

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)

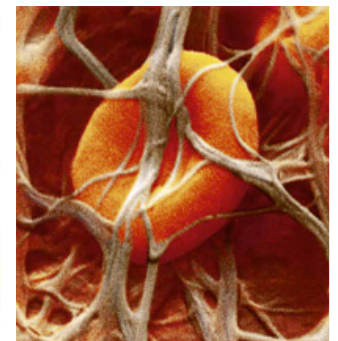
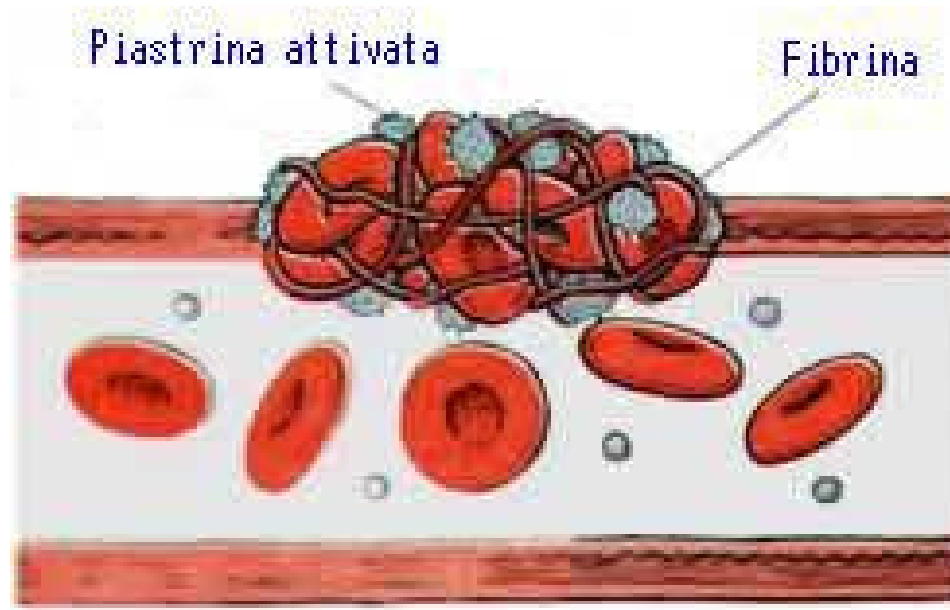
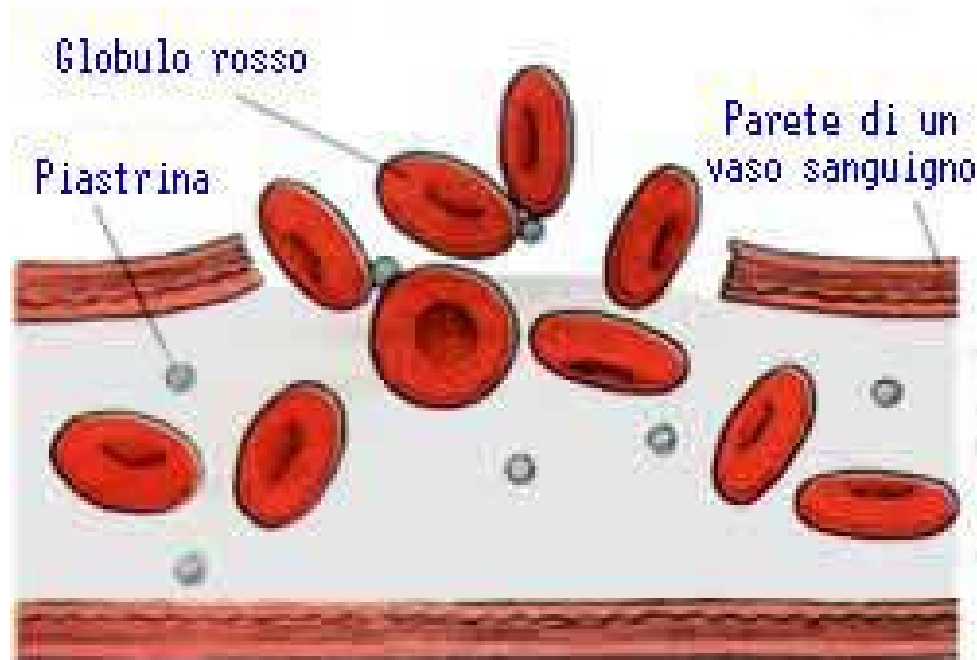
Il coagulo che si forma e che intrappola eritrociti e leucociti è fondamentale per l'emostasi immediata ma anche per la successiva riparazione

