

Le ulcere cutanee croniche

Paola Di Giulio, Università degli studi di Torino, per il gruppo PARI (Percorsi Assistenziali e Ricerca Infermieristica), Istituto Mario Negri di Milano

Le lesioni croniche

Non esiste una definizione precisa di lesione cronica: si intende in genere per lesione cronica una lesione che non guarisce e non progredisce attraverso le fasi della guarigione: infiammazione, proliferazione, rimodellamento. Le lesioni croniche sono rappresentate dalle ulcere ischemiche, dalle ulcere diabetiche, da quelle venose, dalle lesioni da decubito che non riepitelizzano (1).

L'entità del fenomeno è importante, sia per il numero di pazienti coinvolti che per i tempi e le risorse necessari per il trattamento del problema. Le ulcere sono debilitanti, dolorose e riducono la qualità di vita del paziente. Si stima che nel Regno Unito i ricoveri per ulcerazioni di un piede diabetico siano circa 24.000 (2); lo stesso problema è la causa più comune di ospedalizzazione per i pazienti diabetici americani (3).

L'incidenza annuale di ulcere del piede nella popolazione diabetica è di 2,5-10,7% (4). Si ritiene che in Italia circa il 30% di chi soffre di diabete da almeno 10 anni abbia una forma di neuropatia diabetica: il 15% dei pazienti diabetici ospedalizzati ha ulcere distali (5). Le ulcere degli arti inferiori colpiscono circa l'1% degli adulti ed il 3,6% delle persone con più di 65 anni (6). In un campione di 1.560 pazienti con ischemia cronica critica degli arti inferiori, il 61% aveva sia dolore che ulcera (7). Se a questi pazienti si aggiungono anche quelli con lesioni da decubito, la popolazione più colpita è rappresentata dagli ultrasessantenni: l'incidenza delle lesioni da decubito nei soggetti ospedalizzati di tutte le età varia dal 4 al 9% ed aumenta del 10-25% negli anziani (8-10). Sono a maggior rischio anche i pazienti diabetici ed ipertesi, per i danni al microcircolo, e anche l'incontinenza rappresenta un fattore di rischio.

Si incontrano pazienti con ulcere croniche sia tra i pazienti ricoverati che assistiti a domicilio: il problema riguarda quindi sia gli specialisti che i medici di base, sia gli infermieri ospedalieri che di distretto.

Le lesioni croniche rappresentano un costo importante per il sistema sanitario nazionale (medicazioni, visite a domicilio). Il costo di gestione delle ulcere degli arti inferiori si aggira, nel solo Regno Unito, intorno ai 400 milioni di sterline all'anno (6). Queste lesioni costituiscono un impegno ed una sfida costante per gli operatori sanitari, sia per il trattamento (resistono infatti alle nuove tipologie di medicazioni e presidi) che per la ricerca. Insorgono generalmente in popolazioni particolari: pazienti anziani e con numerose comorbidità (diabete, ictus, ipertensione). L'unica eccezione sono forse i pazienti con danni neurologici post-traumatici, che generalmente sono giovani.

La presenza di corpi estranei, macerazione tissutale, ischemia ed infezione, età, malnutrizione, diabete e malattie renali ostacolano la guarigione delle lesioni: non sempre, purtroppo, è possibile correggere questi fattori. In questo articolo sarà esaminato prevalentemente il trattamento topico delle lesioni. Si rimanda alla bibliografia per il trattamento delle patologie o dei problemi che hanno provocato le ulcere.

Alcune note sulla fisiopatologia delle lesioni croniche

Il rimodellamento degli esiti cicatriziali richiede mesi o anni. La guarigione di una lesione è un fenomeno complesso che coinvolge numerosi fattori, non tutti facilmente modificabili. Comprendere le modalità di guarigione di una lesione dà alcuni elementi per capire quali sono i principali fattori e meccanismi coinvolti e, soprattutto, cosa differenzia la guarigione di una lesione acuta da quella di una lesione cronica.

La guarigione di una lesione viene artificialmente suddivisa in tre fasi: infiammazione, proliferazione e rimodellamento.

