

Guarigione delle ferite

Possono essere riconosciute **tre componenti** in parte funzionalmente e temporaneamente distinte, ma intimamente interconnesse:

- **Emostasi**
- **Infiammazione**
- **Riparazione**

Emostasi

L'emorragia provocata dalla lesione viene tamponata mediante tre processi:

1. **Vasocostrizione** arteriosa per ridurre la perdita di sangue
2. **Attivazione piastrinica** con formazione del tappo piastrinico (emostasi primaria)
3. **Attivazione del sistema della coagulazione** con formazione del coagulo di **fibrina** (emostasi secondaria)

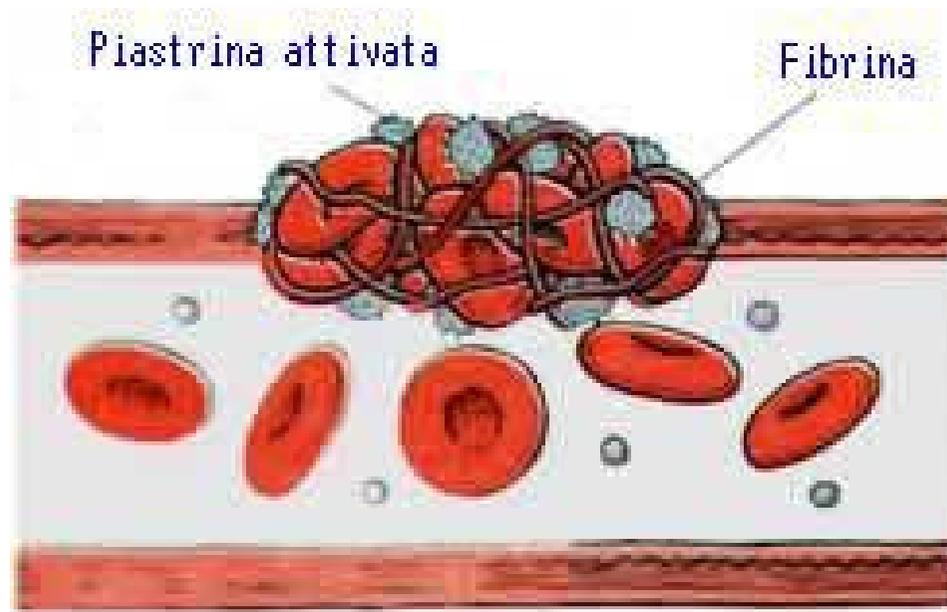
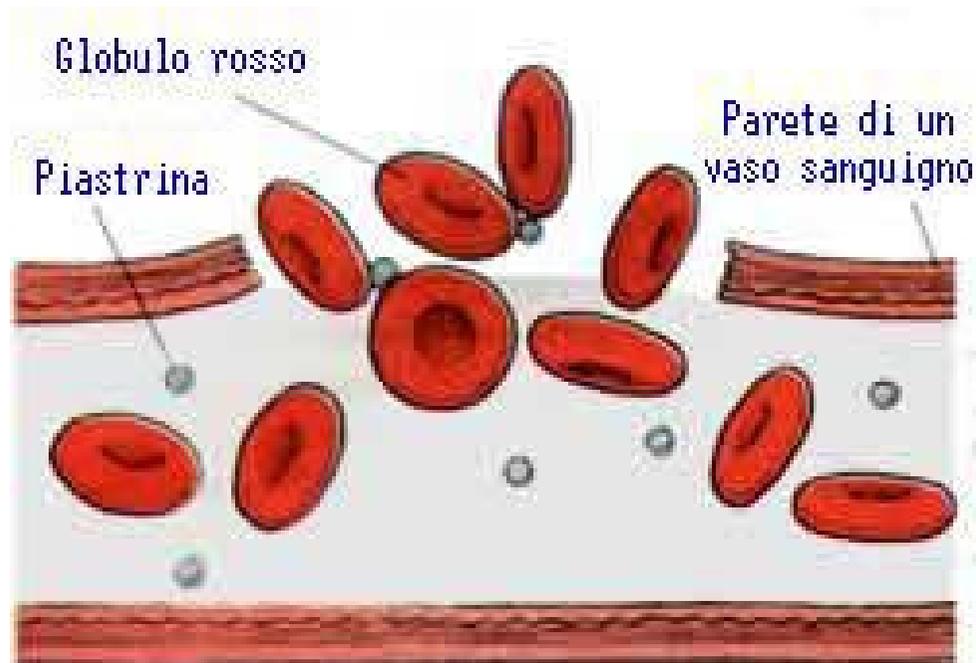
Il coagulo che si forma e che intrappola eritrociti e leucociti è fondamentale per l'emostasi immediata ma anche per la successiva riparazione

Emostasi

1. vasocostrizione

2. Attivazione delle piastrine con formazione del tappo piastrinico

3. Attivazione del sistema della coagulazione e formazione del coagulo di fibrina



Inflammation

- Response defensive a un danno tessutale con formazione di essudato

Riparazione

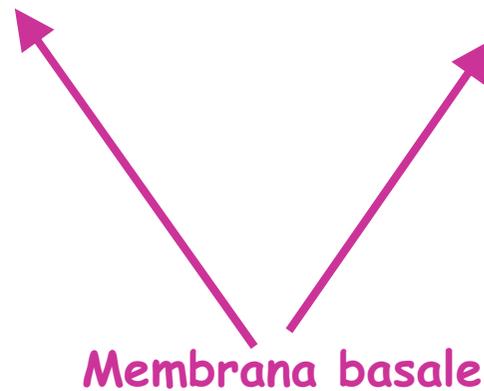
Serve a ristabilire, prima temporaneamente, poi stabilmente, l'integrità tessutale mediante due possibili meccanismi:

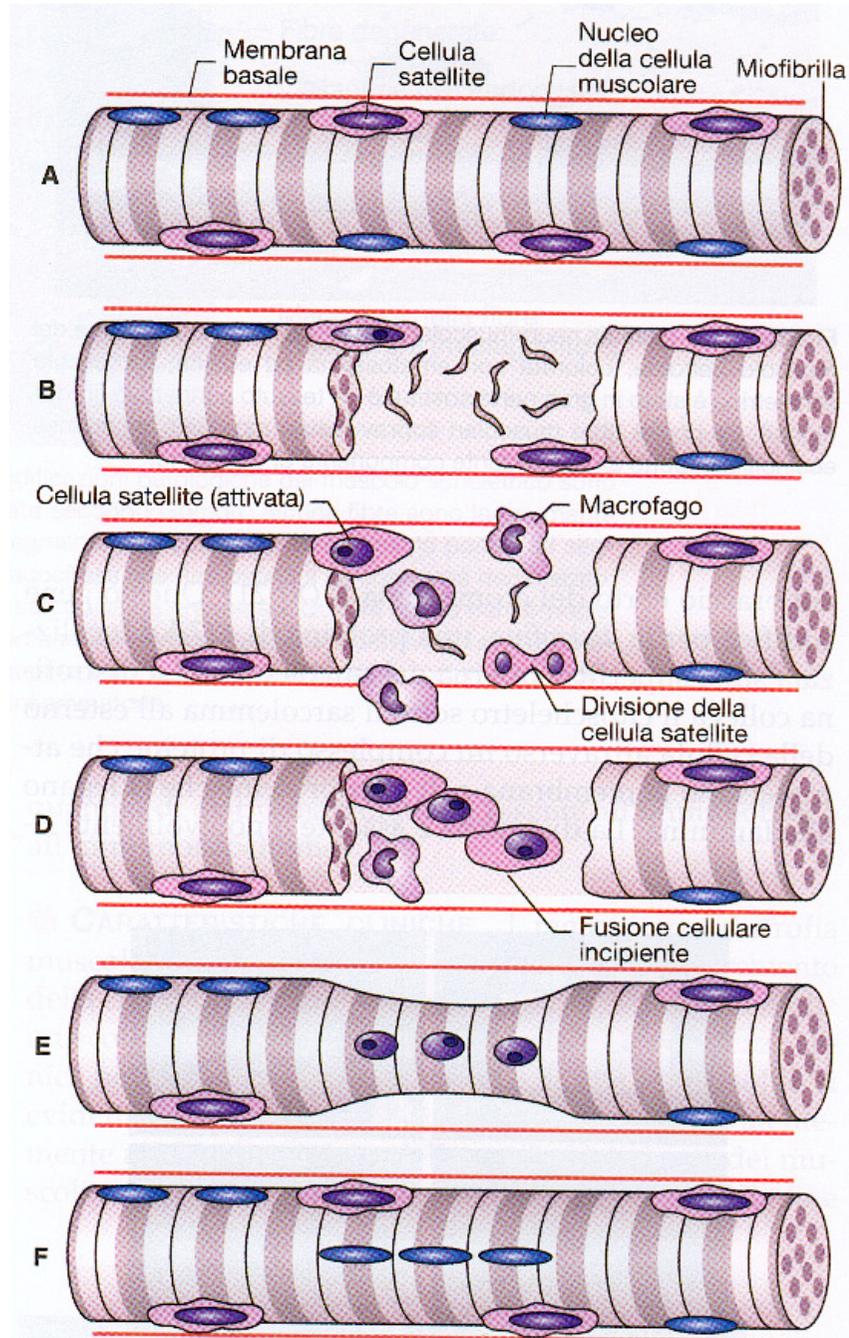
1. Sostituzione delle cellule danneggiate con cellule dello stesso tipo (**rigenerazione**) e assenza di cicatrice
2. Sostituzione delle cellule danneggiate con tessuto connettivo (**fibrosi**) e formazione di una cicatrice

La rigenerazione dipende dalle caratteristiche delle cellule costituenti un tessuto

- **Tessuti a cellule labili**, in attiva proliferazione
- **Tessuti a cellule stabili**, normalmente quiescenti ma in grado di riprendere a proliferare
- **Tessuti a cellule perenni**, uscite dal ciclo cellulare ed incapaci di proliferare
- **cellule staminali adulte**: presenti in diversi tessuti, in piccolo numero anche nel sangue. Dopo divisione originano una cellula staminale ed una cellula che può differenziarsi in cellula specializzata di quel tessuto

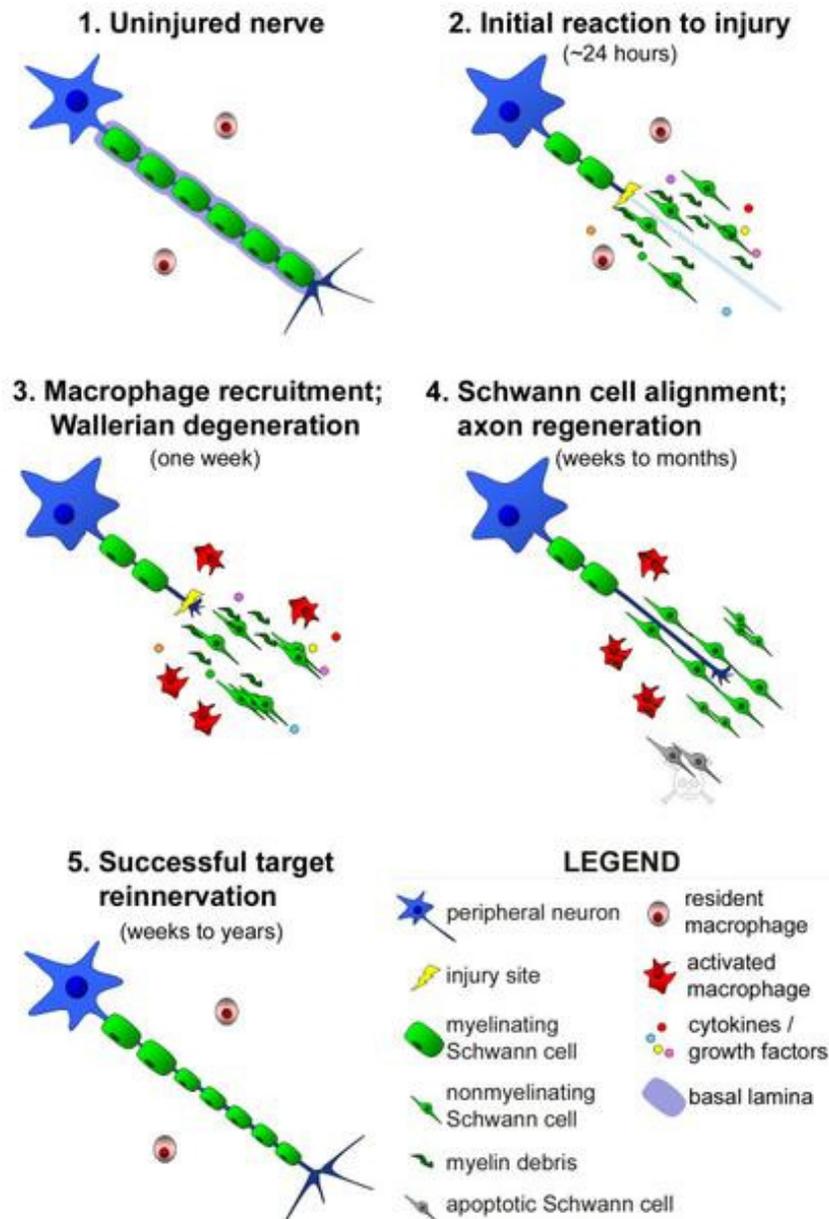
Le cellule **labili** e **stabili** sono in grado di proliferare e perciò in grado di rigenerare il tessuto normale. Ciò avverrà solo se lo **stroma** (il sostegno) del tessuto, in particolare la **membrana basale**, risultano integri.





