



“ La medicina rigenerativa:  
approccio multidisciplinare “  
**Napoli 16 aprile 2011**

# “ Inquadramento fisiopatologico delle ulcere ed infezioni cutanee “

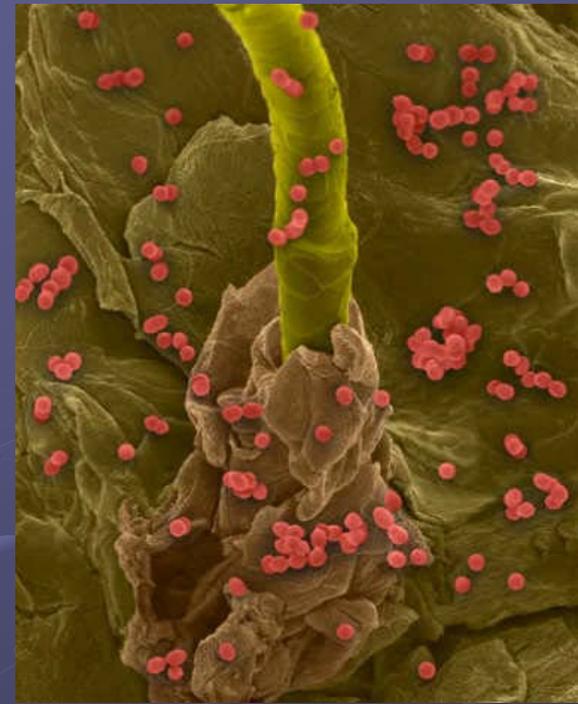
**Dott. Luigi Scarpato**

medico-chirurgo

*Specialista in Dermatologia e Malattie Veneree*

[dott.luigiscarpato@libero.it](mailto:dott.luigiscarpato@libero.it)

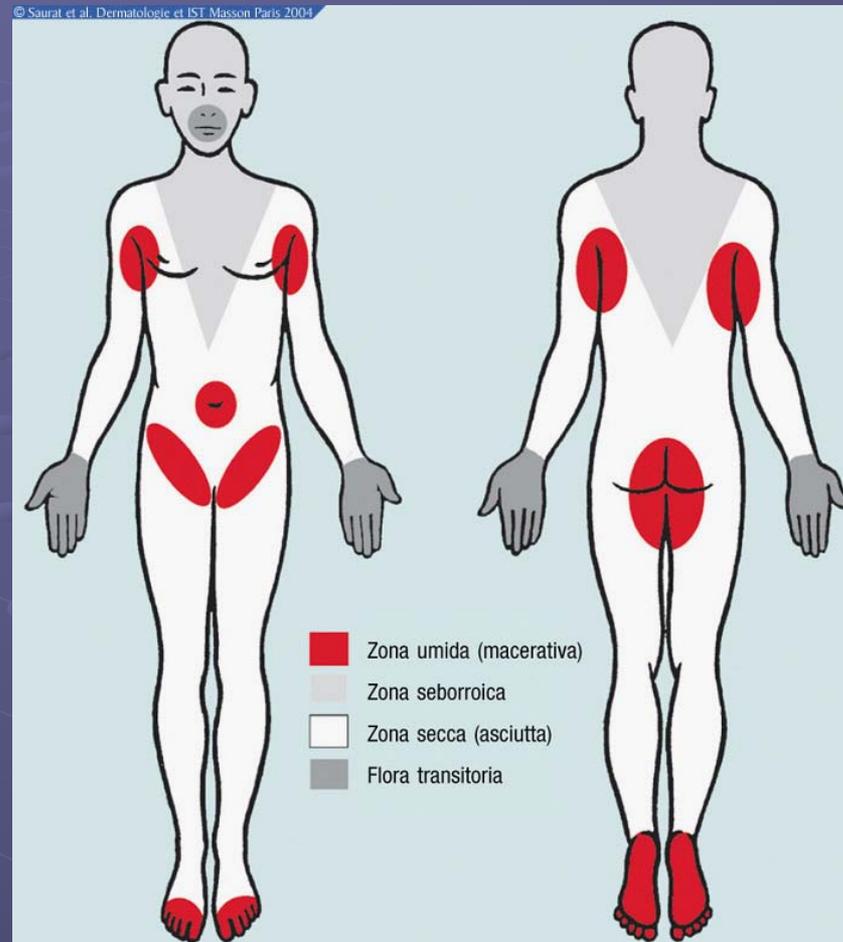
## La superficie della nostra pelle non è sterile



- Miliardi di microrganismi localizzati differentemente nei distretti corporei con diversa densità in base a temperatura, tasso di umidità e pH.



