

DOCUMENTO DI CONSENSO ITALIANO

SIGNIFICATO E VALUTAZIONE DELLE PROTEASI NEL PROCESSO DI RIPARAZIONE TESSUTALE

CON IL PATROCINIO DI:



c.o.r.te.

Nel febbraio 2011, un gruppo di esperti nel “wound care”, si è dato appuntamento a Città del Capo, in Sud Africa, con l'intento di dare seguito e aggiornamento ai risultati ai quali si era giunti con il documento di consenso “Diagnostics and Wounds” [1] stilato a Londra nel 2008 da parte della World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Una conclusione importante alla quale si era giunti, è che lo sviluppo di test diagnostici specifici per le ferite ha il potenziale per migliorare il loro trattamento e contribuire a migliorare gli standard di cura della ferita impiegando in maniera efficiente e dal punto di vista economico le risorse limitate.

Nell'incontro di Città del Capo, che si è concluso con la stesura del documento di consenso internazionale dal titolo “The role of proteases in wound diagnostics” [2], l'obiettivo è stato quello di studiare l'importanza dell'attività delle proteasi nel processo di guarigione delle ferite. Nello stesso ambito si è giunti ad un consenso sull'utilità di disporre di un test di facile utilizzo nella pratica clinica. La chiave del successo per un tale test è basata sulla corretta identificazione del perché e del quando utilizzarlo, ciò anche in considerazione del fatto che, attualmente, la determinazione dell'aumento dell'attività delle proteasi nell'essudato della ferita, rappresenta il miglior marcatore responsabile del rallentamento del processo di riparazione tissutale, quando le altre cause siano state escluse.

Prendendo spunto dal documento internazionale un gruppo di esperti italiani, in rappresentanza delle principali associazioni di categoria, si è riunito con il fine di realizzare un documento di consenso nazionale.

L'obiettivo è stato quello di poter ricavare una guida fruibile che possa suggerire agli operatori sanitari del settore corretti percorsi metodologici in un ambito estremamente complesso e dinamico come quello della corretta valutazione delle lesioni e del “wound care”.

Data:Febbraio 2011
Luogo:Bologna
Con un contributo incondizionato a scopi educativi di Systagenix. Le opinioni espresse in questo documento sono quelle degli autori e non riflettono necessariamente quelle di Systagenix.

GRUPPO DI ESPERTI :

- Giorgio Guarnera: Presidente dell'Associazione Italiana Ulcere Cutanee – AIUC
- Claudio Ligresti: Professore A.C. Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica Università di Siena, Responsabile Unità Operativa di Chirurgia Plastica ASL– AT Asti, Responsabile Commissione Formazione e Delegato internazionale CO.R.TE
- Angela Peghetti: Presidente AISLeC (Associazione Infermieristica per lo Studio delle Lesioni Cutanee)
- Marco Romanelli: Sezione Riparazione Tessutale Cutanea, Unità Operativa Dermatologia, Ospedale Santa Chiara, Università di Pisa
- Michele Zuolo: Clinica Chirurgica e Centro Malattie Vascolari Università di Ferrara

Cosa sono le proteasi?

Le proteasi (conosciute anche come proteinasi) giocano un ruolo chiave nel normale processo di guarigione di una ferita^[3] (Tabella 1). Le proteasi sono enzimi che agiscono sulle proteine scindendole in peptidi e aminoacidi. Nella guarigione delle ferite, la maggior parte delle proteasi è rappresentata da metalloproteasi della matrice (MMP) e da serinproteasi, come ad esempio l'elastasi. In generale, diverse proteasi ferita-correlate agiscono su diverse proteine. Queste comprendono la matrice extracellulare (ECM) e le proteine del tessuto connettivo come il collagene, la gelatina, i proteoglicani e l'elastina.

