

IL RUOLO DELL'EPITELIZZAZIONE NELLA GUARIGIONE DELLE FERITE*

RANDALL B. FITCH, DVM, MS - STEVEN F. SWAIM, DVM, MS
Auburn University

Riassunto

L'epitelizzazione svolge un ruolo importante nella guarigione di ferite aperte e suturate. Il trattamento locale appropriato della ferita favorisce il processo di epitelizzazione, garantendo una guarigione più veloce e, spesso, una ripresa funzionale più rapida per l'animale. Il vantaggio offerto dall'epitelio è la copertura temporanea della soluzione di continuo mentre il processo di contrazione della ferita porta alla chiusura definitiva. Inoltre, nella guarigione di ferite dei cuscinetti plantari, l'epitelio rappresenta un tessuto robusto, cheratinizzato e in grado di sopportare il carico. Invece, quello proveniente dalle zone di cute coperta da pelo risulta delicato e facilmente danneggiabile come copertura di ferite aperte.

Summary

Epithelialization plays an important role in the healing of open and sutured wounds. Proper topical wound management enhances epithelialization, thus providing faster healing and often quicker return to normal function for animals. Epithelium has the advantage of providing temporary coverage for a wound while contraction continues to close an open wound. Epithelium also provides a tough, keratinized weight-bearing tissue in the healing of paw pad wounds. The primary disadvantage of epithelium is that epithelium derived from haired skin on the body is delicate and easily damaged when allowed to remain as the coverage for healed open wounds.

L'epitelio è una formazione cellulare che ricopre tutte le superfici del corpo, quali cute ed apparati gastroenterico, respiratorio ed urinario. Trattandosi dello strato più superficiale del corpo, è soggetto a traumatismi quotidiani continui. In condizioni normali, questo strato cellulare deve essere costantemente rinnovato, per cui la rigenerazione delle cellule di cui è composto rappresenta una normale funzione giornaliera. Numerose risposte cellulari riscontrabili in seguito ad un trauma non sono altro che un'accelerazione della normale funzione rigenerativa epiteliale.^{1,2}

La componente epiteliale cutanea è l'epidermide, che costituisce un involucro protettivo e impermeabile, agendo quindi come barriera fra il corpo e l'ambiente, impedendo l'ingresso di microrganismi e tossine ed evitando la perdita di liquidi ed elettroliti.^{1,2} Nel cane e nel gatto, l'epidermide è composta dai seguenti cinque strati: corneo, lucido, granuloso, spinoso e basale.³ Tuttavia, per la maggior parte della sua estensione, è formata soltanto da tre

strati, corneo, spinoso e basale⁴ (Fig. 1). I due restanti (lucido e granuloso) sono situati fra quello corneo e quello spinoso nelle aree cutanee di cheratinizzazione tardiva. Esiste una differenza principale fra la cute del cane e del gatto e quella dell'uomo; infatti, nei primi due a livello della giunzione fra derma ed epidermide mancano le creste distinte note come epitelio interpapillare.^{1,5}

RUOLO DELL'EPITELIO NELLA RIPARAZIONE DELLE FERITE DERMICHE

Il processo di rigenerazione epiteliale è essenziale per potere considerare guarita una ferita.⁶ La guarigione delle soluzioni di continuo consta di vari stadi. Secondo uno dei sistemi di classificazione proposti, si avrebbero le fasi di (1) infiammazione, (2) eliminazione dei tessuti necrotici, (3) riparazione e (4) maturazione.^{3,7} Nelle ferite suturate, in quelle aperte a spessore parziale e in quelle aperte a tutto spessore, l'epitelizzazione avviene nel corso dello stadio riparativo. Dove sia stata eseguita una sutura, l'epitelio si estende nello spazio ristretto esistente fra i margini epidermici riavvicinati. Nelle ferite aperte a spessore parziale,

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", Vol. 17, N. 2, febbraio 1995. Con l'autorizzazione dell'Editore.

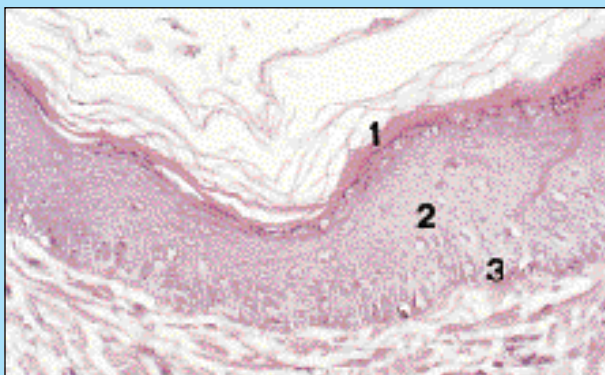


FIGURA 1 - Epitelio squamoso stratificato normale nel cane. Dall'estremità superiore alla base si riconoscono gli strati 1) corneo, 2) spinoso e 3) basale. (Per gentile concessione di Elizabeth M. Whitley, DVM, MS, Department of Pathobiology, College of Veterinary Medicine, Auburn University, Auburn, Alabama).

l'epitelizzazione non prende origine soltanto dai margini, ma avanza anche dalle strutture annesse, quali follicoli piliferi nel derma residuo.³ Nelle ferite a tutto spessore mancano le strutture annesse e il processo di riepitelizzazione può partire soltanto dai margini vitali della ferita.⁴ L'epitelio avanza sulla sommità del tessuto di granulazione sano per fornire una copertura temporanea, mentre il tessuto di granulazione si contrae indipendentemente.⁷

L'epitelizzazione delle ferite dei cuscinetti plantari ha un aspetto particolare. In questa sede, l'epitelio è diverso da quello della cute che riveste altre parti del corpo, essendo resistente, cheratinizzato e in grado di sopportare traumi e sollecitazioni stressanti. Anche quando il cuscinetto sia sede di ferite di grandi dimensioni, se esiste del tessuto residuo alla periferia della lesione, il trattamento come ferita aperta in genere garantisce una copertura epiteliale durevole della parte.⁷ Infatti, l'epitelio dei cuscinetti plantari fornisce un tessuto robusto e in grado di sopportare il carico.

