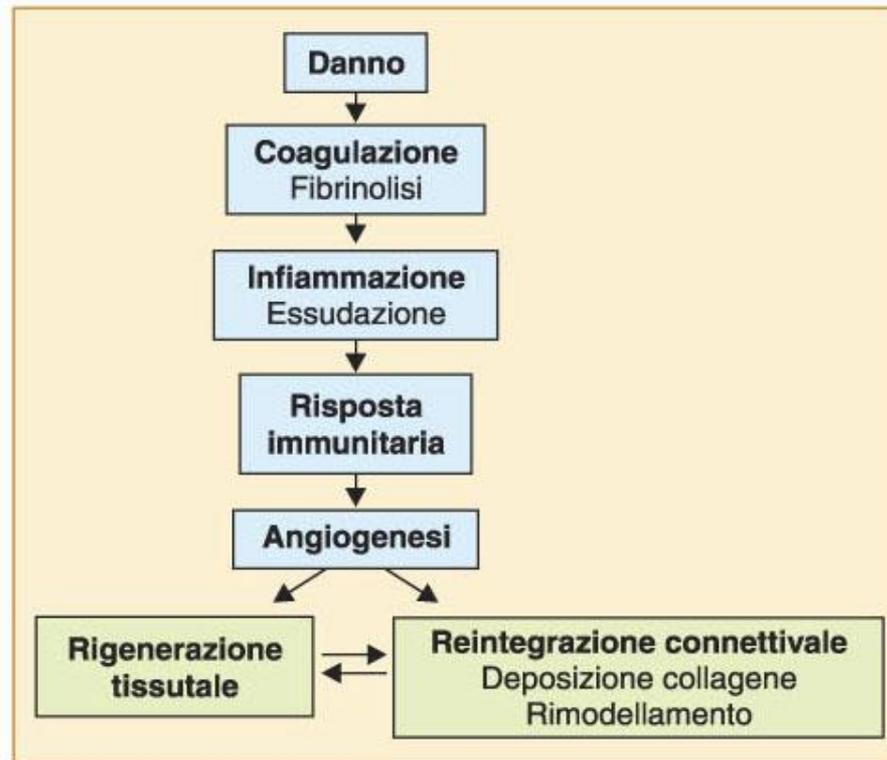
- ❖ Possibile solo in tessuti dotati di capacità replicativa.
- ❖ Ripristina integralmente il tessuto lesa.

Riparazione

- ❖ Riguarda tessuti dotati di capacità replicativa limitata o assente.
- ❖ Ripristino parziale del tessuto lesa.
- ❖ Sostituzione del tessuto lesa da parte di tessuto connettivo (fibrosi, cicatrizzazione).



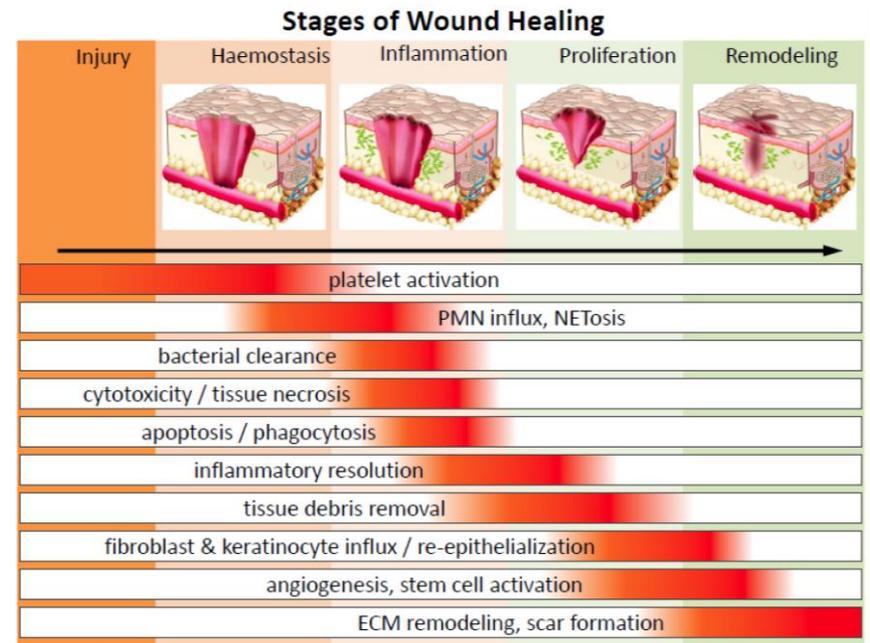
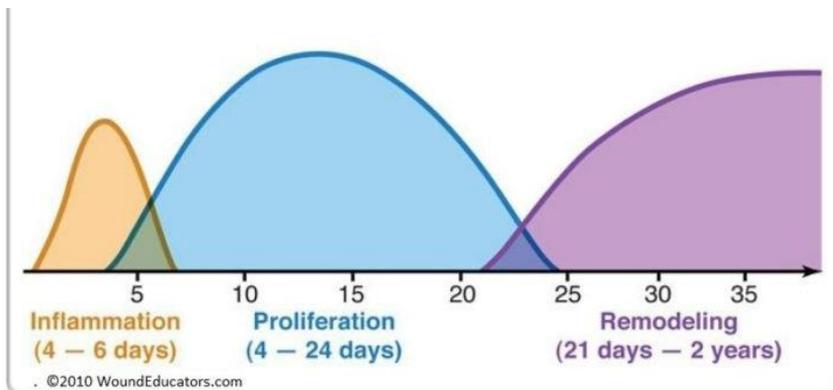
Dal danno alla guarigione



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

Fasi della Guarigione delle ferite

- Fase Vascolare (Emostasi)
- Infiammazione
- Proliferazione
- Rimodellamento



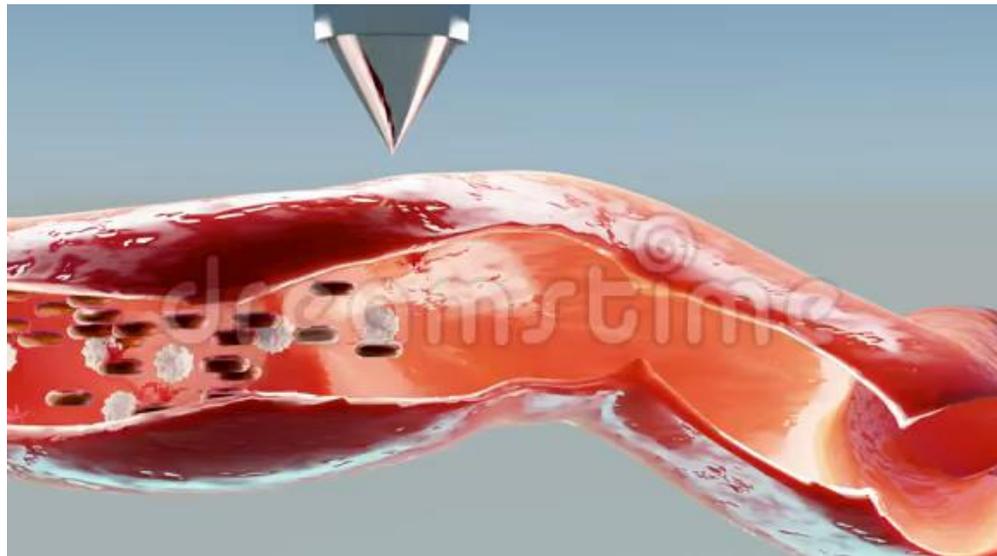
Fase 1: Risposta Vascolare (Emostasi)

