



# LA RIPARAZIONE TESSUTALE NORMALE E PATOLOGICA

Dott.ssa Vera Bignone

## ***La cute e le sue funzioni***

Per poter capire l'importanza della riparazione tissutale è necessario un breve accenno alla cute ed alla sua funzione.

La cute costituisce il confine più esterno tra l'uomo e l'ambiente.

È l'organo principale di protezione del nostro corpo e funge sia da barriera sia da collegamento tra il mondo esterno e gli organi interni.

Con una superficie di circa 2 m<sup>2</sup> nell'adulto ed un peso pari al 16% di quello totale del corpo umano, ha un'elevata resistenza meccanica ed è il nostro organo più visibile, ma purtroppo è spesso anche uno dei più trascurati sia dal paziente sia dal punto di vista assistenziale.

La cute è un organo di senso e provvede a comunicare con l'esterno attraverso differenti recettori per tatto, pressione, dolore, temperatura.

Le funzioni della cute sono molteplici e variano dalla protezione alla penetrazione di microrganismi patogeni, all'effetto barriera contro influssi esterni nocivi: meccanici, chimici e termici (traumi, ustioni sia termiche sia chimiche, lesioni da freddo); dà inoltre protezione dai raggi solari e, grazie alle sue proprietà di traspirazione ed evaporazione (sudore), fornisce un contributo importante al mantenimento della temperatura corporea di 37°C che è necessaria per le funzioni vitali.

Ha una notevole capacità d'assorbimento (somministrazione di farmaci per via transdermica) ed è in grado di immagazzinare, in tutto il suo strato sottocutaneo, il tessuto adiposo che svolge una funzione isolante e che in caso di necessità può servire da fonte energetica per gli altri organi.

Infine, mediante il suo stretto collegamento funzionale con gli organi interni, riflette in molteplici modi le condizioni generali dell'organismo.

## ***La struttura della cute***

La varietà delle funzioni della cute è resa possibile dalla sua struttura anatomica che è caratterizzata, partendo dall'esterno, da tre strati di tessuto:

- **epidermide**
- **derma**
- **tessuto sottocutaneo**

Fanno parte della cute anche gli **annessi cutanei** (peli, capelli, unghie, ghiandole) che sono situati nel derma, ma che sono strettamente connessi con l'epidermide da cui derivano embriologicamente.

Lo spessore della cute varia da 1 a 4 mm. in relazione alle sollecitazioni cui è sottoposta sulle diverse parti del corpo: le zone in cui è più robusta sono il palmo delle mani e la pianta dei piedi.

**L'epidermide**, che è lo strato più superficiale della cute, è un tessuto ad epitelio pavimentoso stratificato e cornificato costituito da cinque strati cellulari differenziati ed ha uno spessore che va dai 0,1 ai 3 mm. circa secondo i territori cutanei (cute spessa sulla faccia palmare delle mani e su quella plantare del piede, cute sottile più largamente rappresentata sul resto del corpo).

La rigenerazione avviene a livello degli strati più profondi da dove le cellule si sospingono verso la superficie della cute e, nel corso di questa migrazione, avviene la completa corneificazione delle cellule (cheratinizzazione) e la perdita del loro nucleo. Lo strato corneo superiore è eliminato in un continuo processo di desquamazione. In condizioni fisiologiche il rinnovo dell'epidermide, a partire dalla divisione cellulare fino all'eliminazione delle cellule cornificate, richiede dalle 3 alle 4 settimane.

L'epidermide è priva di vasi ed è nutrita mediante la diffusione di sostanze nutritive dal letto dei capillari del derma. Il tipo cellulare dominante dell'epidermide è il cheratinocito che ha avuto questo nome per la capacità di sintetizzare la cheratina. Le cheratine sono proteine strutturali non solubili con un'elevata resistenza alla temperatura e al pH; sono divise in cheratine dure (á) e molli (â): le cheratine dure formano i capelli, i peli e le unghie, mentre le cheratine molli sono le componenti principali delle cellule cornificate degli strati più esterni dell'epidermide, ma si trovano anche come sostanza di collegamento nello spazio extracellulare degli altri strati.

Nell'epidermide, oltre ai cheratinociti, si trovano i melanociti che sono localizzati nello strato basale dell'epidermide e che producono il pigmento cutaneo detto melanina che, in base alla sua quantità, determina il colorito della pelle e dei capelli; i melanociti aumentano la formazione di melanina per effetto delle radiazioni solari come reazione di difesa ai raggi ultravioletti.

Ulteriori ed importanti cellule dell'epidermide sono le cellule di Langherans che appartengono al sistema mononucleato-macrofagico ed hanno una notevole importanza per le risposte immunitarie cutanee. Altre cellule dell'epidermide sono le cellule sensoriali di Merkel.

