

Dalle medicazioni avanzate ai sostituti dermici. Il ruolo del collagene

G. Guarnera

Le radici

La cura delle ferite ha radici antiche, perché di fatto da sempre l'uomo ha cercato di lavare e medicare una ferita con i prodotti che aveva a disposizione, per lo più ricavati dalla natura (detersione con vino, aceto, birra, miele, apposizione di lamine formate da erbe miste, unguenti e oli profumati).

Nel corso della storia alcune osservazioni e intuizioni hanno consentito di migliorare l'approccio clinico ai pazienti affetti da ulcera, come la tesi secondo cui la medicazione deve essere ripetuta raramente per non disturbare il processo di cicatrizzazione e l'esortazione a non abusare di unguenti e cerotti¹.

L'importanza di tale atteggiamento terapeutico è largamente condiviso e rientra nel concetto della preparazione del letto dell'ulcera.

I moderni concetti: l'ambiente umido e la preparazione del letto dell'ulcera

Un contributo fondamentale allo sviluppo delle moderne medicazioni viene dalle osservazioni di George Winter che pubblicò sulla prestigiosa rivista scientifica *Nature* un lavoro sperimentale intitolato "*Formation of the scab and the rate of epithelisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig*"². Egli, coprendo una lesione superficiale indotta su cute di due maiali domestici con una pellicola di materiale occlusivo in polietilene, ottiene al di sotto di essa un ambiente caldo e umido in grado di garantire una riepitelizzazione due volte più rapida se confrontata con la guarigione di un'analogia lesione ma esposta all'aria. Tale studio ha stabilito il principio della guarigione in ambiente umido, e ha introdotto il concetto di interazione fra medicazione e lesione, con

lo scopo finale di creare un ambiente idoneo all'accelerazione del processo riparativo. L'esperienza di Winter fu confermata sull'uomo l'anno successivo, sempre su *Nature*, dai dermatologi Cameron Hinman e Howard Maibach³.

Tali osservazioni fondamentali sono state riprese e inquadrare nel concetto generale di preparazione del letto dell'ulcera (*Wound bed preparation*), che consiste nella "*gestione globale e coordinata della lesione volta ad accelerare i processi endogeni di guarigione e a promuovere l'efficacia di altre misure terapeutiche*". Prende in esame carica necrotica, carica cellulare e quota di essudato al fine di valutare l'efficacia di un iter terapeutico.

Questo approccio è stato caratterizzato con l'acronimo **TIME** (T = debridement tessutale, I = trattamento dell'infiammazione e dell'infezione, M = gestione dell'essudato, E = stimolo alla riepitelizzazione a partenza dai margini della lesione)⁴⁻⁶.

Le medicazioni avanzate

Le medicazioni tecnologicamente avanzate sono entrate nella pratica clinica con l'obiettivo di favorire una adeguata preparazione del letto della lesione, creando il microambiente idoneo a stimolare la riepitelizzazione. La costante innovazione tecnologica ha messo a disposizione del clinico prodotti in grado di combattere l'infezione, gestire l'essudato in eccesso, lenire il dolore. Pur non disponendo, se mai fosse possibile, di una medicazione ideale, è possibile scegliere con successo in relazione alle fasi evolutive della lesione (Tab. 1).

Nel corso del tempo sono state proposte varie classificazioni delle medicazioni

avanzate, in relazione alla loro composizione, funzione e modalità di azione. I costituenti principali sono rappresentati da idrocolloidi, idrogel, schiume di poliuretano, idrofibre, film semipermeabili⁷.

Nel corso dell'ultima revisione dei livelli essenziali di assistenza (LEA) eseguita dal Ministero della Sanità 6 anni fa e pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale il 18/3/2017, sono stati presi in considerazione i principali principi attivi con le relative indicazioni per la medicazione delle ulcere (Tab. 2).

La matrice extracellulare

La scelta della medicazione rappresenta una fase della gestione del paziente con ulcera che prevede prioritariamente il trattamento della patologia che ha causato la lesione. La

risoluzione della causa e le medicazioni non sempre portano a guarigione, per una serie di motivi correlabili di solito a dimensioni, profondità, sede della lesione. Dobbiamo considerare che una qualunque causa lesiva (vascolare, da pressione, traumatica) genera un danno e una distruzione della matrice extracellulare, che viene riparato dall'organismo con la creazione di un tessuto fibroso e la formazione di una cicatrice.

La matrice extracellulare non è solo un tessuto di supporto ma è l'elemento chiave che regola l'infiltrazione cellulare, la rigenerazione tissutale e la guarigione dell'ulcera.

