

# Ruolo dell'acido ialuronico nelle lesioni croniche cutanee non-responder

G. NEBBIOSO, F. PETRELLA, E. CAPRARELLA

ROLE OF HYALURONIC ACID IN CHRONIC NON-RESPONDER SKIN LESIONS

**The process of tissue repair is a very complex dynamic event. Systemic and local factors may affect tissue repair and stop the healing processes. In these lesions the use of materials such as esters of hyaluronic acid as a starting therapy and/or collagen applied *in situ* could lead to overcome the block in order to support the process of formation of extracellular matrix and collagen synthesis by fibroblasts, accelerating the healing. Fourteen patients with chronic ulcers of different etiology and of difficult resolution were selected. The use of advanced dressings indicated problems in the tissue repair process. The application of a dressing consisting of esters of hyaluronic acid (Hyalofill-F) on the bottom of the lesion, determines both the formation of a well-vascularized granulation tissue and of marked macroscopic proliferation margins.**

Key words: **Wound healing - Ulcer - Stockings, compression.**

Il processo di riparazione tissutale è un evento dinamico molto complesso, a cui partecipano sia cellule residenti che infiltranti la ferita, responsabili dei numerosi processi biochimici e molecolari<sup>1</sup>. Attraverso una serie

Ricevuto il 22 gennaio 2010.  
Accettato il 4 febbraio 2010.

Autore di contatto: G. Nebbioso, Azienda Sanitaria Napoli-1 Centro, Napoli, Italia.

*Azienda Sanitaria Napoli-1 Centro, Napoli, Italia*

di fasi: emostasi-infiammazione, proliferazione, rimodellamento e l'azione coordinata nel tempo di un gran numero di citochine, chemochine, fattori di crescita<sup>2</sup>, componenti della matrice extracellulare, proteasi e corrispondenti recettori cellulari, si crea il presupposto fondamentale per il corretto svolgimento del processo riparativo.

Nella fase infiammatoria le piastrine svolgono un ruolo più complesso della semplice emostasi. Esse rappresentano il serbatoio di numerose molecole che rilasciano in seguito alla loro attivazione, tra le quali i fattori di crescita: PDGF, IGF1, EGF, FGF, TGF- $\beta$  che agiscono richiamando nel sito della lesione cellule infiammatorie, endoteliali, fibroblasti e cheratinociti, determinando così il passaggio dalla fase infiammatoria a quella proliferativa fino a giungere al rimodellamento della lesione.

È importante che nella fase proliferativa del processo di riparazione tissutale avvenga la formazione del tessuto di granulazione attraverso l'azione dell'acido ialuronico, fibronectina, laminina, collagene e glicosaminoglicani; un ruolo centrale è svolto anche dalla matrice extracellulare che è fondamentale per il "cross-talk" tra le diverse compo-



Figura 1. — A) Lesione vasculitica. B) Lesione post-tromboflebitica.

menti cellulari che partecipano alla riparazione della ferita.

In particolare l'acido ialuronico, elemento costituente la matrice extracellulare, genera un microambiente ottimale atto a stimolare l'incremento dei GFs, la proliferazione e migrazione dei fibroblasti, delle cellule endoteliali, dei cheratinociti e la neoangiogenesi. Sicuramente fattori sistemici e locali possono inficiare la riparazione tissutale e bloccare il processo di guarigione in una delle tre fasi come accade, ad esempio, nelle ulcere cutanee di varia origine.

Il processo di riparazione tissutale, infatti, può arrestarsi nella sua fase proliferativa per la mancata formazione di matrice extracellulare, che può essere secondaria alla mancanza di sostanze fondamentali per la sua realizzazione.

Su lesioni croniche non responders all'applicazione di un protocollo diagnostico-terapeutico adeguato basato sui principi del T.I.M.E. <sup>3</sup>, bloccate nel passaggio fase infiammatoria - proliferativa, l'utilizzo di materiali starter quali esteri dell'acido ialuronico e/o collagene applicati *in situ* potrebbero essere in grado di indurre il superamento del blocco? Questi materiali potrebbero supportare il processo di formazione della matrice extracellulare da parte dei fibroblasti, accelerando la guarigione in una lesione cronica cutanea?

Lo scopo di questo studio era di valutare, attraverso l'applicazione *in situ* di una medicazione costituita da esteri dell'acido ialuro-

nico (HYALOFILL-F), la possibilità di riattivare i naturali processi di riparazione tissutale (Figura 1).

### Materiali e metodi

Sono stati selezionati 14 pazienti affetti da ulcere croniche di diversa eziologia e di difficile risoluzione, in quanto non giungevano a guarigione nonostante un'adeguata preparazione del fondo della lesione e l'utilizzo di medicazioni avanzate, indicando quindi un blocco del processo di riparazione nella fase proliferativa.