Emostasi

1. vasocostrizione

2. Attivazione delle piastrine con formazione del tappo piastrinico

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



Infiammazione

- Risposta difensiva a un danno tessutale con formazione di essudato

Riparazione

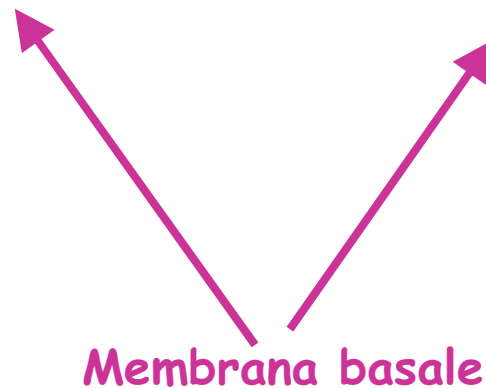
Serve a ristabilire, prima temporaneamente, poi stabilmente, l'integrità tessutale mediante due possibili meccanismi:

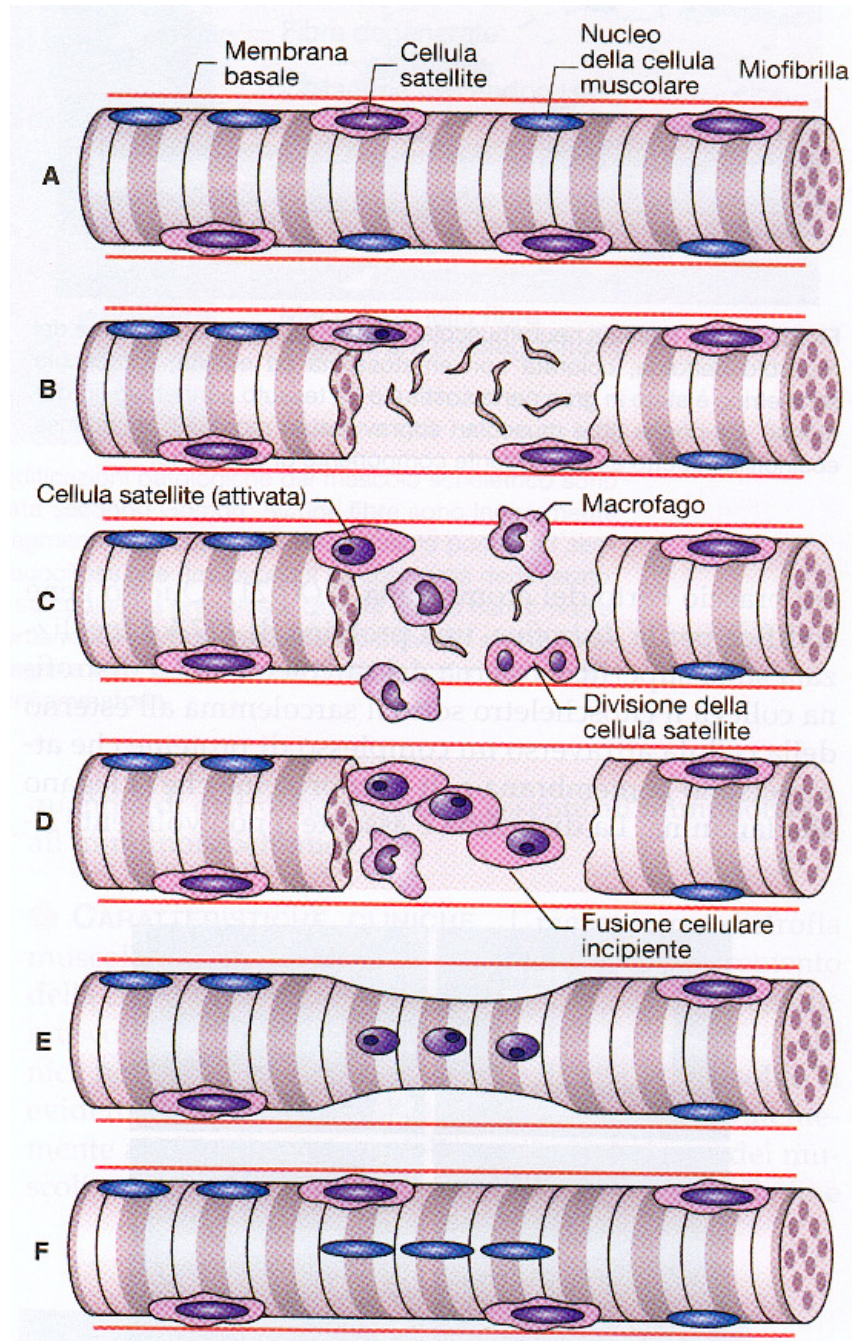
1. Sostituzione delle cellule danneggiate con cellule dello stesso tipo (**rigenerazione**) e assenza di cicatrice
2. Sostituzione delle cellule danneggiate con tessuto connettivo (**fibrosi**) e formazione di una cicatrice