L'epidermide è suddivisa in 5 strati che dall'interno all'esterno vengono definiti:

1. Strato basale, che separa l'epidermide dal derma, è costituito da cellule melanocitiche e da cheratinociti cilindrici preposti alla divisione cellulare (mitosi) che garantiscono la continua rigenerazione dell'epidermide. La divisione cellulare dipende dalla relazione svolta da alcune sostanze quali ad esempio diversi fattori di crescita, ormoni e vitamine; in particolare pare che a questo livello svolgano un ruolo importante i cosiddetti "caloni" che, con il loro effetto inibitore sul potenziale mitotico apparentemente illimitato sulle cellule basali, mantengono costante il processo di rigenerazione: (se c'è un calo del livello di caloni in seguito ad una perdita di epidermide si può avere una rapida rigenerazione tessutale mediante una "disinibizione" dell'attività mitotica delle cellule basali dell'epidermide). Lo strato basale ha un andamento ondulato lungo le protuberanze coniformi (papille) del derma. Tra lo strato basale dell'epidermide ed il derma si trova la membrana basale (anch'essa priva di vasi) detta anche giunzione dermo-epidermica che, oltre a dividere i due strati cutanei, serve anche ad ancorare le cellule basali al derma e a regolare gli scambi nutritivi e metabolici.
2. Strato spinoso: comprende fino a sei strati di cellule di forma irregolare che sintetizzano peptici di cheratina e che presentano ancora una modesta attività mitotica. Sono collegate tra di loro mediante ponti cellulari (desmosomi) che conferiscono alle cellule il loro aspetto "spinoso". Tra i ponti cellulari vengono accumulati i liquidi.
3. Strato granuloso: inizia da questo strato la corneificazione dei cheratinociti; a seconda dello spessore dello strato corneo esso comprende da uno a tre strati di cellule piatte che presentano granulazioni grossolane: i "granuli di cheratoialina". I granuli contengono un precursore proteico che probabilmente è coinvolto nella costruzione delle fibre di cheratina dello spazio intercellulare.
4. Strato lucido: è costituito da cellule enucleate nelle quali si svolgono intense attività enzimatiche. Appare come una filiera di cellule traslucide che sono presenti principalmente a livello palmare e plantare. A questo livello viene continuata la cheratinizzazione che comprende anche il catabolismo dei granuli di cheratoialina dello strato lucido in eleidina; l'eleidina è una sostanza acidofila proteica ricca di

- lipidi e zolfo con proprietà fortemente rifrangenti che dà la caratteristica translucida a questo strato. Questo strato protegge l'epidermide dall'azione delle soluzioni acquose.
5. Strato corneo; è lo strato più esterno dell'epidermide, la barriera che divide il nostro corpo dal mondo esterno. È costituito da cellule enucleate e cheratinizzate che vengono chiamate corneociti. Hanno una disposizione sovrapposta embricata e sono collegate saldamente tra loro mediante cheratina e fibre sottilissime (tonofibrille). Lo strato corneo comprende circa 15-20 strati cellulari in continua esfoliazione e si può distinguere in una parte più profonda o strato compatto, in cui le lamelle sono regolarmente affiancate, ed una più superficiale che prende il nome di strato disgiunto che va perso sotto forma di desquamazione cutanea.

**Il derma**, di origine mesodermica, è situato al di sotto dell'epidermide ed è direttamente collegato con la membrana basale dell'epidermide. È un tessuto connettivo ricco di vasi e nervi suddiviso in due strati non delimitati l'uno dall'altro, ma che si differenziano tra di loro per lo spessore e per l'ordinamento delle fibre di tessuto connettivo. Dall'esterno all'interno i 2 strati sono:

1. Strato papillare: è lo strato più superficiale e più sottile del derma; il suo nome deriva dalle papille connettivali (protuberanze estroflesse coniformi di tessuto connettivo) che si affacciano sull'epidermide. Nell'ambito delle papille si trovano gli intrecci capillari che garantiscono la nutrizione dell'epidermide priva di vasi e sono anche presenti terminazioni nervose libere, recettori sensoriali tattili e termici, vasi linfatici iniziali. Il tessuto connettivo è costituito da un'impalcatura di fibrociti (forma a riposo dei fibroblasti) rivestita di fibre elastiche e collagene. Lo spazio intercellulare è riempito da una sostanza fondamentale gelatinosa fluida (matrice extracellulare) nella quale le cellule sanguigne e tessutali possono muoversi liberamente.
2. Strato reticolare: è lo strato più profondo e più spesso del derma ed è costituito da un intreccio di robusti fasci di fibre collagene, che sono orientate parallelamente alla superficie cutanea, tra i quali si intersecano numerose reti di fibre elastiche conferendo alla cute caratteristiche di maggiore o minore estensibilità. La struttura conferisce elasticità alla cute e si può adattare ai movimenti ed alle variazioni di volume dell'organismo. Questo orientamento di fibre si traduce all'esterno funzionalmente nelle linee di Langer, che costituiscono le linee di tensione della cute, parallelamente alle quali dovrebbero essere praticate le incisioni chirurgiche sulla cute per ottenere una migliore riparazione tissutale e una migliore cicatrice.

### **Le componenti cellulari del derma**

Il tipo cellulare caratteristico del derma è il fibrocita, che nella sua forma attivata di fibroblasto fornisce una serie di sostanze per la sintesi di nuovo tessuto. I fibroblasti sintetizzano e secernono i precursori del collagene, dell'elastina e dei proteoglicani che, all'esterno della cellula, maturano in fibre di collagene, di elastina e, sotto forma di strutture non fibrose, formano la sostanza di base gelatinosa della matrice extracellulare.