Quindi ricostituire una matrice extracellulare significa permettere una riparazione funzionale del danno.



Tab. 1. Obiettivi delle medicazioni.



Tab. 2. Medicazione delle ulcere secondo i LEA 2017.

I sostituti dermici e il collagene

In questo contesto si inquadrano i sostituti dermici, prodotti di ingegneria tessutale, di origine umana o animale, che posseggono la capacità di riprodurre le funzioni strutturali, biomeccaniche e biochimiche della matrice extracellulare e quindi costituire un substrato idoneo per una rapida colonizzazione da parte delle cellule dell'ospite.

Si basano su componenti della matrice extracellulare, principalmente collagene, che rappresenta fisiologicamente il componente principale della matrice extracellulare (tipo I per l'80-85%; tipo III per l'8-11%). Il collagene svolge un ruolo fondamentale nella riparazione tessutale in virtù delle proprie qualità di forza meccanica, stabilità termica e chimica, interazioni con le cellule deputate alla riepitelizzazione.

Di recente hanno avuto una grande diffusione nella pratica clinica le matrici dermiche acellulari, biomateriali naturali, per lo più a base di collagene, trattati in modo da rimuovere tutte le cellule e trattenere tutte le altre parti non antigeniche della composizione tessutale originale, che possano far da guida alla rigenerazione tessutale.

Le percentuali di attecchimento e guarigione delle lesioni possono essere aumentate dall'applicazione della pressione negativa. Dopo un innesto di sostituto dermico si può ricorrere ad un innesto epidermico

autologo o ottenere la guarigione con la riepitelizzazione cellulare dai bordi della lesione (Fig. 1).

Una nuova e interessante prospettiva è rappresentata dal collagene umano ricombinante: geni umani vengono trasdotti in piante di tabacco capaci di generare collagene di tipo I, puro, in tutto uguale al collagene umano. È l'unico tipo di collagene disponibile in gel e quindi particolarmente indicato nel trattamento dei tramiti fistolosi, delle lesioni profonde e a margini irregolari o con severa alterazione della cute circostante⁸.

Uno sguardo al futuro

Viviamo in una epoca di alto sviluppo tecnologico, e la bioingegneria tessutale e la nanotecnologia offrono soluzioni terapeutiche affascinanti, come equivalenti cutanei popolati di cellule attive, medicazioni con cellule staminali, medicazioni con macrofagi polarizzati verso la fase di induzione della riepitelizzazione, stampa tridimensionale dei tessuti utilizzando un bioinchiostro contenente cellule viventi coltivate in vitro o attraverso idrogel in grado di incapsulare le cellule e favorire la diffusione di ossigeno e sostanze nutritive⁹.

È auspicabile che tali progressi si manifestino sempre in un contesto culturale, basato su studi di alta qualità ed evidenza, e socioeconomico, basato su un rapporto costo-beneficio ottimale.



Fig 1. Vasta lesione ulcerativa della gamba. Dopo adeguata preparazione del letto della lesione, applicazione di matrice dermica acellulare di collagene suino, fenestrata e rinforzata da membrana esterna di silicone. Dopo 2 settimane si osserva regolare attecchimento e induzione di tessuto di granulazione. Dopo 1 mese il processo di riepitelizzazione è quasi completo.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonadeo P, Guarnera G. Ferite-Piaghe-Ulcere. Un viaggio tra storia e umanità. Torino: Minerva Medica Ed., 2021.
2. Winter G. Formation of scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962; 193: 293-4
3. Hinman CD, Maibach H. Effect of Air Exposure and Occlusion on Experimental Human Skin Wounds. *Nature* 1963; 200: 377-8.
4. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Rep Reg* 2000; 8: 347-52.
5. Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL, et al. Preparing the wound bed – debridement, bacterial balance and moisture balance. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46: 14-35.
6. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11 Suppl 1: S1-28.
7. Guarnera G. Ulcere vascolari degli arti inferiori. Torino, Minerva Medica Ed., 2016.
8. Guarnera G, Borioni R, Fratticci L, Tesori MC, Paciotti C. Recombinant human collagen: case studies of a new solution for atypical refractory ulcers. *Wounds International* 2022; 13: 46-9.
9. Ashammakhi N, GhavamiNejad A, Tutar R, et al. Highlights of advancing frontiers in tissue engineering. *Tissue Engineering* 2022; 28: 633-64.

Prof. Giorgio Guarnera, Divisione di Chirurgia Vascolare, Aurelia Hospital, Roma; Centro Medico Polispecialistico Studio Appia 197, Roma

Per la corrispondenza: gguarnera@tiscali.it