L'attività delle proteasi svolge un ruolo essenziale nella guarigione delle ferite^[4]. Nel normale processo di riparazione tissutale infatti, le proteasi favoriscono la rimozione delle proteine danneggiate della ECM e del materiale estraneo presente nella lesione: ciò accelera il processo di neoangiogenesi e la formazione di nuovo tessuto fino alla chiusura della ferita che avviene in maniera ordinata garantendo una migliore ripresa della funzionalità dei tessuti. Tuttavia, quando il livello di attività delle proteasi è troppo alto, il delicato equilibrio tra il tessuto rimosso e quello riparato si sbilancia.

Un eccesso di proteasi nella ferita porta alla degradazione della ECM neoformata e delle altre proteine come ad esempio i fattori di crescita. Come risultato la riparazione della ferita è compromessa a causa del danno alla ECM e dell'abnorme prolungamento della fase infiammatoria: tutti questi meccanismi impediscono così alla ferita di procedere verso la fase proliferativa^[3].

Fase di guarigione	Ruolo delle proteasi
Infiammazione	Rimozione della ECM danneggiata (aiutano il debridement autolitico).
Proliferazione	Degradazione della membrana basale dei capillari per l'angiogenesi. Aiuto nel passaggio e nella migrazione cellulare
Rimodellamento	Contrazione della cicatrice Rimodellamento della cicatrice

Il fatto che la presenza di un'eccessiva attività delle proteasi nelle ferite determini il fallimento del normale processo di riparazione tissutale, è confermato da molti studi^[5-16]. Nel normale decorso del processo di guarigione di una ferita acuta, si verifica un rapido incremento iniziale nei livelli di proteasi^[17,18]. Il livello di picco si ha a circa tre giorni e inizia a ridursi intorno al quinto giorno. Nelle ferite che non guariscono, invece, non solo le proteasi raggiungono livelli superiori rispetto a quelli che si registrano nelle ferite che guariscono, ma anche persistono più a lungo.

Il risultato è un ambiente della ferita altamente distruttivo.

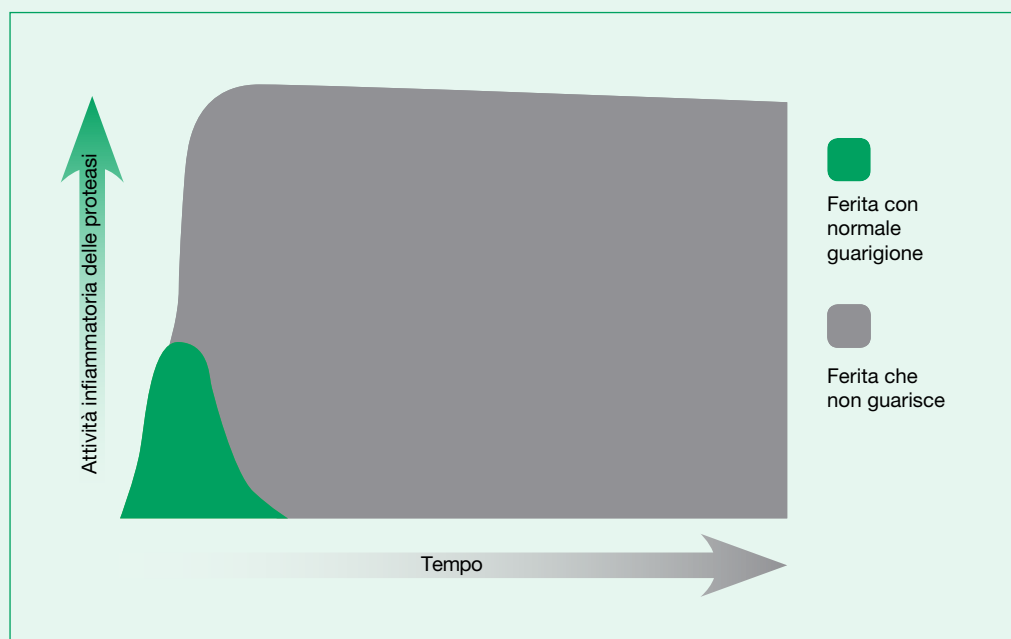
La ragione di questo squilibrio tra l'incremento di produzione e la mancanza di inibizione delle proteasi nelle ferite che non guariscono, non è ancora completamente compreso, ma un regolare monitoraggio della loro attività durante il trattamento può costituire una guida per un management della ferita il più appropriato possibile.