È stata utilizzata una medicazione costituita da esteri dell'acido ialuronico (Hyalofill-F), e successivo posizionamento di una medicazione secondaria in base alla quantità di essudato <sup>4</sup>: per lesioni ipoessudanti medicazioni in idrocolloide; per lesioni a moderata essudazione medicazione in schiuma di poliuretano; per lesioni iperessudanti, medicazione in idrofibra o alginato.

Tra i 14 pazienti trattati vi erano 10 pazienti di sesso femminile e 4 di sesso maschile (questo a indicare anche una maggiore incidenza della patologia ulcerativa nel sesso femminile), con un'età media di 60 anni.

Le lesioni sono riconducibili a varie eziologie:

- 3 da sindrome post-tromboflebitica;
- 3 ulcere miste;
- 4 ulcere vasculitiche;
- 4 ulcere post-traumatiche.

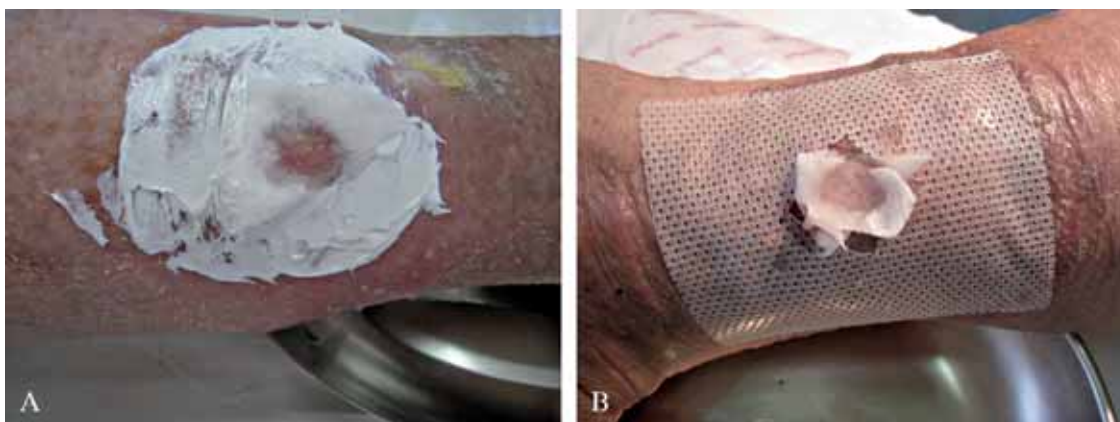


Figura 2. — A) Applicazione di Hyalofill-F+ ossido di zinco perilesionale. B) Applicazione di Hyalofill-F+ medicazione protettiva.



Figura 3. — A, B) Lesione dopo applicazione di Hyalofill-F.

Nelle lesioni a genesi venosa è stato effettuato un bendaggio elasto-compressivo (Figura 2).

### Risultati

L'applicazione di esteri dell'acido ialuronico (Hyalofill-F) sul fondo della lesione ha determinato:

- la formazione di un tessuto di granulazione ben vascolarizzato;
- segni macroscopici di proliferazione dei margini, evidenziati già dopo un breve periodo dall'inizio dell'applicazione, come infatti è stato documentato in altri studi presenti in letteratura<sup>5-7</sup>.

In un intervallo di tempo compreso tra due e sei mesi:

- 7 pazienti sono giunti a completa ri-epitelizzazione;
- 5 hanno ottenuto un netto miglioramento della lesione in termini di stato e di dimensione della stessa;
- 2 hanno abbandonato lo studio (Figura 3).

### Discussione

Nei casi in cui un evento traumatico determina la lesione dei tessuti e la rottura dei vasi, si ha la fuoriuscita nell'ambiente circo-

stante dei costituenti ematici che formano un coagulo volto a ristabilire l'emostasi e fornire una matrice extracellulare provvisoria per la migrazione delle cellule riparative.

I fattori PDGF (fattore di crescita piastrino-derivato) e TGF- $\beta$  <sup>8,9</sup> (fattore di crescita trasformante) rilasciati in questa prima fase dalle piastrine, guidano e stimolano la migrazione ordinata delle cellule infiammatorie (granulociti neutrofili, macrofagi e fibroblasti) verso la lesione, per la formazione della matrice extracellulare provvisoria (fase emostasi e infiammazione).

Nel passaggio dalla fase infiammatoria a quella proliferativa, il numero delle cellule infiammatorie decresce, mentre quello dei fibroblasti aumenta.

