

SALUS  
COLLANA DI SCIENZE DELLA SALUTE

I5

*Direttore*

Rossana ALLONI

Università Campus Bio–Medico di Roma

*Comitato scientifico*

Paola BINETTI

Università Campus Bio–Medico di Roma

Laura DE GARA

Università Campus Bio–Medico di Roma

Caterina GALLETTI

Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Simonetta FRISO

Università degli Studi di Verona

Alessandra LA MARCA

Università degli Studi di Palermo

Paolo PELLEGRINO

Università Campus Bio–Medico di Roma

Daniela TARTAGLINI

Università Campus Bio–Medico di Roma

SALUS  
COLLANA DI SCIENZE DELLA SALUTE

Questa collana è dedicata a quanti coltivano le Scienze della salute, sia come docenti e studenti dei diversi corsi di laurea sia come operatori nell'ambito delle professioni mediche e sanitarie.

Caratteristiche comuni a tutti testi della collana sono la semplicità e la concretezza dell'esposizione e l'aggiornamento dei contenuti secondo le più recenti acquisizioni della ricerca scientifica, insieme ad una particolare attenzione agli aspetti umanistici e sociali. Per la natura stessa di questo ambito scientifico e professionale, coesistono nella collana testi dedicati alla didattica e alle relazioni interpersonali, al *management* e all'approfondimento di aspetti tecnici e tecnologici, in una prospettiva che vuole sottolineare la centralità della persona umana.



ALESSANDRO CRISCI

# IL PIEDE DIABETICO NEL 2025

## IL RUOLO DELLA RICERCA: PROSPETTIVE PRESENTI E FUTURE

*Prefazione di*

**LUIGI BUCCI**

*Presentazione di*

**ELISA PIANIGIANI**

*Con la collaborazione di*

**GIUSEPPINA DIANA, MICHELA CRISCI**





©

ISBN  
979-12-218-1629-9

PRIMA EDIZIONE  
**ROMA FEBBRAIO 2025**

*Dedicato ai miei genitori  
e a tutti i pazienti che non ci sono più*



«Originality is the essence of true scholarship.  
Creativity is the soul of the true scholar».



## INDICE

- 13 *Prefazione* di Luigi Bucci  
15 *Presentazione* di Elisa Pianigiani  
17 *Introduzione*
- 19 Capitolo I  
Epidemiologia del piede diabetico
- 23 Capitolo II  
Fattori psicosociali ed implicazioni economiche
- 25 Capitolo III  
Concetti generali
- 33 Capitolo IV  
Fisiopatologia delle ulcere diabetiche
- 39 Capitolo V  
Neuropatia diabetica
- 45 Capitolo VI  
Definizione e criteri
- 59 Capitolo VII  
Ulcera del piede. Gestione e Terapia
- 79 Capitolo VIII  
Osteomielite. Fare la diagnosi e Terapia con Concentrati Piastrinici

12	<i>Indice</i>
103	Capitolo IX Malattia arteriosa periferica e diabete
121	Capitolo X La cura dell'ulcera plantare
125	Capitolo XI Ausili, ortesi e allungamenti
139	Capitolo XII L'efficacia degli interventi per migliorare la guarigione delle ulcere
149	Capitolo XIII Applicazione e progresso della ricerca dei concentrati piastrinici nel trattamento del piede diabetico
161	Capitolo XIV Diagnosi e trattamento del piede diabetico infetto
169	Capitolo XV La gestione dell'osteomielite nel piede diabetico
177	Capitolo XVI La neuro-osteopatia di Charcot
185	Capitolo XVII Amputazioni in persone con diabete
201	Capitolo XVIII Come prevenire il piede diabetico
201	<i>Conclusioni</i>
203	<i>Abbreviazioni</i>
205	<i>Bibliografia</i>

## PREFAZIONE

Scopo di questo libro è di guidare il medico di medicina generale e lo specialista, ma anche l'infermiere, nella scelta e nell'uso delle metodiche appropriate quando si deve esaminare un paziente diabetico, di illustrare gli aspetti delle condizioni incontrate abitualmente sia nel paziente solo con diabete tipo 2, che in quello con piede diabetico e di fornire quindi un fondamento logico per l'impostazione diagnostico-terapeutica e la gestione clinica.