Tabella 1:

Le principali funzioni delle proteasi nella normale guarigione delle ferite.

Grafico 1:

Le proteasi nelle ferite croniche.

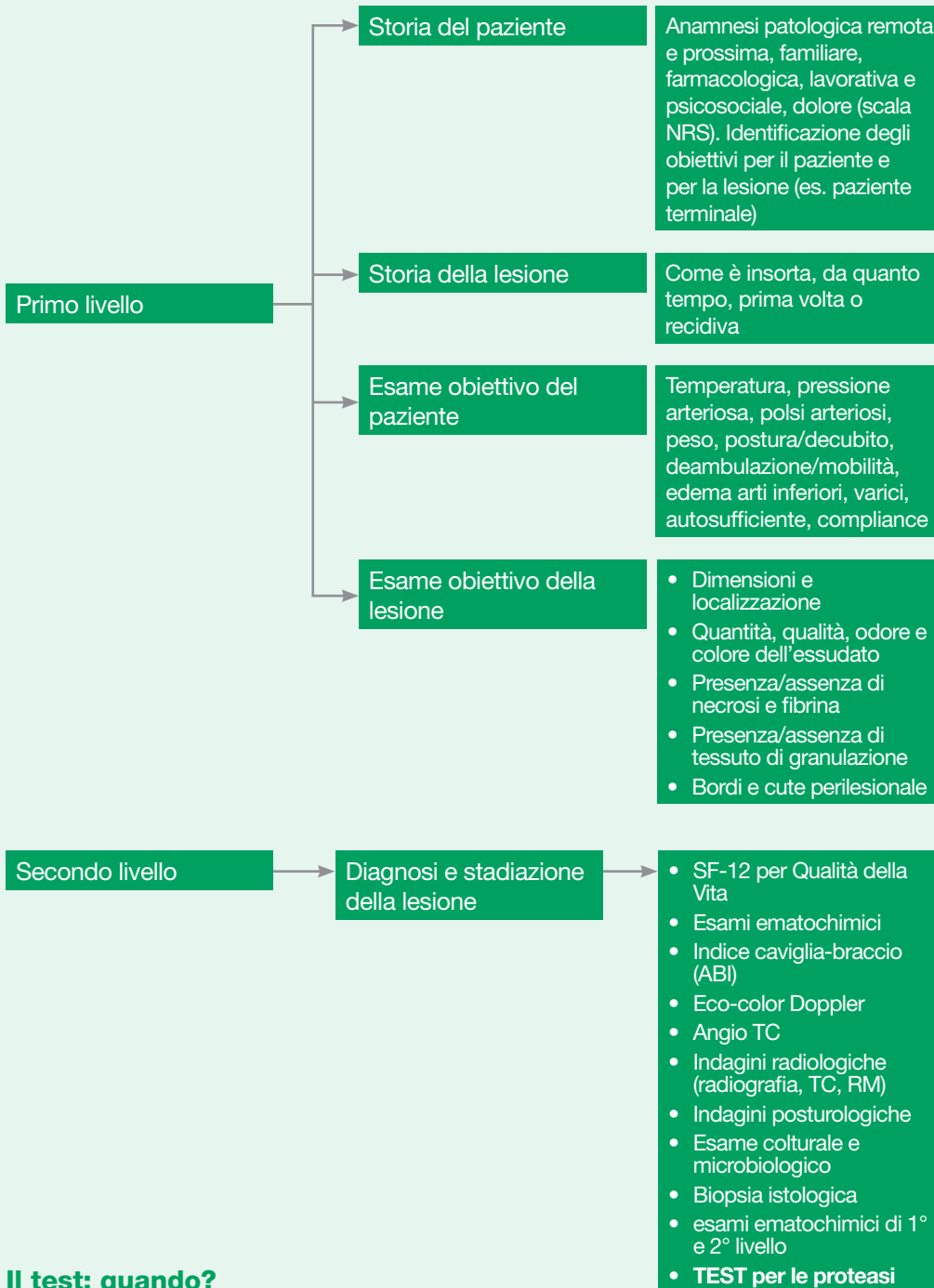


Il test: perché?

Idealmente un nuovo strumento diagnostico in campo vulnologico dovrebbe poter individuare le specifiche modifiche da apportare alla prassi o al trattamento per avviare la ferita verso la guarigione¹.

Un test rapido, di facile utilizzo e di semplice interpretazione misuri il livello di attività delle proteasi potrebbe aiutare i medici a scegliere in modo più appropriato il trattamento da utilizzare.