Il **muscolo striato** mostra una modesta attività proliferativa ad opera di cellule satelliti di tipo staminale, anche se raramente la rigenerazione è efficiente

Rigenerazione in caso di danno assonale



I **neuroni** danneggiati vengono generalmente sostituiti da cellule della glia proliferanti anche se un certo grado di attività proliferante è stata evidenziata a carico di cellule staminali neuronali, prevalentemente di tipo embrionale

La fibrosi consiste nella sostituzione del tessuto danneggiato con tessuto connettivo quando la rigenerazione non è possibile o è limitata

La fibrosi si verifica:

1. dopo un danno di notevole entità che ha causato **distruzione sia del parenchima che dello stroma** (infiammazione cronica, infiammazione necrotica, ascessi, infarti, ustioni di III grado, ferite estese).
2. se i tessuti danneggiati **non sono in grado di compiere una efficiente rigenerazione** tissutale (es. tessuti a cellule perenni)
3. In presenza di un essudato ricco in fibrina (**infiammazione fibrinosa**) che viene difficilmente eliminata → "organizzazione dell'essudato" con attivazione dei fibroblasti e deposizione di tessuto connettivo (**In questo caso la fibrosi non servirebbe**)

- Il tessuto fibroso cicatriziale presenta sempre un'organizzazione più disordinata del tessuto originario
- Questo può dare luogo a danni funzionali o estetici
- In caso di lesioni profonde può alterare la funzionalità viscerale (fibrosi polmonare, cirrosi epatica, ostruzione intestinale)

Emostasi: all'interno del **coagulo**, i **leucociti** (neutrofili e monociti-macrofagi) rimasti intrappolati aderiscono alla rete di fibrina e vengono **attivati**

I leucociti attivati rilasciano:

1. mediatori dell'infiammazione che richiamano ed attivano altri leucociti → infiammazione.
2. fattori di crescita e di differenziamento essenziali per le fasi successive di angiogenesi e di ricostituzione della integrità tissutale → riparazione

Ruolo centrale svolto dai macrofagi con i loro mediatori

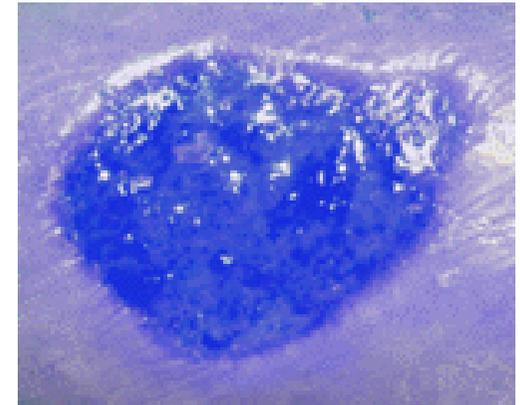
1. **Citochine infiammatorie:** TNF- α , IL-1, PDGF
2. **Fattori angiogenetici:** VEGF (vascular endothelial growth factor) che induce la formazione di nuovi vasi
3. **Fattori fibrogenici:** TGF- β (transforming growth factor) che stimola la proliferazione dei fibroblasti e la deposizione di matrice
4. **enzimi che degradano la matrice:** **MMPs** (matrix metallo-proteases) permettono il rimodellamento del tessuto neoformato e la formazione della cicatrice.
PDGF, IL-1 TNF- α stimolano, mentre TGF- β e corticosteroidi inibiscono la sintesi di **MMPs**

Grazie al VEGF e ad altri fattori rilasciati dai macrofagi, in profondità sotto il coagulo inizia a formarsi il **TESSUTO DI GRANULAZIONE**

Il tessuto di granulazione è costituito da:

- cellule infiammatorie
- fibroblasti richiamati dai tessuti vicini, attivati ed in parte differenziati a miofibroblasti
- matrice extracellulare (ECM)
- vasi neoformati (**angiogenesi**).

La componente vascolare, le alte concentrazioni di mediatori vasoattivi e l'elevata permeabilità dei vasi neoformati rendono il tessuto di granulazione fortemente edematoso