Inoltre nel derma si trovano i mastociti, i cui granuli contengono eparina ed istamina, i macrofagi che derivano dai monociti del sangue ed anche i linfociti. Queste cellule partecipano ai meccanismi di difesa dell'organismo sia specifici che aspecifici (fagocitosi ed immunità umorale o cellulo-mediata) ma secernono anche sostanze biochimicamente attive che hanno una funzione di mediazione e di regolazione infatti nell'ambito della guarigione delle lesioni cutanee influenzano in modo determinante i processi di riparazione tissutale.

### **Le proteine fibrose del derma**

Le fibre connettivali del derma sono costituite dal collagene, proteina strutturale che rappresenta un materiale biologico estremamente resistente e che costituisce circa il 60-80% del peso secco del

tessuto (dei 4 tipi di collagene geneticamente diversi presenti nei tessuti del corpo umano, nel derma si trova principalmente il collagene di tipo 1 che costituisce le fibre). La sintesi delle fibre di collagene avviene in una fase intracellulare ed una extracellulare ed inizia nei fibroblasti: dapprima gli amminoacidi del collagene (glicina, prolina e idrossiprolina) come pure un terzo degli altri amminoacidi vengono uniti all'interno della cellula in una tripla elica di precollagene e vengono poi riversati all'esterno dello spazio extracellulare. Qui hanno luogo ulteriori modificazioni enzimatiche mediante le quali il precollagene, ancora solubile, viene trasformato in fibrille di collagene insolubile che poi vengono combinate in fibre di collagene.

Un'altra proteina fibrosa del derma è l'elastina che è flessibile ed anch'essa sintetizzata e secreta dai fibroblasti. L'elastina si presenta come una catena polipeptidica spiraliforme con caratteristiche di elevata elasticità e che forma poi, nello spazio extracellulare, una struttura bidimensionale simile ad una rete da trampolino. Questa struttura permette l'estensione reversibile della pelle ed evita il più possibile una eccessiva estensione o una lacerazione.

### **La sostanza fondamentale non fibrosa del derma e la matrice extracellulare**

Gli spazi tra le fibre di tessuto connettivo cutaneo sono riempiti con sostanza fondamentale amorfa, sali ed acqua. I componenti essenziali di questa sostanza sono i proteoglicani, un composto di polisaccaridi e proteine con una percentuale molto elevata di carboidrati (che in passato venivano chiamati mucopolisaccaridi). I proteoglicani sono molto idrofili e possono legare un grosso volume di acqua formando una sostanza collosa-gelatinosa: non sono semplici proteine strutturali, ma sembrano avere un influsso sulla migrazione cellulare, sulla coesione delle cellule e sulla loro differenziazione.

Nella sostanza fondamentale si trova una serie di altre glicoproteine con una percentuale più bassa di carboidrati: la trombospondina, il complesso laminino/nidogeno, la laminina di potassio e la fibronectina tissutale che presentano una molteplicità funzionale simile a quella dei proteoglicani. La fibronectina è una proteina adesiva che nel derma serve soprattutto a legare le cellule al collagene e quindi svolge un ruolo importante nel processo di riparazione tissutale.

Nel tessuto le cellule contraggono generalmente uno stretto legame con le sostanze che loro stesse secernono. Le macromolecole delle sostanze extracellulari formano complessi reticolati tridimensionali che vengono indicati con il nome di matrice extracellulare (Extra Cellular Matrix=ECM). Una matrice di questo tipo è presente in ogni tessuto dell'organismo anche se la struttura e la composizione di ciascuna presentano caratteristiche specifiche e dipendono dal tipo di cellule che producono la matrice e dalla funzione svolta dal tessuto.

Anche se non si conoscono ancora tutte le funzioni dell'ECM si suppone che non sia soltanto una sostanza di riempimento, ma che svolga molteplici compiti nell'ambito della trasmissione delle informazioni tra le cellule immerse in essa.

**Il sottocutaneo** rappresenta lo strato più interno della cute ed è costituito da tessuto connettivo a trama lassa che non ha una netta delimitazione con il derma sovrastante. In profondità è legato alla fascia muscolare, ai legamenti o al periostio: Ad esclusione di poche zone del corpo, in tutto il sottocutaneo si può depositare del tessuto adiposo che ha una funzione isolante, di deposito e modellante.

### **I recettori sensoriali della cute**

La cute, in quanto organo di senso, viene innervata da diversi tipi di terminazioni nervose libere e da recettori sensibili agli stimoli cutanei. Mediante le cellule di Merkel nell'epidermide può avvenire la percezione tattile prolungata; lungo i corpi papillari del derma si trovano allineati i corpuscoli di Meissner che servono da recettori tattili per la sensibilità pressoria più fine (questi elementi sono presenti in grande quantità sulla punta delle dita). I corpuscoli di Kraus sono importanti per la percezione del freddo, mentre i corpuscoli di Ruffini del sottocutaneo fungono da

recettori per il caldo. Le terminazioni nervose libere vicino alla superficie cutanea trasmettono la percezione del dolore. I corpuscoli del Pacini o di (Vater-Pacini) del sottocutaneo reagiscono alla deformazione meccanica ed alla vibrazione.

### **Gli annessi cutanei**

Fanno parte degli annessi cutanei i capelli, i peli, le unghie, le ghiandole sebacee, sudoripare (o ghiandole sudoripare eccrine) e odorifere (o ghiandole sudoripare apocrine), sono annessi cutanei anche le ghiandole mammarie.

