

M.D.

Estratto da M.D. Medicinae Doctor - Anno XI numero 31 - 27 ottobre 2004 - Direttore responsabile: Dario Passoni - Reg. Trib. Milano n. 527 del 8-10-1994

Il collagene nella cura delle ferite e delle ulcere cutanee

Prof. Massimo Papi

Responsabile Unità Operativa "Ulcere cutanee e dermatologia vascolare"
Istituto Dermatologico Immacolata, IRCCS, Roma

Per ulcera cutanea intendiamo una lesione derivante dalla perdita di sostanza cutanea in assenza della normale tendenza di una ferita alla guarigione spontanea. È la naturale conseguenza di fenomeni di degenerazione tissutale cutanea o delle strutture sottostanti (fascia muscolare, muscoli, tendini) se l'ulcera diviene progressivamente più profonda. La patogenesi è legata a un'alterata funzione delle strutture vascolari venose, arteriose o linfatiche ovvero ai danni ischemici conseguenti a una prolungata pressione (decubito).

Le ulcere cutanee rappresentano una patologia di elevato significato sociale in termini di spesa pubblica assistenziale e di perdita di giornate lavorative. La loro prevalenza nei Paesi occidentali è destinata ad aumentare in relazione all'allungamento della vita media, in quanto patologia più comune nelle fasce di età avanzata. Nella pratica clinica le ulcere sono di frequente riscontro, ma l'estensione del problema è relativamente conosciuta per la mancanza di studi epidemiologici su vasta scala. Si calcola che l'1-3% della popolazione soffrirà di una o più lesioni ulcerative nel corso della vita.

L'impatto socio-economico e sulla qualità di vita della patologia ulcerativa cutanea è stato oggetto di numerosi studi. Phillips et al¹ hanno stimato che negli USA 2 milioni di giornate lavorative sono perse a causa di ulcere delle gambe (circa 2.5 milioni di persone negli USA ne sarebbero affette). È stato peraltro calcolato che in Gran Bretagna la spesa annuale per l'assistenza di pazienti con ulcere si aggira sui 400 milioni di sterline. Questa cifra enorme può essere compresa alla luce del dato che il 45% delle ulcere provoca immobilità o marcata riduzione dell'autonomia individuale.

■ Collagene e riparazione tissutale

Gli eventi biologici che l'organismo pone in atto per riparare un danno acuto (ferita acuta) si articolano in varie fasi dinamiche successive: emostasi, reclutamento di cellule infiammatorie, proliferazione di fibroblasti e neoformazione vasale, sintesi, deposizione e rimodellamento del tessuto connettivo, epitelizzazione (tabella 1).

Protagonisti di questo processo sono le cellule, in particolare piastrine, granulociti neutrofili, linfociti/macrofagi, fibroblasti, cheratinociti e i loro prodotti ovvero chemochine, fattori di crescita e proteine strutturali della matrice extracellulare², in special modo collagene.

Il collagene è una famiglia di molecole extracellulari fondamentali nella realizzazione della struttura della cute e nell'attuazione dei processi riparativi.

Sono attualmente conosciuti 19 diversi tipi di collagene³.

L'interazione tra le cellule, i diversi tipi di collagene e altre molecole della matrice extracellulare condiziona l'attività delle stesse cellule e modula, pertanto, la composizione della cute e la sua capacità di riparare i danni.

Le cellule infiammatorie che compaiono precocemente nella sede di una ferita cutanea acuta rilasciano citochine e fattori di crescita che danno inizio al processo di guarigione⁴. I fibroblasti, soprattutto miofibroblasti, attirati nell'area lesa, proliferano e producono attivamente grandi quantità di proteine della matrice extracellulare. Una parte importante di tali proteine è rappresentata dal collagene. Il successivo adeguato e corretto assemblaggio di tali molecole in fibrille e microfibrille sarà alla base del processo di granulazione della ferita e condizionerà la definitiva "cica-

Tabella 1

Fasi del processo di riparazione cutanea e principali effettori

• Emostasi/formazione del coagulo	Piastrine
• Infiammazione	Granulociti neutrofili, linfociti/macrofagi, piastrine (e loro prodotti)
• Formazione tessuto di granulazione	Fibroblasti, collagene e altre molecole della matrice
• Neoangiogenesi	Fattori di crescita, cellule endoteliali
• Rimodellamento della ferita/epitelizzazione	Metalloproteasi, collagene, cheratinociti

trizzazione”, intesa come ricostituzione del derma ed epitelizzazione.