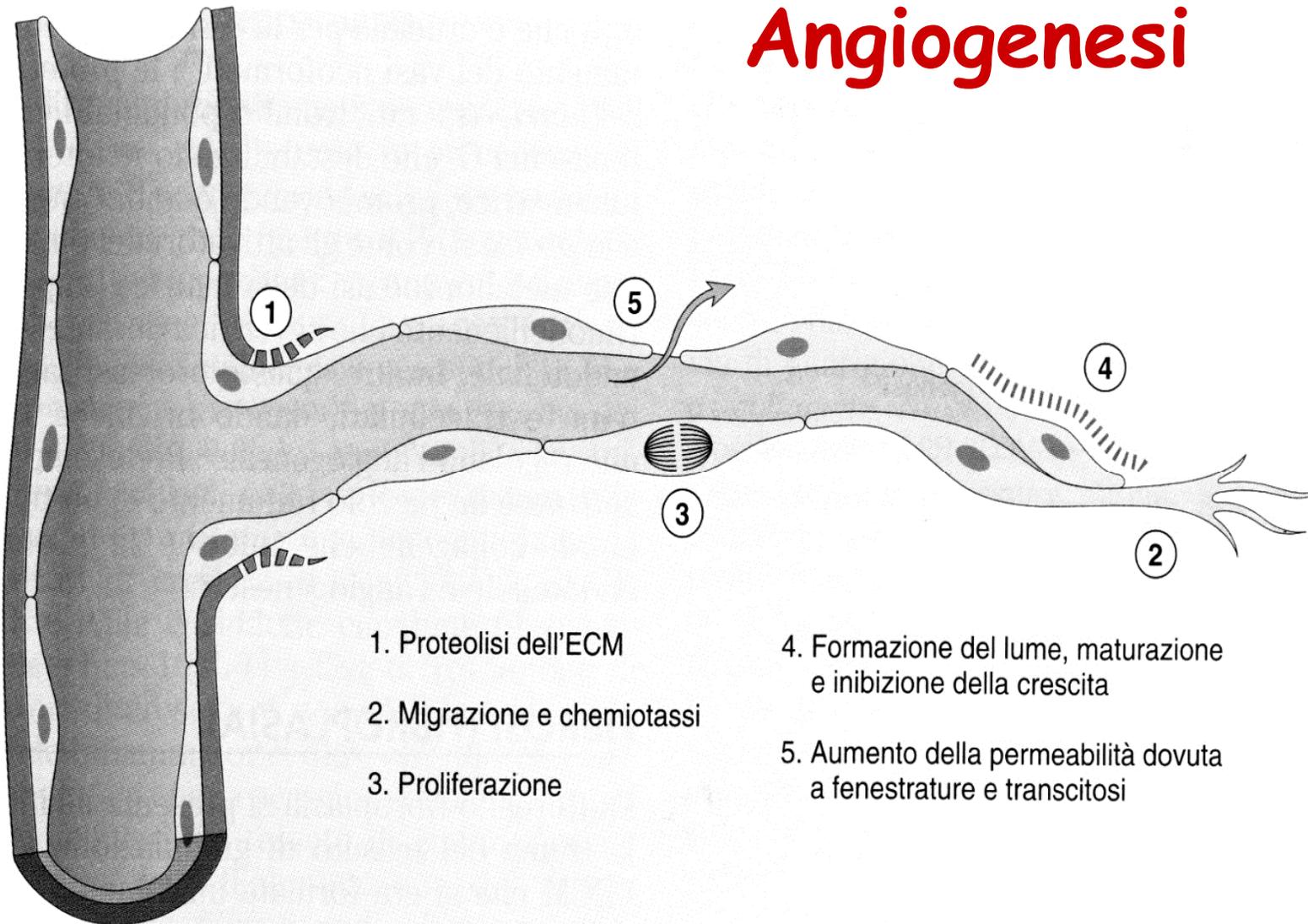
Angiogenesi

Processo attraverso il quale i vasi pre-esistenti generano nuovi vasi per gemmazione

Si verifica in seguito al rilascio locale di stimoli angiogenetici (es VEGF) e schematicamente procede attraverso le seguenti fasi:

1. Digestione della membrana basale e della matrice extracellulare (ECM) della parete dei vasi
2. Gemmazione e migrazione delle cellule endoteliali nello spazio liberato dalla ECM
3. Proliferazione delle cellule endoteliali con formazione di gettoni solidi (senza cavità)
4. Differenziamento dei gettoni cellulari in tubi capillari
5. I vasi neoformati immaturi presentano elevata permeabilità capillare

Angiogenesi



1. Proteolisi dell'ECM

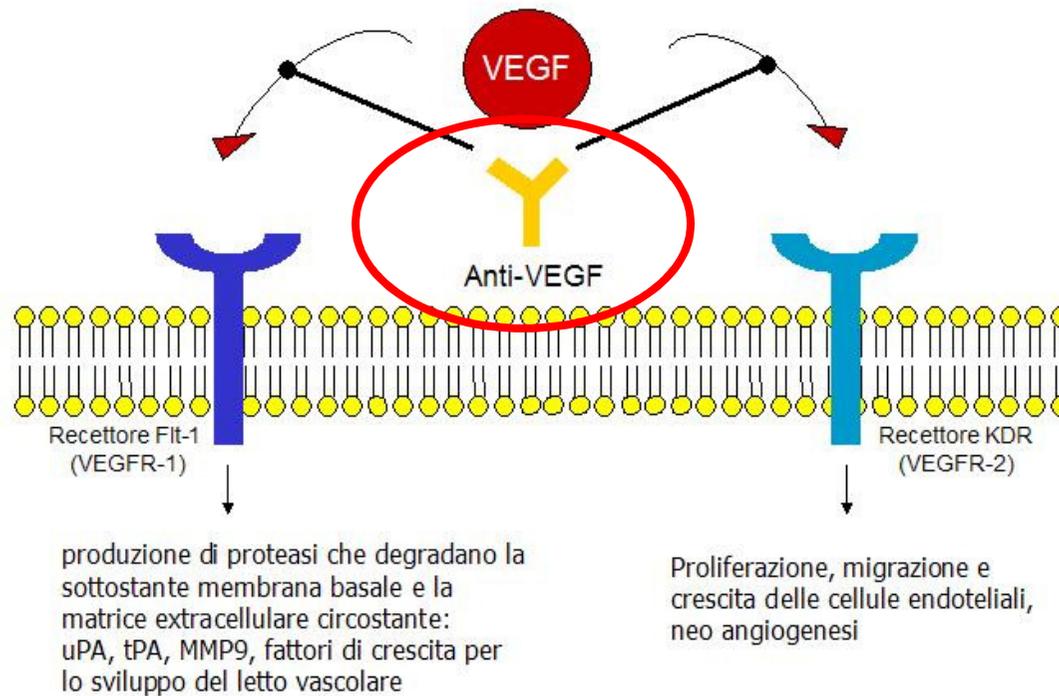
2. Migrazione e chemiotassi

3. Proliferazione

4. Formazione del lume, maturazione
e inibizione della crescita

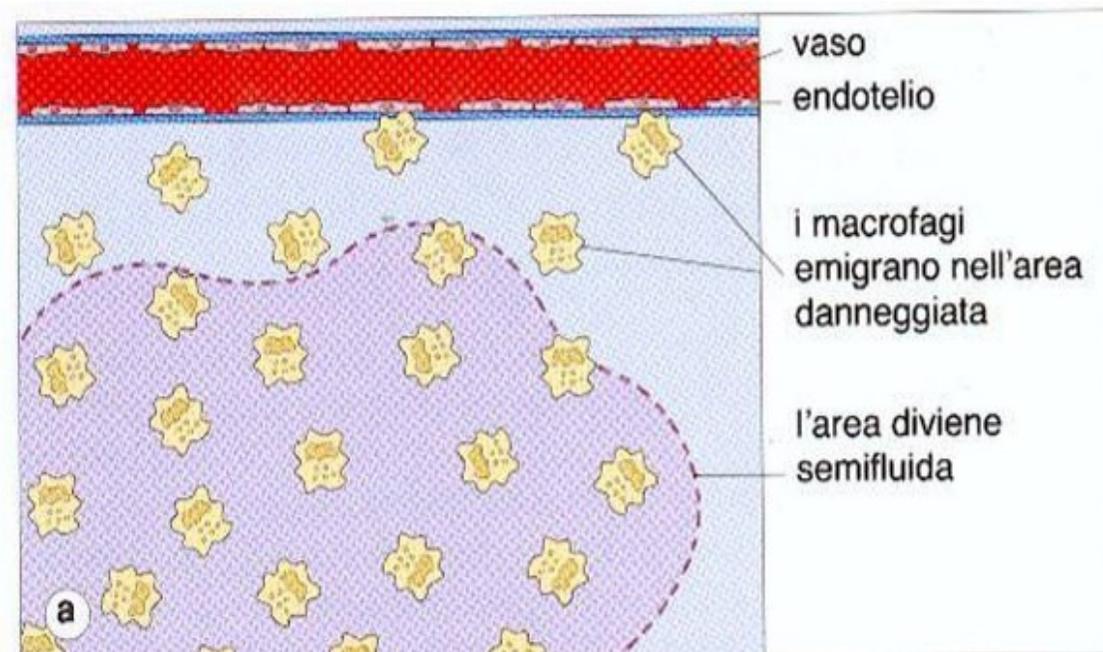
5. Aumento della permeabilità dovuta
a fenestrature e transitosi