Alcuni annessi cutanei possono intervenire nella rigenerazione cutanea. Dai resti delle radici pilifere, e cioè dagli epitelii residui di un bulbo danneggiato, può tuttavia iniziare un'epitelizzazione. La crescita delle unghie è di circa 3 mm. al mese ed è in stretto rapporto a molte funzioni dell'organismo, cosicché le condizioni delle unghie spesso possono fornire importanti indicazioni diagnostiche. Il sebo, prodotto dalle ghiandole sebacee, è una miscela di grassi cellule ed acidi liberi che lubrifica la pelle e i peli proteggendoli dall'essiccazione. Le ghiandole sudoripare eccrine si ritrovano soltanto nei primati: il sudore è un secreto acido costituito da acqua, sali, acidi grassi volatili, urea ed ammoniaca e ricopre la superficie della pelle con un mantello acido protettivo.

Le ghiandole odorifere, che si trovano soprattutto nelle cavità ascellari, attorno ai capezzoli e nella zona genitale, producono invece dei secreti alcalini; iniziano la loro attività secernente con l'inizio della pubertà e si atrofizzano nell'età senile.

### **L'irrorazione sanguigna della pelle**

Dalle arterie situate al di sotto del sottocutaneo si dipartono una grande quantità di vasi che formano un intreccio cutaneo tra il sottocutaneo e il derma. In tutti i punti in cui la pelle è più mobile i vasi sono molto sinuosi. Dall'intreccio cutaneo si snodano singole arteriole che vanno verso l'esterno perpendicolarmente e si diramano longitudinalmente alla base dello strato papillare formando l'intreccio subpapillare. Da qui partono finissimi capillari molto sinuosi che penetrano fin nelle papille del derma garantendo così anche l'irrorazione dell'epidermide che è priva di vasi. Mentre lo strato papillare è provvisto abbondantemente di vasi, lo strato reticolare appare relativamente povero di vasi.

La rimozione dei prodotti del metabolismo avviene attraverso la rispettiva rete venosa e parzialmente anche attraverso il sistema dei vasi linfatici (le reti capillari linfatiche occupano lo stroma interstiziale al pari di quelle sanguifere pur non avendo alcuna corrispondenza con esse).

Il sistema vascolare del derma permette:

- la nutrizione della cute tramite le sostanze trasportate dal sangue arterioso,
- il metabolismo cutaneo ed il turnover cellulare,
- la termoregolazione attraverso meccanismi di vasocostrizione o vasodilatazione,
- l'eliminazione di tossine endogene (sia per via vascolare che per via transdermica).

### **Le componenti del sangue**

Nel sangue circolano anche le cellule del sistema immunitario e le componenti del sistema di coagulazione che nel caso di ferimento dei vasi sanguigni contribuiscono alla rapida chiusura dei punti lesi. Con una semplice centrifugazione è possibile separare le componenti solubili del sangue (plasma) da quelle cellulari (globuli bianchi, rossi e piastrine).

Il plasma sanguigno è un liquido costituito da acqua (90%), proteine (7-8%) e da elettroliti e sostanze nutritive (2-3%). Circa il 60% delle proteine sono albumine ed il 40% sono globuline.

Una componente plasmatica importante per la guarigione delle ferite è il *fibrinogeno* (fattore I) che è indispensabile per la coagulazione del sangue; quando il plasma, dopo la coagulazione del sangue, non contiene più fibrinogeno viene chiamato siero.

Il compito principale dei globuli rossi (eritrociti) è il trasporto dei gas (ossigeno ed anidride carbonica) che vengono legati reversibilmente all'emoglobina; gli eritrociti sono enucleati.

I globuli bianchi (leucociti) contengono un nucleo cellulare. Non rappresentano un tipo cellulare unico ma vengono suddivisi in:

- *granulociti* che derivano da cellule staminali del midollo osseo
- *monociti* che derivano anch'essi da cellule staminali del midollo osseo.
- Anche i precursori dei *linfociti* hanno origine nel midollo osseo, ma si moltiplicano in seguito negli organi linfatici quali la milza ed i linfonodi; dei linfociti totali presenti nell'organismo solo il 5% circola nel sangue, mentre la parte prevalente staziona negli organi e nei tessuti, oppure restano localizzati sulle pareti vasali.

I leucociti servono per la difesa sia aspecifica che specifica e sono coinvolti in modo determinante nell'eliminazione dei batteri e dei detriti; hanno la capacità di eseguire movimenti ameboidi, più o meno spiccata a seconda del tipo cellulare, che è fondamentale per l'esecuzione dei loro compiti; attivati mediante stimoli chemiotattici i leucociti possono attraversare i vasi sanguigni ed infiltrarsi nella zona circostante: il cosiddetto "luogo degli eventi".

I granulociti costituiscono il 60-70% dei leucociti totali ed in base alla diversa colorazione dei loro granuli vengono distinti in:

- ✓ Eosinofili: colorabili con il colorante acido eosina
- ✓ Basofili: perché reagiscono con coloranti basici
- ✓ Neutrofili per il loro comportamento neutro. Le cellule neutrofile costituiscono circa il 70% dei granulociti totali; svolgono un ruolo importante nella detersione della ferita e nella difesa dalle infezioni. Il loro nucleo contiene una serie di enzimi proteolitici che li rendono capaci di disgregare il detrito in grande quantità (cellule e sostanza tessutale danneggiate o denaturate) e di fagocitare batteri.