Recentemente, in chirurgia veterinaria sono stati descritti i processi di guarigione di innesti segmentali di cuscinetti digitali.⁸ Piccoli segmenti di tessuto prelevato dai cuscinetti sono stati collocati al centro di un'area di granulazione. Era stato ipotizzato che gli innesti avrebbero attecchito e che si sarebbe verificata una diffusione di epitelio robusto e cheratinizzato al di sopra del tessuto di granulazione interposto. Invece, si verificò la crescita più rapida dell'epitelio delicato, sottile e meno cheratinizzato proveniente dalla cute normale che circondava la sede di granulazione. Gli innesti vennero quindi rapidamente circondati da questo epitelio sottile e delicato derivante dai bordi della ferita. L'inibizione da contatto aveva bloccato la crescita, più lenta, dell'epitelio cheratinizzato e robusto dei cuscinetti prima che potesse coprire la ferita⁸ (Fig. 2). Tuttavia, una modifica della tecnica ha permesso di contrastare l'inibizione da contatto. Quando gli innesti di cuscinetto digitale vengono posti intorno alla ferita, viene impedito l'ingresso verso il centro della lesione all'epitelio sottile e a crescita rapida derivante dai margini. In questo modo si ottiene una regione protetta nell'ambito della quale l'epitelio dei cuscinetti di maggiore spessore può riepitelizzare il centro della ferita e dare origine a un ampio strato resistente alle abrasioni⁹ (Fig. 3).



Figura 2A

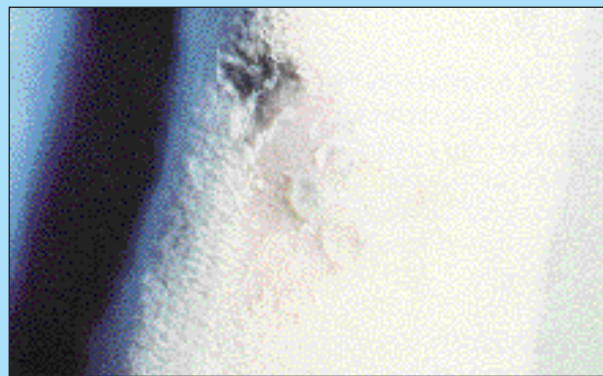


Figura 2B

FIGURA 2 - (A) Processi di guarigione associati a innesti digitali segmentali collocati al centro della ferita. (B) Epitelio delicato e sottile derivante dalla cute circostante in rapida crescita centripeta per raggiungere gli innesti. La crescita centrifuga di epitelio più spesso e cheratinizzato derivante dai cuscinetti plantari per coprire la ferita non avviene a causa del fenomeno di inibizione da contatto. Soltanto una piccola isola di questo epitelio spesso e robusto è presente al centro della lesione. (Figura 2B da Swaim SF, Riddell KP, Powers RD: Healing of segmental grafts of digital pad skin in dogs. *Am J Vet Res* 53:408, 1992. Riproduzione autorizzata.)

MIGRAZIONE E PROLIFERAZIONE EPITELIALE

L'epitelio che circonda una ferita migra e prolifera nell'arco di un breve periodo di tempo. Inoltre, si ha una differenziazione cellulare. Il processo ha inizio con la mobilitazione di cellule basali dall'epidermide ai margini della lesione.^{1-4,6,7,10} Le cellule e le membrane basali svolgono un ruolo essenziale nel sostegno strutturale e nel ricongiungimento dell'epidermide. La velocità di riepitelizzazione varia in base al tipo e alle dimensioni della ferita. Ad esempio, la piccola area compresa fra i margini suturati di una soluzione di continuo si riepitelizza rapidamente rispetto alle lesioni a tutto spessore o a spessore parziale.

Una delle teorie sulla migrazione epidermica è nota come teoria di scorrimento. Nel corso di questa migrazione, le cellule epiteliali non si sposterebbero al di sopra della ferita come cellule singole, bensì come piccoli aggregati o strati cellulari² (Fig. 4A). Questo sistema di movimento a strati è stato dimostrato mediante colture di cellule epiteliali.¹¹ È anche stata proposta una teoria di movimento epidermico "a cavalletta" in cui le cellule presenti lungo il fronte di proliferazione si impiantano, obbligando quelle successive a scavalcarle per fare avanzare il margine