VEGF (vascular endothelial growth factor): è il più importante fattore di crescita coinvolto, può essere prodotto da tutte le cellule in condizioni di ipossia; può essere indotto da IL-1 e TNF- α o dai ROS prodotti nella infiammazione



Fasi della guarigione delle ferite (1)

- Il coagulo formatosi occlude la lesione
- Entro le prime ore i margini della ferita sono infiltrati da granulociti neutrofili (**infiammazione acuta**)
- Entro 24-48 ore i neutrofili vengono sostituiti dai macrofagi (**infiltrato infiammatorio cronico**) che rimuovono i detriti del tessuto danneggiato

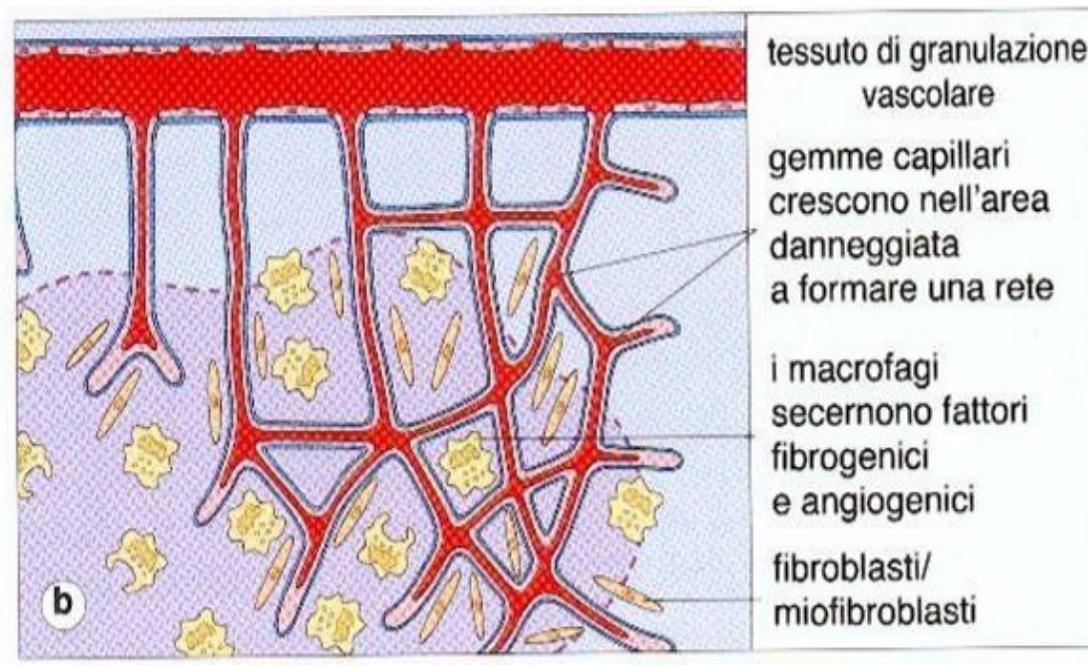


Il richiamo di monociti/macrofagi nella sede della lesione è essenziale per la rimozione dei detriti

Fasi della guarigione delle ferite (2)

Contemporaneamente iniziano:

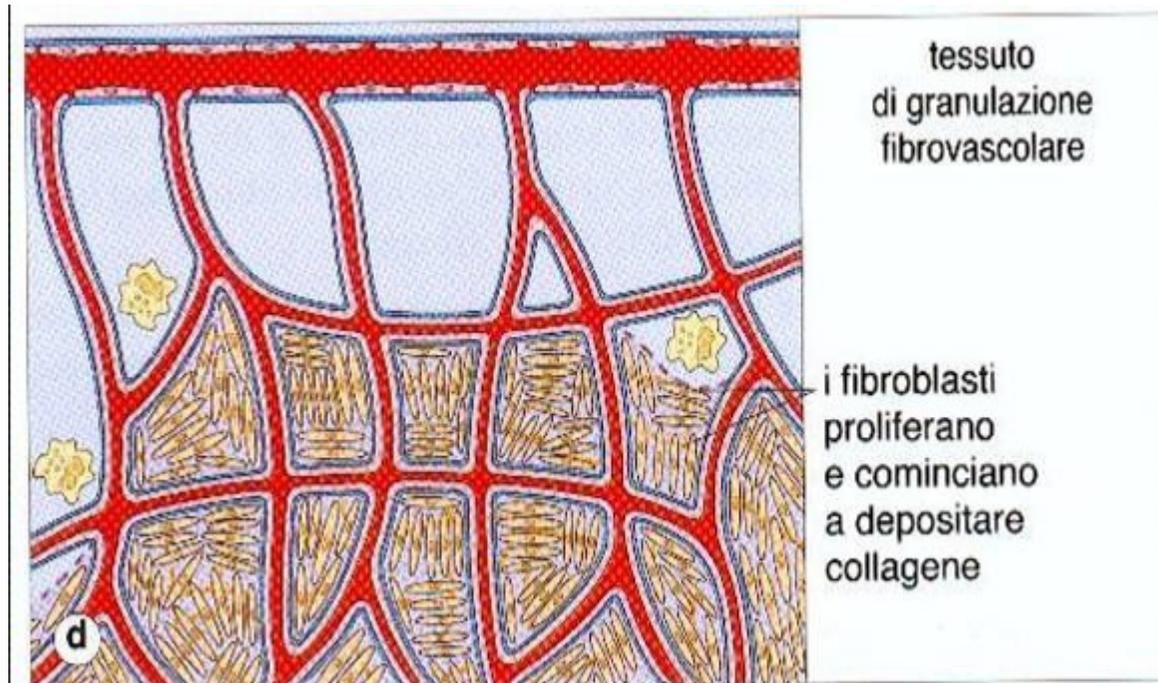
- Proliferazione di cellule endoteliali e fibroblasti → **tessuto di granulazione** che inizia a formarsi entro 72 ore e che prosegue per i primi 5-6 giorni conseguenti al trauma
- proliferazione dell'epitelio di rivestimento con ri-epitelizzazione della ferita



I macrofagi attivati rilasciano fattori di crescita e citochine importanti nella angiogenesi e nel reclutamento e nella attivazione dei fibroblasti.