I monociti sono le cellule più grosse del sangue. Quando c'è una ferita abbandonano la corrente sanguigna e migrano nella zona danneggiata: li maturano a macrofagi tipici del tessuto che, mediante fagocitosi (per le particelle più grosse) e pinocitosi (per il materiale disgregato), provvedono all'eliminazione del tessuto devitalizzato. I macrofagi svolgono un ruolo chiave nel processo di guarigione delle ferite.

I linfociti sono cellule sferiche con un nucleo rotondo od ovale che, nonostante una ridotta mobilità ameboidale, sono in grado di migrare. Rappresentano gli elementi funzionali della difesa specifica: i linfociti-B servono per la difesa umorale ed i linfociti-T per la difesa cellulare.

Le piastrine (trombociti) sono dischetti tondeggianti ed enucleati che derivano dai megacariociti del midollo osseo per frammentazione del citoplasma. Sono gli elementi corpuscolari più piccoli del sangue: il loro compito principale è l'emostasi, inoltre le piastrine sono l'elemento più importante della prima fase della riparazione tessutale.

## ***I processi di guarigione delle ferite***

### **Eziologia delle lesioni cutanee**

La terminologia internazionale definisce "chronic wound" la ferita che non guarisce.

Le ferite possono essere classificate in acute e croniche in base ad una definizione temporale: si intende in genere per lesione cronica un'alterazione della struttura dei tessuti che non evolve verso i normali processi riparativi e che non mostra alcuna tendenza alla guarigione nell'arco delle 6 - 8 settimane.

Il passaggio da una ferita acuta ad una ferita cronica può verificarsi in qualsiasi fase della sua guarigione: un esempio classico sono le ulcere post-traumatiche degli arti inferiori nell'anziano, nel diabetico, nel paziente con patologie vascolari e autoimmuni sia per la vasculite che per la terapia corticosteroidica.

Le *ferite acute* normali possono essere dovute ad una procedura chirurgica o ad un evento traumatico sia esso meccanico, termico o chimico e progrediscono attraverso una serie di eventi che conducono alla guarigione finale della lesione con restituito ad integrum.

Al contrario le *ferite croniche* differiscono dalle precedenti per la patologia sottostante e per il tipo di riparazione tissutale. Esse generalmente originano in seguito ad una alterazione locale del trofismo cutaneo dovuta ad un diminuito apporto di ossigeno sia esso dovuto a patologia primitiva dei vasi arteriosi o venosi, all'età del paziente, alla malnutrizione, a malattie metaboliche come il diabete, ad infezioni locali o sistemiche, a malattie neurologiche, renali, immunologiche oppure dagli effetti di una pressione locale e persistente o nel caso di traumi ripetuti e frequenti.

Queste ferite includono le ulcere vascolari (prevalentemente degli arti inferiori), le ulcere del piede diabetico, le ulcere da pressione, le ulcere da malattie infiammatorie croniche, quelle da malattie infettive, le ulcere neoplastiche e quelle da malattie ematologiche.

In relazione alla gravità dei disturbi, la lesione cronica può colpire tutti gli strati della cute e può estendersi fino ai muscoli e alle ossa.

E' superfluo ricordare che il paziente va valutato complessivamente senza focalizzare l'attenzione soltanto sulla lesione cutanea, anche se questa rimane il nostro obiettivo principale.

## **Tipi di lesioni cutanee**

In base all'estensione in profondità si possono definire alcuni tipi di ferite:

1. Ferite superficiali od epiteliali (tipo l'abrasione): l'epidermide si rigenera dallo strato basale
2. Ferite a spessore parziale: arrivano fino al derma e normalmente includono un danno degli annessi cutanei
3. Ferite a spessore cutaneo totale: fino alla fascia muscolare o al periostio
4. Ferite profonde con danno muscolare ed osseo
5. Ferite chiuse: caratterizzate da danni alle strutture dei tessuti e delle ossa, dei vasi sanguigni e dei nervi sottostanti la cute, senza una lacerazione cutanea (fratture chiuse, lussazioni contusioni, ematomi, commozione cerebrale).

## **Fisiopatologia della riparazione tissutale**

La risposta fisiologica dell'organismo ad una soluzione di continuo cutanea è caratterizzata da un complesso meccanismo di eventi articolati tra loro che soltanto negli ultimi anni è stato in buona parte chiarito.

Indipendentemente dal tipo di ferita, sia essa acuta o cronica, e dall'entità della perdita tissutale la guarigione di ogni ferita procede per fasi che si sovrappongono nei tempi e che non si possono separare l'una dall'altra.

La riparazione tissutale è un processo dinamico ed interattivo che avviene normalmente nel nostro organismo e che coinvolge mediatori solubili, matrice extracellulare, cellule ematiche e parenchimali.

Il processo fisiologico di riparazione tissutale viene tradizionalmente suddiviso in 3 fasi:

1. **FASE INFIAMMATORIA** (da 0 a 3 giorni)
2. **FASE PROLIFERATIVA** (da 3 a 24 giorni)
3. **FASE di MATURAZIONE o di EPITELIZZAZIONE** (da 6-10 giorni a 12-24 mesi)

La prima fase può essere suddivisa a sua volta nella **fase coagulativa** e nella **fase infiammatoria** vera e propria.