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

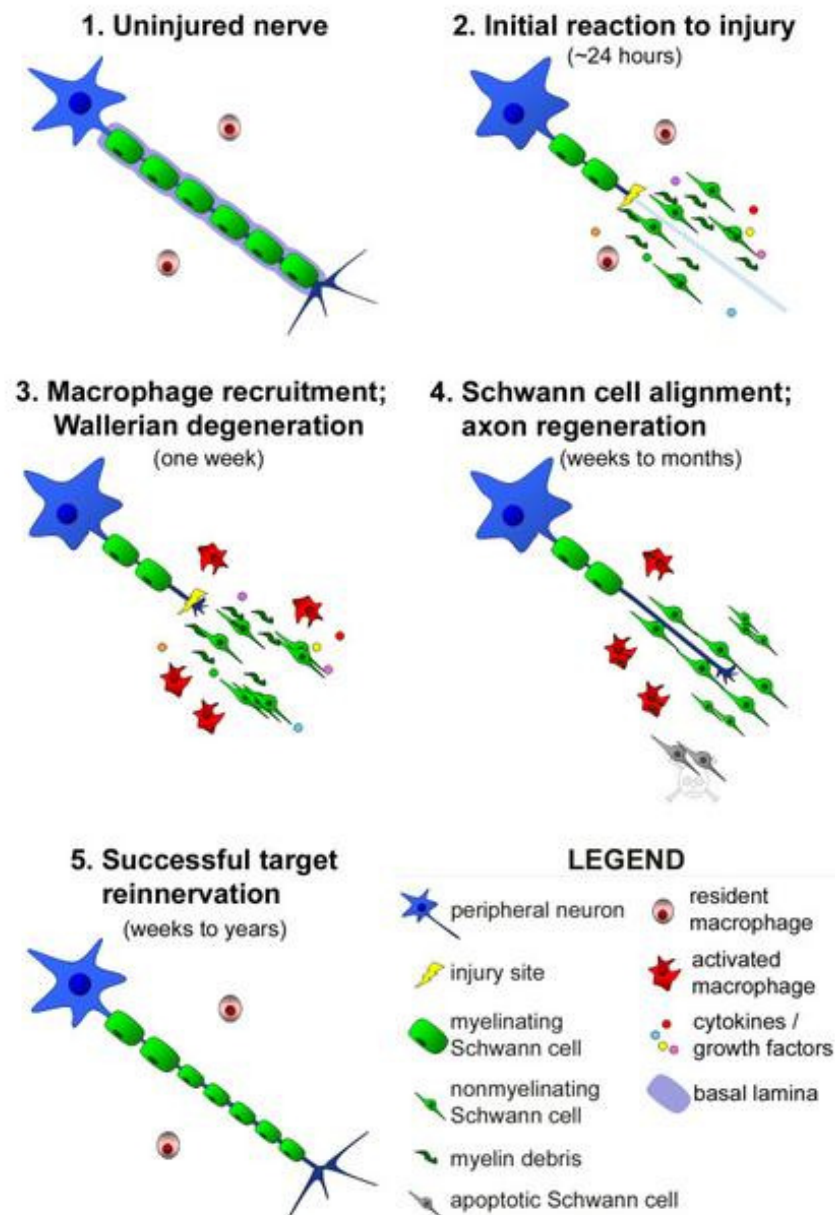
Le cellule **labili** e **stabili** sono in grado di proliferare e perciò in grado di rigenerare il tessuto normale. Ciò avverrà solo se lo stroma (il sostegno) del tessuto, in particolare la **membrana basale**, risultano integri.