FUNZIONI:

- ❖ Bloccare emorragia
- ❖ Bloccare ingresso agenti patogeni

CARATTERISTICHE

- ❖ Danno vascolare => vasocostrizione - vasodilatazione
- ❖ Cellule e sostanze del sangue entrando in contatto con il collagene della matrice extracellulare attivano una cascata coagulativa.
- ❖ Aggregazione delle piastrine + attivazione dei fattori della coagulazione = formazione di una rete di fibrina.
- ❖ **Coagulo:** agglomerato di cellule (globuli rossi e bianchi, piastrine) e proteine (fibrina).

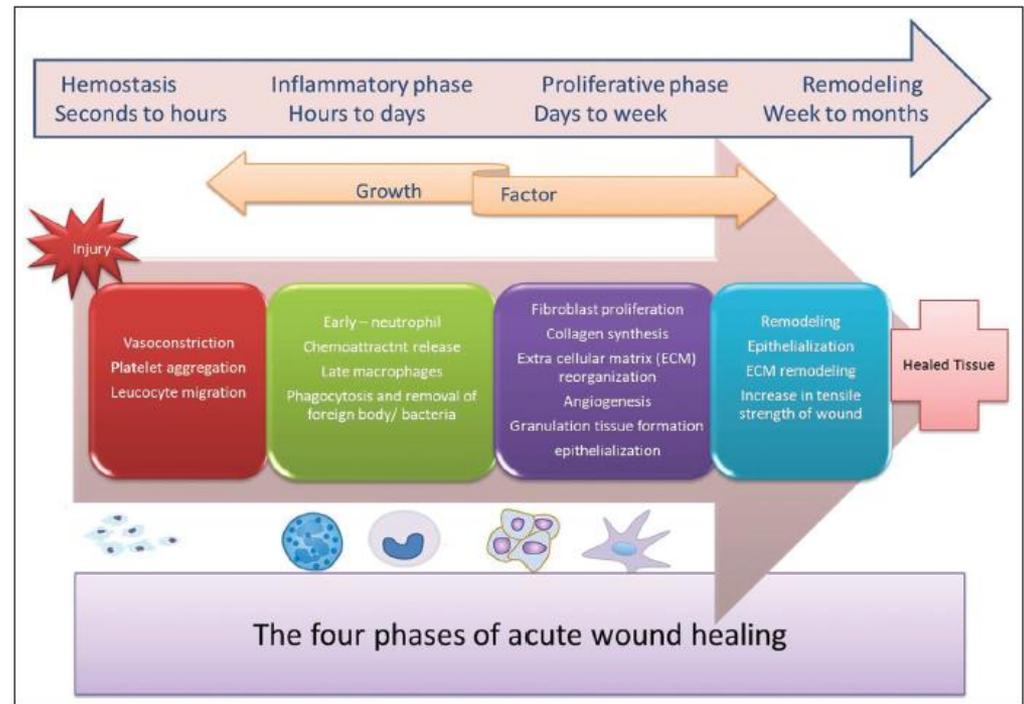
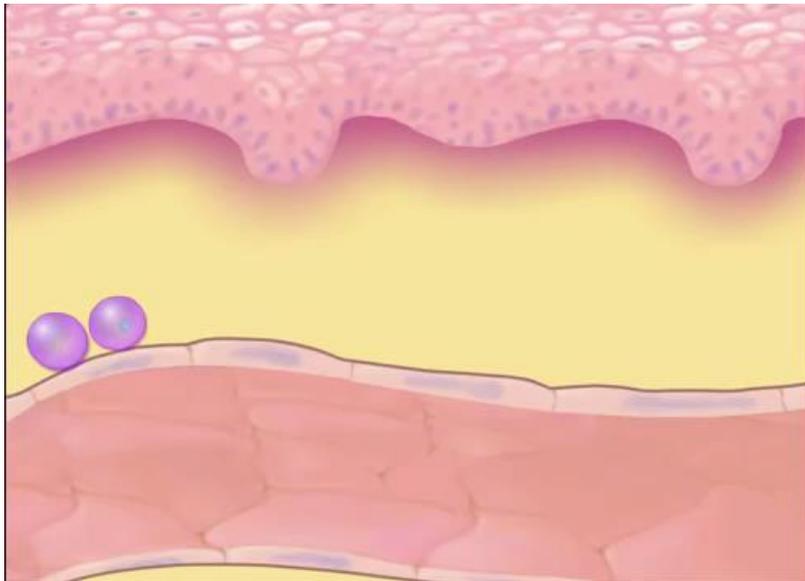


Fase 2: Infiammazione

FUNZIONI

- ❖ Eliminare organismi infettanti
- ❖ Rimuovere cellule morte
- ❖ Richiamare *in situ* le cellule implicate nel processo di guarigione.

<https://youtu.be/fcAAnj4czzo>



Plast Aesthet Res 2015;2:250. [10.4103/2347-9264.158851](https://doi.org/10.4103/2347-9264.158851)