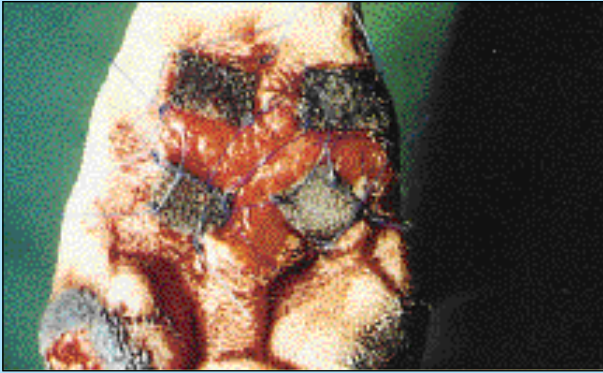


Figura 3A

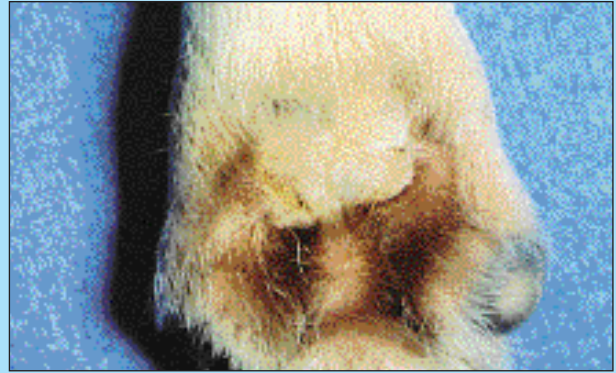


Figura 3B

FIGURA 3 - Applicazione modificata di innesti di cuscinetti digitali. **(A)** Gli innesti collocati ai margini della ferita bloccano la migrazione dell'epitelio più sottile e non desiderato verso il centro della lesione. **(B)** La crescita centripeta di epitelio cheratinizzato dei cuscinetti e la contrazione della ferita per raggiungere l'innesto inducono lo sviluppo di un tessuto durevole in grado di sopportare il carico. (Da Swaim SF, Bradley DM, Steiss JE, Powers RD, Buxton DF: Free segmental paw pad grafts in dogs. *Am J Vet Res* 54:2165, 1993. Riprodotto con autorizzazione.)

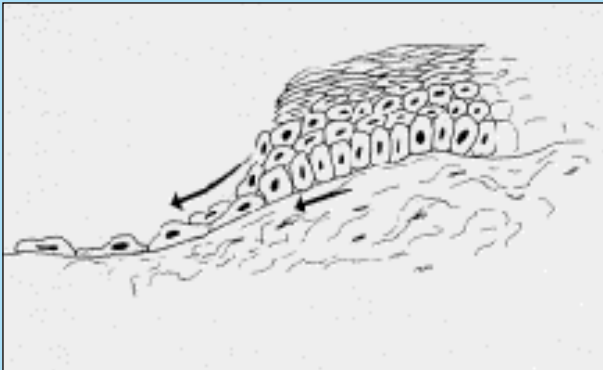


Figura 4A



Figura 4B

FIGURA 4 - **(A)** Teoria della migrazione epiteliale per scivolamento. Le cellule scivolano all'esterno e al di sopra della ferita. **(B)** Teoria della migrazione epiteliale a "cavalletta". Le cellule migrano le une sulle altre verso la ferita.

(Fig. 4B). L'epitelizzazione continua fino a quando la ferita non sia coperta e la migrazione cessa a causa dell'inibizione da contatto.^{2,4,5}

La migrazione iniziale si verifica entro poche ore dalla ferita e non necessita di un aumento della proliferazione cellulare. Lo stimolo che induce il movimento cellulare è attualmente sconosciuto ed è possibile che coinvolga mediatori locali, interazioni fra cellule e matrice o un effetto di "margine libero". Per effetto di questi fattori, una cellula è indotta a differenziarsi e migrare quando i suoi collegamenti con le cellule vicine sono gravemente compromessi.⁶ Tuttavia, questi elementi migranti differiscono per molti aspetti dalle altre cellule epiteliali. In particolare, quelle presenti lungo i margini di una ferita perdono le loro inserzioni e aumentano di volume, si appiattiscono e si estendono verso l'esterno al di sopra del derma.⁷ Questi elementi cellulari sono dotati di maggiore mobilità e manifestano aspetti di minore maturità, quali diminuzione della differenziazione e del numero di giunzioni cellulari ed accentuazione del metabolismo. Le cellule epiteliali ai margini della ferita sono inoltre dotate di recettori che favoriscono le interazioni con l'am-

biente della lesione. Questi elementi secernono mediatori quali interleukina-1, fattori di crescita fondamentali dei fibroblasti e fattori di crescita trasformanti α e β che influenzano la motilità cellulare e la crescita per la chiusura della ferita.²

Una volta iniziata la migrazione, la proliferazione epiteliale ai margini della ferita aumenta per fornire un maggior numero di elementi cellulari. Il processo raggiunge il massimo livello nell'arco delle 48-72 ore che seguono la lesione, con un incremento di 17 volte delle mitosi e fenomeni di iperplasia epiteliale ai margini della soluzione di continuo.² Non è stato ancora chiarito quali siano gli stimoli che favoriscono la proliferazione, ma è probabile che siano coinvolti i caloni. Questi ultimi sono glicoproteine idrosolubili situate nell'epidermide e dotate di effetti inibitori sulla proliferazione epiteliale. In una ferita in cui si sia verificata una perdita di epitelio, la concentrazione dei caloni diminuisce e ne consegue una più intensa proliferazione epiteliale, dovuta all'assenza delle glicoproteine inibitrici.^{1,3,6}