Il test si porrebbe nell'ottica di uno strumento che ci aiuti evidenziando il ruolo della attività delle proteasi ed il loro impatto nel percorso di guarigione o rallentamento di una lesione. Il suo utilizzo però dovrebbe essere contestualizzato ed interpretato nel complesso percorso diagnostico-terapeutico che determina il corretto inquadramento clinico del paziente con lesione che non guarisce. Nella valutazione complessiva si dovrebbero considerare tutti gli aspetti relativi sia al paziente sia alla ferita. E' da ritenersi perciò un'arma in più nelle mani degli operatori sanitari (medici e infermieri), di facile utilizzo, e prontamente disponibile nel carrello delle medicazioni.



Schema 1:
Inquadramento clinico del paziente con lesione.

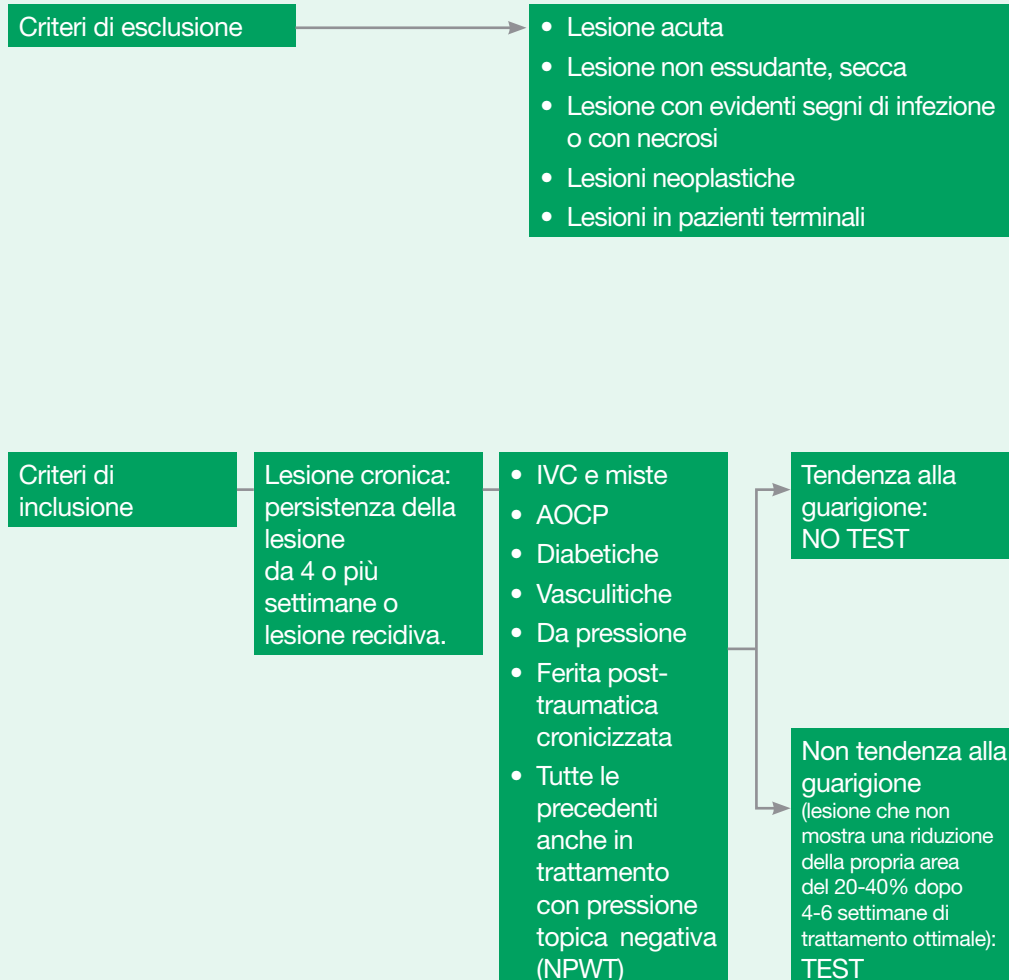
Il test: quando?