## FASE INFIAMMATORIA

Detta anche **essudativa** o di **detersione** ha una durata di circa 3 giorni in condizioni fisiologiche ed è a sua volta suddivisa in una iniziale fase coagulativa (che dura circa 10 minuti), dove gli elementi più importanti sono le piastrine:

inizialmente si ha la vasocostrizione che dura pochi secondi e che è provocata da sostanze vasoattive liberate dalle cellule danneggiate, poi infiltrazione ematica (emorragia) e successiva aggregazione piastrinica; i trombociti formano un tappo che chiude dapprima provvisoriamente i vasi. Con il processo dell'aggregazione dei trombociti viene attivato il sistema di coagulazione (dove sono coinvolti circa 30 fattori) e si forma una rete di fibrina insolubile costituita dal fibrinogeno che riempie la lesione.

Per non danneggiare l'intero organismo e provocare la coagulazione anche in altre zone, il processo di coagulazione nel sangue circolante, viene costantemente controllato da sostanze del sistema fibrinolitico (che scioglie i coaguli).

Le piastrine, oltre a formare il coagulo provvisorio e ad attivare la coagulazione, hanno l'importante funzione di incominciare a produrre citochine che attivano leucociti e macrofagi.

Dopo l'emostasi e la coagulazione del sangue, inizia la fase infiammatoria vera e propria.

L'infiammazione rappresenta la complessa reazione di difesa dell'organismo dall'azione dei più diversi tipi di agenti patogeni di origine meccanica, fisica, chimica o batterica. Le reazioni infiammatorie sono sempre presenti in ogni ferita, anche in quelle chiuse (es. ulcera da pressione al 1° stadio, traumi chiusi, ecc.).

L'infiammazione è caratterizzata dai classici quattro sintomi: arrossamento (rubor), calore (calor), gonfiore (tumor) e dolore (dolor).

Questa fase, a causa di questi segni, è spesso confusa con l'infezione.

Le arteriole, che si sono temporaneamente ristrette nella fase iniziale, si dilatano in seguito a sostanze vasoattive quali l'istamina, la serotonina e la chinina che vengono prodotte dalle cellule dei tessuti lesi. Questo porta ad un'aumentata irrorazione sanguigna nell'area della ferita ed all'aumento del metabolismo locale, indispensabile per l'eliminazione degli agenti patogeni.

In seguito all'aumento del calibro vascolare (vasodilatazione) si verifica contemporaneamente un aumento della permeabilità capillare ed aumento dell'essudazione del plasma nell'interstizio: in questo modo viene promossa la migrazione dei fagociti nella zona della lesione (granulociti neutrofilici e monociti che si differenziano in macrofagi).

Un primo episodio di produzione di essudato ha luogo circa 10 minuti dopo la lesione ed un secondo circa 1-2 ore più tardi: si forma un edema visibile come un rigonfiamento alla cui formazione partecipa anche un'acidosi locale. Attualmente si suppone che, mediante l'acidosi locale, vengano rafforzati i processi catabolici e che mediante l'aumento dei liquidi tissutali vengano diluiti i prodotti di degradazione tossici dei tessuti e dei batteri.

Il dolore della lesione, in questa fase, è dovuto o alla messa a nudo delle terminazioni nervose, all'edema, ma anche all'azione di determinati prodotti dell'infiammazione come la bradichinina.

Le seconde cellule che arrivano nella lesione sono i leucociti (iniziano a migrare circa 2-4 ore dopo) prevalentemente granulociti neutrofilici che detergono la ferita dai detriti cellulari e dai batteri: questo processo forma il pus. I granulociti, oltre a fagocitare batteri, secernono anche enzimi proteolitici (proteinas) che eliminano le componenti danneggiate e non vitali della matrice extracellulare; secernono anch'essi citochine che sono i messaggeri che stimolano l'infiammazione (TNF- $\alpha$  ed interleuchine).

Dopo i granulociti, circa 24 ore più tardi, migrano nella zona della ferita i monociti che, differenziandosi all'interno della lesione in macrofagi, finiscono di detergere la lesione fino ad eliminare tutto il pus e prendono il posto delle piastrine nella produzione di citochine.

I mediatori più importanti liberati dai macrofagi sono l'interleuchina-1 (IL-1) ed il fattore  $\alpha$  della necrosi tumorale (TNF- $\alpha$ ), i fattori di crescita bFGF (basis fibroblast growth factor), EGF (epidermal growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor) e TGF- $\alpha$  e  $\beta$  (trasforming growth factor  $\alpha$  e  $\beta$ ). In questo modo vengono influenzate cellule importanti come le cellule



endoteliali (neoformazione di vasi), i fibroblasti (sintesi e secrezione di precollagene per la formazione di tessuto) ed i cheratinociti (neoformazione di epitelio).

La migrazione dei leucociti viene interrotta entro 3 giorni se la ferita è “pulita” e la fase infiammatoria si avvicina alla fine. *Se si instaura un’infezione la migrazione dei leucociti continua e la fagocitosi aumenta. Ciò porta ad un prolungamento nel tempo della fase infiammatoria e quindi ad un ritardo nella guarigione della ferita.*

L’uccisione del materiale batterico all’interno dei fagociti può avere luogo solo in presenza di ossigeno per cui, ai fini della prevenzione dell’infezione, risulta fondamentale che l’apporto di ossigeno nell’area della lesione sia sufficiente.