# E' possibile suddividere la pelle in diverse zone in base al tipo di colonizzazione



zona secca: arti, addome (Gram+)  
zona seborroica: paglio, cuoio capelluto, parte centrale del tronco (Gram+, lieviti)

flora transitoria: mani, regioni periorificali (Gram+, Gram-, miceti)

Relativamente raro che questi microrganismi causino un danno all'ospite



complesso sistema cutaneo di difesa integrato che permette una certa protezione nei confronti delle infezioni

# BARRIERE ANATOMICHE

## Cute

- Integrità dello strato corneo e continuo rinnovamento cheratinocitario
- pH acido 3-5 (anche grazie allo strato lipidico di superficie con attività antibatterica)
- Secrezione da parte dei cheratinociti di peptici antimicrobici

## Mucose

- Produzione di muco
- Competizione della flora batterica residente con i microrganismi estranei

## MECCANISMI INFIAMMATORI

- Rilascio di fattori vasoattivi e chemotattici
- Aumento del flusso sanguigno locale
- Afflusso di leucociti

## MECCANISMI IMMUNOLOGICI

- Secrezione immunoglobuline a livello cutaneo
- Fagocitosi da parte di neutrofili e cellule della famiglia monocito-macrofagica

# Quando si sviluppa un'infezione ?

Invasione batterica tissutale dopo che l'integrità della cute è stata danneggiata

- ° Batteri accidentalmente inoculati

- ° Batteri solitamente colonizzanti (+++)

La maggior parte delle infezioni della cute e dei tessuti molli è sostenuta da cocchi aerobi Gram+

***S.aureus***

**Streptococchi beta-emolitici** (> *S.pyogenes* e *S.agalactiae*)

# Infezioni cutanee superficiali più frequenti





*S. Aureus* (++++)

*P. aeruginosa*

*Pityrosporum o.*

*Candida*

- *Antibiotici topici*
- *In caso di febbre o malattia estesa:  
terapia come foruncolosi*



*S.Aureus*

- *Incisione / Drenaggio + antibiotici locali*
- +/-
  - *Amox / Ac.Clavulanico*
  - *Cefalosporine*
  - *Macrolidi*



*S.Aureus*

*S.pyogenes*

Terapia topica:

- Acido fusidico
- Mupirocina
- Retapamuline

Terapia sistemica:

- Amox / Ac.clavulanic
- Cefalosporine orali
- Macrolidi



*S. Pyogenes* (++++)  
*S. aureus*

- Penicilline resistenti alle penicillinasi
- Cefalosporine 1<sup>a</sup> gen.
- Macrolidi
- Flurochinoloni (solo adulti)
- Clindamicina

# Ferite infette



## Post-operatoria:

*S.aureus*  
Enterobatteri

## Da ustioni:

*Streptococcus A*  
*S.Aureus*  
Enterobatteri  
*Pseudomonas a.*

## Post-liposuzione:

*S.aureus* (spesso MRSA)  
*Enterococcus (faecalis)*  
*Pseudomonas a.*  
*Enterobacteriacee*  
*Bacterioides fragilis*

## Con sepsi:

*S.aureus*  
*S.pyogenes*  
Anaerobi  
Enterobatteri  
*Pseudomonas a.*  
*Clostridium p.*

***S.aureus* e *P.aeruginosa* sono i germi più spesso isolati nelle ulcere infette**

## Nell'ulcera infetta non sottoposta a precedente trattamento antibiotico

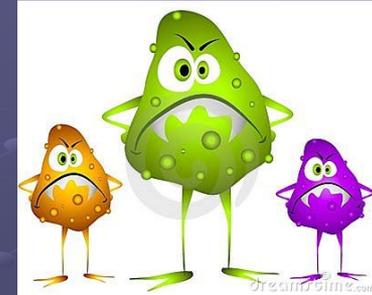
il quadro è spesso MONOMICROBICO, con prevalenza di