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)

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:** $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, PDGF
2. **Fattori angiogenetici:** VEGF (vascular endothelial growth factor) che induce la formazione di nuovi vasi
3. **Fattori fibrogenici:** $\text{TGF-}\beta$ (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 $\text{TNF-}\alpha$ stimolano, mentre $\text{TGF-}\beta$ 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 mio-fibroblasti
- 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

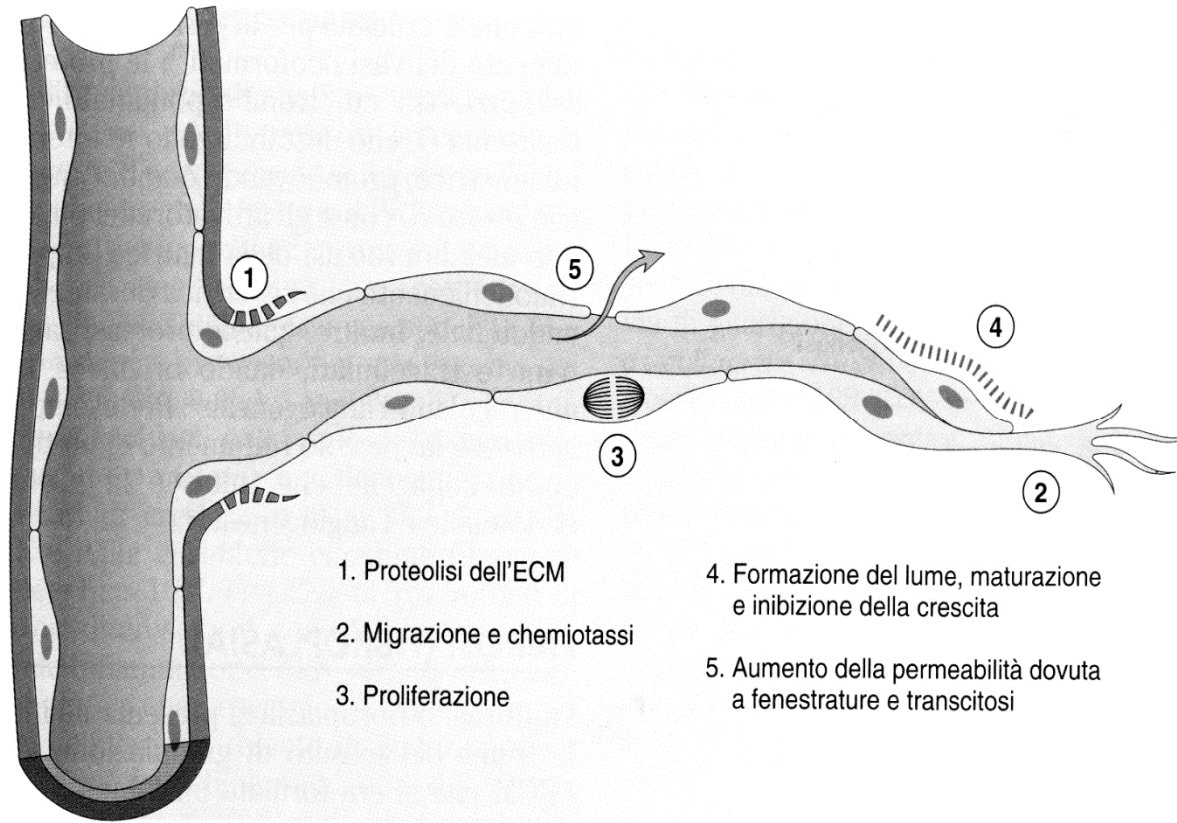
Angiogenesi

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

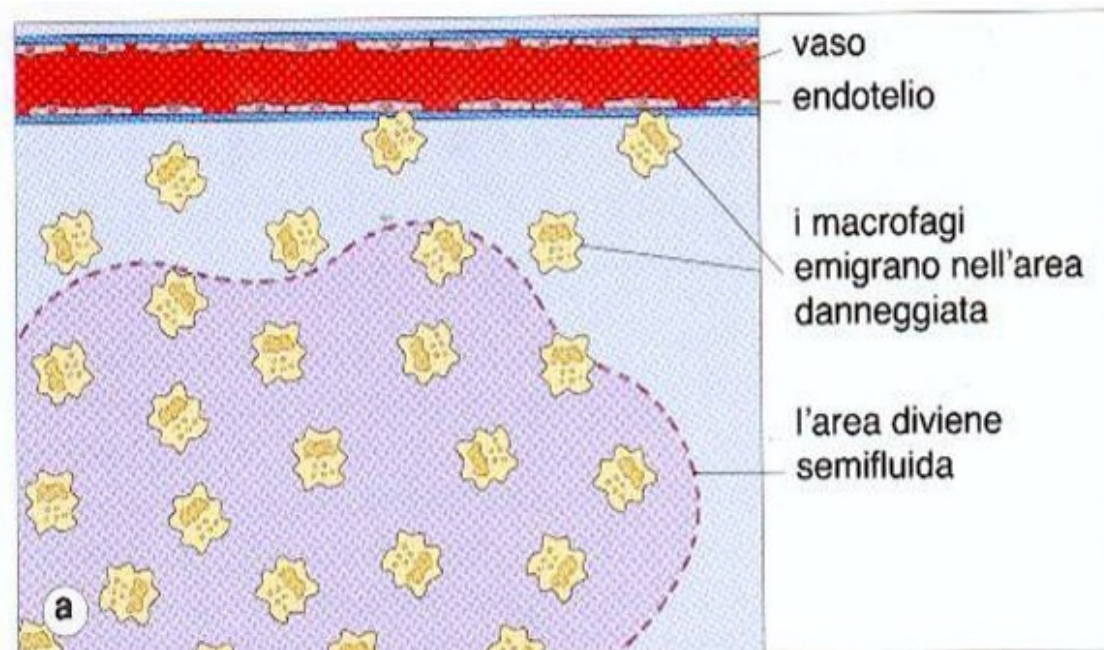
Angiogenesi



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

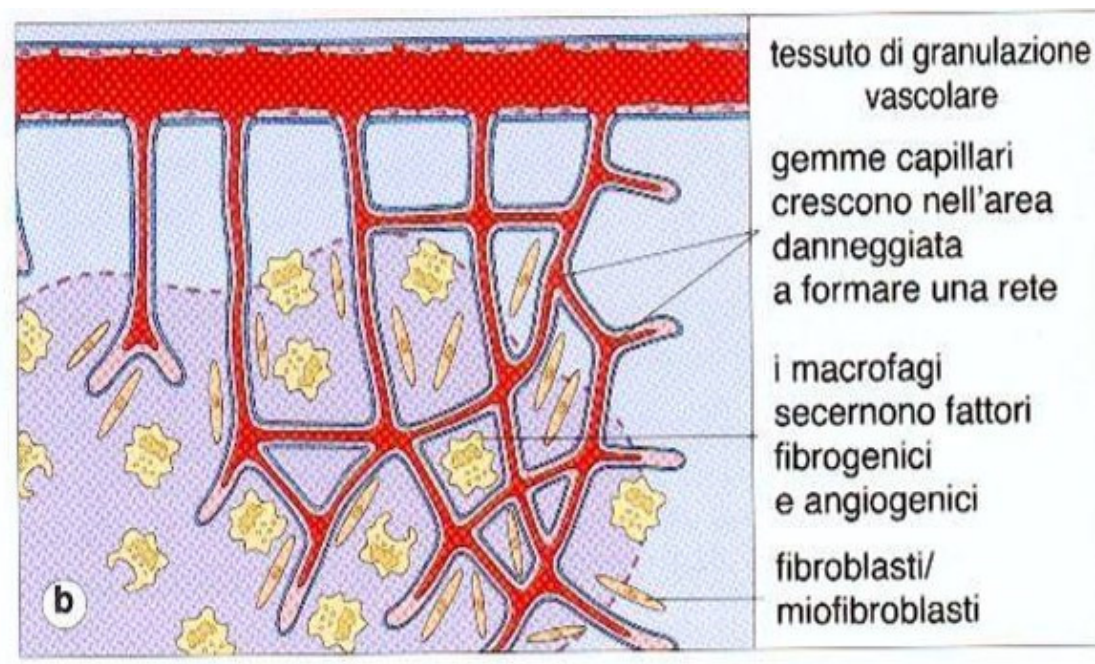


Il richiamo di monociti/macrofagi nella sede della lesione è essenziale per la rimozione dei detriti

Fasi della guarigione delle ferite (2)

Contemporaneamente iniziano:

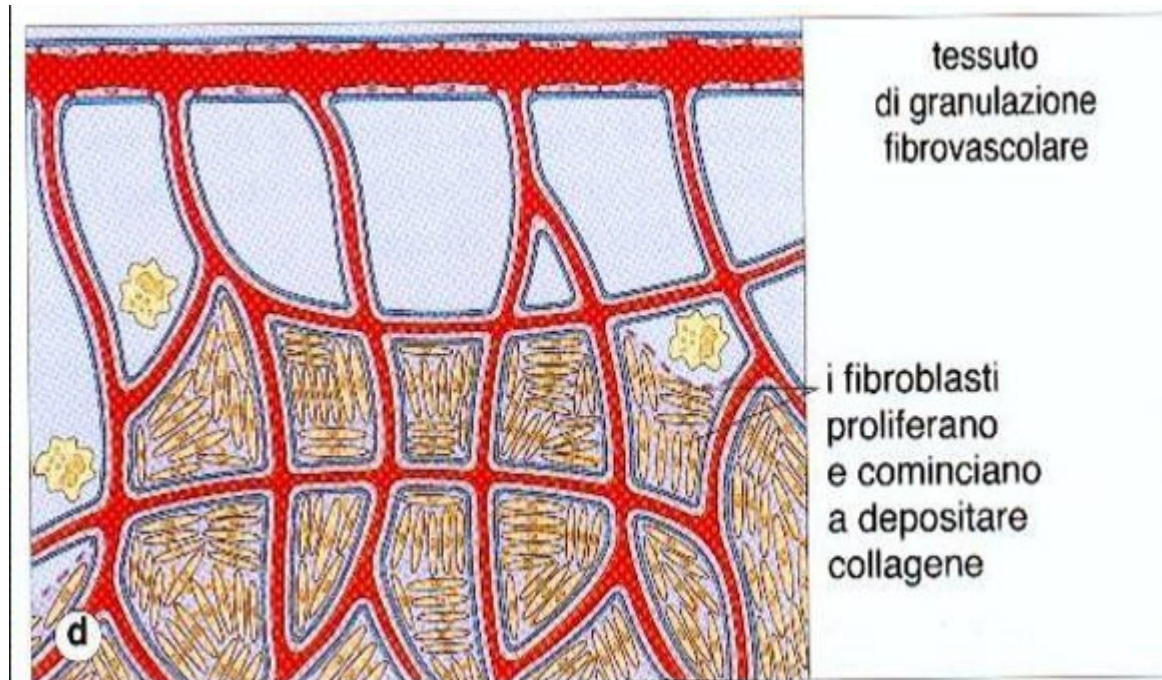
- Proliferazione di cellule endoteliali e fibroblasti → **tessuto di granulazione** che inizia a formarsi entro 72 ore e che prosegue per i primi 5-6 giorni conseguenti al trauma
- proliferazione dell'epitelio di rivestimento con ri-epitelizzazione della ferita



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)

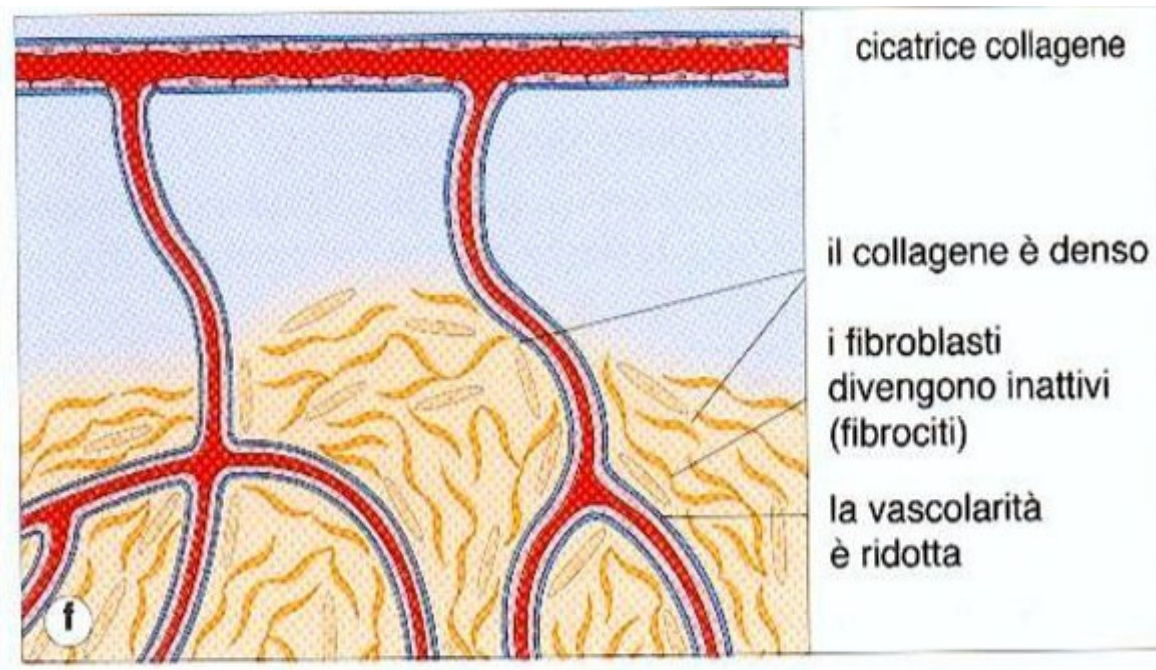
- I fibroblasti depongono collagene e fibre elastiche e parte di essi assume le caratteristiche di **miofibroblasto** (cellule muscolari lisce), contribuendo alla **contrazione della ferita**
- Nella transizione da tessuto di granulazione a tessuto collagene hanno un ruolo determinante il **TGF- β**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