In caso di ferita acuta il fenomeno riparativo si realizza per prima intenzione se c’è stato un avvicinamento dei margini (con eventuale sutura) o in maniera indiretta per seconda intenzione se la perdita di sostanza è maggiore e i margini non avvicinabili. In tale seconda evenienza e in caso di ferite croniche (ulcere) che non guariscono spontaneamente, è necessario adottare strategie terapeutiche che consentano una rapida chiusura e un risultato estetico e funzionale soddisfacenti.

Numerose evidenze cliniche e di fisiologia dimostrano il ruolo centrale svolto dal collagene nel promuovere la guarigione di una ferita^{5,6}. È nota, infatti, la sua azione emostatica, che si esplica con l’attivazione e la conseguente aggregazione delle piastrine durante la prima fase della riparazione (formazione del coagulo). L’attivazione piastrinica si traduce anche in un massiccio rilascio di fattore di crescita piastrinico (PDGF), ritenuto attualmente uno dei più potenti stimolatori dei processi riparativi tissutali.

Il collagene svolge inoltre un’azione stabilizzante la struttura extracellulare favorendo la formazione di una trama di ancoraggio e orientamento architetturale per i fibroblasti. Esercita un’azione chemiotattica nei confronti di questi ultimi e dei monociti/macrofagi⁷.

Inoltre, dati sperimentali hanno evidenziato che l’applicazione di una medicazione a base di collagene eterologo è in grado di aumentare la quota di fibronectina presente in prossimità di una ferita. Le interazioni tra fibronectina e collagene sono ritenute di basilare importanza nei fenomeni di epitelizzazione di una ferita (tabella 2).

Infine, il processo di rimodellamento del collagene neoformato durante il passaggio dalla fase di granulazione (2^a fase della riparazione) alla definitiva “cicatrizzazione” (3^a fase) è strettamente correlata alla continua sintesi e degradazione del collagene che si realizza a basso livello.

La degradazione del collagene in una ferita è controllata da numerosi enzimi proteolitici definiti metalloproteasi della matrice (MMP). Tali enzimi sono prodotti da macrofagi, cellule epidermiche, cellule endoteliali e dagli stessi fibroblasti e la lo-

Tabella 2

Meccanismi d’azione del collagene

- Effetto emostatico e di attivazione delle piastrine
- Stimolo chemiotattico per monociti/macrofagi e fibroblasti
- Interazione con la fibronectina
- Realizzazione di struttura architetturale complessa per la proliferazione fibroblastica e (insieme ad altre molecole della matrice) per la proliferazione e lo “scivolamento” dei cheratinociti

ro attività è controllata da specifici inibitori tissutali (TIMP)⁸. Molti ritardi di guarigione delle ulcere cutanee si spiegano con l’alterato equilibrio tra le metalloproteasi e le molecole deputate alla loro inibizione⁹. Infatti, se il letto della ferita sul quale i giovani e neoformati cheratinociti sono chiamati a migrare per realizzare l’epitelizzazione non presenta una struttura architetturale atta a facilitare tale processo dinamico, la guarigione può risultare fortemente ritardata^{10, 11}.