- *S.aureus* e Streptococchi beta emolitici

## Nelle ulcerazioni croniche o già sottoposte a terapia

il quadro diviene POLIMICROBICO

ai cocci Gram+ si aggiungo le *Enterobacteriacee*



## Nelle lesioni croniche dopo uso di antibiotici locali a largo spettro:

- La situazione si complica
- Non è inusuale reperire **MRSA**, Enterococchi non sensibili alla vancomicina, stafilococchi, enterobatteri, *P.aeruginosa*, Gram -, funghi

## In presenza di gangrena e necrosi diffusa,

- odore fetido da infezioni polimicrobiche con anaerobi obbligati (+++)

I tessuti necrotici rappresentano un ambiente assai favorevole allo sviluppo di batteri anaerobi

Quale è il rapporto tra  
**infezioni** ed **ulcere** ??

L'infezione è di solito la **CONSEGUENZA**  
piuttosto che la causa  
dell'ulcerazione



che agisce come porta d'ingresso dei  
microrganismi



# QUANDO si parla di ferite *infette*?

Da un punto di vista quantitativo

>  **$10^5$  CFU** (colony-forming units) di ***batteri per grammo***

([Hegggers JP](#). *Assessing and controlling wound infection*. Clin Plast Surg. 2003 Jan;30(1):25-35, v)

Progressione dal concetto di

**“colonizzazione di ferita”**  **“infezione vera e propria”**

non dipende unicamente dalla  
*conta batterica* e dal *microrganismo in causa*

Ulteriori fattori da tenere in considerazione:

- risposta immunitaria dell'ospite
- comorbidità (.....)
- il numero di specie batteriche presenti
- virulenza specifica
- sinergia tra le popolazioni presenti

# I microrganismi sono capaci di inibire i processi di guarigione

**L'inoculazione sperimentale di ferite con un alto numero di batteri (>10<sup>6</sup> CFU / gr. tessuto) interferisce con i processi di guarigione indipendentemente dal tipo di batteri presenti**

CARICA BATTERICA	N°. PAZIENTI	TASSO DI GUARIGIONE
<b>&gt; 10<sup>6</sup></b>	<b>3</b>	<b>0,05 cm/set.</b>
<b>10<sup>5</sup> - 10<sup>6</sup></b>	<b>3</b>	<b>0,15 cm/set.</b>
<b>Nessuna crescita</b>	<b>2</b>	<b>0,20 cm/set.</b>

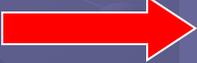
*Browne, Vearncombe, Sibbald. OWM Oct 2001*

*Robson MC, Stenberg BD, Heggors JP. Wound healing alterations caused by infection. Clin Plast Surg. 1990;17:485-492.*

**E' generalmente accettato che:**



**la carica batterica debba essere mantenuta al livello più basso possibile**



**si debba trattare l'infezione**

Sebbene ci siano alcuni aspetti ancora da chiarire...

Popolazione microbica 'minima'



effetto *adiuvante* sul processo di rigenerazione tissutale 

Presenza non elevata di micro-organismi nelle ferite



**Batteri**



Riduzione tensione di O<sub>2</sub>



Competizione con altre specie  
patogene



Neovascolarizzazione locale



Interferenza batterica

**Azione benefica: accelerano la guarigione**

- ◆ Alcuni tipi di batteri bloccano la guarigione delle ferite anche quando sono presenti in bassa quantità

Lo *Streptococco beta emolitico* può causare danni massicci ai tessuti anche in presenza di un basso numero di colonie ( $< 10^5$  CFU/gr)

*(Robson, M.C., Stenberg, B.D., Heggars, J.P. Wound healing alterations caused by infection. Clin Plast Surg 1990; 17: 3, 485-492)*

La presenza in un'ulcera cronica di :