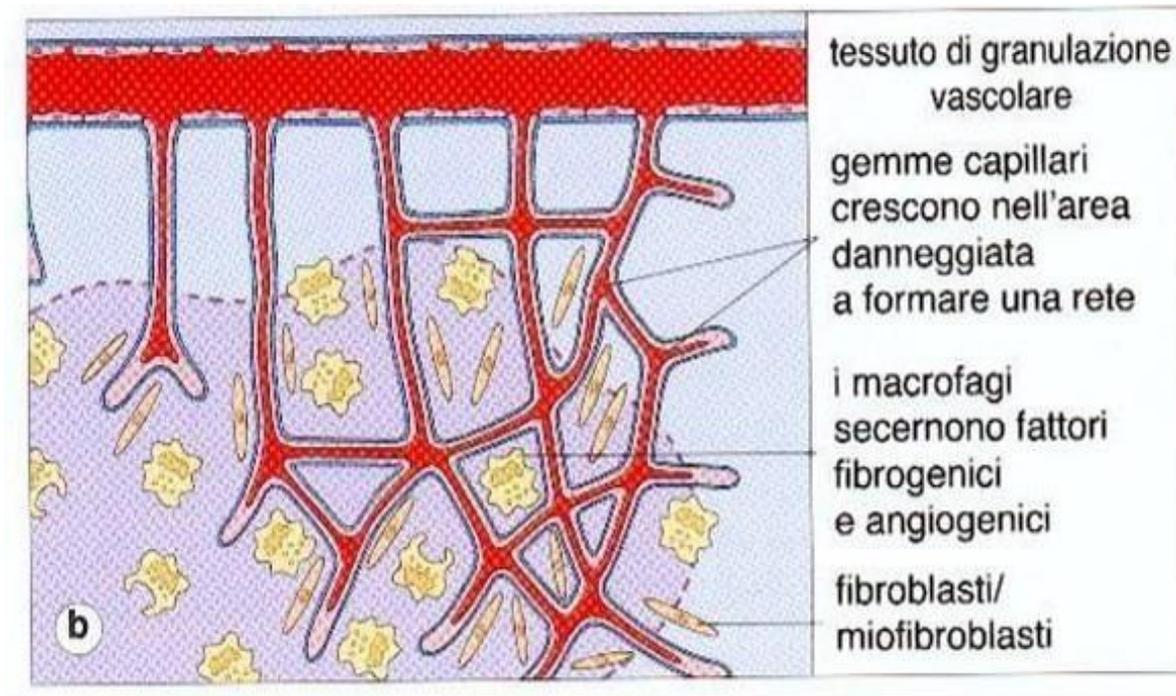
CARATTERISTICHE

- ❖ Caratterizzata dai segni cardinali dell'IA: rossore, calore, edema e dolore e limitazioni funzionali.
- ❖ L'aumento della permeabilità capillare porta alla produzione di essudati e di fattori di crescita, nutrienti ed enzimi essenziali, necessari per la guarigione della ferita e che esercitano proprietà antimicrobiche.
- ❖ **Prime ore:** margini della ferita sono infiltrati da granulociti **neutrofili** (infiammazione acuta).
- ❖ **24-48 ore:** Neutrofili vengono sostituiti dai **macrofagi**, che rimuovono i detriti del tessuto danneggiato

Fase 3: Fase proliferativa (Tessuto di Granulazione)

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

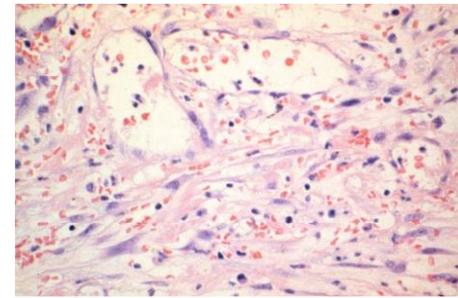
- ❖ **Angiogenesi**: formazione di nuovi vasi da vasi pre-esistenti in risposta al **VEGF** (vascular endothelial growth factor) e al **TGF- β** (trasforming growth factor)
- ❖ **Richiamo, proliferazione e attivazione dei fibroblasti** in risposta al **TGF- β**





Tessuto di Granulazione

T. GRANULAZIONE \neq GRANULOMA



Tessuto di granulazione: svolge un ruolo cruciale nel processo di guarigione delle ferite, fornendo un ambiente favorevole per la rigenerazione del tessuto danneggiato.

Composizione

- ❖ **Macrofagi:** coinvolti nella rimozione dei detriti e nella promozione della guarigione.
- ❖ **Fibroblasti:** responsabili della produzione di nuovo tessuto connettivo.
- ❖ **Vasi sanguigni neoformati:** formati attraverso il processo di neoangiogenesi.

Caratteristiche

- ❖ **Aspetto granuloso:** deriva dalla presenza di una trama ricca di vasi sanguigni neoformati.
- ❖ **Elevata permeabilità dei vasi neoformati:** contribuisce alla presenza di un tessuto fortemente edematoso.
- ❖ **Alte concentrazioni di mediatori vasoattivi:** mediatori che influenzano il tono vascolare e la permeabilità dei vasi sanguigni, favoriscono la guarigione.

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.

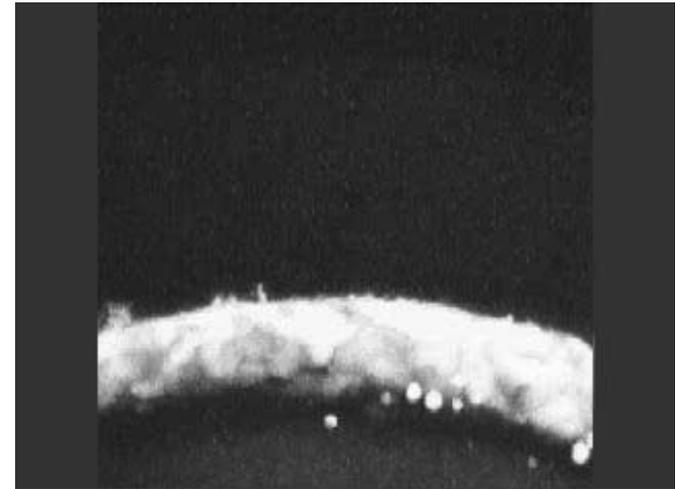
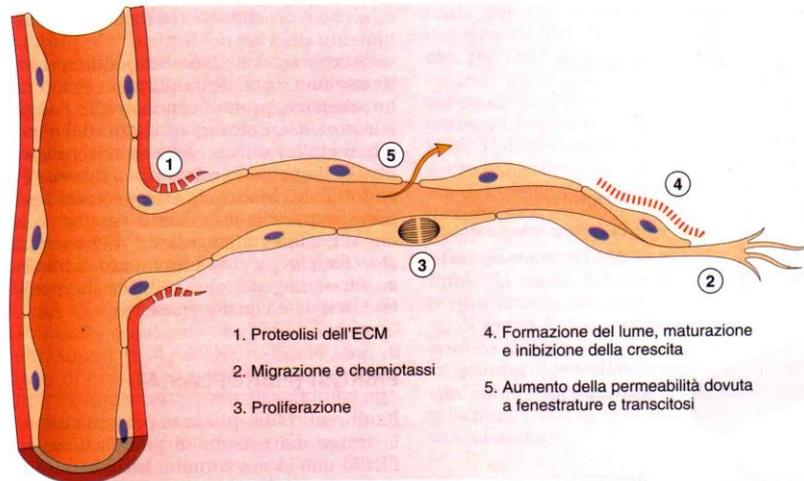
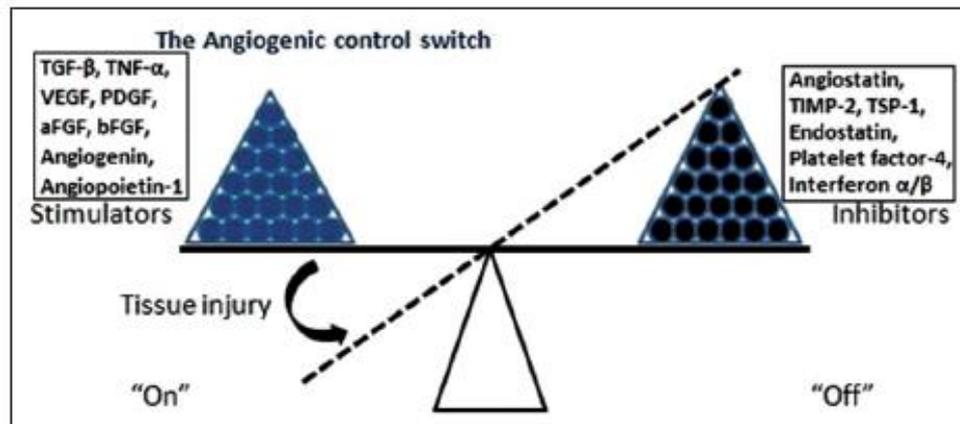


