

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Gennaio 2001

numero 1

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE**La guarigione delle ferite cutanee****CONTRAZIONE DELLA FERITA E
RIORGANIZZAZIONE DELLA MATRICE
EXTRACELLULARE**

La contrazione della ferita interessa un'interazione, complessa e magnificamente orchestrata, delle cellule, della matrice extracellulare e delle citochine.

Durante la seconda settimana del processo di guarigione, i fibroblasti assumono l'aspetto di miofibroblasti, caratterizzato da grandi fasci di microfilamenti, contenenti actina, disposti lungo la parte citoplasmatica della membrana delle cellule, con legami da cellula a cellula e da cellula alla matrice. La comparsa dei miofibroblasti corrisponde all'inizio del compattamento del tessuto connettivo e alla contrazione della ferita. La contrazione probabilmente richiede la stimolazione da parte del fattore di crescita trasformante b1 e b2 e del fattore di crescita originato dalle piastrine, l'aggancio dei fibroblasti alla matrice di collagene, attraverso i recettori dell'integrina, e i legami fra i singoli fasci di collagene.

Il rimodellamento del collagene, durante il passaggio dal tessuto di granulazione alla cicatrice, dipende dalla continua sintesi e dalla continua distruzione, abbastanza lenta, del collagene. La distruzione del collagene nella ferita è controllata da molti enzimi proteolitici, chiamati metalloproteinasi della matrice, che sono secreti dai macrofagi, dalle cellule dell'epidermide, dalle cellule endoteliali e dai fibroblasti.

Le ferite raggiungono soltanto il 20% della loro forza finale nelle prime 3 settimane, durante le quali il collagene fibrillare si accumula abbastanza rapidamente e si rimodella in seguito alla contrazione della ferita. D'altra parte è lenta la velocità con la quale le ferite raggiungono la forza di tensione, in accordo con un molto più lento accumulo di collagene e, cosa più importante, con un lento rimodellamento, che porta alla formazione di grandi fasci di fibre collagene e aumento nel numero dei legami intermolecolari.

Va ricordato che le ferite non raggiungono mai la stessa forza di rottura della cute normale: la solidità massima di una ferita non è che il 70% di quella della cute normale.

GUARIGIONE ANORMALE DELLE FERITE

Le ulcere in corso di diabete sono un buon esempio di come multipli difetti fisiologici e biochimici possano portare a una guarigione alterata. Vanno considerate in primo luogo la neuropatia e l'ischemia, secondaria alla malattia vascolare, che impedisce la guarigione riducendo l'afflusso di ossigeno e di nutrienti. Le ulcere diabetiche sono inoltre soggette all'infezione perché è alterata la funzione granulocitaria e la

chemiotassi. Altre modificazioni del processo di guarigione delle ferite nel diabete mellito sono legate al prolungamento dell'infiammazione, all'alterazione della neovascolarizzazione, alla ridotta sintesi del collagene, agli aumentati livelli di proteinasi e ai difetti nella funzione dei granulociti.

I cheloidi e le cicatrici ipertrofiche sono caratterizzati dall'eccessivo accumulo di collagene all'interno delle ferite, per la presenza di alterazioni proliferative. In queste situazioni sono state descritte alterazioni della migrazione e della proliferazione cellulare, infiammazione, sintesi e secrezione delle proteine della matrice cellulare e delle citochine, e infine alterato rimodellamento della matrice. Sono state notate inoltre un'aumentata attività delle citochine fibrogenetiche (per esempio il fattore b1 di crescita trasformante, il fattore 1 di crescita insulino-simile e l'interleuchina-1) e un'aumentata risposta a queste citochine.

Di recente per spiegare le guarigioni anormali sono stati tirati in ballo anche alterazioni dell'interazione epidermico-mesenchimale e mutazioni dei geni regolatori (come p53).

**ESPERIENZE CLINICHE CON I FATTORI DI
CRESCITA**

In generale le esperienze condotte con i fattori di crescita o con altri mediatori, allo scopo di accelerare il processo di guarigione delle ferite, sono state scoraggianti.

Questo non deve tuttavia meravigliare, perché il processo di riparazione di una ferita è il risultato di una serie complessa di interazioni fra citochine solubili, cellule ematiche circolanti, matrice extracellulare e cellule. L'intervento dei fattori di crescita avviene in momenti precisi del processo di guarigione e deve essere sempre legato a una combinazione dei diversi fattori, piuttosto che all'azione di uno solo. Fra questi diversi fattori, solo il fattore di crescita ricombinante, derivato dalle piastrine, è stato approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento delle ferite.

COME GUARISCE IL FETO LE PROPRIE FERITE ?

Le ferite fetali cicatrizzano rapidamente. Inoltre le ferite fetali guariscono senza cicatrizzazione. Le ragioni possono essere diverse:

- la scarsa quantità di fattore di crescita b1 trasformante presente nella cute del feto, tanto è vero che l'aggiunta di questo fattore porta nel feto alla comparsa di cicatrice. La neutralizzazione di questo fattore porta a una riduzione del processo di cicatrizzazione.
- la cute del feto è ricca di metalloproteinasi, che possono promuovere la guarigione delle ferite senza cicatrizzazione.

SOSTITUTI DELLA CUTE

L'immediata "copertura" di una ferita è un punto essenziale per il suo trattamento. Le ferite acute e croniche sono infatti ricoperte che un gran numero di medicazioni sintetiche o naturali. Di queste coperture ve ne sono di 3 tipi:

- il primo tipo consiste di trapianti di cellule epidermiche con componenti non dermici.
- Il secondo tipo è costituito dai soli componenti dermici
- Il terzo tipo è uno strato duplice, composto sia da elementi dermici che da elementi non dermici.

La maggior parte dei sostituti della cute non sopravvivono a lungo. Il loro principale effetto è quello di promuovere la guarigione della ferita, stimolando l'ospite a produrre una varietà di citochine. Queste citochine promuovono la guarigione stimolando la produzione di componenti della membrana basale, promuovendo l'idratazione, aumentando l'infiammazione e aumentando la produzione del tessuto di granulazione. I sostituti della cute sono alternativi all'autotrapianto, specialmente perché essi non richiedono manovre dolorose e invasive e possono essere usati anche in ambulatorio.

CONCLUSIONI

In generale vanno per prima cosa tentati i metodi conservativi, consolidati dall'esperienza, per la guarigione delle ferite. Questi metodi hanno successo nella maggior parte dei casi: essi si basano sull'uso di coperture standard delle ferite e nella modificazione dei problemi sottostanti, come l'iperglicemia, lo sbrigliamento del tessuto non vitale, la restaurazione di un'adeguata perfusione, la limitazione della pressione a livello della ferita e il controllo dell'infezione. In presenza di ferite particolarmente ampie, che possano mettere in pericolo la vita (come le ustioni estese) è necessario usare trapianti di cellule autologhe o sostituti cutanei biologici.

Non ci sono ancora abbastanza dati clinici per usare di routine i fattori di crescita o altri mediatori. Tuttavia sono vicini ulteriori miglioramenti e sviluppi di sostanze per stimolare la guarigione delle ferite.

Bibliografia

N Engl J Med 341, 738-46, 1999