Fasi della guarigione delle ferite (3)

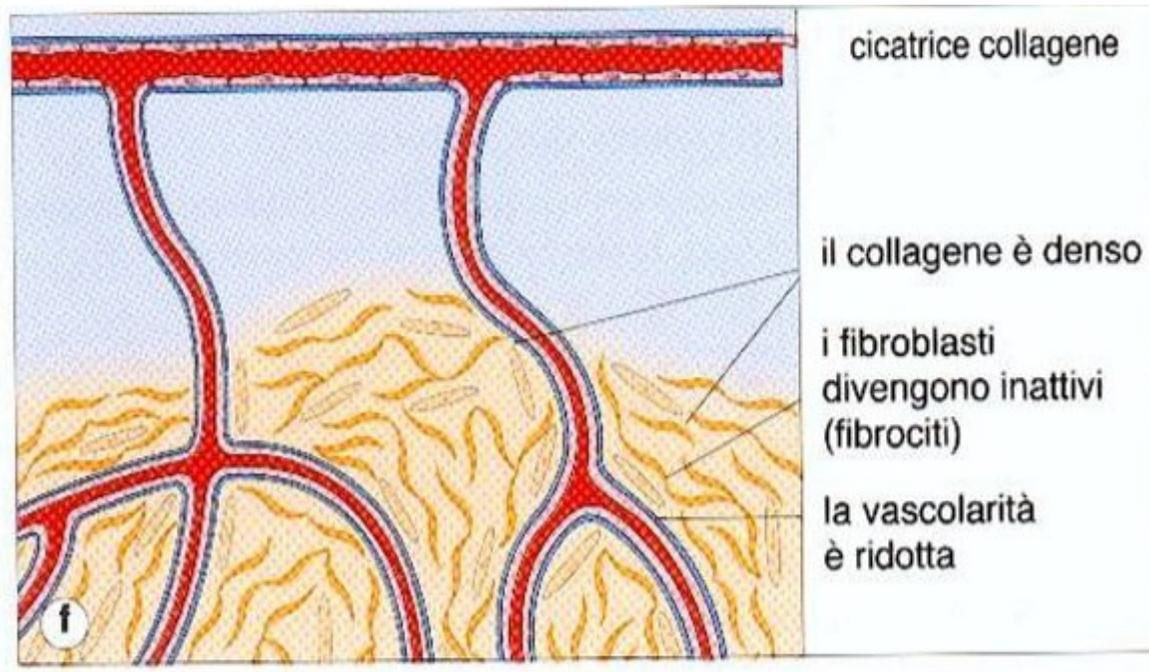
- I fibroblasti depongono collagene e fibre elastiche e parte di essi assume le caratteristiche di **miofibroblasto** (cellule muscolari lisce), contribuendo alla **contrazione della ferita**
- Nella transizione da tessuto di granulazione a tessuto collagene hanno un ruolo determinante il **TGF- β** che stimola la sintesi di collagene e le **MMPs** che ne permettono il **rimodellamento**



I fibroblasti depositano il collagene che va a ricostituire l'integrità tessutale

Fasi della guarigione delle ferite (4)

- Completa regressione dei vasi e conversione del tessuto di granulazione, roseo ed edematoso, in una pallida cicatrice fibrosa
- Entro 4-5 settimane guarigione completa con scomparsa dell'infiltrato infiammatorio e organizzazione delle fibre collagene tale da ricostituire la stabilità tessutale.
- Fino a 2-3 mesi prosegue il processo di "maturazione" del tessuto cicatriziale. Gli annessi cutanei non rigenerano.

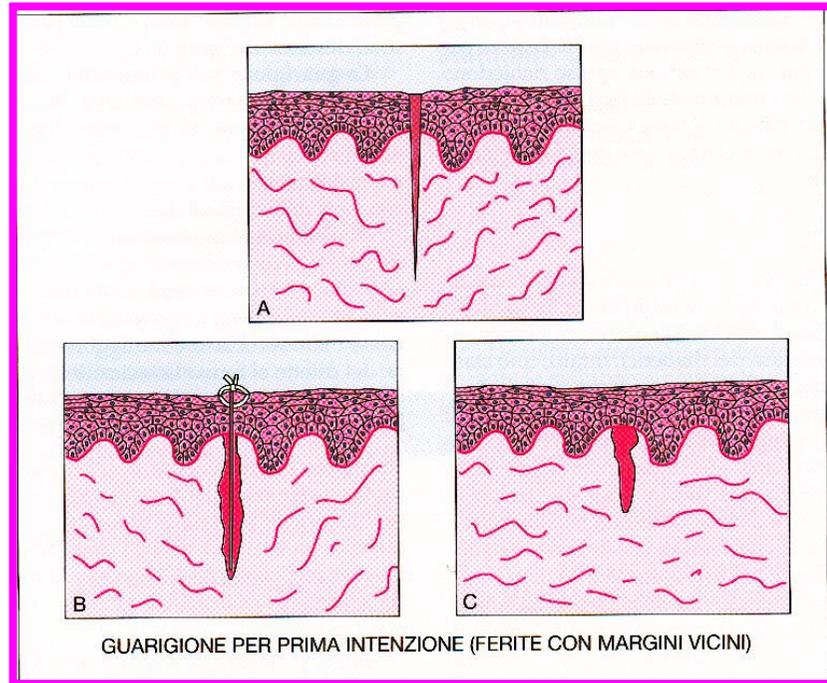


Il tessuto di granulazione regredisce ed il collagene deposto va incontro ad un processo di maturazione o rimodellamento

Maturazione/rimodellamento delle ferite

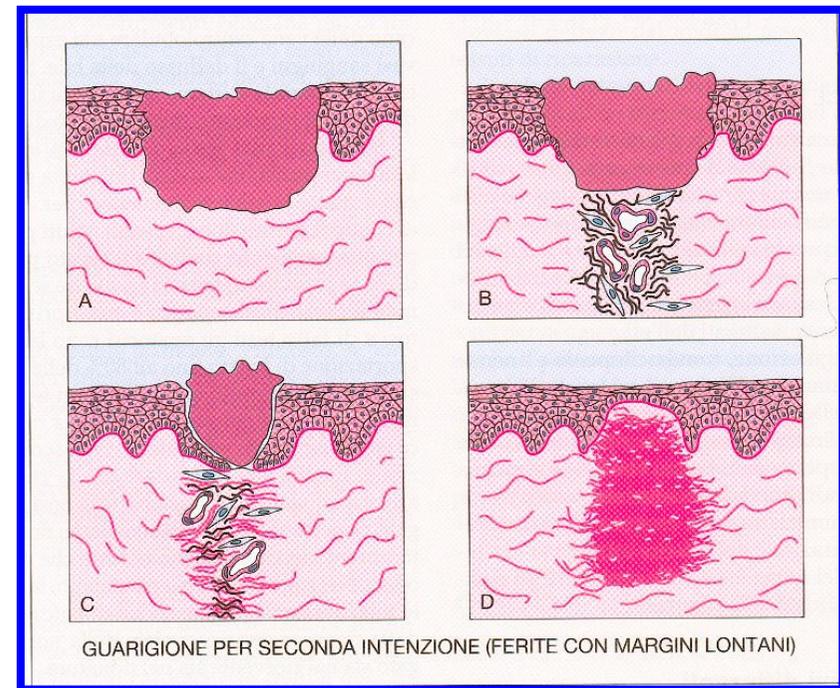
- Si verifica per riorganizzazione del tessuto connettivo inizialmente deposto.
- Inizialmente i fibroblasti depongono collagene di tipo II che viene poi degradato da MMPs e sostituito con collagene di tipo I.
- **La deposizione del nuovo collagene avviene seguendo le linee di trazione alle quali è sottoposto il tessuto**
- la resistenza meccanica della ferita che nel corso della prima settimana è circa del 10%, dopo 3 mesi raggiunge il 70-80%.