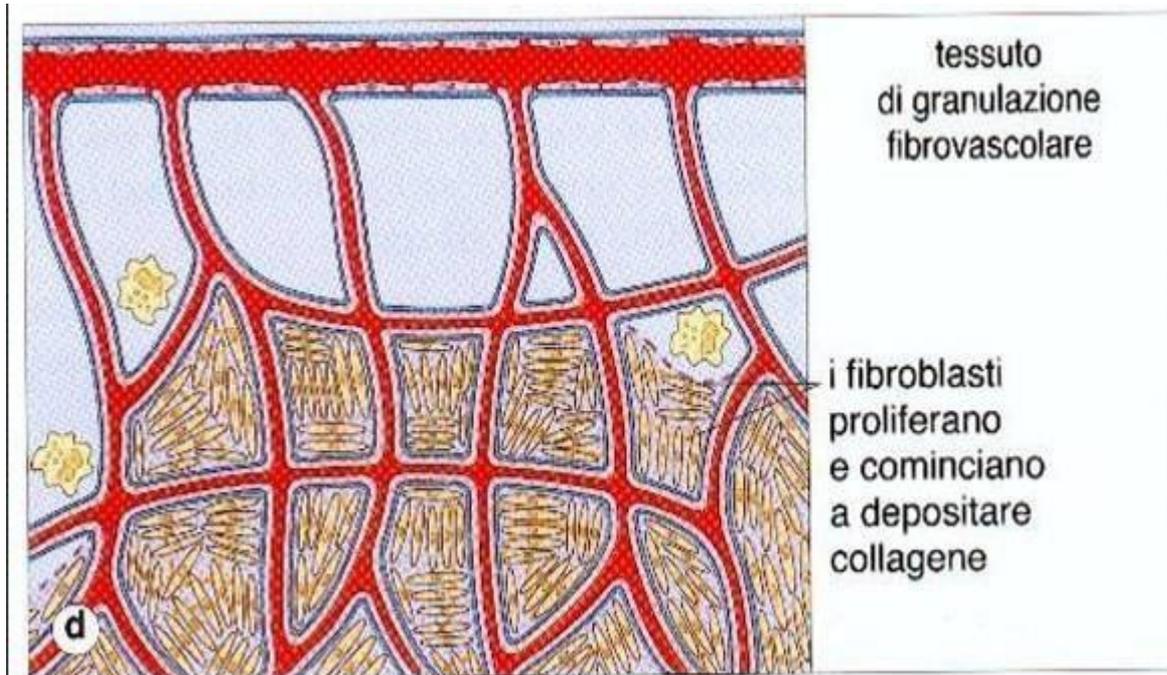
Figura 4-14. Fasi del processo di angiogenesi (vedere testo). (Modificato da Motamed K, Sage EH: Regulation of vascular morphogenesis by SPARC; Kidney Int 51:1383, 1997).



Fibroblasti: sintesi di collagene e matrice

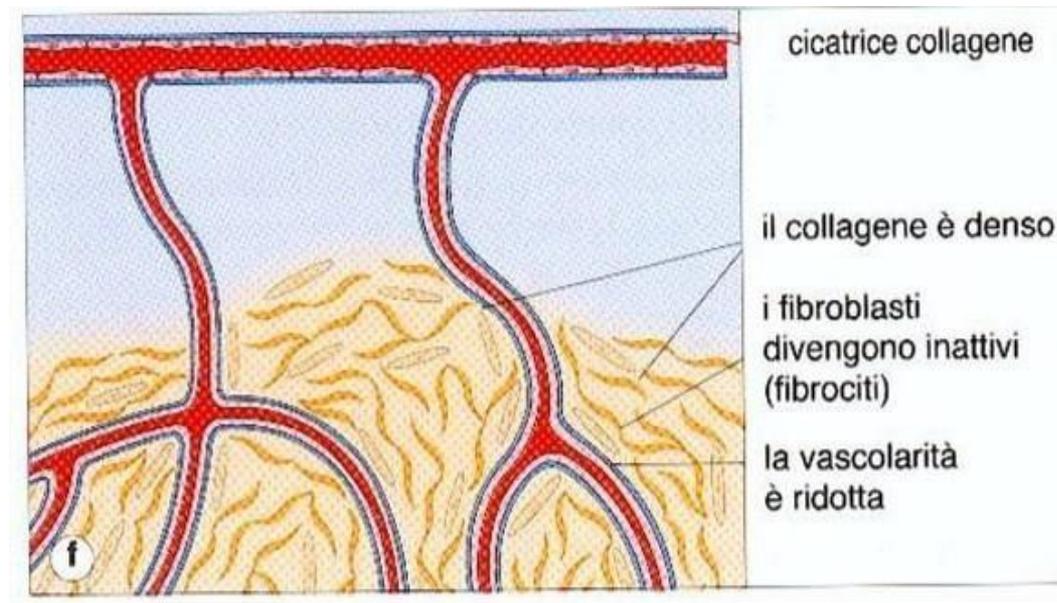
Macrofagi => **TGF- β** => fibroblasti => collagene + fibre elastiche

- ❖ Tessuto di granulazione diventa fibrovascolare e si ricostituisce l'integrità tessutale
- ❖ La capacità dei **fibroblasti** di **transdifferenziare** in **miofibroblasti** influisce fortemente sull'evoluzione della guarigione: i **miofibroblasti regolano il rimodellamento del tessuto connettivo e la chiusura della ferita (contrazione della ferita) combinando la propria capacità di biosintesi di ECM con le caratteristiche citoscheletriche delle cellule muscolari lisce contrattili.**