■ Uso del collagene nella pratica clinica

Una serie di presidi di moderna concezione sono attualmente impiegati nella cura delle ferite e delle ulcere cutanee. Tali medicazioni sono costituite da materiali biologicamente compatibili con le caratteristiche peculiari del tessuto dove trovano collocazione, ovvero l’area cutanea ulcerata che è priva della funzione di barriera. Tra questa area e la medicazione si realizzano una serie di fenomeni interattivi finalizzati alla promozione della riparazione tissutale. Tali medicazioni rappresentano il mezzo di più diffuso utilizzo nella cura locale delle ulcere, soprattutto domiciliare, in virtù della praticità e maneggevolezza d’uso, per l’efficacia nel prevenire la contaminazione esterna e per la proprietà di preservare la condizione di “ambiente umido locale” evitando la dispersione dell’essudato e dei fattori di crescita in esso presenti.

In questo contesto trova una precisa collocazione l’uso delle tavolette e di spray a base di collagene equino liofilizzato.

Diversi studi sperimentali sull'animale hanno dimostrato l'efficacia del collagene eterologo nello stimolo alla guarigione di ferite cutanee acute^{12,13,14}.

Sul piano pratico la medicazione locale di una ferita sia acuta sia cronica richiede l'adozione di una serie di procedure spesso sequenziali, finalizzate a rimuovere i tessuti devitalizzati e l'eccesso di fibrina presenti sul fondo della lesione, controllare la proliferazione batterica, proteggere dalla contaminazione esterna, mantenere il campo umido, stimolare la granulazione e l'epitelizzazione. Alcune delle metodiche più diffuse per conseguire tali risultati sono elencate in *tabella 3*¹⁵.

Tabella 3

Procedure nella terapia locale di un'ulcera cutanea

→ Lavaggio

- Soluzione fisiologica
- Soluzione di Ringer
- Acqua di rubinetto

→ Detersione meccanica/enzimatica

- Strofinamento/tamponamento
- Curette, bisturi
- Vacuum
- Enzimi
- Larve di *Lucilia sericata*

→ Antisepsi

- Argento
- Acqua ossigenata
- Iodopovidone
- Clorexidina
- Sali di cloro
- Permanganato di potassio

→ "Campo umido" e protezione dall'esterno

- Medicazioni assorbenti occlusive o semioclusive (Idrocolloidi, idrogel, idrofibre, schiume di poliuretano, alginati)

→ Stimolo alla granulazione/epitelizzazione

- Biomateriali (collagene, acido ialuronico)
- Fattori di crescita
- Equivalenti cutanei (cheratinociti e fibroblasti)
- Tessuti ingegnerizzati

(da Guarnera G, Papi M. Ed. Monti, Saronno, 2000, mod)

Tabella 4

Principali segni clinici d'infezione di un'ulcera cutanea

- Eritema ed edema perilesionali
- Cellulite, linfangite
- Aumento dell'essudato
- Cattivo odore
- Tessuto di granulazione brunastro, friabile, facilmente rimovibile e sanguinante
- Presenza di aree necrotiche all'interno dell'ulcera
- Aumento del dolore
- Produzione di essudato verdastro
- Neoformazione di zone periferiche sottominate

L'applicazione del collagene trova il suo impiego ottimale nelle ferite con fondo prevalentemente deterso e quando non vi siano segni clinici di rischio di infezione della lesione (*tabella 4*). Pertanto, all'atto della medicazione, nelle ferite acute è necessario far precedere un adeguato lavaggio con soluzione fisiologica o antisettico diluito e, ove richiesto, il "curettage" di residui devitalizzati e materiale estraneo. Nelle ferite croniche (ulcere) oltre a lavaggio e "curettage", può essere utile una temporanea antisepsi (impacco seguito dopo alcuni minuti da risciacquo con soluzione fisiologica) prima dell'applicazione del collagene, al fine di impedire la rapida inattivazione di quest'ultimo operata da prodotti batterici ed enzimi proteolitici rilasciati dai granulociti neutrofili presenti in quantità eccessiva. La tavoletta di collagene rimane in sede anche per 48 ore in caso di ulcere non molto essudanti. Essa tende a colliquare formando un gel semi-permeabile sulla superficie della lesione. Questo strato assicura un'adeguata umidità e protegge dall'ambiente esterno stimolando la riparazione tissutale. Lo spray può essere invece applicato anche quotidianamente.