È un testo che si caratterizza per facilità di lettura, completezza di presentazione delle tecniche di diagnosi e cura, ordine nelle differenti esposizioni. Si evince sin dalla scorsa dell'indice come si tratti di un testo scritto da un clinico per i clinici e gli studenti.

Gli odierni programmi di studi per medici e paramedici richiedono un impegno sempre maggiore sia da parte degli studenti che dei docenti; di conseguenza, sono insufficienti sia il tempo che il materiale disponibile per addestrare all'arte clinica un numero sempre maggiore di studenti.

Ci sembra evidente, in qualità di docenti e di clinici, che molti esaminatori sono nell'impossibilità di valutare a pieno il significato di ciò che vedono, motivo per cui la diagnosi ed il trattamento delle complicanze del piede diabetico diventano inutilmente difficili e spesso tardive.

Non mancano quindi in questo testo, le valutazioni delle più recenti tecniche, delle basi di ricerca e dei nuovi concetti terapeutici, alcuni ancora in fase sperimentale, con il fine di aiutare i pazienti.

Nella Seconda edizione di questo libro il testo è stato ampliato e la maggior parte delle fotografie a colori dei capitoli sulle patologie legate al piede diabetico è stata sostituita con altre nuove.

È stata inclusa una breve bibliografia per coloro che vogliono far riferimento a testi e ad articoli scientifici più esaurienti.

Condividere il proprio sapere, la propria esperienza è una delle opere più meritorie che si possano compiere in ambito scientifico.

Auguro ai lettori una proficua lettura ed agli Autori il giusto e meritato successo.

*Ad Majora.*

Prof. Luigi Bucci

*già Docente di Chirurgia Generale*

*Università Federico II di Napoli*

## PRESENTAZIONE

Questo volume rappresenta un efficace sforzo di un gruppo di Chirurghi Italiani nel produrre un compendio di dati e informazioni rilevanti, tratte dai report di letteratura e dalla esperienza clinica degli Autori, in un settore clinico di grande impatto sociale e sanitario quale quello del Piede Diabetico.

I dati statistici ISTAT del 2013 riportano che il 5,4% degli italiani è diabetico (5,3% delle donne e 5,6 % degli uomini), pari a oltre 3 milioni di persone. Il diabete è responsabile, con tutte le sue complicanze, di oltre 70.000 ricoveri/anno nel nostro paese, con costi sociali elevati ed un impegnativo consumo di risorse economiche.

È quindi ben accetto un volume che tratti in maniera organica ed unitaria l'epidemiologia del piede diabetico, il suo impatto sociale, la diagnosi e la cura, la prevenzione delle recidive, il trattamento delle complicanze fino alla gestione complessiva del paziente amputato.

Rilevanti e numerosi sono infatti i lavori di letteratura internazionale in questo ambito che, tuttavia, focalizzano l'attenzione su specifici aspetti del piede diabetico e possono non essere a tutti accessibili. Questo utile compendio può essere un efficace mezzo, a portata di ogni tipologia di utilizzatore, per migliorare l'approccio clinico al paziente con piede diabetico ed ottimizzare gli interventi — spesso complessi — di cui questi pazienti hanno necessità.

In un settore clinico e scientifico così rilevante quale quello del *wound healing* in cui la ricerca compie quotidianamente passi enormi è sempre più importante che diverse figure professionali cooperino e collaborino in un approccio multidisciplinare alla cura dei pazienti.