Fase 4: Rimodellamento

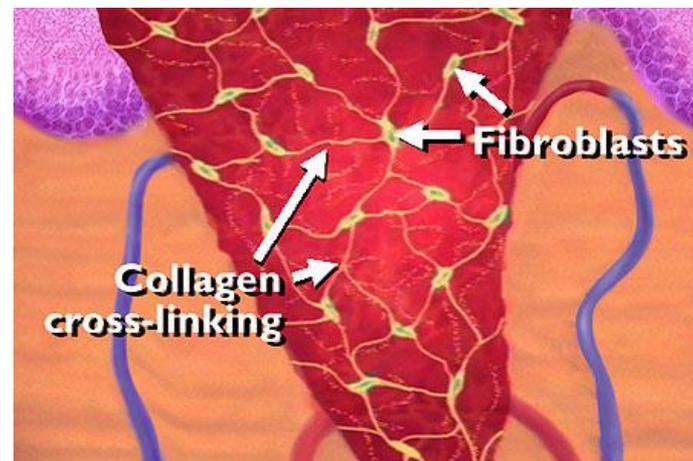
- ❖ Questa fase può durare fino a 2 anni dall'evento traumatico.
- ❖ Entro 4-5 settimane si verifica la guarigione completa con scomparsa dell'infiltrato infiammatorio.
- ❖ Regressione del tessuto di granulazione e organizzazione delle fibre collagene.
- ❖ Cicatrice diventa meno sollevata e rossastra, più piatta, liscia e bianca a causa della diminuzione dell'apporto di sangue.
- ❖ Le cicatrici mature non hanno peli, né vascolarizzazione, né ghiandole sudoripare o sebacee.
- ❖ **Metalloproteinasi (MMPs)*** => rimodellamento del tessuto neoformato
- ❖ Processo di “maturazione / rimodellamento” del tessuto cicatriziale prosegue per mesi



*Metalloproteinasi della matrice (metallopeptidasi della matrice o matrixine): endopeptidasi contenenti zinco calcio-dipendenti; altri membri della famiglia sono adamalisine, serralisine e astacine.

Maturazione/rimodellamento delle ferite

- ❖ Riorganizzazione del tessuto connettivo depresso
- ❖ **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 secondo linee di trazione alle quali è sottoposto il tessuto
- ❖ Resistenza meccanica della ferita:
 - **1 settimana ~ 10%**
 - **3 mesi ~70-80%**



- Il **collagene** è la proteina strutturale più abbondante trovata nel corpo dei mammiferi, pari a **~25% del contenuto proteico totale**.
- Esiste in 16 tipi diversi, ed i tipi più abbondanti sono di **tipo 1, 2 e 3**.
- La **tripla elica** di collagene è composta da **tre catene di polipeptidi sequenziate con ripetizioni di amminoacidi Gly-X-Y**.
- **Collagene tipo 1** è il tipo più abbondante nel corpo e si trova nella **pele**, nei **tendini**, nella **legatura vascolare**, negli **organi** e **nelle ossa**.
Organizzato in fibre affiancate.
- **Collagene tipo 2** è il principale collagene della **cartilagine**. **Orientato casualmente nella matrice.**

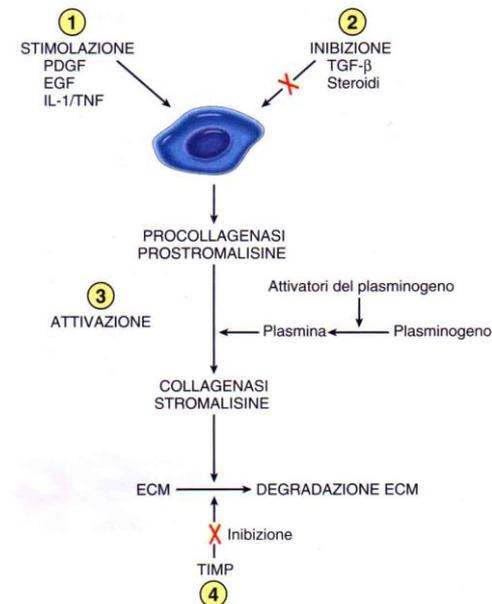
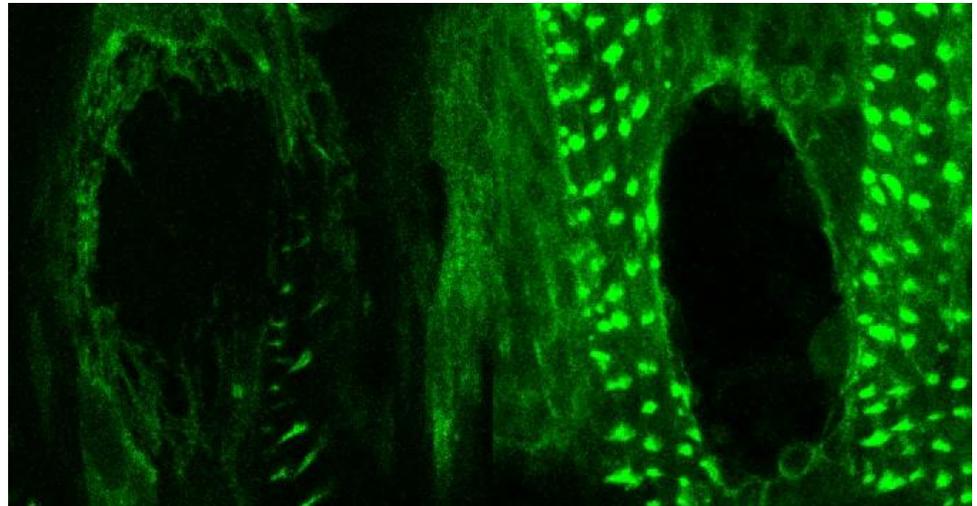
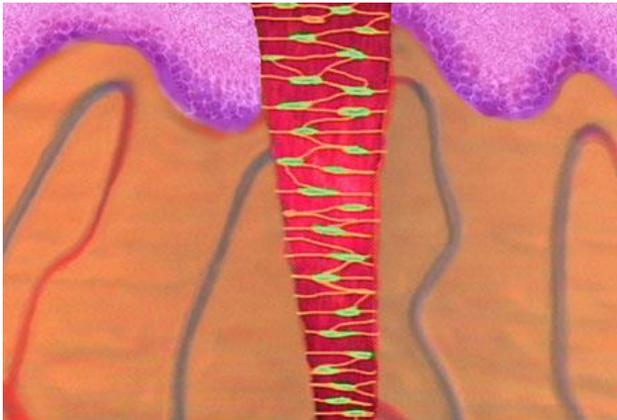


Figura 4-16. Regolazione delle metalloproteasi della matrice. I quattro meccanismi mostrati comprendono (1) regolazione della sintesi ad opera di diversi fattori di crescita o citochine, (2) inibizione della sintesi da parte di corticosteroidi o del TGF- β , (3) regolazione dell'attivazione di precursori 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).