L'utilizzo del test deve essere definito in base a precisi criteri di inclusione e di esclusione, in modo da porsi nel corretto contesto della presa in carico globale del paziente con lesione e non della lesione in quanto tale. Un test diagnostico che misuri il livello di attività delle proteasi può attivare un cambiamento verso un tipo di trattamento più efficace, riducendo in tal modo il tempo del trattamento stesso e promuovendo la guarigione. Attraverso questo approccio olistico è possibile ottenere vantaggi in termini di tempi di guarigione e di qualità di vita del paziente, con attenzione rivolta anche alla gestione dei costi.

Schema 2:

Criteria di inclusione ed esclusione per l'utilizzo del test per le proteasi.

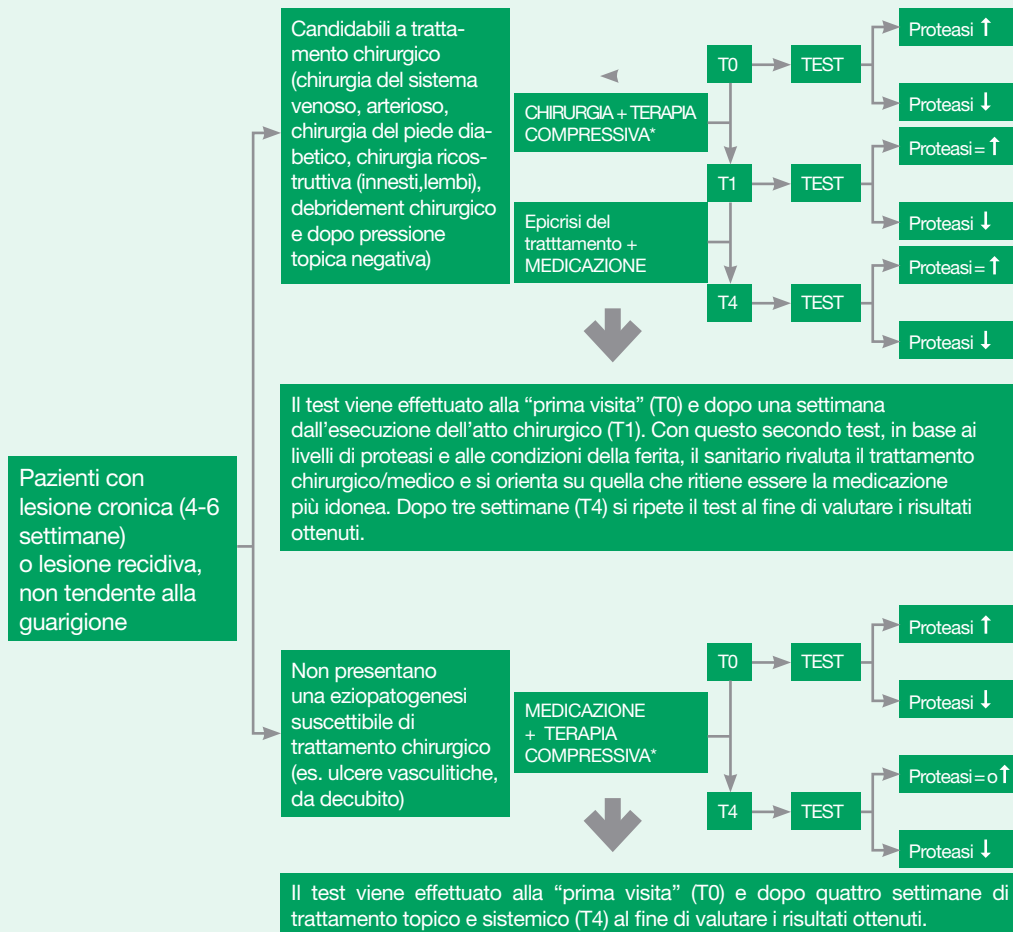
IVC = Insufficienza venosa cronica
AOCP = Arteriopatia ostruttiva cronica periferica
NPWT = Negative pressure wound therapy