Le lesioni croniche hanno livelli ridotti di fattori di crescita piastrinici, derivati dai fibroblasti, epidermici, e fattori di trasformazione rispetto alle lesioni acute (11). Questi fattori favoriscono il passaggio dalla fase di infiammazione a quella successiva.

L'essudato di una lesione sana contiene enzimi e fattori di crescita che favoriscono la riepitelizzazione e forniscono il fattore di crescita necessario in tutte le fasi della riparazione. Nelle lesioni che guariscono per prima intenzione, la produzione di essudato dura al massimo 48 ore. Nelle lesioni croniche la presenza di essudato è costante ed è una risposta ai processi di infiammazione o infezione.

La produzione di tessuto di granulazione e la contrazione dei tessuti circostanti è fondamentale per la guarigione dell'ulcera.

Nelle lesioni croniche sono state riscontrate anomalie della metalloproteinasi (una famiglia di 14 enzimi, con attività proteolitica, responsabili della degradazione della matrice cellulare ai bordi dell'ulcera) con eccesso di degradazione del tessuto extracellulare ed una minore risposta dei fibroblasti alle stimolazioni dei fattori di crescita (senescenza cellulare) (11).

Nelle lesioni croniche, inoltre, la fibrosi ed il tessuto cicatriziale provocato da ripetuti traumi e riparazioni crea margini più induriti e può ostacolare la migrazione delle cellule epiteliali (12).

Il tessuto perilesionale diventa distrofico, l'irrorazione insufficiente, il letto della ferita è pieno di materiale fibroso che funge da *pabulum* per batteri che diventano sempre più resistenti (13).

Come valutare le lesioni croniche

La valutazione di una lesione comprende molti aspetti: una singola caratteristica non fornisce i dati necessari per definire l'eziologia della lesione, l'adeguatezza del trattamento o il monitoraggio della sua evoluzione. In genere i testi consigliano di valutare la sede della lesione, la profondità, lo stadio, le condizioni dei margini, la presenza di fistole, le caratteristiche del tessuto necrotico, dell'essudato, i tessuti circostanti, e quando la lesione guarisce, le caratteristiche del tessuto di granulazione e della riepitelizzazione. Si pensa che il dolore possa essere un fattore importante nella guarigione, ed è uno degli aspetti trascurati sia nella valutazione che nel trattamento delle lesioni da decubito e delle lesioni croniche in genere (14). Sembra possa avere un ruolo nella guarigione mediando la vasocostrizione ad aumentando la perfusione tissutale (15). L'assenza di dolore suggerisce un'eziologia neuropatica.

Quello che nessun testo dice, e che non è chiaro, è quali sono le caratteristiche da valutare su base continua per orientare il piano di assistenza e monitorare la guarigione. Una buona valutazione dell'ulcera prevede comunque che vengano raccolti dati per capire da quanto tempo è presente l'ulcera, e se si tratta del primo episodio o di un problema ricorrente. Le valutazioni successive dovrebbero essere settimanali per rilevare un'eventuale progressione e per valutare la profondità dell'ulcera, la presenza di tessuto di granulazione ed infezioni, e le dimensioni; la valutazione non si deve limitare alla sola ulcera, bensì estendersi anche al paziente.

Le indicazioni per il trattamento

I capisaldi per il trattamento delle lesioni, sia acute che croniche, rimangono sostanzialmente i seguenti:

- a) la manovra più importante per la prevenzione, in particolare per le lesioni da decubito, continua ad essere il mantenimento della pressione a livelli ottimali;
- b) è importante alleviare la compressione sull'ulcera e quindi posizionare il paziente su superfici di appoggio morbide (16);
- c) il trattamento delle lesioni si deve incentrare su:
 - gestione globale del paziente (valutazione delle condizioni fisiche, psicologiche e stato nutrizionale);
 - riposizionamento del paziente e uso di superfici di supporto;
 - gestione della lesione, con rimozione del tessuto necrotico (*debridement*). Se compaiono escare o si forma tessuto necrotico la lesione va sbrigliata. Le escare possono essere rimosse con la toilette chirurgica o con medicazioni a base di idrocolloidi, assorbenti osmotici e capillari. Va rispettata e protetta la cute sana circostante;
 - detersione della lesione con soluzione salina, evitando l'uso di antisettici;
 - gestione della colonizzazione batterica e delle infezioni;

- applicazione di medicazioni che mantengano la lesione detersa e l'ambiente umido, ma la cute circostante asciutta.