Elisa Pianigiani

*Responsabile UOS Centro Conservazione Cute*

*Azienda Ospedaliera Universitaria Senese*

*Policlinico Santa Maria alle Scotte*

## INTRODUZIONE

Il piede diabetico è definito come: piede con ALTERAZIONI ANATOMO-FUNZIONALI determinate dall'arteriopatia oclusiva periferica e/o dalla neuropatia diabetica. Dunque per "*piede diabetico s'intende non solo il piede ulcerato o infetto, ma anche il piede privo di lesioni ma a rischio di ulcerazione*". Come complicazione comune del diabete, l'ulcera del piede diabetico è un problema difficile nella pratica clinica. Attualmente, ci sono sempre più opzioni di trattamento avanzate per il piede diabetico, tra cui l'ingegneria dei tessuti metodo di sostituzione della pelle artificiale, il metodo di trattamento con ossigeno iperbarico, la terapia rigenerativa con le cellule del sangue e l'applicazione di medicazioni a pressione negativa. Ogni anno oltre 1 milione di persone con diabete perdono un arto come conseguenza della loro condizione. Infatti la maggior parte di queste amputazioni sono precedute da un'ulcera del piede. I fattori più importanti che causano lo sviluppo di queste ulcere sono la neuropatia periferica, le deformazioni del piede, i lievi traumi e l'arteriopatia periferica.

Nei paesi sviluppati, una persona su sei con diabete avrà un'ulcera durante il suo ciclo di vita; nei paesi in via di sviluppo, i problemi connessi al piede diabetico sono ritenuti essere anche più frequenti.

Queste condizioni patologiche, non solo rappresentano una grande tragedia personale per ogni malato, ma anche un notevole onere finanziario per la Sanità e per la Società in generale.

L'obiettivo del presente testo è quello di fornire linee guida per la gestione e la prevenzione del piede diabetico per ridurre l'impatto clinico–sociale, per mezzo di servizi sanitari di qualità tenendo in considerazione i costi e utilizzando i principi della evidence based medicine, supportata dal parere degli esperti.

## CAPITOLO I

### EPIDEMIOLOGIA DEL PIEDE DIABETICO

Il Diabete in tutto il mondo è oggi una delle più frequenti malattie trasmissibili. È la quarta causa di morte nella maggior parte dei paesi sviluppati e in molti paesi in via di sviluppo e di recente industrializzazione, infatti l'incidenza della patologia aumenta a ritmi vertiginosi.

Il diabete di tipo 1 rappresenta una piccola percentuale del totale degli oneri totali per il diabete nella popolazione. Vi è l'indicazione di un passaggio verso lo sviluppo di diabete di tipo 1 nei bambini in tenera età. Il diabete di tipo 2, invece, rappresenta circa il 85-90% di tutti i pazienti diabetici nei paesi sviluppati.

L'*International Diabetes Federation* recentemente ha stimato che l'8,3% della popolazione adulta, quindi 382.000.000 persone nel mondo ha il diabete. Di questi il 15 % svilupperà un'ulcera agli arti inferiori nel corso della vita. Nei paesi sviluppati fino al 4% dei soggetti con diabete ha un'ulcera del piede, con una spesa pari al 12-15% delle risorse per la cura del diabete.

In Italia i costi del diabete incidono per il 10% sulla spesa sanitaria nazionale. Precisamente ogni anno si spendono oltre 11,2 miliardi di Euro a causa di questa malattia (dati 2014), in particolare per le ospedalizzazioni, che pesano per oltre il 58% (circa 6 miliardi) sulla spesa totale necessaria alla cura della patologia diabetica. Una tassa di 100 euro

l'anno! Questa è la cifra che grava sulle tasche degli italiani il costo dei soli ricoveri (12 mila ricoveri per 100 mila persone).

È una patologia che si è evoluta in associazione con un rapido cambiamento culturale e sociale, l'invecchiamento della popolazione, l'urbanizzazione crescente, le modifiche alla dieta, la ridotta attività fisica e altri malsani stili di vita e di modelli comportamentali.

È ormai riconosciuto che il diabete di tipo 2 nei bambini a livello mondiale sta diventando un problema di salute pubblica. Si prevede che i giovani con la condizione di sviluppare il diabete connesso a complicanze, potranno presentarla rapidamente dopo la diagnosi. Recentemente è stato riportato che una relativamente alta percentuale di anomalie dei piedi sono presenti in adolescenti con diabete di tipo 2.

I principali risultati negativi della gestione del piede diabetico sono le ulcere e le amputazioni.

I dati sulle amputazioni nei pazienti diabetici sono allarmanti: ogni 30 secondi nel mondo un arto è perso come conseguenza del diabete. La perdita di un arto peggiora la prognosi del paziente, infatti fino al 70% degli amputati muore entro 5 anni dall'amputazione.