Per riuscire a capire perché una lesione non guarisca è fondamentale valutare globalmente il paziente e non scindere la patologia che ha causato e che sostiene l'ulcera dall'ulcera stessa.

Infatti il momento fondamentale per favorire il processo di riparazione tissutale è quello di agire sull'eziopatogenesi della lesione, azione che si può esplicitare attraverso un trattamento chirurgico, medico o combinato.

L'utilizzo di un test per le proteasi in quest'ottica diventa uno strumento per capire se il trattamento topico attuato sia in grado di cambiare la storia della lesione.



Schema 3:

Algoritmo di utilizzo del test diagnostico per le protesi in relazione all'eziopatogenesi della lesione cronica.

* **Terapia compressiva:** si ritiene che ogni tipo di ulcera degli arti inferiori andrebbe trattata con terapia compressiva, adattando il grado di compressione alla genesi della lesione.

Nel caso di ulcere multiple (più lesioni concomitanti su uno stesso distretto) o bilaterali (es. lesioni a carico di entrambi gli arti), al fine di avere un parametro univoco di interpretazione del test, si suggerisce di considerare la lesione più grande/essudante o più dolente e quindi quella più critica sia da un punto di vista oggettivo che soggettivo. Se il livello di proteasi alla ripetizione del test (tempo T4) risulta essere non modificato rispetto al livello rilevato in T1, per quanto riguarda le lesioni candidabili a trattamento chirurgico, o T0, per quanto riguarda invece quelle lesioni che non presentano un'eziopatogenesi suscettibile di trattamento chirurgico, un'indicazione potrebbe essere quella di cambiare il tipo di medicazione fino a quel momento impiegata, utilizzandone una che agisca maggiormente e con la capacità di modulare l'attività delle proteasi. Se invece l'attività protesica si è normalizzata, questo risultato suggerisce che il trattamento in atto è stato adeguato.

In entrambi i casi, con l'utilizzo del test, si possono ottenere vantaggi sia in termini di tempo di guarigione (e quindi di qualità di vita del paziente) sia in termini di costi. Un test per le proteasi si potrebbe iscrivere tra i test teranostici: potrebbe fornire informazioni relative alla appropriatezza ed efficacia di un particolare trattamento.

Schema 4:

Flow chart di correlazione tra clinica della ferita e utilizzo del test per le proteasi.