I fattori di crescita PDGF, TGF- $\beta$ , interleuchine, giocano un ruolo chiave nella migrazione e attivazione dei fibroblasti <sup>10,11</sup> i quali regolano la sintesi e il deposito dei componenti della matrice extracellulare provvisoria e definitiva, quali acido ialuronico, fibronectina, laminina, collagene e glicosaminoglicani (GAGs).

La formazione di un tessuto è garantita da una interazione dinamica tra elementi cellulari, microambiente circostante (matrice extracellulare) e da diversi citotipi infiltranti (fibroblasti, macrofagi, mastociti, plasmacellule) con i quali la popolazione cellulare interagisce <sup>12</sup>.

La matrice extracellulare è composta da proteine fibrose (collagene, elastina, fibronectina, laminina, acido ialuronico (HA), condronectina e osteonectina) e da GAGs, polimeri ad alto peso molecolare che sono legati a proteine a formare i proteoglicani.

Le proteine fibrose e i proteoglicani sono associati nella matrice extracellulare, la cui struttura può andare incontro a cambiamenti che dipendono dalle diverse classi di GAGs, come ad esempio l'eparina e l'acido ialuronico, che entrano nella sua composizione.

La diversa composizione della matrice extracellulare influenza la capacità migratoria delle cellule al suo interno e la neoangiogenesi: piccoli polimeri di acido ialuronico stimolano l'angiogenesi mentre polimeri ad alto peso molecolare inibiscono la migrazione e la proliferazione delle cellule endoteliali.

Il rapporto quantitativo tra molecole di aci-

do ialuronico a basso e ad alto peso molecolare può, così, influenzare e controllare l'angiogenesi.

Nelle lesioni croniche cutanee bloccate nella fase proliferativa, l'applicazione sul fondo della lesione di esteri dell'acido ialuronico può influenzare positivamente lo stato della lesione, così come l'utilizzo di GFs derivati dalle piastrine (gel piastrinico) <sup>13-15</sup>.

L'HA, composto dall'alternanza di unità di acido D-glucuronico e di N-acetil D-glucosamina, è in grado di assorbire grandi quantità di acqua, regolando lo stato di idratazione della ferita <sup>15</sup>, e di connettere fisicamente tra loro altri proteoglicani e diversi componenti della matrice extracellulare come laminina, fibronectina e collagene.

L'acido ialuronico, infatti, crea una matrice, favorisce la migrazione cellulare, l'angiogenesi, e ha un effetto positivo sulla risposta infiammatoria <sup>16-18</sup>.

È stato dimostrato, inoltre, che un ambiente ricco di HA inibisce la formazione della cicatrice ottenendo un migliore risultato estetico <sup>19</sup>; infatti esaminando colture di cheratinociti si è osservata una maggiore crescita di vasi e di nervi soltanto nell'area coperta dallo Hyalofill-F <sup>20</sup>.

L'acido ialuronico così come il collagene, fa parte dei cosiddetti biomateriali, tutti caratterizzati dalle seguenti proprietà: reazione infiammatoria assente, biodegradabilità controllabile, antigenicità scarsa o assente, trama strutturale a maglie regolari, migliore colonizzazione delle cellule connettivali e sintesi delle proteine stromali.

La matrice dello Hyalofill-F a contatto con l'essudato si trasforma in uno strato di gel idrofilico creando un'interfaccia ricca di HA sul fondo della lesione; contribuisce inoltre a gestire meglio l'essudato, mentre il legame a tre recettori (CD44, RHAMM, ICAM-1) distribuiti nell'organismo, coinvolti nella modulazione della riparazione tissutale, garantisce un'ulteriore modulazione dei processi di guarigione.

## Conclusioni

Le ferite difficili rappresentano un importante problema clinico e sociale, con un'in-

cidenza annua in Italia tra lo 0,1% e 1% della popolazione generale: nasce da ciò l'esigenza di capire in modo approfondito la patogenesi alla base di ogni singola lesione, così da effettuare una terapia sempre più mirata, accelerando la guarigione e riducendo i costi.

Lo studio osservazionale effettuato, ha messo in evidenza l'importanza e l'efficacia dell'uso di medicazioni avanzate bioattive come lo Hyalofill-F, su lesioni che non tendono alla guarigione nonostante una corretta applicazione di protocolli validati ipotizzando <sup>21</sup> un blocco della fase proliferativa.

L'applicazione dell'acido ialuronico sul fondo della ferita ha effetto positivo su: neoangiogenesi, migrazione e proliferazione cellulare, migliorando le condizioni micro-macroscopiche locali del sito lesionale.