Contrazione della Ferita

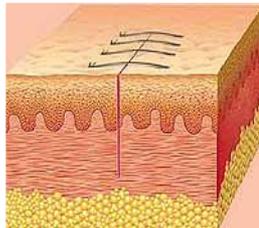
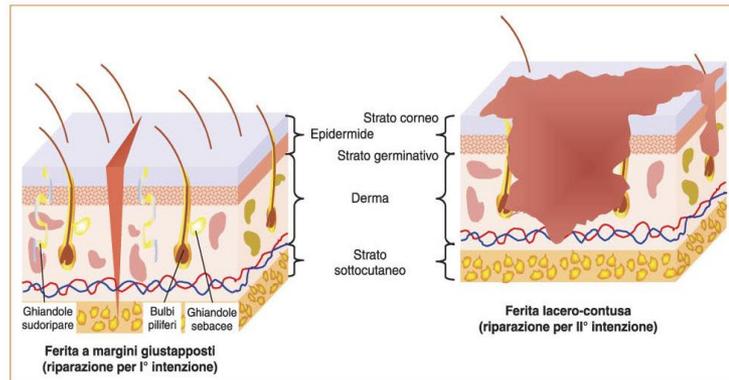
Movimenti centripeti della cute normale sul sito della ferita

- ❖ **Miofibroblasti:** fibroblasti con fenotipo intermedio tra fibroblasti & miociti
- ❖ **Contrazione della ferita:** 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

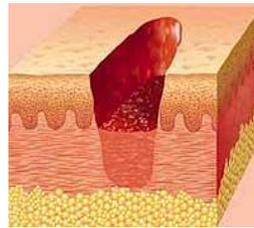


Modalità di Guarigione

- ❖ **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



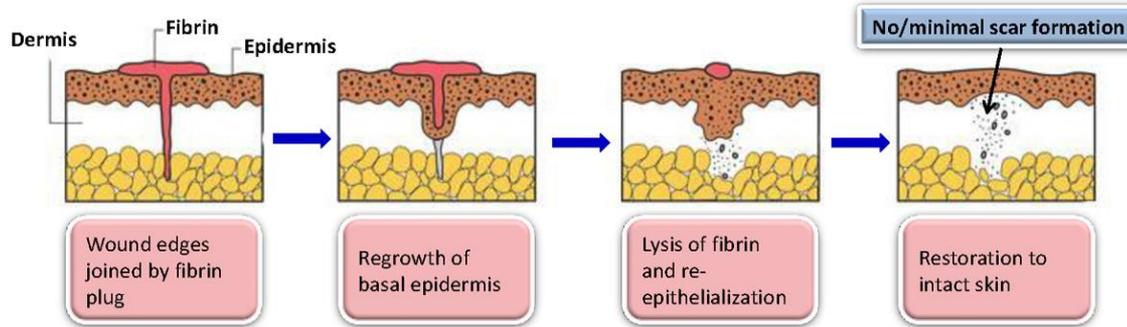
Guarigione per seconda intenzione:



Guarigione per terza intenzione

Stadi guarigione ferita cutanea suturata

Healing by Primary Intention



Healing by Secondary Intention

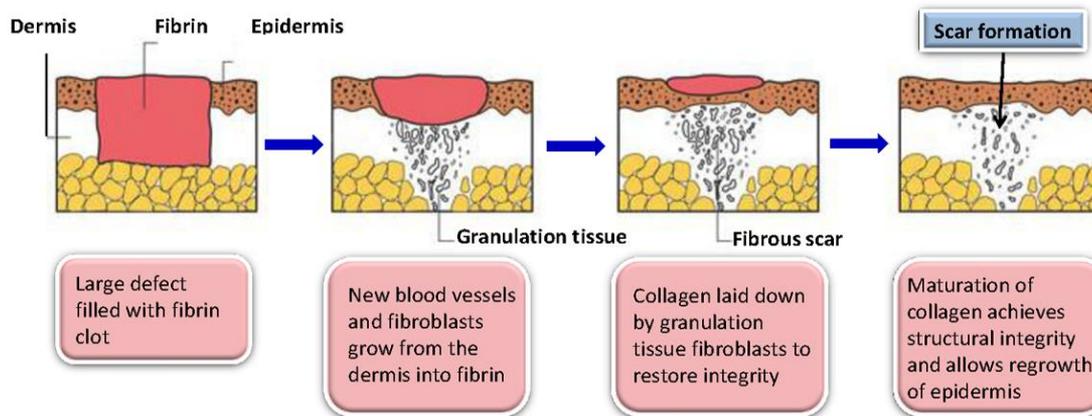


Fig. 4.16 Stadi della guarigione di una ferita cutanea suturata

Giorno 1 Neutrofili 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

fattori, locali che sistemici, possono ritardare o compromettere l'esito della guarigione

Fattori locali

- ❖ **Presenza di infezioni:** possono ritardare la guarigione delle ferite o addirittura causare complicazioni.
- ❖ **Dimensione e profondità della ferita:** ferite più grandi o più profonde possono richiedere più tempo per guarire.
- ❖ **Ischemia locale:** può compromettere la guarigione
- ❖ **Traumi ripetuti o pressione costante:** possono ostacolare il processo di guarigione, specialmente nelle ferite croniche (ulcere da pressione).
- ❖ **Presenza di corpi estranei:** Materiali estranei nella ferita possono causare infiammazione e ritardare la guarigione.



Fattori che influenzano la guarigione delle ferite

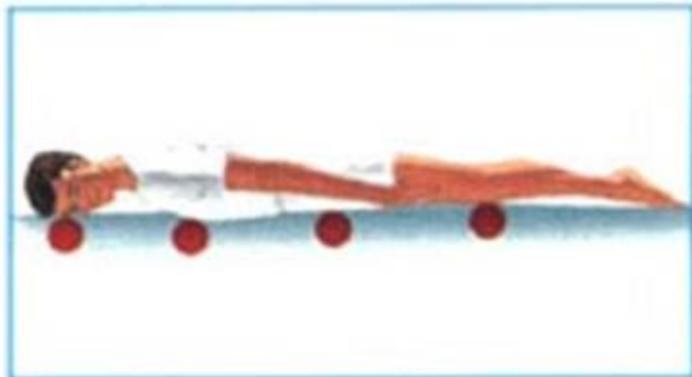
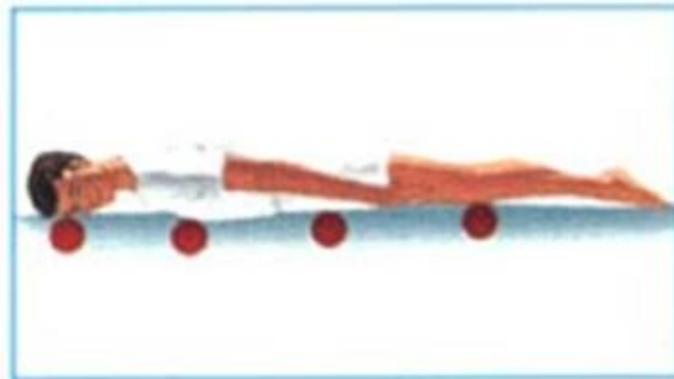
Fattori sistemici

- ❖ **Età del paziente:** capacità di guarigione delle ferite può diminuire con l'età.
- ❖ **Malattie croniche:** condizioni come il diabete, l'obesità e le malattie vascolari possono compromettere la guarigione delle ferite.
- ❖ **Stato nutrizionale:** dieta equilibrata e adeguata è fondamentale per supportare la guarigione delle ferite.
- ❖ **Fumo:** può ridurre il flusso sanguigno e interferire con il processo di guarigione delle ferite.
- ❖ **Immunodeficienza:** sistema immunitario compromesso può influenzare negativamente la capacità del corpo di guarire le ferite.
- ❖ **Terapie farmacologiche:** alcuni farmaci (corticosteroidi) possono ritardare la guarigione delle ferite.