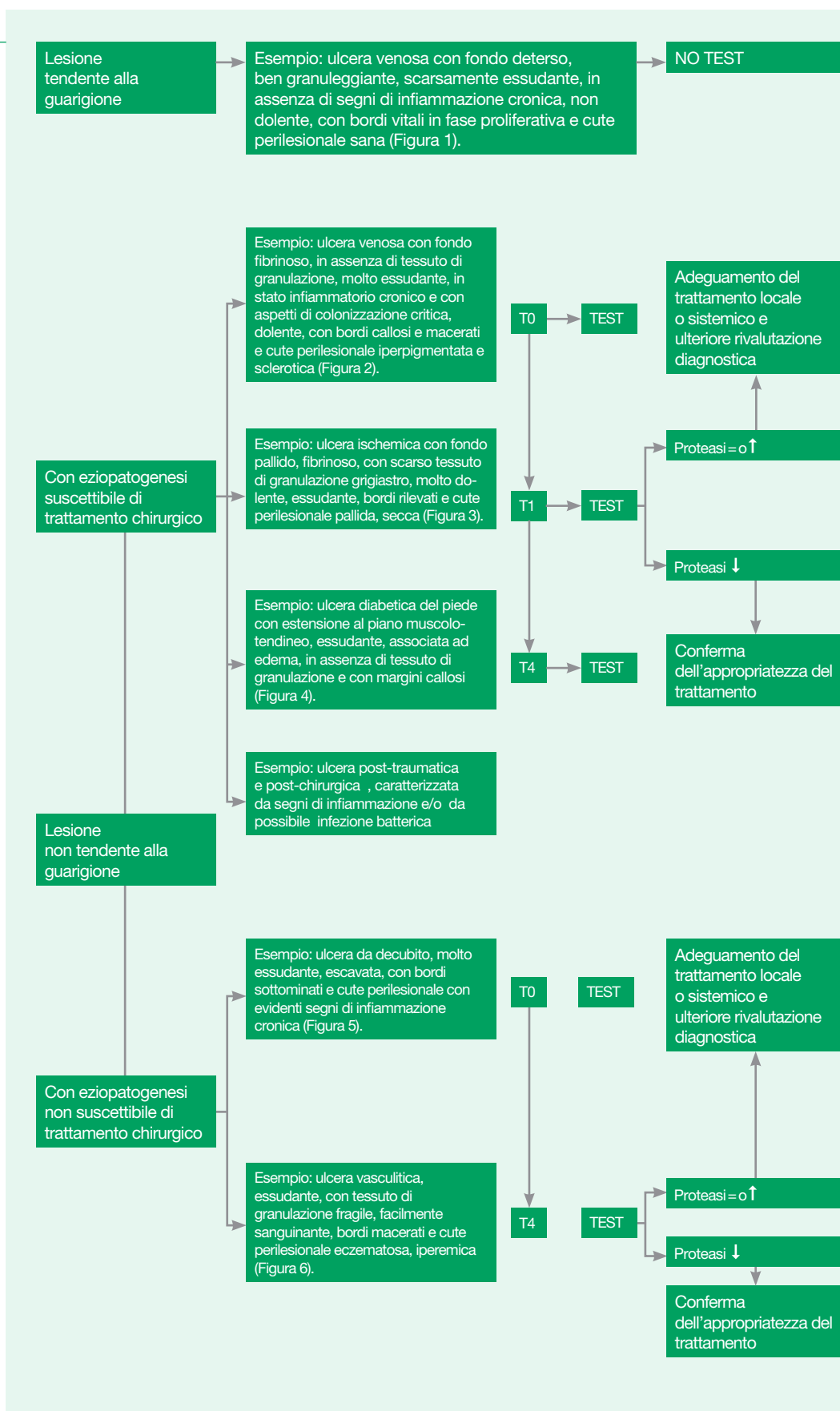


Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5



Figura 6



Conclusioni

Le ulcere sono lesioni che non tendono a guarigione. Nella loro gestione è indispensabile un corretto esame obiettivo del paziente e della lesione e una diagnosi e stadiazione della lesione stessa. Un test diagnostico per la valutazione dell'attività delle proteasi, può rappresentare un utile ausilio in relazione a precisi criteri di inclusione ed esclusione.