Vengono di seguito presentate alcune indicazioni riferite in particolare alla gestione delle lesioni croniche.

Gestione della lesione e rimozione del tessuto necrotico

La detersione del letto dell'ulcera è uno dei fattori principali per la guarigione delle lesioni sia acute che croniche. Il *debridement* infatti riduce il carico batterico della lesione ed accelera la riepitelizzazione che viene inibita dalla presenza di tessuto necrotico. Il letto della lesione si può pulire con metodi meccanici quali l'applicazione di garze umide che vengono lasciate asciugare sulla lesione e poi rimosse. Anche se molto citato sui testi, questo metodo è scomodo, richiede tempo e, soprattutto, danneggia anche il tessuto sano. Il principio da tenere sempre presente è quello di rispettare il più possibile la lesione, pertanto la toilette chirurgica va eseguita solo in presenza di abbondante tessuto necrotico e cellulite; nelle altre situazioni è preferibile utilizzare metodi meno traumatici, quali l'applicazione di enzimi (proteolitici, fibrinolitici e collagenasi), che agiscono in modo specifico su fibrina e collagene. Quando vengono utilizzati tali enzimi, la lesione deve essere umida perché l'umidità ne aumenta l'efficacia. Gli enzimi vanno applicati solo sulla lesione e non sulla cute sana o sul tessuto in via di granulazione, in quanto agiscono sia sui tessuti necrotici che sani (17). Dopo l'applicazione la lesione va coperta con una medicazione per tenere in sede il prodotto. Collagenasi (ad esempio il Noruxol) e fibrinolisinasi (Elastase) sono un esempio di questo tipo di prodotti. Il *debridement* della lesione può essere anche autolitico, cioè ottenuto con gli enzimi prodotti a livello cutaneo. In ambiente umido i fagociti e gli enzimi proteolitici presenti sulla lesione "liquefano" letteralmente il tessuto morto (17) che viene poi eliminato dai macrofagi. Le medicazioni topiche di cui si parlerà più avanti, ad esempio gli idrogel, gli idrocolloidi, le schiume e gli alginati hanno anche questo effetto. Uno dei possibili problemi provocato da questo tipo di *debridement* è la macerazione del tessuto sano.

Non tutte le lesioni hanno bisogno di *debridement*, ad esempio si può lasciare in sede un'escara sul tallone (18), se l'escara aderisce alla cute sottostante e se non c'è infiammazione o drenaggio. Anche la presenza di insufficienza arteriosa può essere una controindicazione alla toilette chirurgica per problemi nella guarigione delle lesioni che questa può creare a causa di una scarsa irrorazione dell'area.

Uso di antisettici

Le lesioni croniche non devono essere necessariamente sterili per guarire: spesso queste lesioni hanno

un'alta carica batterica (>10⁵) senza presentare segni di infezione. Anche per le lesioni croniche vale comunque la regola generale secondo cui in presenza di una carica batterica >10⁵ microrganismi, la guarigione è ritardata. L'uso di disinfettanti va riservato alle fasi iniziali di trattamento o in presenza di lesioni che risultano chiaramente infette o contaminate. L'impiego degli antibiotici topici è sempre un tema di discussione a causa dell'insorgenza di ceppi batterici resistenti. Anche i disinfettanti considerati più innocui provocano infatti alterazioni delle condizioni della lesione: l'acqua ossigenata, ad esempio, distrugge il 50% delle cellule in fase di riepitelizzazione; il Betadine (anche diluito) distrugge il 10% delle cellule in fase di riepitelizzazione; i disinfettanti a base di alcool, essiccando la superficie cutanea, ostacolano la riepitelizzazione (18). I disinfettanti non vanno pertanto usati di routine, ma si deve valutarne l'opportunità di uso rispetto alla sede della lesione ed alle sue condizioni (ad esempio una lesione sacrale con un paziente incontinente va disinfettata, ma non necessariamente una lesione trocanterica). I prodotti a base di iodio e clorexidina hanno comunque un'efficacia elevata senza creare problemi di resistenza.