Guarigione per prima intenzione



I margini della ferita sono adiacenti.
Si può verificare un grado modesto di **contrazione** della ferita

Guarigione per seconda intenzione



Guarigione per seconda intenzione

- Nel caso di ferite con estesa perdita di tessuto o infette, complicate da una importante risposta infiammatoria, è necessaria la produzione di una **grande quantità di tessuto di granulazione** per riempire la vasta area compresa tra i due margini non affrontati della ferita.
- La **riepitelizzazione è prolungata e meno efficiente**, la **deposizione di fibre collagene più cospicua**.
- Maggiore è, inoltre, la **contrazione della ferita** (presente in misura limitata nella guarigione per prima intenzione) dovuta all'azione dei **miofibroblasti**

Stadi della guarigione di una ferita cutanea suturata

Anche la guarigione delle ferite avviene per organizzazione, riparazione e formazione di cicatrice

Anche la guarigione delle ferite dei tessuti, incluse quelle chirurgiche, avviene per mezzo dei processi di organizzazione e formazioni dei tessuti di granulazione e di cicatrizzazione.

La situazione ideale per il processo di guarigione è la ferita chirurgica, in cui le superfici adiacenti sono strettamente accostate e congiunte da materiale di sutura. Il classico esempio di una ferita cutanea suturata è dato in *figura 4.16*. L'aspetto fondamentale di questo tipo di guarigione è il fatto che tra i tessuti adiacenti c'è solo uno stretto spazio, con una quantità minima di tessuto morto, confinato ai bordi della ferita.

Se c'è stata una perdita di tessuto assai estesa, rimane un ampio difetto di tessuto che deve essere colmato da tessuto di granulazione. Esempi sono le ulcere di ampia superficie o le ferite aperte che non possono essere suture. Dato che il danno è esteso, la reazione infiammatoria ai bordi della ferita di regola è assai intensa e la necessità di formazione di grandi quantità di tessuto di granulazione implica, naturalmente, che i tempi di guarigione siano assai lunghi. Tuttavia, le dimensioni finali della cicatrice collagene sono ridotte dalla contrazione del tessuto di guarigione. I miofibroblasti si contraggono nello stadio di formazione del tessuto di granulazione e questo processo, detto **contrazione della ferita**, può ridurre la superficie di una ferita aperta al 10% della grandezza originale.

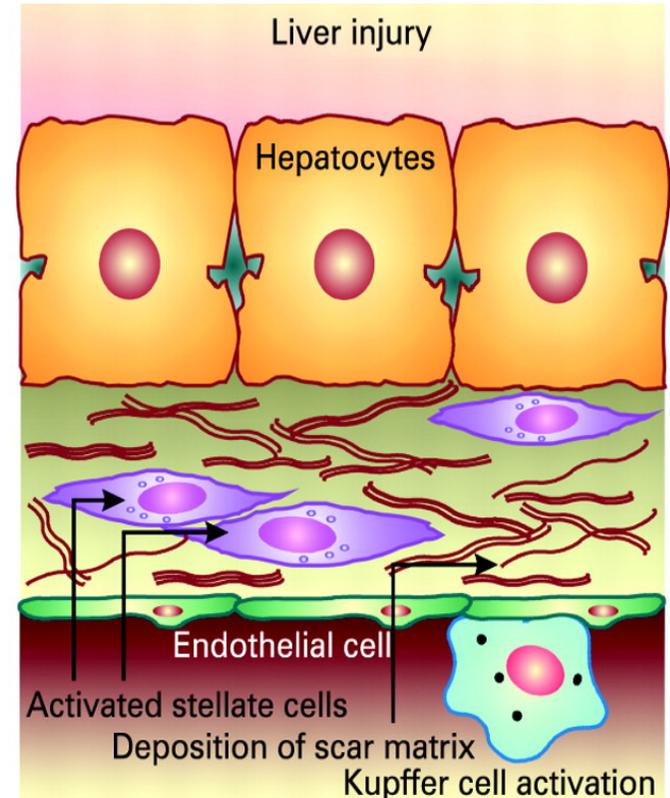
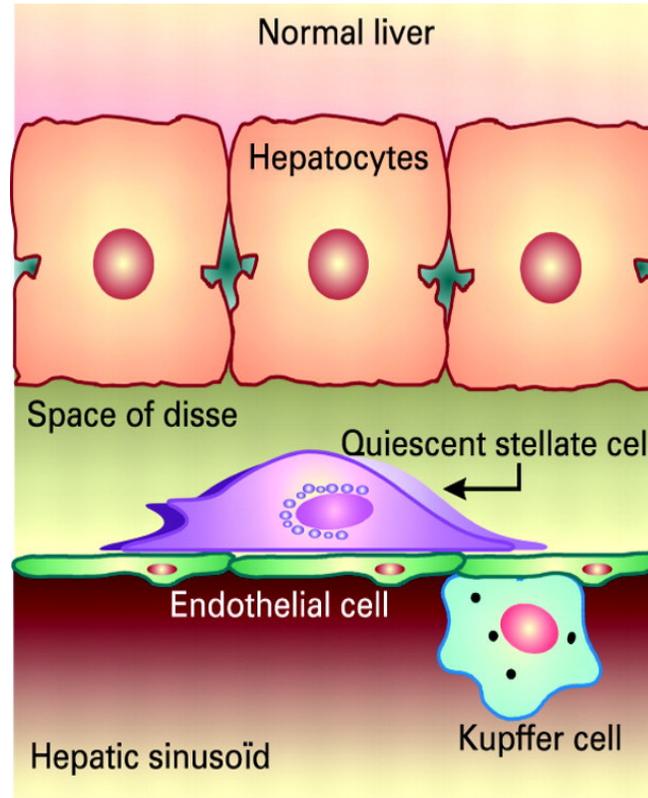
La guarigione di superfici strettamente giustapposte è stata definita guarigione per **prima intenzione**; talvolta, la guarigione delle ferite aperte è detta guarigione per **seconda intenzione**. Le differenze tra i due tipi riguardano la quantità del riempimento richiesto per gettare un ponte sul tessuto mancante più che differenze dei meccanismi riparativi in gioco.