***Streptococco emolitico gruppo A***

***Pseudomonas aeruginosa***



**è un indicatore della necessità di una terapia antibiotica sistemica !!!**

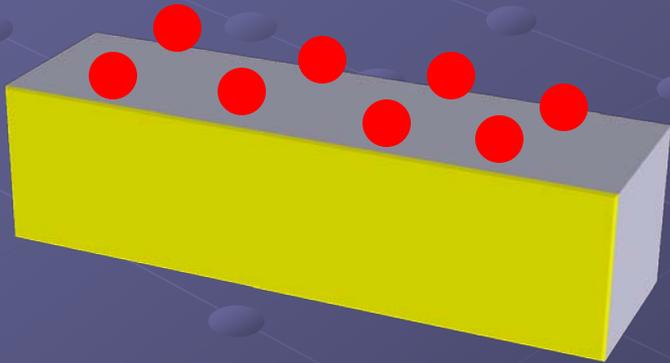
*(Consensus Meeting of the European Tissue Repair Society and the European Wound Management Association 1998)*

## 4 condizioni di rapporto batteri / ospite (ulcera)

- ◆ Contaminazione
- ◆ Colonizzazione
- ◆ Colonizzazione critica
- ◆ Infezione

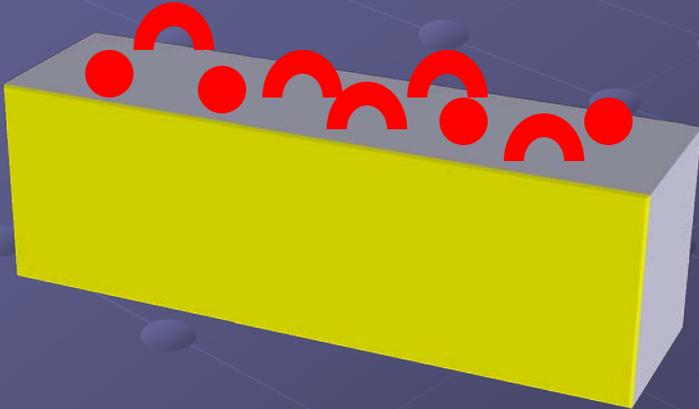
## Contaminazione

Presenza di microrganismi sulla superficie di un'ulcera senza moltiplicazione



## Colonizzazione

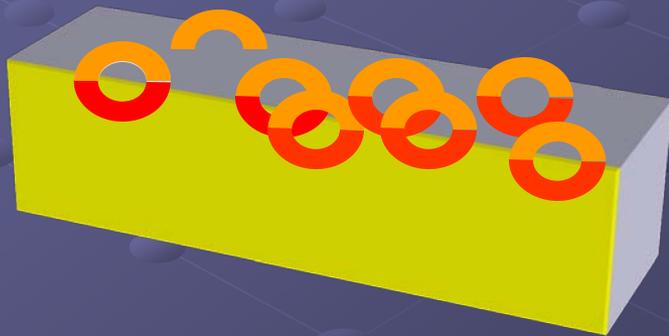
Presenza di microrganismi che si moltiplicano sulla superficie di un'ulcera senza indurre reazione da parte dell'ospite



## Colonizzazione critica:

Notevole sviluppo di flora batterica con adesione ai tessuti e lieve reazione tissutale infiammatoria (infezione superficiale)

➤ *Segni locali sfumati di infezione*

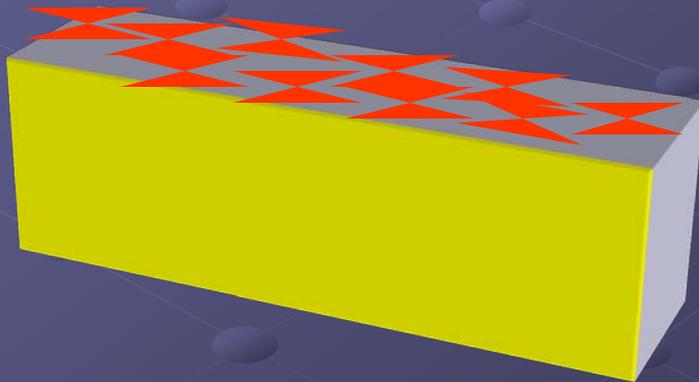


## Biofilm

i batteri su lesioni di tipo cronico sono capaci di organizzarsi in vere e proprie comunità adese alla superficie dell'ulcera (lamine di fibrina)

- protetti dal sistema immune del soggetto
- capaci di sviluppare resistenze al trattamento antibiotico