Le lesioni croniche che non guariscono ed hanno scarso tessuto di granulazione possono indicare un'infezione silente dovuta ad un'alta carica batterica, anche se la lesione sembra pulita (19).

La scelta del tipo di medicazione (20)

È ormai riconosciuto che un ambiente umido aumenta la velocità di guarigione anche nelle lesioni croniche (21). Le medicazioni occlusive, che garantiscono un ambiente umido (ad esempio a base di idrocolloidi) non si sono dimostrate così efficaci come sulle lesioni non croniche (22). Esistono sul mercato numerosi prodotti ma pochi sono stati sottoposti a valutazioni controllate, pertanto non tutte le indicazioni fornite derivano da studi controllati.

Tutte le medicazioni riportate (si citano solo quelle principali) favoriscono la guarigione in ambiente umido e tra i diversi preparati non sono state dimostrate differenze in termini di efficacia (23).

Pertanto la scelta va fatta tenendo conto delle caratteristiche della lesione, della facilità di uso e, naturalmente, dei costi. Le principali caratteristiche delle medicazioni e le indicazioni all'uso sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. I diversi tipi di medicazione a confronto

	Alginati	Schiume	Idrocolloidi	Idrogel	Irofibre
Assorbente	+++	++	+	+	+++
Antibatterico	-	-	+	-	-
Debridement	++	++	+++	+++	+++
Emostatico	++	-	-	-	-
Analgesico	+	++	+++	+++	+
Efficacia sui diversi tipi di ulcere					
Fibrina	+++	++	++	++	+++
Necrosi	-	+	+++	+++	++
Essudato abbond.	+++	-	-	-	+++
Essudato lieve	+++	+++	+++	+++	+++
Granulazione	-	+++	+++	+	-
Dolore	-	++	+++	+++	-
Effetti avversi					
Aderisce alla lesione asciutta	++	-	-	-	++
Rischio di odori	+	++	++	-	-
Lesioni epidermiche alla rimozione	-	+	+	-	-
Perdite	-	-	+	-	-
Modalità di applicazione					
Sede >2 cm	ulcera	marginè >2 cm	marginè >2 cm	ulcera	marginè
Necessità di medic. secondaria	no se essuda	solo alcuni tipi	no	si	si
Frequenza di cambi (alla settimana)	molto ess. 3 poco ess. 1-2	1-3	1-3	da 2 a 7	1-3

Modificato da *Drugs* 1998 (20).

Film semipermeabili

Sono medicazioni costituite da un sottile strato di poliuretano ricoperto da una pellicola permeabile al vapore ma non ai liquidi ed ai batteri. Vengono utilizzate per proteggere la lesione o come medicazioni secondarie. Se la lesione essuda, questo tipo di medicazione si distacca facilmente.

Idrocolloidi

Esistono sul mercato diversi tipi di medicazioni a base di idrocolloidi, alcune completamente occlusive, altre no. Gli idrocolloidi mantengono un ambiente umido e facilitano la guarigione della lesione. È preferibile non utilizzarli sulle lesioni infette, perché possono favorire la proliferazione dei microrganismi, né sulle ulcere ischemiche (vanno preferiti gli idrogel) (24), sulle ulcere diabetiche necrotiche, a meno che non siano superficiali (20), e sulle lesioni con abbondante essudato, per evitare la macerazione della cute. Gli idrocolloidi rimangono in sede anche fino a 5-7 giorni e vanno sostituiti quando la medicazione è saturata di essudato.

Idrogel

Questi prodotti hanno una struttura che assorbendo liquidi perde di viscosità e riesce a mantenere un ambiente umido. Gli idrogel non sono occlusivi, idratano l'ulcera (avendo pertanto un effetto analgesico) e possono essere utilizzati per il *debridement* autolitico, su tessuto necrotico e fibrina. La capacità di assorbimento è limitata e possono pertanto essere utilizzati su lesioni a scarsa essudazione.

Idrofibre

Combinano l'azione degli idrogel e degli alginati, evitando pertanto il rischio di macerazione. A contatto dell'essudato si trasformano in gel.