Per conferire validità scientifica agli enunciati di questo documento, è auspicabile uno studio clinico multicentrico italiano. Solo alla luce di tale studio si potranno confermare indicazioni e vantaggi del test nella gestione globale del paziente con ulcera che non guarisce.

Bibliografia:

- [1] Word Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Principles of best practice: Diagnostics and wounds. A consensus document. London: MEP Ltd, 2008.
- [2] International consensus. The role of proteases in wound diagnostics. An expert working group review. London: Wounds International, 2011.
- [3] Gibson D, Cullen B, Legerstee R et al. MMPs Made Easy. *Wound International* 2009; 1(1): Available from <http://www.woundsinternational.com>.
- [4] Agren MS, Mirastschijski U, Karlsmark T, Saarialho-Kere UK. Topical synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases delays epidermal regeneration of human wounds. *Exp Dermatol* 2001; 10(5): 337-48.
- [5] Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, et al. Multiplexed analysis of matrix metalloproteinases in leg ulcer tissue of patient with chronic venous insufficiency before and after compression therapy. *Wound Repair Regen* 2008; 16(5): 642-48.
- [6] Ladwig GP, Robson MC, Liu R, et al. Ratios of activated matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in wound fluids are inversely correlated with healing of pressure ulcers. *Wound Repair Regen* 2002; 10(1): 26-37.
- [7] Liu Y, Min D, Bolton T, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 117-19.
- [8] Lobmann R, Ambrosch A, Schultz G, et al. Expression of matrix-metalloproteinases and their inhibitors in the wounds of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 45(7): 1011-16.
- [9] Muller M, Trocme C, Lardy B, et al. Matrix metalloproteinases and diabetic foot ulcers: the ratio of MMP-1 to TIMP-1 is a predictor of wound healing. *Diabet Med* 2008; 25(4): 419-26.
- [10] Norgauer J, Hildenbrand Y, Idzko M, et al. Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and membrane-type matrix metalloproteinases in venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 2002; 147(6): 1180-86.
- [11] Pirilä E, Korpi JT, Korkiamäki T, et al. Collagenase-2 (MMP-8) and matrilysin-2 (MMP-26) expression in human wounds of different etiologies. *Wound Repair Regen* 2007; 15(1): 47-57.
- [12] Rayment EA, Upton Z., Shooter GK. Increased matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity observed in chronic wound fluid is related to the clinical severity of the ulcer. *Br J Dermatol* 2008; 158(5): 951-61.
- [13] Trengove NJ, Stacey MC, MacAuley S, et al. Analysis of the acute and chronic wound environments: the role of proteases and their inhibitors. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 442-52.
- [14] Weckroth M, Vaheri A, Lauharanta J, et al. Matrix metalloproteinases, gelatinase and collagenase, in chronic leg ulcers. *J Invest Dermatol* 1996; 106(5): 1119-24.
- [15] Wysocki AB, Staiano-Coico L, Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol* 1993; 101(1): 64-6.
- [16] Yager DR, Zhang LY, Liang HX, et al. Wound fluids from human pressure ulcers contain elevated matrix metalloproteinase levels and activity compared to surgical wound fluids. *J Invest Dermatol* 1996; 107(5): 743-48.
- [17] Nwomeh BC, Liang HX, Diegelmann RF, et al. Dynamics of the matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-8 in acute open human dermal wounds. *Wound Repair Regen* 1998; 6(2): 127-34.
- [18] Baker EA, Leaper DJ. Profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in intraperitoneal drainage fluid: relationship to wound healing. *Wound Repair Regen* 2003; 11(4): 268-74.

