

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA

**C.A.R.I.D**

(CENTRO DI ATENEО PER LA RICERCA, L'INNOVAZIONE DIDATTICA E L'ISTRUZIONE A DISTANZA)  
e

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ANESTESIOLOGICHE E RADIOLOGICHE

Master Universitario in

*Terapia compressiva e metodiche di riparazione tissutale*

Unità didattica

**IL MICROAMBIENTE DELL'ULCERA**

di

**Marcello Izzo**

Professore a contratto, Scuola di specializzazione in Chirurgia Vascolare  
Università degli Studi di Ferrara

**Direzione del Master** Paolo Frignani

**Coordinamento scientifico** Paolo Zamboni

**Coordinamento didattico** Mariasilvia Accardo, Francesca Pancaldi

**Direzione del corso:** Paolo Frignani  
**Autore:** Marcello Izzo, Docente del Master, Università degli Studi di Ferrara

L'edizione del presente volume costituisce parte integrante del Master in  
"Terapia compressiva e metodiche di riparazione tissutale".  
Non è pertanto destinata a circolazione commerciale.

Gennaio 2004 - C.A.R.I.D.©  
Via Savonarola, 27 - 44100 Ferrara  
Tel.: +39 0532 293439 - Fax: +39 0532 293412  
E-mail: [carid@unife.it](mailto:carid@unife.it)  
<http://carid.unife.it>

## **Obiettivi**

### **QUESTA UNITÀ DIDATTICA AFFRONTERÀ:**

- le infezioni;
- le necrosi;
- la microbiologia ulcere;
- la condotta dell'eventuale antibiotico-terapia;
- l'essudato;
- la lesione (asciutta, umida, iperessudante);
- i micronutrienti.

## IL MICROAMBIENTE DELL'ULCERA

Una lesione trofica venosa (ulcera venosa o flebostatica) si genera per un insieme di alterazioni microvascolotessutali dipendenti dalla ipertensione venosa o meglio dal mancato decremento della pressione venosa deambulatoria. Quando la lesione è in atto, con la sua sede caratteristica perimalleolare o in altre sedi meno classiche peraltro possibili, bisogna riconoscere le varie tappe della riparazione tissutale onde poter indirizzare, con il nostro intervento, al meglio tutta la biologia riparativa per una più rapida guarigione.

È attualmente acclarato il ruolo della corretta detersione del fondo dell'ulcera con terapie topiche e/o chirurgiche (*debridement*) con il fine ultimo di allontanare la necrosi e controllare l'infezione e creare le migliori condizioni locali possibili.

## INFEZIONE E NECROSI

L'infezione e le necrosi sono fra i principali fattori locali ritardanti il processo riparativo. L'ulcera possiede in sé un *pabulum* di germi che sono "fisiologici" e sono di aiuto al processo detersivo-riparativo; tuttavia in talune circostanze vi può essere una elevata carica di germi con una risposta infiammatoria che inibisce la normale guarigione. Così normalmente si parla di *infezione* di un'ulcera cutanea quando i microrganismi invadono i tessuti circostanti con risposta flogistica secondaria (moltiplicazione dei germi + reazione dell'ospite), si parla di *colonizzazione* quando i germi si moltiplicano in loco sulla superficie dell'ulcera cutanea (moltiplicazione dei germi senza risposta nell'ospite), si parla di *contaminazione* quando vi è la semplice presenza di microrganismi sulla superficie dell'ulcera cutanea (germi senza moltiplicazione). Una carica batterica  $> 10^6$  microrganismi/grammo di tessuto definisce lo stato microbiologico di infezione dell'ulcera cutanea anche se è dimostrato che ulcere con carica batterica di  $10^8$  non possiedono segni visibili di infezione. Un'ulcera cutanea è per definizione contaminata non esistendo un'"ulcera pulita".

Ovviamente se esiste uno status infettivo locale esisterà il corrispettivo clinico che tuttavia nei geronti, negli immunodepressi o in corso di patologie neoplastiche può essere esiguo e pertanto paucisintomatico.

In base alle caratteristiche cliniche d'infezione dell'ulcera possiamo avere:

- *Infezione piogenica* (Stafilococco, Streptococco, Escherichia c, Pseudomonas) con pus abbondante e cellulite.
- *Infezione putrida* (Proteus) con distruzione tissutale e odore nauseante
- *Infezione da germi aneroidi* (Clostridium) con edema, iperessudazione non purulenta, necrosi tissutale.