Fino all'85% di tutte le amputazioni inizia con un'ulcera; ogni anno circa 4 milioni di persone sviluppano ulcere del piede diabetico. Le ulcere del piede si verificano sia nel diabete di tipo I che in quello di tipo II, è stata stimata una incidenza di 2,2-5,9%. Nei paesi sviluppati, fino al 60% di nuove ulcere sono associate con l'arteriopatia periferica neuro-ischemica e le ulcere ischemiche; nei paesi in via di sviluppo, le ulcere neuropatiche di varia origine sono più comuni. Il 70% di tutte le amputazioni che vengono eseguite sono effettuate su persone con diabete. Nella maggior parte degli studi, l'incidenza di amputazione della parte inferiore della gamba nelle persone con diabete è stata stimata tra 7 e 206 per 100.000 abitanti per anno.

Le persone con diabete hanno amputazioni al di sotto della caviglia più frequentemente di persone senza diabete.

Oltre all'impatto sulla prognosi di vita ed economico, la perdita di un arto condiziona fortemente l'attività lavorativa della persona, le capacità di auto-mantenimento, le relazioni sociali e quindi la qualità di vita (Saldamacchia G., 2018).

Le amputazioni degli arti inferiori sono quasi sempre precedute da un'ulcera (85%), la cui prevalenza è pari a 0,6-0,8%. La percentuale di pazienti con diabete che presentano una patologia del piede al momento della diagnosi è di circa il 18,4% e questa percentuale raddoppia a distanza di 10 anni.

Il 12-15% dei pazienti con diabete sviluppa lesioni ulcerative degli arti inferiori, di queste il 40% ha una genesi ischemica pura, il 35% è neuro-ischemica, il 15% neuropatica, il 10% ad infezione.

Le indicazioni più comuni per l'amputazione descritte sono gangrena, infezioni ed ulcere non guarite. Anche se sono spesso segnalate in quanto tali, la mancata guarigione di ulcere non dovrebbe essere considerata di per sé un'indicazione per l'amputazione.

Le amputazioni delle gambe sono legate all'aumento della mortalità nelle persone con diabete. Con il passare del tempo, un'amputazione si rende necessaria, per persone che hanno avuto il diabete per molti anni, e spesso presentano gravi comorbidità.

La morte dopo un certo periodo dall'amputazione si verifica in una percentuale fino al 10% dei casi. Aumenta il tasso di mortalità a 5 anni dall'amputazione: il 30% dei pazienti muoiono entro un anno, il 50% muore entro 3 anni e il 71% muore entro 5 anni. In paesi in via di sviluppo, questi dati tendono ad essere ancora più elevati, perché molte persone consultano un medico solo quando il problema ai loro piedi è in una fase così avanzata che i loro arti e la loro vita sono già in pericolo.

L'impatto della malattia del piede diabetico sulla vita delle persone è devastante. In molti casi l'ulcera è un evento centrale che porta ad una disastrosa progressione dei risultati. La vita delle persone, dopo un'amputazione, è profondamente colpita. Molti non sono in grado di lavorare, diventano dipendenti da altri, e non possono condurre una vita sociale attiva.

La guarigione delle ulcere può richiedere diversi mesi di trattamento e riabilitazione. Molti vivono con la paura di ulcere ricorrenti, ripetuti attacchi di infezione, e la prospettiva di una lunga vita di disabilità.

È raccomandato che l'esame del piede a basso rischio ulcerativo debba essere ripetuto almeno una volta all'anno; in presenza di uno o più fattori di rischio accertati le rivalutazioni dovrebbero essere intensificate

(da 1 a 6 mesi) in base all'entità del problema. I dati disponibili in letteratura segnalano invece che meno del 50% dei pazienti diabetici viene sottoposto ad annuale valutazione del piede.

## CAPITOLO II

### FATTORI PSICOSOCIALI ED IMPLICAZIONI ECONOMICHE

Le complicazioni di lesioni dei piedi hanno un notevole impatto sulla qualità della vita ed il benessere delle persone con diabete. È stato dimostrato che il rischio di amputazione è maggiore in quelle che vivono da sole, senza amici o parenti e in quelle che sono scarsamente istruite e di bassa classe socio-economica.