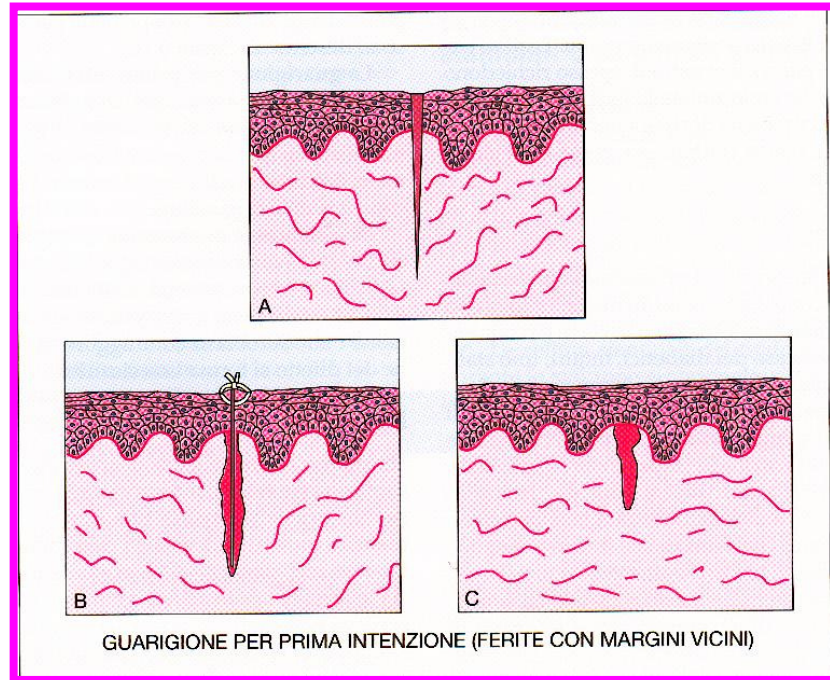


Il tessuto di granulazione regredisce ed il collagene deposto va incontro ad un processo di maturazione o rimodellamento

Maturazione/rimodellamento delle ferite

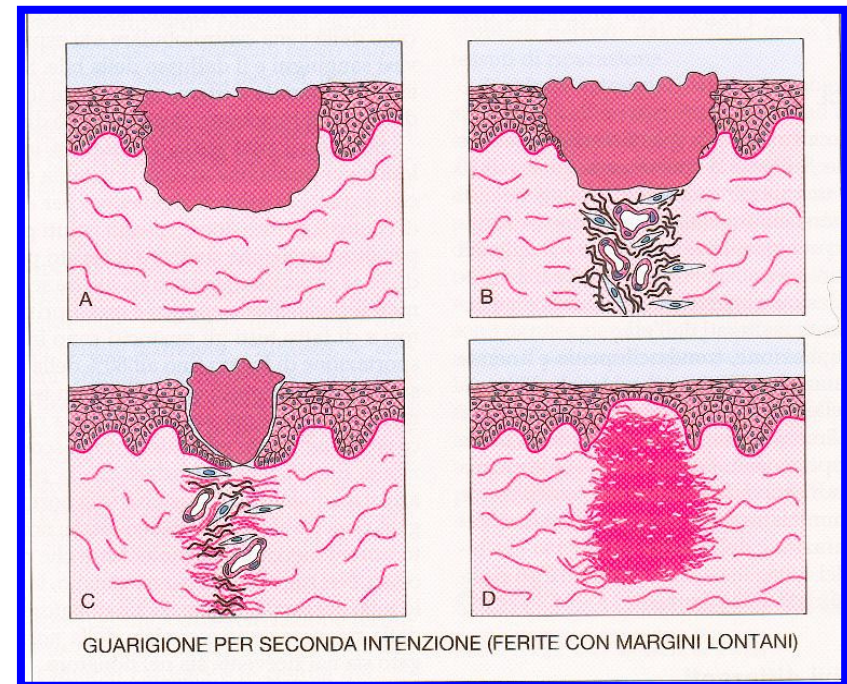
- Si verifica per riorganizzazione del tessuto connettivo inizialmente deposto.
- Inizialmente i fibroblasti depongono collagene di tipo II che viene poi degradato da MMPs e sostituito con collagene di tipo I.
- **La deposizione del nuovo collagene avviene seguendo le linee di trazione alle quali è sottoposto 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