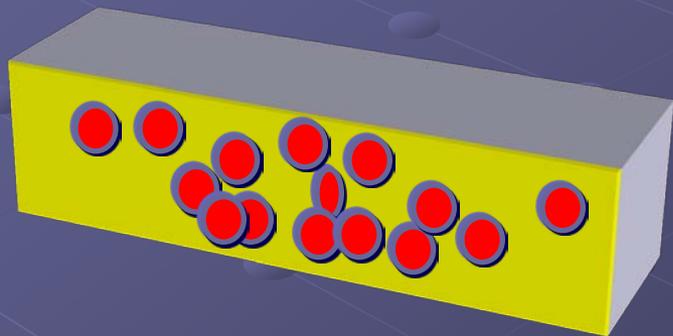
([Edwards R](#), [Harding KG](#). *Bacteria and wound healing*. Curr Opin Infect Dis. 2004 Apr;17(2):91-6).



# Infezione

Presenza di microrganismi che:

- si moltiplicano
- invadono i tessuti profondi
- inducono una risposta infiammatoria tissutale con successivo DANNO



# Come si instaura l'infezione ed il danno?

Alcuni batteri (*clostridi, streptococchi, pseudomonas*)

producono esotossine ed enzimi



- Danno ai tessuti dell'ospite
- Diffusione dell'infezione
- Lisi dei G.R. e fibrina



Processo infiammatorio det. trombosi



Interruzione vascolare



Necrosi cellulare



# Segni clinici di infezione:

**febbre**

**↑ dolore**

**essudato siero-purulento**

**cattivo odore**

**↑ dimensioni dell'ulcera**

**↑ eritema della cute perilesionale**

**alterazione del colore del tessuto di granulazione**

**Tessuto di granulazione friabile**

**linfangite**

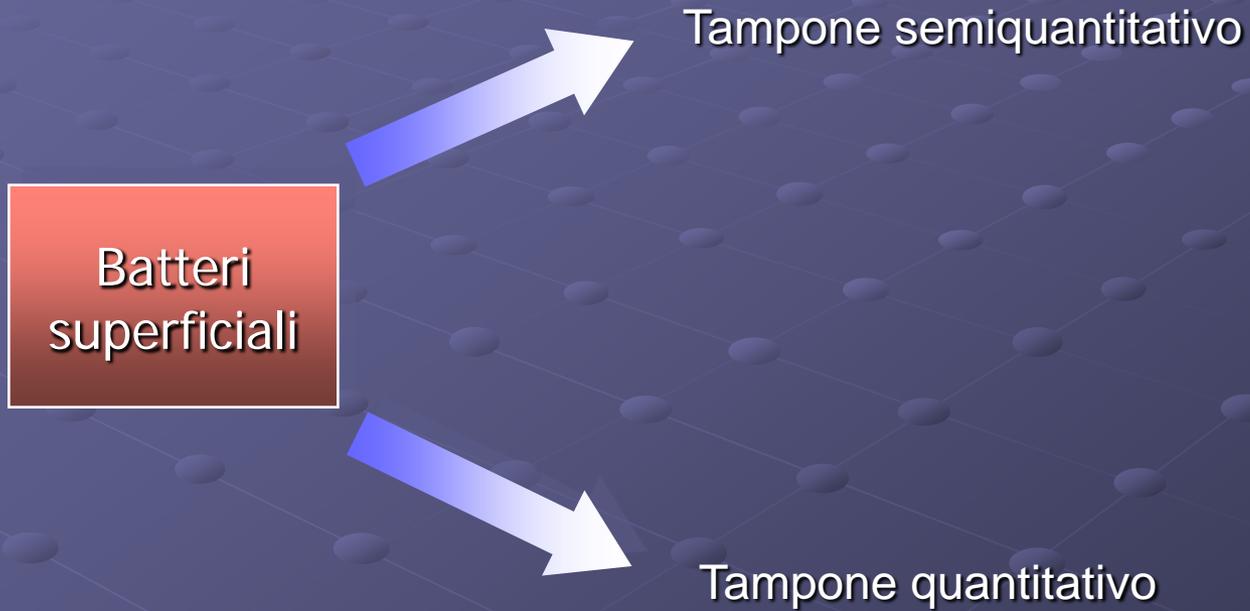
# Segni di laboratorio di possibile evoluzione verso una sindrome settica:

- Marcata leucocitosi o leucopenia
- Spostamento a sinistra della formula leucocitaria
- Anemia da emolisi (recente insorgenza)
- Trombocitopenia

diagnosi



# Diagnosi microbiologica di infezione superficiale (colonizzazione critica)



# Metodo del Tampone

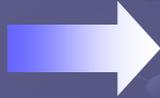
- ◆ Detersione con soluzione fisiologica
- ◆ Si striscia un tampone sulla superficie dell'ulcera per ottenere un campione di essudato
- ◆ Si evidenziano **solo i batteri superficiali** e non quelli profondi causa di infezione (se non viene preparato bene il fondo dell'ulcera)
- ◆ Spesso **non fornisce** una precisa informazione sulla **carica batterica**



# Diagnosi microbiologica di infezione profonda

---

Batteri  
profondi



- **Biopsia quantitativa**
- **agoaspirato**

**Gold  
standard**

## Biopsia quantitativa

- ◆ **Prelievo di tessuto ulceroso con un punch da 3-4 mm.**
- ◆ **Centrifugazione del tessuto prelevato per liberare i batteri dalla matrice tissutale**



Terapia:

A 3D grid of light blue spheres arranged in a diamond pattern, receding into the distance on a dark blue background. The spheres are connected by thin, light blue lines, creating a perspective effect that draws the eye towards the top center of the frame.

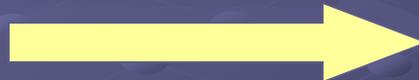
## Prerogative essenziali del trattamento ulcere cutanee degli arti inferiori :

1. rimozione cause primarie dell'ulcera cutanea  
(es: IVC, AOP, diabete, edema linfatico, patol.autoimmuni)
2. rimozione cause che hanno contribuito alla cronicizzazione  
(es: infezioni, anemia, tireopatie, etc.)
3. uso di presidi che integrino la guarigione fisiologica  
(es: medicazioni avanzate, elastocompressione)

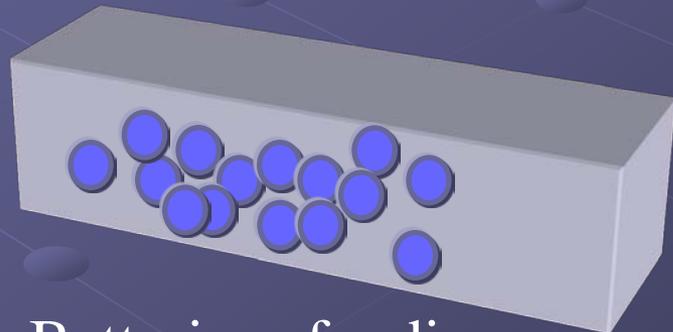
**Terapia antimicrobica:**  
**Linee guida EPUAP -AHCPR**



Batteri superficiali



Terapia topica  
mediante l'utilizzo  
di agenti topici



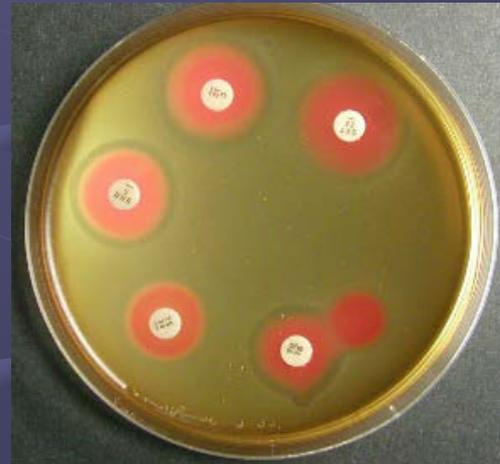
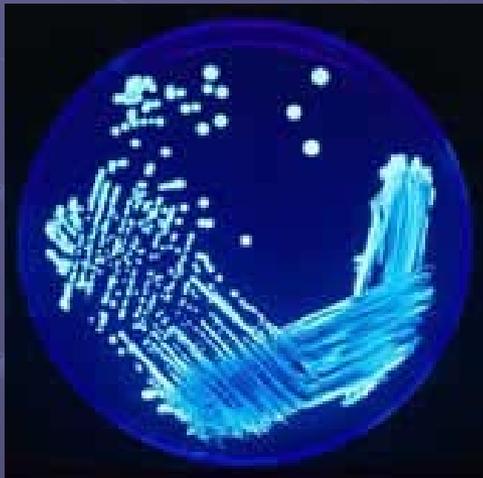
Batteri profondi