In generale i reperti che tradiscono un'infezione dell'ulcera sono generalmente i seguenti:

- Cattivo odore, pus, colorito verdastro (piocane);
- Dolore, flogosi-edema perlesionale;
- Febbre, linfangite, cellulite ecc.;
- Ingrandimento rapido dell'ulcera e/o della flogosi perilesionale;
- Rilievi ematochimici (leucocitosi, VES ecc.).

## MICROBIOLOGIA DELL'ULCERA

La microbiologia dell'ulcera ci segnala alcune verità nascoste: da alcuni lavori (Kontinen S et al, 1988) inerenti la microbiologia delle ulcere croniche degli arti inferiori si evince quanto segue:

- S. Aureus 44%
- S. Epidermidis 23%

- S. Piogene 21%
- Enterococchi 20%
- Pseudomonas 31%
- Proteus 16%
- Altre enterobacteriacee 24%
- Bacilli Aneroidi 12%
- Cocchi aneroidi 8%
- Atri germi 14%

L'Autore sottolinea che la presenza di germi aneroidi (Bacilli + Cocchi = 20%) è tutt'altro che trascurabile e bisogna tenerne conto allorché si richiede un tampone dell'ulcera perché potrebbe essere necessario allestire terreni di coltura anche per gli aneroidi. Altra possibilità è la presenza di miceti ed in particolare del genere candida.

Altri Autori (Ramelet AA. et al., 1999) riportano i seguenti dati:

- Stafilococco aureus (fino a 85-88%);
- Streptococco piogene, Enterococco, Peptococco, Proteo e Pseudomonas (fino a 60%).

Vi sono Autori (Hansson et al., 1995) che non correlano la presenza di tali germi con un ritardo riparativo, sottolineando l'inutilità dell'esecuzione routinaria di un tampone colturale. *Allora quando eseguire un tampone colturale dell'ulcera?* La risposta è semplice ed è riconducibile a quanto prima esposto, ossia la presenza dei segni che tradiscono un'infezione dell'ulcera; solo in tali casi è consigliabile praticare il tampone (Douglas WS e Simpson NB, 1995). Nel caso in cui si decida di intraprendere una *terapia antibiotica* va scelta la via sistemica e non la locale per il rischio di sensibilizzazioni, la terapia deve essere sufficientemente lunga (5-15 giorni) e tener presente che alcuni antibiotici come la Doxyciclina (Bassado ecc.) e la Roxitromicina (Rulid ecc.) hanno dimostrato recentemente (Powell JT et al, 2003) una attività di blocco su alcune delle Metalloproteasi coinvolte nel processo ulcerativo. Uno schema possibile con una buona copertura verso gli aerobi/anaerobi è la somministrazione di una penicillina ad ampio spettro con un inibitore beta-lattamasi associata ad un chinolonico e metronidazolo. Un'altra possibilità, nel caso si desideri una azione soprattutto verso gli aneroidi, in particolare gram-, è la clindamicina. Si ricordi comunque che la terapia antibiotica-antimicotica va eseguita per via sistemica, per un tempo sufficientemente lungo e sulla guida dell'antibiogramma. Talvolta può essere necessario non praticare un tampone, che spesso risulterebbe negativo in quanto i germi si annidano più in profondità nel fondo dell'ulcera, bensì un prelievo bioptico o una aspirazione con siringa (la siringa senza ago viene poggiata sul fondo dell'ulcera creando una sorta di sottovuoto aspirando).