Compromissione della guarigione delle ferite

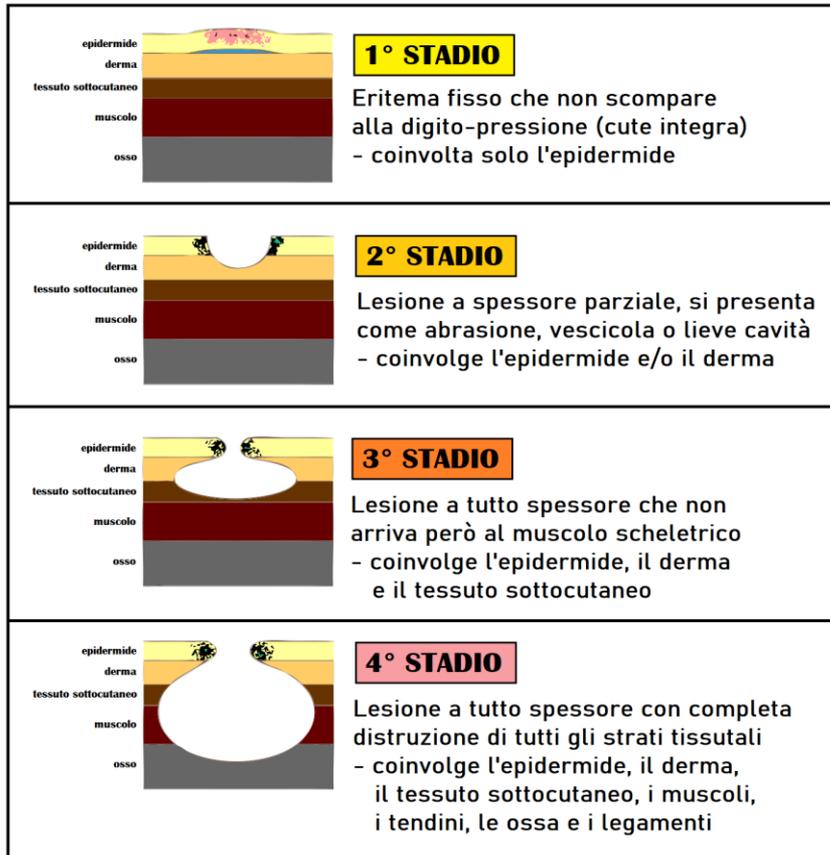
Principali tipologie di
ferite acute e croniche

Ulcere da pressione



Ulcere da pressione / Piaghe da decubito

❖ **Lesione tessutale:** coinvolgono la cute e possono progredire fino a coinvolgere la muscolatura e le ossa nei casi più gravi.



❖ **Causa diretta:** causate da una compressione prolungata o elevata, o da forze di taglio o stiramento che provocano stress meccanico ai tessuti e la compressione dei vasi sanguigni.

❖ **Aumento dell'età media:** invecchiamento della popolazione ha portato a un aumento delle patologie croniche, degenerative e invalidanti, che possono favorire lo sviluppo di ulcere da pressione.

❖ **Immobilizzazione:** sono spesso una conseguenza dell'immobilizzazione dovuta a stati di disabilità, in cui i pazienti rimangono a lungo in una posizione statica.

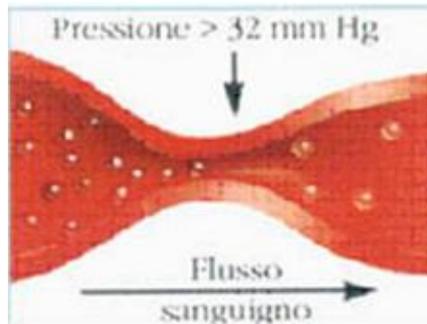
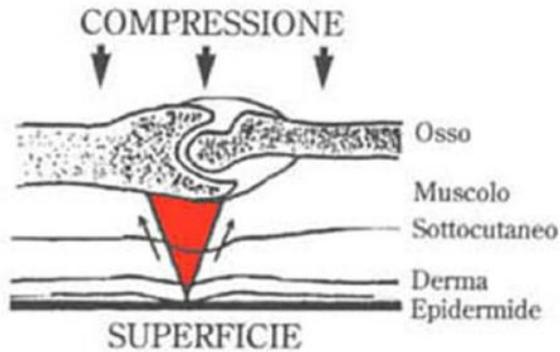
❖ **Incidenza ospedaliera:** ~10% dei pazienti ospedalizzati sviluppa ulcere da pressione, con una percentuale più alta tra i pazienti anziani.

❖ **Età dei pazienti:** ~70% dei pazienti con ulcere da pressione ha più di 70 anni.

❖ **Mortalità:** sono associate a una mortalità significativa, con tassi che variano dal 23% al 37%. Sono responsabili del 50% delle morti per sepsi nei pazienti anziani.

❖ **Tempistica di insorgenza:** ~50% delle lesioni si sviluppa entro primi 7 giorni di degenza ospedaliera.

Ulcere da pressione: fattori locali



Pr. media appoggio: 70 - 20---9 mmHg

In una persona sana, la pressione per unità di superficie varia considerevolmente nell'arco della giornata e può essere compresa tra i 20 mmHg e i 180 mmHg senza che si formino lesioni da pressione.

Pressione

- ❖ Compressione prolungata dei tessuti molli tra prominenze ossee e superfici esterne.
- ❖ Occlusione microvascolare, ischemia e ipossia.
- ❖ Pressioni oltre il range capillare normale (**12-32 mmHg**) riducono l'ossigenazione e compromettono la microcircolazione.
- ❖ Possibilità di sviluppare lesioni da pressione in **3-4 ore**.
- ❖ Aree comuni di sviluppo: regione sacrale, tuberosità ischiatiche, trocanteri, malleoli e talloni.

Attrito

- ❖ Sfregamento contro indumenti o biancheria da letto.
- ❖ Può causare erosione dell'epidermide e del derma superficiale, contribuendo alle ulcerazioni cutanee.