### Riassunto

Il processo di riparazione tissutale è un evento dinamico complesso, caratteristicamente distinto in tre fasi: di emostasi-infiammazione, di proliferazione e di rimodellamento, durante le quali interagiscono diverse cellule e molecole sia residenti che infiltranti la ferita. Fattori sistemici e locali possono interferire negativamente con il processo di guarigione, determinando un blocco dello stesso. Le ulcere croniche appaiono, infatti, essere bloccate in una delle tre fasi con ritardo del tempo di guarigione. L'applicazione su queste lesioni di materiali starter come l'acido ialuronico e/o il collagene potrebbe favorire il superamento del blocco con formazione della matrice extracellulare e la sintesi di collagene da parte dei fibroblasti, accelerando così la guarigione. Sono stati trattati 14 pazienti con ulcere croniche di diversa eziologia e di difficile risoluzione, con l'applicazione in sede della lesione di esteri dell'acido ialuronico (Hyalofill-F) che ha determinato in alcuni la completa guarigione, in altri un netto miglioramento dello stato della lesione, con la formazione di un tessuto di granulazione ben vascolarizzato ed una macroscopica proliferazione dei margini.

Parole chiave: Lesione cutanea, guarigione- Ulcera cutanea - Acido ialuronico.

### Bibliografia

1. Singer JA, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *New Engl J Med* 1999;341:738-46.
2. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83:835-70.
3. Ponzio I, Pirangeli M, Marchesini A, Carboni A, Talevi D, Grasseti L *et al.* Gel piastrinico, valutazione del ruolo nel wound bed preparation e sua analisi clinico-qualitativa. *Acta Vulnologica* 2008;6:25-30.
4. Ballard K, Cantor AJ. Treating recalcitrant diabetic wounds with hyaluronic acid: a review of patients. *Ostomy Wound Manage* 2003;49:37-45.
5. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repeir Regen* 1999;7:79-89.
6. West DC, Shaw DM. Tumor Hyaluronan in relation to angiogenesis and metastasis. In: Laurent TC, editor. *The chemistry, biology and medical application of hyaluronan and its derivatives*. London: Portland Press; 1998.
7. Tammi R, Ripellino JA, Margolis RU, Tammi M. Localization of epidermal hyaluronic acid using the hyaluronate binding region of cartilage proteoglycan as a specific probe. *J Invest Dermatol* 1988;90:412-4.
8. Antoniadou HN, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Kiritsy CP, Lynch SE. Expression of growth factors and receptor mRNAs in skin epithelial cells following acute cutaneous injury. *American J Pathology* 1993;142:1099-110.
9. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008;16:585-601.
10. Postlethwaite AE, Keski-Oja J, Moses HL, Kang AH. Stimulation of the chemotactic migration of human fibroblasts by transforming growth factor beta. *J Exp Med* 1987;165:251-6.
11. Adelman-Grill BC, Wach F, Cully Z, Hein R, Krieg T. Chemotactic migration of normal dermal fibroblasts towards epidermal growth factor and its modulation by platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta. *Eur J Cell Biol* 1990;5:322-6.
12. Ferraro GA, Nebbioso G, Desiderio V, De Francesco F, Rossano F, Caprarella E *et al.* La nuova frontiera nella cura delle "ferite difficili": impiego dei fattori di crescita. *Acta Vulnologica* 2009;7:75-83.
13. Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007;16:156-65.
14. Steed DL. The role of growth factors in wound healing. *Surg Clin North Am* 1997;77:577-86.
15. Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Bilski JJ, Redmer DA, Reynolds LP, Abdullah A *et al.* Wound healing: the role of growth factors. *Drugs Today* 2003;39:787-800.
16. Hollander D, Schmandra T, Windolf J. Using an esterified hyaluronan fleece to promote healing in difficult-to-treat wounds. *J. of wound care*, Novembre 2000;9:10.463-6.
17. Wisniewski HG, Hua JC, Poppers DM *et al.* TNF/IL-1-inducible protein TSG-6 potentiates plasmin inhibition by inter alpha-inhibitor and exerts a strong anti-inflammatory effect in vivo. *J Immunol* 1996;156:1609-15.
18. Kobayashi H, Terao T. Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by human uterine fibroblast. *Am J Physiol* 1997;273:1151-9.
19. Laurent C, Hellstrom S, Stenfors LE. Hyaluronic acid reduces connective tissue formation in middle areas filled with absorbable gelatin sponge: an experimental study. *Am J Otolaringol* 1986;7:181-6.
20. Kangesu T, Manek S, Terenghi G *et al.* Nerve and blood vessel growth in response to grafted dermis and cultured keratinocytes. *Plast Reconstruct Surg* 1998;101:1029-38.
21. Anderson I. The properties of hyaluronan and its role in wound healing. *Professional Nurse* 2001;17:232-5.