Terapia sistemica  
mediante l'utilizzo  
di antibiotici

# Per minimizzare le resistenze da parte di specie batteriche della cute

**Trattamento mediante agenti a spettro clinico ben definito sulla base dei risultati delle colture**



maggiori ostacoli al successo terapeutico sono dovuti a **S.aureus**  
**che rimane comunque il germe più difficile da eradicare**

**Anni 40:** il 90% ceppi era sensibile alla benzilpenicillina

**Anni 60:** il 90% ceppi era capace di sintetizzare  $\beta$ -lattamasi

**Anni 70:** grande diffusione di ceppi meticillino/oxacillino-resistenti (MRSA) con importanti infezioni nosocomiali in tutti i paesi

**Ceppi MRSA:** totale insensibilità ai beta-lattamici  
multiresistenza nei confronti di antibiotici chimicamente non correlati

Per eradicare questo tipo di batteri i farmaci considerati vitali sono i

**Glicopeptidi** (Vancomicina e Teicoplanina), nei cui confronti lo sviluppo di resistenze è ancora basso (hVISA) ma comunque temibile

*Gosbell LB "Methicillin-resistant S.Aureus: impact on dermatology practice". Am J Clin Dermatol*

# Terapia locale

## 1° scelta:

### Antisettici a lento rilascio a base di argento

#### Cadexomero iodico

#### Sulfadiazina argentic

- *S.aureus*
- MRSA
- streptococchi
- *Pseudomonas*
- anaerobi

## 2° scelta:

Antibiotici a lento rilascio (Mupirocina, Metronidazolo) agiscono su batteri specifici (MRSA, anaerobi)

Antibiotici locali ad ampio spettro d'azione (gentamicina, neomicina)

hanno alto potere sensibilizzante; sono indicati per pazienti immunodepressi o comunque suscettibili di infezioni

## Paziente sano con infezione non complicata:

- Dicloxacillina-flucloxacillina *per os*
- Cefalexina *per os*



La via di somministrazione **orale** è la più sicura ed affidabile nelle infezioni lievi/moderate e nei pz senza sintomi di infezione sistemica

## Pz con comorbidità o infezione complicata: *terapia parenterale*

- Ceftriaxone
- Cefazolina
- Benzilpenicillina
- Clindamicina



Da utilizzare nei casi in cui l'antibiotico non sia disponibile in formulazione orale

o

La via iniettiva permette concentrazioni ematiche e tissutali più rapidamente elevate

# Sepsi, infezioni molto gravi, fascite necrotizzante

## *Clostridium perfringens*

- Penicillina
- Cloramfenicolo
- Metronidazolo



## *Bacteroides spp.*

- Penicilline ad ampio spettro
- Clindamicina
- Metronidazolo
- Imipenem

# Infezione da MRSA

- **Vancomicina**
- **Teicoplanina**
  
- **Linezolid**
- **Quinupristin-dalfopristin**
- **Daptomicina**
- **Tigeciclina**

L'utilizzo inappropriato degli antibiotici sistemici è il maggiore determinante della selezione di popolazioni microbiche resistenti

Da quando è stata dimostrata l'utilità di

- Irrigazione
- debridement chirurgico delle lesioni
- utilizzo di medicazioni avanzate



l'antibioticoterapia sistemica **non dovrebbe essere considerata** la strategia iniziale nel trattamento di ferite infette

ma andrebbe utilizzata in caso di infezioni :

- in estensione verso i tessuti sottocutanei
- ascendenti localizzate agli arti
- sepsi



Riguardo gli antibiotici locali....