La direzione della crescita del pelo influisce sulla progressione delle cellule epidermiche migranti. I follicoli

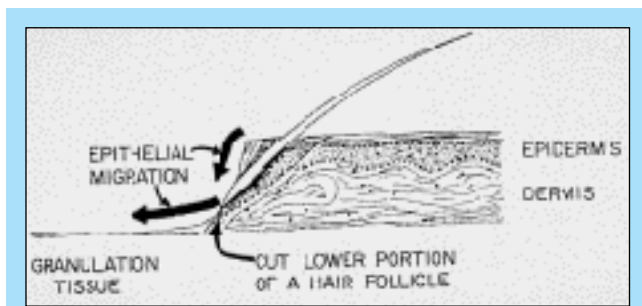


FIGURA 5 - Contributo del follicolo pilifero all'epitelizzazione della ferita. Il processo inizia dai bordi della ferita e dai follicoli piliferi sezionati lungo i margini in cui il taglio è obliquo alla direzione del pelo. In questa zona della ferita, negli stadi precoci della guarigione si ha un'epitelizzazione più veloce.

piliferi sono posizionati secondo una data inclinazione nella cute; a livello dei margini di certe ferite, l'angolo formato dalla soluzione di continuo è obliquo rispetto alla direzione di crescita del pelo. Ne deriva che in queste sedi le estremità sezionate dei follicoli piliferi saranno più vicine al centro della ferita di quanto lo siano nei restanti margini.

Al momento della riepitelizzazione, in quel settore della ferita il processo inizierà prima che negli altri e questo perché il tessuto epiteliale non deriva soltanto dall'epidermide ai bordi della ferita ma anche dalle estremità sezionate dei follicoli piliferi. Questo processo avanzato può essere particolarmente evidente negli stadi precoci dell'epitelizzazione (Fig. 5).¹²

FERITE CHIRURGICHE

Un'incisione può essere ricoperta da epitelio nell'arco di 48 ore.^{1,7} Durante questo periodo non si può verificare alcuna neoformazione di tessuto connettivo; pertanto, la migrazione epiteliale si verifica al di sopra del coagulo che ricopre l'incisione e le parti incise del derma originale.^{1,3} Con il trascorrere del tempo, l'epitelio neoformato va incontro a processi di differenziazione con cui si ispessisce e si stratifica (Fig. 6A) ed infine acquisisce alcune delle caratteristiche strutturali dell'epidermide adiacente integra.³ Con la differenziazione, un monostrato cellulare si trasforma in epidermide pressoché normale.² Questo cambiamento è un processo lento rispetto alla migrazione e può richiedere da settimane a mesi.

In corrispondenza dell'incisione e lungo i tratti di sutura si verifica una crescita di epitelio verso l'interno e un'invasione epiteliale. Quando a livello dell'incisione si verificano la crescita esterna e la differenziazione, alcuni getti di epitelio possono invadere i tessuti sottoepiteliali (Fig. 6A). Lungo gli spazi di sutura si osserva anche la crescita di epitelio verso l'interno (Fig. 6B). Quando queste cellule epiteliali andranno incontro a cheratinizzazione nella loro localizzazione profonda, è possibile che si sviluppino una intensa e localizzata reazione infiammatoria da corpo estraneo (che si manifesta come infezione lungo i tragitti della sutura). Questo fenomeno non riguarda soltanto la cute, ma si può verificare anche a carico del sistema urinario.¹

FERITE APERTE

Nelle ferite aperte a tutto spessore, l'epitelizzazione si verifica soltanto dopo la formazione di un letto di tessuto di granulazione.^{3,4} Solitamente, trascorre un periodo di latenza compreso fra 4 e 5 giorni prima che le cellule epiteliali inizino a migrare al di sopra del tessuto di granulazione.³ Il processo di epitelizzazione delle ferite aperte può essere classificato nei seguenti tre gruppi di difetti cutanei: (1) perdita di sostanza a spessore parziale, (2) perdita a tutto spessore con formazione di crosta e (3) perdita a tutto spessore senza formazione di crosta. Una perdita a spessore parziale (solitamente un'abrasione) guarisce più velocemente poiché l'epitelizzazione non deve essere preceduta dalla formazione di tessuto di granulazione e può prendere origine dai margini della ferita e dalle rimanenti strutture cutanee annesse. Le ferite aperte di piccole dimensioni possono formare una crosta. Quest'ultima prende origine dall'essiccamento della superficie della ferita ed è formata da sangue coagulato, fibrina, collagene disidratato e residui tissutali intrappolati.⁵ Le croste garantiscono una protezione limitata contro le contaminazioni esterne, mentre mantengono l'omeostasi interna e forniscono un bendaggio naturale al di sotto del quale si svolge la riepitelizzazione.^{1,3} Perché si verifichi la migrazione, l'epitelio deve dissolvere il collagene lungo il suo cammino e questo avviene grazie alle collagenasi prodotte dalle cellule epiteliali che infine disgregano la base della crosta.^{1,3-5,7} La formazione di quest'ultima può anche comportare alcuni potenziali svantaggi nella guarigione della ferita. Ad esempio, la riepitelizzazione viene rallentata e la matrice della crosta può fornire una base alla crescita batterica.⁵ Inoltre, l'epitelizzazione si svolge su un piano più profondo rispetto allo strato originale, producendo in tale modo una crosta.¹³