Alginati

Gli alginati vanno utilizzati solo per le lesioni che essudano. Quando l'essudato viene a contatto con questa medicazione avviene uno scambio tra gli ioni sodio dell'essudato e gli ioni calcio dell'alginato, formandosi un gel idrofilo e biodegradabile (21). Quando usati sulle lesioni asciutte, gli alginati possono aderire al letto della ferita e provocare irritazione. La medicazione va cambiata quando impregnata di essudato o dopo 7 giorni: se alla rimozione è asciutta, per evitare traumatismi alla lesione, la medicazione va rimossa bagnandola con soluzione fisiologica (21).

Schiume

Le schiume hanno un effetto simile a quello degli idrocolloidi anche se sono più assorbenti e più facili da usare. Non si liquefano sulla lesione (come gli idrocolloidi) e non sono adatte per le lesioni che essudano molto. I margini adesivi possono provocare irritazione e disepitelizzazione quando la medicazione viene rimossa.

Alcune note specifiche

Le ulcere diabetiche

Non ci sono indicazioni precise per il trattamento delle ulcere diabetiche. Una buona assistenza si basa sull'educazione sanitaria del paziente, che comprende consigli su come osservare il piede, sull'indossare calzature protettive, sui metodi per eseguire l'igiene, ecc., e sui principi generali per la gestione delle lesioni croniche.

L'unico intervento di sicura e documentata efficacia è lo *screening* regolare e l'essere seguiti da un ambulatorio dove i pazienti vengono sottoposti a *screening* per i deficit dei polsi pedali ed inviati, in presenza di problemi, a centri specializzati. Nello studio di Mason et al. il centro, oltre ad insegnare ai pazienti come avere cura del piede, forniva anche calzature protettive (25). Lo studio era però di piccole dimensioni e non tale da raccomandare questo trattamento. L'assistenza del centro si è rivelata utile soprattutto per i pazienti con ulcera plantare.

Le ulcere venose

Per le ulcere venose continua ad essere vivo il dibattito sui trattamenti. In generale non è stata documentata l'efficacia di alcun tipo di trattamento topico, salvo le indicazioni generali sull'ambiente umido.

Sono di documentata efficacia le fasciature elastocompressive, mentre non ci sono dati sufficienti per valutare l'efficacia relativa delle diverse tecniche di fasciatura (elastiche, anelastiche, bende multistrato) e la somministrazione di pentossifillina orale. Non esistono invece indicazioni a favore della sulodexide, dei flavonoidi, dell'aspirina e dei supplementi orali di zinco (27).

I nuovi tipi di medicazione

Tra i prodotti dei quali si sta studiando l'applicazione va citato il derma umano in coltura anche in combinazione con biopolimeri (colture di fibroblasti, colture di cellule epidermiche autologhe o allogene). I risultati sono promettenti anche se le principali indicazioni sono ancora riservate ai

pazienti ustionati (11,13). Le medicazioni con biomateriali vengono assorbite dal letto della ferita e si ipotizza possano essere efficaci sulle ulcere croniche, alterando il profilo delle citochine a livello della ferita (11). I fattori di crescita attraggono le cellule a livello della lesione e possono stimolare la proliferazione cellulare, favorire l'angiogenesi o la sintesi e la distruzione della matrice cellulare. L'unico prodotto che ha mostrato una qualche efficacia (nelle ulcere diabetiche non infette) è il becaplermin (22), del quale è stato documentato anche il rapporto costo-efficacia (28). Sia il derma umano in coltura che i fattori di crescita topici, pur cominciando a dare qualche risultato interessante, non sono ancora disponibili su larga scala e sono anche costosi. Inoltre il *follow up* dei pazienti trattati con fattori di crescita è stato troppo breve per poterne valutare l'effetto a lungo termine (5).

Per gli altri trattamenti GCSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*), fattori di crescita per i fibroblasti e per l'epidermide, gli studi danno risultati interessanti ma non sufficienti da raccomandarne l'uso, sia per i costi del prodotto che per le modalità di uso (ad esempio i fattori di crescita vanno applicati in sequenza, ad intervalli, combinando più fattori, con trattamenti individualizzati in base al comportamento della lesione) (11).