Attualmente si è certi che la guarigione della ferita non è possibile in mancanza di macrofagi funzionanti. I macrofagi non si limitano soltanto ad un attacco diretto sui microrganismi, ma contribuiscono anche al riconoscimento degli antigeni da parte dei linfociti: Gli antigeni catturati dai macrofagi e parzialmente rielaborati vengono presentati ai linfociti in forma riconoscibile.

## **FASE PROLIFERATIVA**

E necessaria per la formazione del tessuto di granulazione.

In questa seconda fase prevale la proliferazione cellulare mirante alla neoformazione di vasi ed al riempimento della perdita di sostanza mediante il tessuto di granulazione. Inizia circa il 4° giorno dopo la formazione della lesione.

Nella fase proliferativa i fibroblasti prendono il posto dei macrofagi. I fibroblasti integri possono migrare dal tessuto circostante nel coagulo e nella rete di fibrina, formatisi durante la coagulazione del sangue, utilizzandoli come matrice provvisoria; possono stimolare le citochine già secrete ed i fattori di crescita e regolare la migrazione e la proliferazione delle cellule responsabili per la neoformazione dei tessuti e dei vasi.

Senza nuovi vasi in grado di garantire un sufficiente apporto di sangue la riparazione tissutale non può procedere. La formazione di nuovi vasi parte dai vasi sanguigni intatti presenti sui margini della lesione. Mediante la stimolazione dei fattori di crescita, le cellule dello strato epiteliale che rivestono la parete vasale interna (endotelio) sono in grado di demolire la loro membrana basale, grazie anche all’azione di collagenasi e di altri enzimi, di mobilizzarsi e di migrare nella zona della ferita circostante e nel coagulo sanguigno. Mediante ulteriori divisioni cellulari si crea una formazione canalicolare che continua a dividersi a livello della sua estremità gemmata. Le singole gemme vascolari si collegano per formare anse di vasi capillari che si diramano fino a giungere presso un vaso più grosso nel quale possono sfociare.

*Recentemente però sono state scoperte cellule staminali endoteliali circolanti nel sangue che probabilmente metteranno in discussione queste teorie classiche.*

La formazione del tessuto di granulazione viene avviata dai fibroblasti i quali producono i precursori del collagene, dell’elastina, dei proteoglicani e delle altre glicoproteine della sostanza fondamentale, che maturano poi al di fuori delle cellule. I fibroblasti, come abbiamo visto in precedenza, provengono dai fibrociti del derma intorno alla lesione; la migrazione e la proliferazione dei fibroblasti all’interno della lesione è regolata da un complesso meccanismo di inibizione e stimolazione da parte dei fattori di crescita.

I fibroblasti utilizzano la rete di fibrina formatesi durante la coagulazione del sangue come matrice per l’inserimento del collagene: con l’aumentare dell’inserimento del collagene viene demolita la rete di fibrina ed i vasi occlusi vengono nuovamente ricanalizzati: questo processo, regolato mediante l’enzima plasmina viene denominato fibrinolisi.

I fibroblasti migrano all’interno della ferita se sono disponibili i coaguli sanguigni disciolti e se i tessuti nesrotici sono stati rimossi. *L’entità della formazione del tessuto di granulazione è direttamente proporzionale all’entità della coagulazione e dell’infiammazione compresi i procedimenti di detersione propri dell’organismo ottenuti con l’aiuto della fagocitosi.*

Nel corso del processo di guarigione della lesione una parte dei fibroblasti si modifica in miofibroblasti che provocano contrazione della ferita.

Il tessuto di granulazione è un'entità transitoria e primitiva che serve da "letto" per la successiva fase di epitelizzazione.

In questa fase i cheratinociti incominciano a migrare dai bordi all'interno della lesione e possono produrre enzimi litici per ridurre l'esuberanza della riparazione tissutale.

*Le cellule nella riparazione tissutale scivolano e migrano dai bordi verso la lesione: al centro, quando si toccano, c'è l'inibizione da contatto (produzione di "caloni"). Se l'ambiente è secco i cheratinociti scivolano contro la crosta e la migrazione epiteliale è molto più lenta al di sotto del materiale crostoso; se l'ambiente è umido, le cellule di migrazione si spostano in modo più rapido.*

Il tessuto di granulazione indice di una buona guarigione ha una superficie rosa-salmone umida e lucida, se invece è ricoperto da depositi viscosi, o ha un aspetto pallido e spugnoso, oppure una colorazione bluastra è indice di una alterazione della guarigione.

### **FASE DI MATURAZIONE O DI EPITELIZZAZIONE**

Tra il 6° e il 10° giorno ha inizio la maturazione delle fibre di collagene. La ferita si contrae; responsabili della contrazione sono i fibroblasti del tessuto di granulazione che, dopo aver terminato la loro attività di secrezione, si trasformano in parte in fibrociti ed in parte in miofibroblasti.