Il movimento di cellule epiteliali al di sopra di una ferita aperta e priva di crosta è favorito dal contenuto idrico del letto della lesione. Le ferite aperte che vanno incontro a essiccazione, si riepitelizzano più lentamente rispetto a quelle coperte da un bendaggio che mantenga l'ambiente umido. L'occlusione di una soluzione di continuo aumenta l'umidità dei tessuti, impedendo la formazione della crosta e accelerando la velocità di riepitelizzazione.^{1,5,6} In generale, oggi si ritiene che le ferite cutanee guariscano più rapidamente se mantenute coperte.^{13,14} Sperimentalmente, è stato dimostrato che le lesioni di questo tipo riparate con uno strato in polietilene, presentano nell'arco di tre giorni un epitelio neoformato composto da due o tre strati cellulari profondi che ricopre l'intera ferita.¹³ Rispetto alle ferite aperte asciutte, quelle coperte presentano un getto di attività mitotica più precoce e intensa in corrispondenza del margine epiteliale della ferita.^{13,14} Pertanto, i bendaggi occlusivi o semioclusivi garantiscono un ambiente ottimale alla riepitelizzazione.¹³⁻¹⁷ Le ferite ricoperte con materiali idrocolloidali si riepitelizzano più rapidamente di quelle coperte con materiali semioclusivi.¹⁸ Tuttavia, i primi ritardano la contrazione della ferita e inducono la produzione locale di grandi quantità di essudato.¹⁸

Una volta iniziata la riepitelizzazione, è importante che le delicate cellule epiteliali migranti non vengano disturbate. Non appena la ferita sia stata liberata da prodotti di disgregazione, occorre applicare un bendaggio non ade-

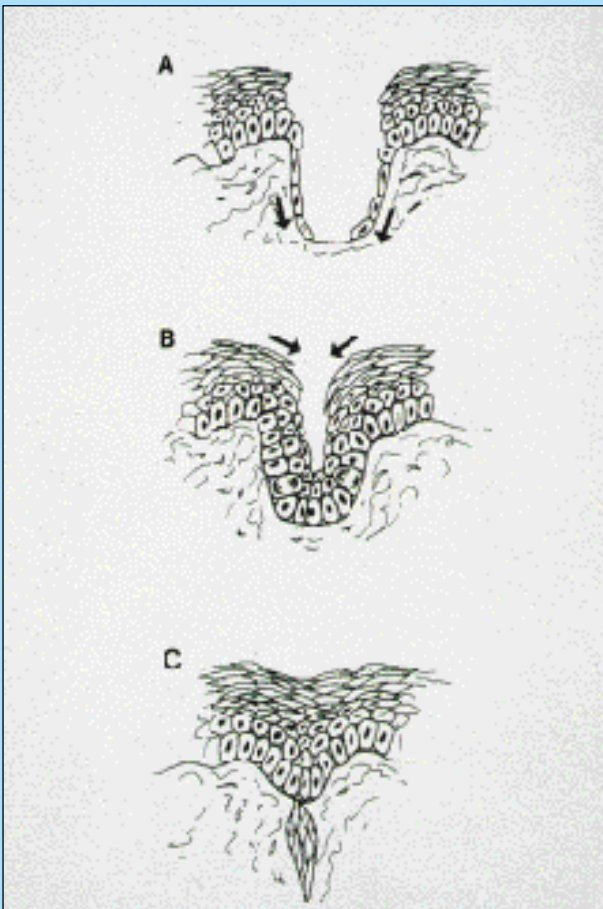


Figura 6A

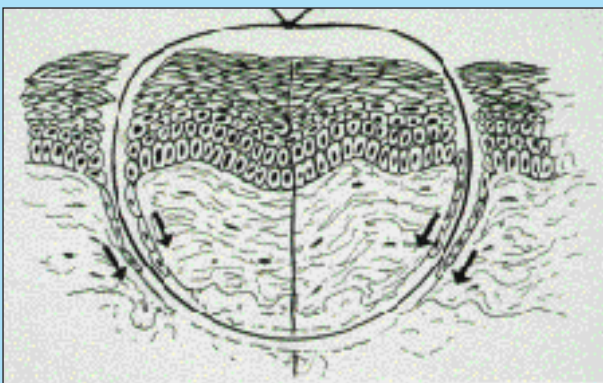


Figura 6B

FIGURA 6 - Crescita di epitelio verso l'interno e invasione epiteliale (A) in corrispondenza della linea di incisione e (B) lungo i tratti di sutura.

rente.^{4,19} Quest'ultimo potrà essere semioclusivo, oclusivo in materiale idrocolloidale oppure oclusivo in materiali idrogel. Gli autori del presente lavoro si servono comunemente di due tipi di bendaggio semioclusivo non aderente reperibili in commercio (Release Pads-Johnson & Johnson Products, Inc., New Brunswick, NJ; Telfa Pads-Kendall Co, Boston, MA). Un bendaggio semioclusivo non aderente può anche essere realizzato ponendo in autoclave una garza a maglie larghe trattata con vaselina, che, ricoprendo le fibre del tessuto, le rende non aderenti. In ambito veterinario, sono disponibili due bendaggi di questo tipo, quello idrocolloidale (Duoderm® Convatec-Bristol- Meyers Squibb, Princeton, NJ) e un idrogel in

ossido di polietilene (Bio-Dres® - Dermatologics in Veterinary Medicine, Miami, FL). I bendaggi semioclusivi non aderenti sono preferibili perché mantengono umida la superficie della ferita consentendo l'assorbimento dell'eccesso di liquido.^{20,21} Un altro materiale non aderente che assicura gli stessi effetti è composto da gommapiuma (Hydrasorb Foam Sponge -KenVet Animal Care Group, Ashland, OH).