Fig. 4.16 Stadi della guarigione di una ferita cutanea suturata

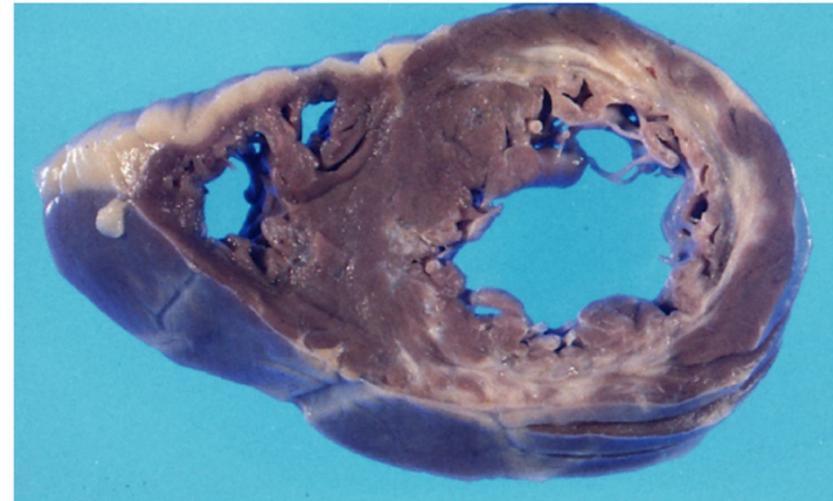
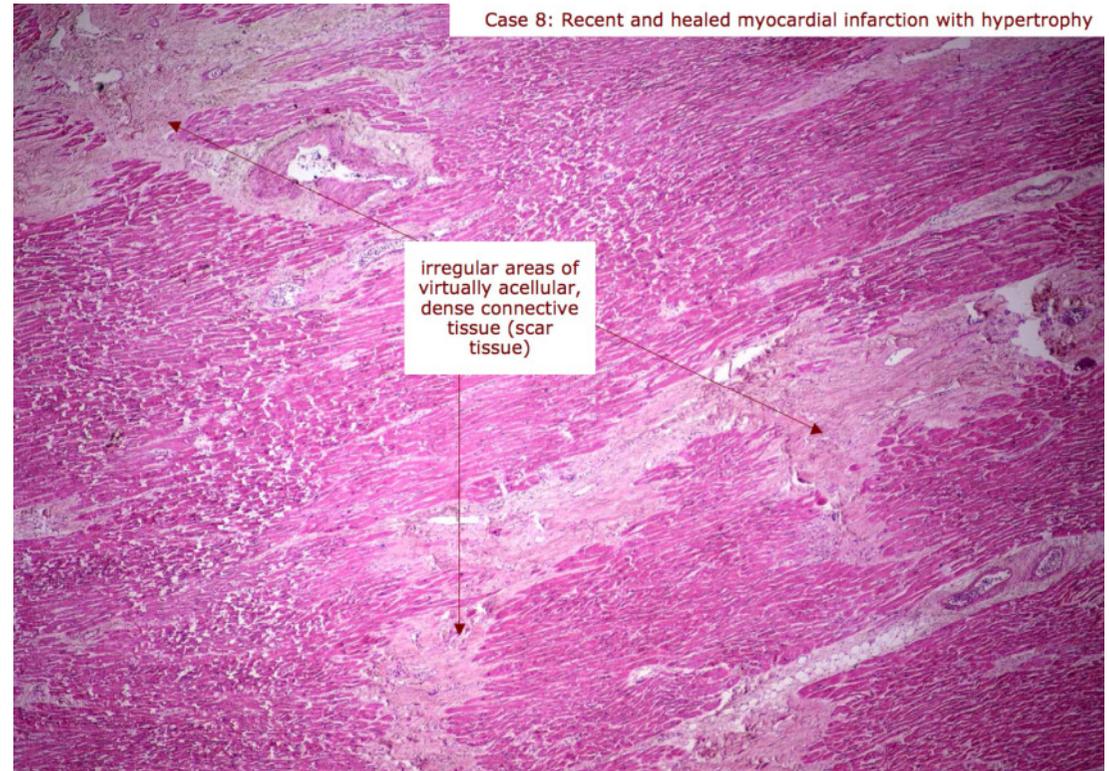
- | | |
|------------------|---|
| Giorno 1 | Neutrofili appaiono sui bordi dell'incisione e c'è una risposta infiammatoria acuta da entrambi i lati dello stretto spazio tra i lembi della ferita, con edema, rossore e dolore nel luogo ferito. Le cellule epiteliali del margine della ferita vanno in mitosi 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. |

Fibrosi epatica

In seguito a danno epatico cronico. Sono presenti contemporaneamente danno cellulare, infiammazione, rigenerazione degli epatociti e deposizione di collagene. Il tessuto fibroso che si accumula tra i vasi e gli epatociti impedisce i normali processi di scambio.



Fibrosi del miocardio dopo danno ischemico (infarto)



Fattori che influenzano la guarigione delle ferite

- Stato nutrizionale: es. carenza di vit. C o di apporto proteico
- Dismetabolismi: es. diabete mellito
- Deficit circolatori: aterosclerosi o stasi venosa
- Disendocrinie: es. i glucocorticoidi inibiscono infiammazione e sintesi del collagene
- Vascolarizzazione: ferite in aree riccamente vascolarizzate guariscono più rapidamente di quelle in aree poco vascolarizzate
- Presenza di corpi estranei
- **Infezione della ferita: principale causa di ritardo nella guarigione**

Ulcere

Ferite che mostrano scarsa tendenza alla cicatrizzazione spontanea.

Si possono verificare in caso di:

- **scarsa risposta infiammatoria iniziale** che porta a **ridotta formazione del tessuto di granulazione** e **ridotta riepitelizzazione**
- **contaminazione batterica persistente** che può mantenere una **infiammazione acuta** che **impedisce la deposizione di tessuto connettivo**



Nelle ulcere si osserva **aumentata attività delle MMPs** e **forte degradazione della matrice extracellulare**

Cheloidi

- In alcuni casi il processo riparativo può assumere aspetti **esuberanti** e produrre **cicatrici ipertrofiche e cheloidi**
- Si parla di cheloidi quando le cicatrici si estendono al di là dei margini della lesione
- Istologicamente si osserva un ricco infiltrato cellulare e accumulo di acido ialuronico