Dogma:

**Non utilizzarli topicamente**

**se tali sostanze sono disponibili anche per via orale  
o parenterale**

Quando si applicano localmente degli antibiotici  
**il rischio di sensibilizzazione non è trascurabile**

**Se ne preclude un utilizzo futuro per infezioni importanti**

Preferibile l'utilizzo di:

**Antisettici locali +/- Antibiotici sistemici**

# Quando sospendere una terapia antibiotica?

Non esistono criteri ben precisi

La terapia può essere interrotta dopo risoluzione o marcato miglioramento dei segni e/o sintomi dell'infezione

- Infezioni non complicate:  
la durata della terapia può essere limitata a **1-2 settimane**
- Infezioni più gravi (> diabetici):  
durata più prolungata della terapia per **ulteriori 1-2 settimane**
- Coesistente osteomielite:  
è necessario proseguire per almeno **6 settimane** di trattamento

## *2 tipi di comportamento degli antibiotici:*

### ● **Concentrazione-dipendenti**

- Fluorochinoloni, aminoglicosidi, claritromicina, metronidazolo

Battericidia è proporzionale alla concentrazione (anche per periodi brevi)

### ● **Tempo-dipendenti**

- Penicilline, cefalosporine, eritromicina, glicopeptidi, monobattami

Una volta raggiunte  $\uparrow$  concentrazioni, la battericidia dipende dal tempo di contatto tra antibiotico e patogeno

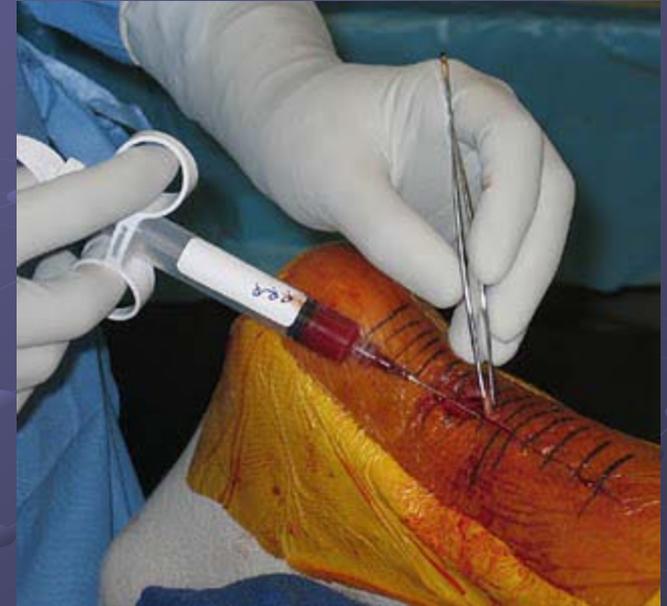
In caso di infezione non complicata  
possibile switch terapeutico da una terapia i.v. → per os  
dopo 3-4 giorni, se:

- Miglioramento segni e sintomi di infezione
- Miglioramento febbre e conta leucocitaria
- Stabilizzazione delle comorbidità

# PRP



E' ben documentata l'azione del gel piastrinico sul  
processo di rigenerazione  
tissutale



Poco si sa della sua azione in caso di presenza di germi quali  
*S.aureus* e *P.aeruginosa*

Valutazione della crescita di *S.aureus* e *P.aeruginosa* in piastre di coltura dopo applicazione di:

- Gel piastrinico +/- acido ialuronico
- Colimicina
- Vancomicina

## Risultati:

1. Mentre colimicina e vancomicina inibivano rispettivamente la crescita di *Pseudomonas* e stafilococchi
2. Il gel piastrinico incrementava la crescita di *Pseudomonas* mentre non sosteneva *S.aureus*

Di Biase A., Caggiano C., Valiante A., Stabile F., Della Aversana M.R.,  
D'Ambra A., Fratellanza G., Misso S.

## *“Antibacterial activity (S.aureus) of Platelet gel enriched with leucocytes”*

*Gel piastrinico (Plt 800000 +/- 150000 L) arricchito in leucociti*

*Risultati:*

*aveva un migliore effetto antibatterico rispetto PRP (p:0,004) e PPP (p:0,001)*

 *Possibile strategia terapeutica verso infezioni da S.aureus*

Una futura applicazione del **PRP arricchito in leucociti** nei casi in cui la chemioterapia antibiotica non sia attuabile per...

- Ipersensibilità
- Arteriopatia obliterante periferica
- Insufficienza renale
- Insufficienza epatica
- Polichemioterapia in pazienti defedati

**...ulteriore arma a nostra disposizione**



Grazie per l'attenzione

Luigi Scarpato

dott.luigiscarpato@libero.it