I supplementi nutrizionali, l'elettroterapia, gli ultrasuoni, la laserterapia a bassa emissione sono elencati tra i trattamenti di utilità non determinata (22). ▲

Bibliografia

- Lazarus GS et al. Definition and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994;**130**:489-93.
- Currie CJ et al. The epidemiology and costs of inpatient care for the peripheral vascular disease, infection, neuropathy and ulceration in diabetes. *Diabetes Care* 1998;**21**:42-8.
- Reiber GE. Diabetic foot care: financial implications and practical guidelines. *Diabetes Care* 1992;**15**(Suppl 1):29-31.
- Rith-Najaran SJ et al. Identifying diabetic patients at high risk for lower extremity amputation in a primary care setting. *Diabetes Care* 1992;**15**:1386-9.
- Hunt D, Gerstein H. Piede diabetico. *Clinical Evidence* edizione italiana. Roma, 2002:284-9.
- London NJM, Donnelly R. Ulcerated lower limb. *BMJ* 2000;**320**:1589-91.
- The ICAI Study group. Prostanoids for chronic critical leg ischamia. A randomized controlled, open label trial with prostaglandin E₁. *Ann Int Med* 1999;**130**:412-21.
- Di Giulio P. Mettere il dito sulla piaga. *Occhio Clinico* 1997;**7**:32-6.
- O'Dea K. Prevalence of pressure damage in hospital patients in the UK. *J Wound Care* 1993;**2**:221-5.
- Granick MS et al. Wound management and wound care. *Adv Plast Reconstruct Surg* 1996;**12**:99-121.
- Harding KG et al. Healing chronic wounds. *BMJ* 2002;**321**:160-3.
- Seiler WD, Stahelin HB. Identification of factors that impair wound healing: a possible approach to wound healing research. *Wounds* 1995;**6**:101-6.
- Marazzi M et al. Le ferite difficili: linee guida di trattamento. In Monti M. L'ulcera cutanea. Approccio multidisciplinare alla diagnosi ed al trattamento. Springer, Milano 2000:351-76.
- Dallman et al. Pressure ulcer pain: assessment and quantification. *Journal of Wound Ostomy, Continence Nursing* 1995;**22**: 211-8.
- Bates Jensen B. Chronic Wound assessment. *Nurs Clin North Am* 1999;**34**:799-839.
- Cullum N et al. Beds, mattresses and cushions for pressure sore prevention and treatment. In The Cochrane Library Issue 4, 1999; Oxford, Update Software.
- Singhal A et al. Options for non surgical debridement of necrotic wounds. *Adv Skin Wound Care* 2001;**14**:96-103.
- Panel for the prediction and prevention of pressure ulcers in adults. Treatment of pressure sores. Clinical practice guideline, number 15. AHCPR publication n.92-0047. Rockville MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, May 1994.
- Harding KG. Wound care: putting theory into clinical practice. *Wounds* 1990;**2**:21-32.
- Interactive wound dressings: choice depends on type of chronic leg ulcer. *Drugs and Therapy perspective* 1998;**11**:11-4.
- Hansson C. Interactive wound dressings. A practical guide to their use in older patients. *Drugs Aging* 1997;**11**: 271-84.
- Cullum N et al. Piaghe da decubito. *Clinical Evidence* edizione italiana. Roma, 2001:1051-7.
- American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. *Diabetes Care* 1999;**22**:1354-60.
- Kannon GA et al. Moist wound healing with occlusive dressings: a clinical review. *Dermatol Surg* 1995;**21**:583-90.
- Mason J et al. A systematic review of foot ulcers in patients with type 2 diabetes mellitus. I: prevention. *Diabet Med* 1999;**16**:889-909.
- Mason J et al. A systematic review of foot ulcers in patients with type 2 diabetes mellitus. I: prevention. *Diabet Med* 1999;**16**:801-12.
- Nelson EA et al. Ulcere venose. *Clinical Evidence* edizione italiana. Roma, 2001:1058-66.
- Ghatnekar O et al. Cost effectiveness of Becaplermin in the treatment of diabetic foot ulcers in four European countries. *Pharmacoeconomics* 2001;**19**:767-8.