Forze di taglio

- ❖ Sollecitano e danneggiano i tessuti di supporto a causa delle forze dei muscoli e dei tessuti sottocutanei.
- ❖ Contribuiscono allo sviluppo delle ulcere da pressione, ma non ne rappresentano la causa diretta.

Umidità

- ❖ Sudore, incontinenza o altre fonti di umidità.
- ❖ Porta alla lesione dei tessuti e alla macerazione, che può avviare o peggiorare le lesioni da pressione.

Piede diabetico



I Grado: ulcere si possono presentare limitatamente alla cute e alla sottocute



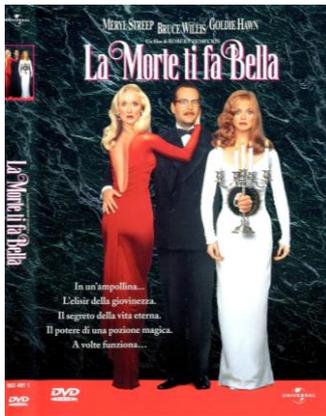
II Grado: ulcera è estesa ai tendini, ai muscoli senza alcun segno di infezione



III Grado: lesioni profonde associate a osteomielite



IV Grado: lesioni ischemiche con necrosi alle dita => gangrena secca o umida



lifting non chirurgico

Prima della cura

Dopo 2 mesi



<https://youtu.be/QpaINkA7pb8>

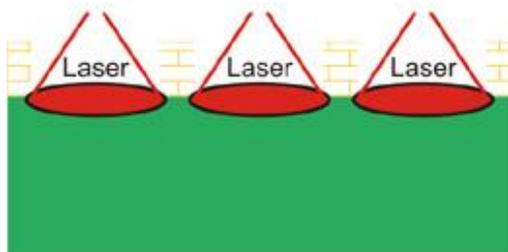


Terapia basata sulla Guarigione delle Ferite "Collagen induction therapy"

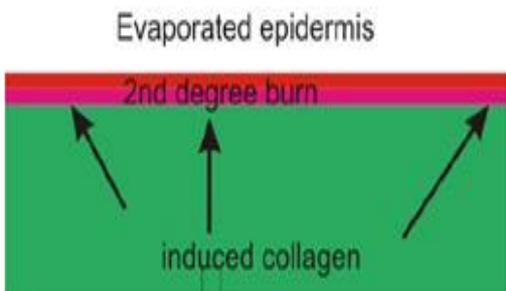
- ❖ **Needling o "collagen induction therapy":** procedura microchirurgica per stimolare la pelle in profondità, attraverso micropunture con un piccolo rullo montato con dei sottilissimi e cortissimi aghi il cui scopo è quello di stimolare in modo naturale la produzione di fibre elastiche e collagene.
- ❖ **Numero di sedute:** sono consigliate da 3 a 6 sedute per ottenere risultati significativi. Il numero esatto dipende dalla gravità del problema cutaneo trattato e dalla risposta individuale del paziente al trattamento.
- ❖ **Frequenza dei trattamenti:** le sedute possono essere ripetute con un intervallo di 4-6 settimane tra una seduta e l'altra. Questo intervallo consente alla pelle di guarire completamente dai microfori creati durante il trattamento e di stimolare la produzione di collagene ed elastina.

Terapia basata sulla Guarigione delle Ferite

Laser contro Collagen induction therapy



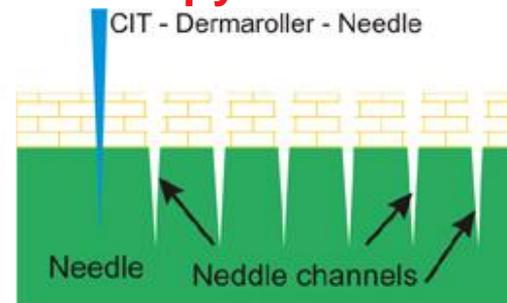
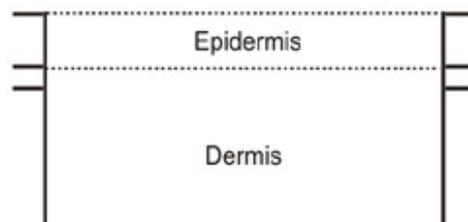
LASER evapora l'epidermide



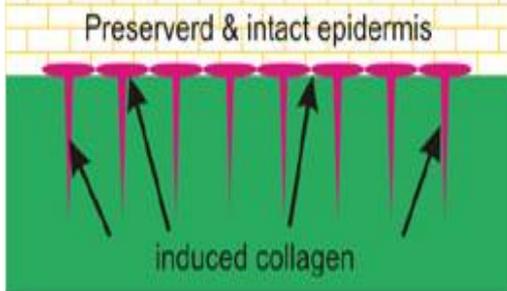
Rischi: bruciateure, allungamento dei tempi di guarigione
sensibilità alla luce, problemi di pigmentazione,
possibili cicatrici evidenti



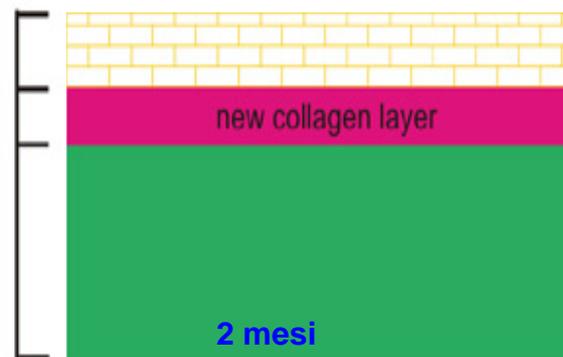
Durata del processo di guarigione: 6 mesi



I canali di penetrazione sono chiusi in poche ore



il collagene neosintetizzato forma un nuovo strato
confluente. Guarigione veloce con rischi minimi



2 mesi

"lifting non chirurgico"

Pellevé

Radiofrequenza a 4 MHz - necessita di trattamenti ripetuti (in genere ogni 15-20 giorni)

Contro le rughe, contro la pelle flaccida, per migliorare la pelle acneica

Thermage

radiofrequenza a 6 MHz - si esegue in un unico trattamento (eventualmente ripetibile dopo 6 mesi-1 anno)

"lifting non chirurgico" in un'ora, con un visibile rassodamento dei contorni di viso e collo, décolletè, braccia, addome, fianchi, glutei, coscia, mani

Ulthera

Ultrasuoni focalizzati
trattamento della durata di 30 – 40 minuti
risultati clinicamente significativi per trattamenti di viso e collo

Pelleve: per lo spianamento delle rughe



Contro le rughe, contro la pelle flaccida, per migliorare la pelle acneica.

Costo a seduta: euro 70- 120

Thermage viso



Costo medio
€ 4.000

ULThera (ULTRASUONI)



Costo medio
€ 3.250