L'altro aspetto negativo, ai fini di una corretta riparazione tissutale è la presenza di **necrosi** che bisogna asportare (*debridement*); o comunque controllare. La necrosi inficia anche il processo di ri-epitelizzazione che avviene notoriamente per scivolamento al disopra del tessuto vitale o al disotto di una escara necrotica con rallentamento della ri-epitelizzazione. Recentemente viene proposto il concetto di "carica necrotica" intendendo con tale espressione la contemporanea presenza di tessuto necrotico e di essudato, in sede lesionale, in grado di rallentare il normale processo riparativo. È ovvio che tale concetto è appannaggio delle lesioni a carattere cronico. Un errore frequentemente commesso è il voler identificare la fase di preparazione di una lesione ulcerativa con il solo debridement (rimozione del tessuto necrotico e del materiale estraneo da una lesione) cosa questa molto limitativa. Il debridement, il controllo della carica batterica o microbica, il controllo del microclima (essudato ecc.) sono tutti aspetti interdipendenti l'uno dall'altro e pertanto inscindibili. Non si può ancora oggi identificare la preparazione del letto di una ferita, nel nostro caso lesione cronica, con il solo debridement ed ecco perché il concetto di carica necrotica rende meglio l'idea della interdipendenza dei vari aspetti citati. Da queste semplici considerazioni scaturisce un altro concetto di tipo olistico *Wound Bed Preparation* (WBP) ossia la corretta preparazione del letto di una lesione cronica in

modo da indirizzare al meglio la biologia riparativa che non deve essere identificato con il solo debridement.

La necrosi come fenomeno biologico rappresenta la trasformazione post-mortem della “materia vivaendi”; le cellule così perdono progressivamente ogni aspetto organizzativo e nel giro di poche ore o giorni l’area necrotica va incontro a tre sostanziali modificazioni dinamiche.

1. Accumulo di sali di calcio (granulazioni basofile).
2. La liberazione dalle membrane cellulari di colesterolo che cristallizza.
3. Formazione delle “figure mieliniche” dai fosfolipidi (trattasi di lipidi sovrapposti in doppio strato che si formano in corrispondenza delle cellule disgregate; verosimilmente con la morte cellulare, la proteolisi recide i legami tra i fosfolipidi e il citoscheletro e i fosfolipidi liberi seguono le leggi chimico-fisiche trasformandosi in cristalli dalle forme bizzarre: le figure mieliniche).

A latere di queste modificazioni universali post-mortem cellulare esistono caratteristiche peculiari di necrosi di ogni tipologia tissutale (tessuto adiposo, muscolare, osseo ecc.). L’area necrotica per le interferenze ambientali può subire una disidratazione con formazione di escare necrotica, talora molto tenaci e aderenti, o subire una sovrainfezione con trasformazione cosiddetta umida con colliquazione necrotica “slough” o raramente gassosa (gangrena). Un’area di necrosi è quindi un ottimo pabulum per i germi ed è sempre fonte di complicanze per il fisiologico processo riparativo per cui va rimossa (debridement); il suo colore può variare dal grigio al nero o al giallastro, talora con gemizio di pus.

Abbiamo visto come l’infezione può estendere rapidamente l’ulcera e quindi favorire la necrosi e come quest’ultima, a sua volta, favorisce l’infezione creando così un circolo vizioso.

## L’ESSUDATO

L’essudato rappresenta un ulteriore fattore che può ostacolare il processo riparativo e generalmente si distinguono almeno tre stadi essudativi: lieve, medio, grave o abbondante.

È il prodotto caratteristico della reazione infiammatoria ed è costituito da una miscela di liquidi e cellule (fluidi, leucociti, fibrina, globuli rossi ecc.). La fuoriuscita dei liquidi è legata all’alterazione della permeabilità microcircolatoria con il passaggio di fluidi e proteine verso l’interstizio. Si pensa che l’essudazione flogistica sia una sorta di liquido antibatterico o che comunque riduca il rischio di sovrainfezione. L’essudato, tuttavia, non è una semplice miscela standard dei vari costituenti descritti in quanto vi possono essere delle differenze talvolta apprezzabili visivamente. Così un essudato molto ricco di cellule configura l’essudato purulento o pus, un essudato ricco di globuli rossi configura quello emorragico, un essudato ricco di fibrina configura il fibrinoso, ecc. Notoriamente la differenza con il trasudato verte sulla elevata presenza proteica degli essudati (>3%) con la positività della prova di Rivalta (una soluzione diluita di ac. Acetico determina la precipitazione di globulina presente nell’essudato e non nel trasudato).

La quantità di essudato come accennato, può interferire con la riparazione:

- *essudazione lieve*: **lesione asciutta**, garza fortemente aderente dopo 24 ore con sanguinamenti alla rimozione;
- *essudazione media*: fondo umido lucente (**lesione umida**), garze dopo 24 ore scarsamente adesive e umide;
- *essudazione abbondante*: fondo molto lucido con presenza di fibrina, bordi callosi-macerati (**lesione iper-essudante**), la garza dopo 24 ore è notevolmente bagnata (più cambi giornalieri).