I miofibroblasti sono simili alle cellule della muscolatura liscia e contengono actomiosina: i miofibroblasti si contraggono tendendo contemporaneamente le fibre di collagene. In questo modo il tessuto cicatriziale si restringe e si ha la contrazione della ferita.

In questa fase si passa da un tessuto molto cellularizzato (tessuto di granulazione) a un tessuto quasi acellulare.

Il rivestimento cutaneo completa la guarigione della lesione. Continua la migrazione dei cheratinociti per completare l'epitelizzazione; dal tessuto di granulazione partono i segnali chemiotattici per l'emigrazione delle cellule dell'epitelio marginale, ma le cellule epiteliali necessitano di una superficie di scorrimento umida per la loro migrazione.

I cheratinociti dello strato basale dell'epidermide hanno un potenziale di mitosi elevato normalmente controllato mediante degli inibitori (caloni). Se dopo una lesione cutanea il livello extracellulare dei caloni si abbassa per la perdita di numerose cellule che lo producono, in quella sede ci sarà un'attività mitotica elevata e verrà avviata la moltiplicazione cellulare necessaria per la copertura della perdita di sostanza.

Anche la migrazione cellulare nella riparazione tissutale ha una particolarità: mentre durante la maturazione fisiologica dell'epidermide le cellule migrano dallo strato basale verso la superficie della cute, la sostituzione cellulare di riparazione avviene per proliferazione dei cheratinociti dai margini della lesione, dai follicoli piliferi o dalle ghiandole sebacee residue, mediante l'avanzamento diretto delle cellule verso il margine opposto della lesione per creare una lamina uniforme. Un modello ipotizzato per comprendere questa migrazione cellulare è quello che viene definito a salto di rana (leapfrog), dove le cellule scivolano le une sulle altre con movimenti ameboidi scavalcandosi e mantenendo intatte le giunzioni intercellulari che caratterizzano l'epitelio. Si assiste in questa fase ad una progressiva rimozione dell'eccesso di collagene e di matrice extracellulare attraverso l'azione di enzimi proteolitici e collagenasi.

Il turnover del collagene viene controllato da un complesso sistema che può alterarsi durante la riparazione tissutale di una lesione.

Alcuni enzimi, deputati a degradare il collagene e facenti parte della famiglia delle metalloproteinasi (MMP8), presentano una accentuata attività su ulcere croniche, che porta a ritardare il processo di riparazione tissutale.

In un arco di tempo che può durare anche 1 o 2 anni dalla lesione iniziale, la soluzione di continuo evolve da una ferita fino ad una cicatrice matura od ipertrofica, attraverso un processo di sintesi di collagene da parte dei fibroblasti, di riduzione di cellule infiammatorie e di azione della collagenasi.

## **Ostacoli alla riparazione tissutale**

### **Fattori locali**

I fattori locali che possono influenzare la riparazione tissutale sono:

- ✓ Disidratazione e secchezza cutanea
- ✓ Macerazione da eccesso di secrezione della lesione o da incontinenza del paziente
- ✓ Traumi ricorrenti
- ✓ Tessuto necrotico
- ✓ Insufficiente apporto di sangue (che è il fattore principale nell'insorgenza di una lesione cronica)
- ✓ Pressione sulla ferita
- ✓ Infezione della ferita: le infezioni piogene sono le più frequenti e sono dovute ai germi patogeni banali quali gli Streptococchi e gli Stafilococchi gram positivi, l'Escherichia coli e gli Pseudomonas gram negativi. Le caratteristiche e l'odore dell'essudato variano in base al tipo di agente patogeno, ma è consigliabile eseguire un esame colturale:
  - Stafilococchi: pus denso giallognolo ed inodore
  - Streptococchi: pus giallo-grigio fluido
  - Pseudomonas: pus blu-verdognolo con odore dolciastro
  - Escherichia coli: pus marroncino con odore fecalico.

Esistono anche, ma per fortuna meno frequenti: Infezione putrida o Gangrena dei tessuti colliquativa (infezioni miste: Escherichia coli, Proteus vulgaris e Streptococco putrido), Gangrena gassosa (dovuta ai Clostridi), Tetano, Rabbia, Erisipela (generalmente provocata da Streptococchi  $\hat{a}$ -emolitici, che può esistere in forma grave necrotizzante con sintomatologia da shock.

### **Fattori generali e sistemici**

Gli influssi generali risultano dallo stato di salute generale in cui si trova il singolo organismo. La loro rilevanza, per l'andamento della guarigione, si manifesta in modo molto diverso: 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 (sia in eccesso che in difetto)
- ✓ 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 Sin). I 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 (soprattutto i corticosteroidi)
- ✓ Situazione psico-sociale del paziente

### ***Disturbi nella guarigione delle ferite***

In seguito all'effetto di alcuni o di molti degli ostacoli alla riparazione tessutale citati prima, si verificano disturbi della guarigione delle ferite:

- ✓ Sierosi (raccolta di essudato sieroso nella cavità delle ferite) che si possono infettare e diventare ascessi
- ✓ Ematomi (soprattutto nelle lesioni chiuse o post-chirurgici)
- ✓ Necrosi delle parti molli
- ✓ Deiscenze
- ✓ Formazione di cicatrice ipertrofica (rimane nei margini della ferita)
- ✓ Cheloide (si sviluppano estendendosi oltre i confini della ferita e non mostrano alcuna tendenza alla regressione)