FERITE CHIUSE CON INNESTI CUTANEI

Le ferite di grandi dimensioni che non si possono contrarre a sufficienza per potersi chiudere guariscono grazie alla formazione di un sottile strato epiteliale. In questi casi, l'applicazione di innesti cutanei può ridurre al minimo la cicatrice epiteliale. Le cure richieste da ferite trattate con innesti sono uguali a quelle delle ferite aperte di grandi dimensioni. In medicina veterinaria, gli innesti maggiormente usati sono quelli a tutto spessore a rete, alla Reverdin e a strisce.^{20,22-24} In ognuno di questi tipi di trapianto, l'epitelizzazione è uno degli aspetti del processo di guarigione.

Con gli innesti a strisce, l'epitelio migra dal margine della ferita e dai margini di ogni stria, andando a coprire il tessuto di granulazione presente fra gli innesti stessi. (Fig. 7). Lo stesso fenomeno si verifica con gli innesti cutanei a rete.²³ Le strisce di cute si allargano con il procedere della guarigione e l'area di tessuto di granulazione neoformato compresa fra gli impianti si riduce. Gli innesti a rete spesso stimolano la contrazione della ferita su cui vengono applicati. Tuttavia, nessuna delle due soluzioni fornisce risultati soddisfacenti dal punto di vista estetico. Con il tipo a rete, le aperture (presenti principalmente a scopo di drenaggio) si riempiono di tessuto di granulazione che andrà incontro a epitelizzazione. Nei soggetti trattati dagli autori, il risultato estetico finale di questo innesto è stato molto buono²² (Fig. 8).

TRATTAMENTI TOPICI

L'applicazione di vaselina è un metodo molto diffuso per rendere il bendaggio non aderente, poiché garantisce la lubrificazione continua della ferita ed è relativamente inerte; tuttavia, è anche stato segnalato che possa ritardare la riepitelizzazione.^{7,15,16,18, 19,25-27} Pertanto, i bendaggi non aderenti contenenti vaselina (Adaptic® - Johnson&Johnson Products Inc., New Brunswick, NJ) possono essere utilizzati negli stadi riparativi precoci del processo di guarigione. Invece, quando inizia l'epitelizzazione conviene scegliere garze non aderenti non contenenti vaselina.¹⁷

Nei suini con ferite a spessore parziale, la sulfadiazina d'argento all'1% (Silvadene® - Marion Laboratoires Inc., Kansas City, MO) si è dimostrata molto efficace nel favorire la riepitelizzazione, seguita dall'applicazione di una pomata contenente neomicina, polimixina e zinco-bacitracina (Neosporin® - Burroughs Wellcome Co., Research Triangle Park, NC). Le soluzioni di polivinilpirrolidone iodio (Pharmadine® -Sherwood Pharmaceutical Co., Mahwah, NJ) non alteravano l'epitelizzazione della ferita, mentre l'uso di nitrofurazone ne rallentava la velocità nei casi confrontati con ferite non trattate.^{10,19}



Figura 7A



Figura 7B

FIGURA 7 - Realizzazione di un innesto a strisce comprendente (A) l'applicazione dell'innesto nel tessuto di granulazione e (B) la migrazione epiteliale dai margini della ferita e dai margini della cute innestata per ricoprire la restante soluzione di continuo nell'arco di due settimane. (Da Swaim SF, Lee AH, Newton JC, McGuire JA: Evaluation of strip grafts in dogs. JAAHA 23:115, 1987. Riprodotto con autorizzazione.)



Figura 8A



Figura 8B

FIGURA 8 - (A) Innesto a rete a tutto spessore. Le aperture della maglia si riempiono di tessuto di granulazione che si epitelizza. (B) Il processo di epitelizzazione e la contrazione delle aperture della maglia conferiscono all'innesto un aspetto estetico accettabile. (Figura 8B da Swaim, SF: Skin grafts, in Slatter DH (ed): Textbook of Small Animal Surgery, ed 2, Philadelphia, WB Saunders Co, 1993, p. 334. Riprodotto con autorizzazione.) (Per cortese concessione di Isis Sanchez, DVM, MS, Gainesville, Florida.)

In uno studio relativo alla guarigione delle ferite nel cane, diverse soluzioni di continuo vennero trattate con medicazioni contenenti vaselina, glicol polietilenico, nitrofurazone e un prodotto idrocolloidale. In corrispondenza del ventunesimo giorno di guarigione, le ferite trattate con nitrofurazone presentavano una percentuale media di epitelizzazione analoga a quelle trattate con medicazioni idroattive o glicol polietilenico e a quelle di controllo.¹⁸ Non si ritenne che il processo di epitelizzazione fosse ritardato.