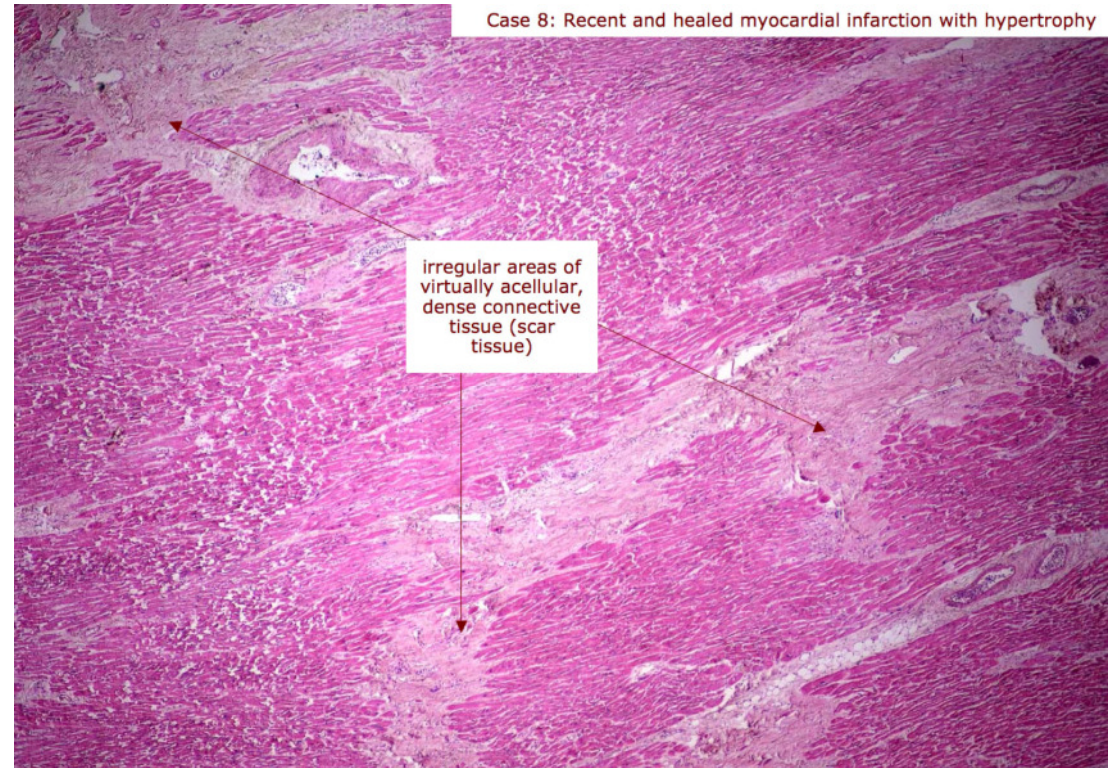
- Nel caso di ferite con estesa perdita di tessuto o infette, complicate da una importante risposta infiammatoria, è necessaria la produzione di una **grande quantità di tessuto di granulazione** per riempire la vasta area compresa tra i due margini non affrontati della ferita.
- La **riepitelizzazione** 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**

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 la fase riparativa e **impedisce la deposizione di tessuto connettivo**



Nelle ulcere si osserva forte degradazione della ECM, aumentata attività delle MMPs

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