L’ambiente dell’ulcera non deve essere né asciutto né troppo bagnato, ma con una giusta umidità affinché si abbia una corretta sincronia fra il movimento cheratocitario, l’azione delle citokine e dei fattori di crescita ecc. Quindi l’*essudato va rispettato e controllato* in modo da ottenere quel micro-

clima umido idoneo per il corretto svolgimento del processo riparativo. Infatti, se da un lato l'ambiente umido promuove il contatto dei vari fattori biologici contenuti nell'essudato e rilasciati dalle cellule della matrice, cellule ematiche e dai cheratociti con il fondo dell'ulcera, dall'altro una sua eccedenza è in grado di distruggere non solo i vari costituenti tessutali ma anche gli stessi fattori di crescita (presenza di enzimi proteolitici (MMPs ecc.).

## **MICROAMBIENTI E FATTORI ESTERNI**

Ultimo, ma non meno importante è il ruolo dei **micronutrienti** e dei fattori esterni.

### ◆ **Micronutrienti**

- la carenza di calcio riduce il rimodellamento del collagene;
- la carenza di magnesio blocca la sintesi proteica;
- la carenza di rame-zinco inficia la stabilità della cicatrice e l'epitelizzazione;
- la carenza di vitamina E ritarda l'epitelizzazione, effetto scavenger ecc.;
- la carenza di proteine blocca la neoangiogenesi, la proliferazione fibroblastica, la collagenosintesi, la risposta fagica ecc.;
- la carenza di lipidi e/o carboidrati riduce l'ATP disponibile ecc.;
- la carenza di vitamine gruppo B e C aumenta la fragilità vasale, determina inibizione di enzimi stabilizzatori del tropocollagene ecc.

### ◆ **Fattori esterni**

- la bassa temperatura riduce la forza tensile del tessuto cicatriziale ecc.;
- la temperatura costante tra i 35-37 °C consente la max proliferazione cellulare, al di sotto dei 32 °C si verifica il blocco della mitosi;
- l'aumento della pressione parziale di O<sub>2</sub> aumenta l'attività riepitelizzante;
- la giusta umidità di cui si è discusso.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Guarnera G., Papi M., *L'ulcera cutanea degli arti inferiori*. Ed. Monti, 2000.
2. Powell JT., Greenhalgh RM., *Clinical practice. Small abdominal aortic aneurysms*. N Engl J Med, 2003, 8; 348 (19): 1895-901.
3. Monti M., *L'ulcera cutanea*. Ed. Springer Milano, 2000.
4. Majno G., Joris Isabelle, *Cellule, Tessuti e malattia*, Ed. Casa Ed. Ambrosiana, 2000.
5. Hansson C. et al., *The microbial flora in venous leg ulcers without clinical signs of infection*. Acta Derm. Venereol. 1995, 75: 24-30.
6. Ramelet AA. et al., *Bacteriology of leg ulcers*. In: *Management of leg ulcers*. Curr prob Dermatol. Basel, Karger, 1999, 27: 20-25.
7. Douglas WS., Simpson NB., *Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration. Report of a multidisciplinary workshop*. Br J Dermatol, 1995, 132: 446-452.
8. Cancelli O., *Le Ulcere cutanee del piede e della gamba*, Ed- Monti, Saronno (VA), 2000.
9. Mancini S., *La terapia delle ulcere venose degli arti inferiori*. Ed- Sturli, 1990.
10. Petruzzellis V. et al., *Ulcere vascolari degli arti inferiori*. Ed. Pragma, 1992.
11. Kontiainen S. et al., *Bacteria in ulcera crurum*. Acta derm Venerol, 1988; 68 (3): 240-4.
12. Mancini S., *Trattato di Flebologia e Linfologia*. Ed. UTET, vol. II, 611-23, 2001.
13. Negus D., *Le Ulcere delle gambe*. Ed- Ermes, 1992.
14. Wysocki AB. et al., *Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9*. J Invest Dermatol, 1993; 101, 64-68.
15. Herouy Y. et al., *Matrix MMPs and venous leg ulceration*. Eu J of Dermatol, 2000; 10, 173-80.
16. Singer AJ. et al., *Cutaneous wound healing*. N Eng J Med, 2000, 341, 2738-746.