In un altro studio condotto sulle ferite a tutto spessore nel suino, la velocità di epitelizzazione aumentava in quelle trattate con sulfadiazina d'argento, bacitracina, capsaicina e rosso scarlatto rispetto a quelle di controllo. Sostanze quali mupirocina (un antimicrobico topico), perossido di benzoile e aloe vera esercitavano effetti limitati e la tretinoina (un analogo della vitamina A) ritardava notevolmente l'epitelizzazione.²⁸

Nelle sedi di prelievo dell'innesto in pazienti umani trattati con derivati cellulari di lieviti o soluzioni di fattori attivanti la respirazione cutanea presenti nei prodotti antie-

morroidari da banco (Preparation H - Witehall Laboratoires Inc., New York, NY), l'epitelizzazione era più veloce che nelle ferite non trattate.²⁹ Lo stesso riscontro è stato notato empiricamente anche in cani con ferite aperte.¹⁹ Nella specie canina, la gentamicina solfato per uso topico veicolata in una crema emulsionata deprimeva l'epitelizzazione e la contrazione della ferita nell'arco dei primi sette giorni di guarigione.^{19,30}

È stato segnalato che un gel per uso topico a base di estratto di aloe vera (Dermal Wound Gel - Allerderm, Inc, Ft. Worth, TX) accelera la guarigione delle ferite del cuscinetto plantare nel cane stimolando la contrazione e l'epitelizzazione.²⁵ Il prodotto contiene allantoina, che sembra accelerare il processo di epitelizzazione delle ferite.³¹ Inoltre, il gel contiene acemannano, un mannano acetilato con legami β -(1-4) che sembra stimolare diverse attività biologiche, fra cui la guarigione delle ferite.³²

Nel ratto, una soluzione di perossido di idrogeno al 3% non ha ritardato la guarigione della ferita, ma ha svolto un'attività battericida di minima entità. L'uso topico di

Tabella 1
Effetti dei trattamenti topici sul processo di epitelizzazione

<i>Effetti favorevoli</i>	<i>Effetti limitati</i>	<i>Effetto ritardante</i>
Sulfadiazina d'argento ^{10,28}	Soluzione di polivinilpirrolidone-iodio ¹⁰	Nitrofurazone ¹⁰
Zinco-bacitracina ^{10,28}	Perossido di idrogeno (3%) ³³	Gentamicina ³⁰ in emulsione
Capsaicina ²⁸	Mupirocina ²⁸	Tretinoina ²⁸
Rosso scarlatto ²⁸	Perossido di benzoile ²⁸	Acido acetico (0,25%) ³³
Derivati cellulari vitali di lieviti o fattore respiratorio cutaneo ²⁹	Aloe vera ²⁸	Soluzione di Dakin ³³
Allantoina ³¹		
Acemannano ³²		

acido acetico allo 0,25% o di una soluzione forte di Dakin (ipoclorito di sodio allo 0,5% - una soluzione diluita di candeggina [Clorox - The Clorox Co, Oakland, CA]) ha indotto un ritardo di epitelizzazione.³³

È possibile concludere che vari trattamenti topici possono svolgere diversi effetti sugli stadi di epitelizzazione del processo di guarigione (Tab. 1). Benché non siano stati condotti studi comparativi fra specie animali diverse circa gli effetti dei farmaci su tale processo, i professionisti devono conoscere le informazioni disponibili relative alle varie specie. Rivestono particolare interesse le informazioni circa gli effetti delle terapie valutate nel cane.

CONCLUSIONE

Il veterinario deve conoscere a fondo gli eventi e i vantaggi legati all'epitelizzazione per potere usufruire di questo aspetto della cicatrizzazione di una ferita. Analogamente, deve essere cosciente degli svantaggi che il processo comporta, al fine di poterli evitare.

Il vantaggio principale dell'epitelizzazione è la copertura temporanea di una ferita aperta che continua a contrarsi; allo scopo, occorre fornire l'ambiente più adatto a stimolare l'evoluzione del processo. Bisogna prendere in considerazione l'uso di bendaggi semioclusivi non aderenti oppure oclusivi idrocolloidali o in idrogel. Inoltre, è consigliabile applicare medicazioni topiche che favoriscano la riepitelizzazione.

Un altro aspetto vantaggioso dell'epitelizzazione è la possibilità di sfruttare l'epitelio specializzato che proviene dai cuscinetti plantari lesionati. Poiché l'epidermide di queste strutture produce un tessuto robusto e cheratinizzato che sopporta il carico, è appropriato l'uso di bendaggi e medicazioni che favoriscono la riepitelizzazione di grandi ferite in tale sede. Se il tessuto residuo del cuscinetto non è sufficiente a produrre l'epitelio specializzato, questo potrà essere generato a partire da innesti prelevati in altre zampe e applicati sulla ferita.

La situazione più svantaggiosa relativa alla guarigione per riepitelizzazione della ferita si verifica quando la cute che circonda la lesione è insufficiente a consentire la chiusura completa di quest'ultima per contrazione. In questi casi, la guarigione avviene per epitelizzazione della porzione centrale della soluzione di continuo. Ne deriva una cicatrice esteticamente inaccettabile che risulta delicata e facilmente traumatizzabile. Se l'epitelizzazione ha indotto

questo tipo di guarigione, è necessario adottare qualche altro tipo di intervento chirurgico ricostruttivo (ad es. lembi cutanei o innesti).