Sulla base della esperienza clinica realizzata negli ultimi mesi abbiamo notato risultati incoraggianti soprattutto nelle lesioni croniche lungoduranti in pazienti con insufficienza venosa cronica e lipoder-

Figura 1

Inizio trattamento con collagene liofilizzato equino



matosclerosi periulcerativa (figure 1 e 2). Questi rilievi ci hanno stimolato ad usare il collagene in diverse patologie ulcerative anche in associazione con altre medicazioni (semi-occlusive) e con altre metodiche di vasto impiego (elastocompressione con bende, calze e gambaletti elastici).

Figura 2

Marcato miglioramento dopo circa un mese di trattamento



La necessità di stimolare la difficile riparazione di ferite croniche sempre più numerose, ha indotto a rivalutare il ruolo del collagene eterologo nella medicazione delle ferite.

Il patrimonio terapeutico per la cura delle ferite e lo stimolo all'epitelizzazione è attualmente molto vasto. Tuttavia, è necessario operare una scelta razionale della medicazione in base allo stato clinico della lesione e alla fase del processo riparativo che intendiamo favorire.

Con questi presupposti la medicazione con il collagene trova una precisa indicazione nella cura delle ferite acute e delle ulcere, oltretutto per la sua maneggevolezza e accettabilità da parte del paziente.

Conclusioni

La ricerca di biomateriali capaci di favorire la crescita ordinata di nuovo tessuto cutaneo, consistente in una solida architettura strutturale (adeguata forza tensile), un risultato estetico adeguato e la ne-

BIBLIOGRAFIA

1. Phillips T et al. A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social, and psychologic implications. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 49-53.
2. Singer AJ et al. Cutaneous wound healing. *N Eng J Med* 1999; 341: 738-46.
3. Smith BD. Expression and regulation of collagen family in skin. In Falanga V (ed). *Cutaneous wound healing*. Martin-Dunitz, London 2001, pp 57-80.
4. Guarnera G, Papi M. L'ulcera ribelle a terapia e prevenzione delle recidive. In Guarnera-Papi ed *L'ulcera cutanea degli arti inferiori*. Monti, Saronno 2000, pp 595-612.
5. Leipziger LS et al. Dermal wound repair: role of collagen matrix implants and synthetic polymer dressing. *J Am Acad Dermatol* 1985; 2: 409-19.
6. Mian M et al. Potential role of heterologous collagen in promoting cutaneous wound repair in rats. *Int J Tissue React* 1992; 14 suppl: 43-52.
7. Postlethwaite AE et al. Collagen and collagen peptide-induced chemotaxis of human blood monocytes. *J Exp Med* 1976; 143: 1299.
8. Saarialho-Kere UK. Pattern of matrix metalloproteinases and TIMP expression in chronic ulcers. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: S47-S54.
9. Verraes S et al. Metalloproteases matricielles et peau. *Ann Dermatol Venerol* 2000; 127: 643-5.
10. De Panfilis G et al. Dexamethasone-induced healing of chronic leg ulcers in a patient with defective organization of the extracellular matrix of fibronectin. *Br J Dermatol* 2000; 142: 166-170.
11. Ruszczak Z. Effect of collagen matrices on dermal wound healing. *Adv Drug Deliv Rev* 2003; 55: 1595-1611.
12. Motta G et al. Can heterologous collagen enhance the granulation tissue growth? An experimental study. *It J Surg Sciences* 1983; 13: 101.
13. Gopinath D et al. Dermal wound healing processes with curcumin-incorporated collagen films. *Biomaterials* 2004; 25: 1911-17.
14. Carlson MA et al. The fibroblast-populated collagen matrix as a model of wound healing: a review of the evidence. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 134-47.
15. Papi M. La terapia locale: principi generali. In Guarnera-Papi (ed). *L'ulcera cutanea degli arti inferiori*. Monti, Saronno 2000, pp 317-34.