Note sugli autori

Il Dr. Fitch è affiliato allo Scott-Ritchey Research Center, College of Veterinary Medicine, Auburn University, Auburn, Alabama. Il Dr. Swaim è affiliato allo Scott-Ritchey Research Center and Department of Small Animal Surgery and Medicine, College of Veterinary Medicine, Auburn University, Auburn, Alabama.

Bibliografia

1. Peacock EE: Wound Repair, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1984, pp 15-37.
2. Stenn KS, Malhotra R: Epithelialization, in Cohen IK, Diegelmann RF, Lindblad WJ (eds): Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp 115-127.
3. Swaim SF: Surgery of Traumatized Skin: Management and Reconstruction in the Dog and Cat. Philadelphia, WB Saunders Co, 1980, pp 83-91.
4. Bauer MS, Arken S: The healing of open wounds. Semin Vet Med Surg 4(4):268-273, 1989.
5. Bennett RG: Fundamentals of Cutaneous Surgery. St. Louis, The CV Mosby Co, 1988, pp 45-54.
6. Goslen JB: Physiology of wound healing and scar formation, in Thomas JR, Holt GR (eds): Facial Scars, Incision, Revision and Camouflage. St. Louis, The CV Mosby Co, 1989, pp 10-15.
7. Swaim SF, Henderson RA: Small Animal Wound Management. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, pp 6-8, 34-51, 181-224.
8. Swaim SF, Riddell KP, Powers RD: Healing of segmental grafts of digital pad skin in dogs. Am J Vet Res 53:406-410, 1992.
9. Swaim SF, Bradley DM, Steiss JE, et al: Free segmental paw pad grafts in dogs. Am J Vet Res 54:2161-2170, 1993.
10. Eaglstein WH, Mertz PM: Effect of topical medications on the rate of repair of superficial wounds, in Dineen P, Hildick-Smith G (eds): The Surgical Wound. Philadelphia, Lea & Febiger, 1981, pp 150-169.
11. Vaughan RB, Trinkaus JP: Movements of epithelial cell sheets in vitro. J Cell Sci 1:407-413, 1966.
12. Winstanley EW: The reaction of hair follicles in the vicinity of full-thickness excised cutaneous wounds in the dog. J Small Anim Pract 16:661, 1975.
13. Osment LS: The skin in wound healing, in Menaker L (ed): Biology Basis of Wound Healing. Hagerstown, MD, Harper & Row Publishers, 1975, pp 274-290.
14. Bennett RG: Fundamentals of Cutaneous Surgery. St. Louis, The CV Mosby Co, 1988, pp 310-351.
15. Swaim SF, Wilhalf D: The physics, physiology and chemistry of bandaging open wounds. Compend Contin Educ Pract Vet 7(2):146-156, 1985.
16. Swaim SF: The effect of dressings and bandages on wound healing. Semin Vet Med Surg 4(4):274-280, 1989.

17. Lee AH, Swaim SF, McGuire JA, et al: Effects of nonadherent dressing materials on the healing of open wounds in dogs. *JAVMA* 190:416, 1987.
18. Lee AH, Swaim SF, Yang SL, et al: The effects of petrolatum, polyethylene glycol, nitrofurazone, and a hydroactive dressing on open wound healing. *JAAHA* 22:443-451, 1986.
19. Swaim SF, Lee AH: Topical wound medications: A review. *JAVMA* 190:1588-1593, 1987.
20. Swaim SF, Pope ER: Early management of limb degloving injuries. *Semin Vet Med Surg* 3(4):274-281, 1988.
21. Rudolph R, Noe JM: *Chronic Problem Wounds*. Boston, Little, Brown & Co, 1983, pp 1-8, 47-50.
22. Swaim SF: Wound management of the distal limbs and paws. *Vet Med Report* 2:128-139, 1990.
23. Swaim SF: Skin grafts: Plastic and reconstructive surgery. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:147-175, 1990.
24. Swaim SF: Skin grafts, in Slatter DH (ed): *Textbook of Small Animal Surgery*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1985, pp 486-501.
25. Swaim SF, Riddell KP, McGuire JA: Effects of topical medications on the healing of open pad wounds in dogs. *JAAHA* 28:499-502, 1992.
26. Eaglstein WH, Mertz PM: Effects of topical medicaments on the rate of repair of superficial wounds, in Dineen P, Hildick-Smith G (eds): *The Surgical Wound*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1981, pp 150-170.
27. Eaglstein WH, Mertz PM: "Inert" vehicles do affect wound healing. *J Invest Dermatol* 74:90-91, 1980.
28. Watcher MA, Wheeland RG: The role of topical agents in the healing of full-thickness wounds. *J Derm Surg Oncol* 15: 1188-1195, 1989.
29. Kaplan GZ: Acceleration of wound healing by a live yeast cell derivative. *Arch Surg* 119:1005-1008, 1984.
30. Lee AH, Swaim SF, Yang SL, et al: Effects of gentamicin solution and cream on the healing of open wounds. *Am J Vet Res* 45:1487-1492, 1984.
31. Upson DW: *Upson's Handbook of Clinical Pharmacology*, ed 2. Lenexa, KS, Veterinary Medicine Publishing Co, 1985, pp 483-494.
32. Tizard IR, Carpenter RH, McAnalley BH, Kemp MC: The biological activities of mannans and related complex carbohydrates. *Mol Biother* 1:290-296, 1989.
33. Lineweaver W, Howard R, Soucy D, et al: Topical antimicrobial toxicity. *Arch Surg* 120:267-270, 1985.