In uno studio svedese, le persone con ulcere diabetiche croniche del piede o che avevano subito un'amputazione erano più depresse ed avevano una peggiore qualità di vita rispetto a soggetti diabetici che non ne avevano, la qualità di vita si deteriorava progressivamente nelle persone con ulcere persistenti, e migliorava una volta che le ulcere erano guarite, ciò a sottolineare l'importanza di una tempestiva guarigione.

La perdita di mobilità a seguito di un'ulcera cronica del piede, che non tende alla guarigione, porta a gravi limitazioni su alcuni aspetti della vita quotidiana, comprese le attività di svago e di lavoro.

In sintesi, le ulcere del piede diabetico hanno un grande effetto sulla qualità della vita, e negli ultimi anni, è cresciuta la consapevolezza che i fattori psicologici possono avere un notevole impatto sull'efficacia della prevenzione e della terapia.

Costi elevati si riscontrano per persone con infezioni profonde. Le voci di maggior costo sono dovute all'assistenza ospedaliera ed al trattamento topico delle ferite. Questo si riscontra sia in pazienti che

vanno incontro ad una guarigione primaria, che in coloro che subiscono un'amputazione dell'arto inferiore e vengono seguiti fino a completa guarigione dopo l'amputazione.

Nel 2001 sono stati pubblicati i risultati di un'analisi costo-beneficio sulla prevenzione delle ulcere connesse al diabete ed amputazioni. In un modello di simulazione comprendente persone diabetiche con diversi fattori di rischio, una prevenzione ottimale con educazione del paziente, cure del piede e calzature appropriate secondo le attuali raccomandazioni internazionali fu messa a confronto con gli standard attuali di prevenzione in una popolazione svedese. I risultati dello studio mostrarono che fornire un adeguato livello di prevenzione a tutte le persone che sono a rischio o ad alto rischio di ulcere del piede diabetico e di amputazione migliorerebbe il rapporto costo-beneficio ottenendo un risparmio dei costi.

Le risorse devono quindi essere principalmente spese per le persone con neuropatia sensoriale, patologie vascolari periferiche e piedi di forma insolita, inoltre per quelle persone che hanno avuto in precedenza un'ulcera o hanno subito un'amputazione.

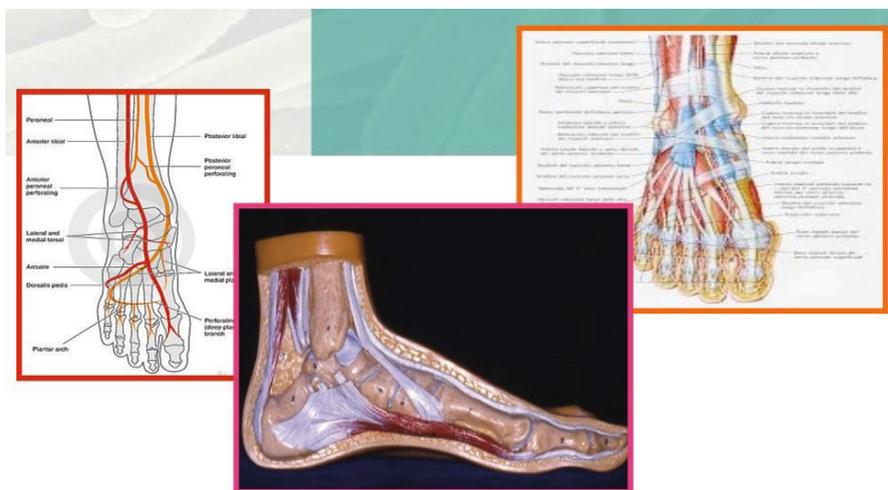
## CAPITOLO III

### CONCETTI GENERALI

La letteratura internazionale considera come cronica una lesione cutanea che non guarisce entro sei/otto settimane. In queste lesioni la reazione infiammatoria continua nel tempo, in equilibrio tra fenomeni produttivi e degenerativi senza progredire attraverso la normale, ordinata e tempestiva sequenza del processo riparativo, o passa attraverso tali fasi senza riuscire a restaurare l'integrità anatomica e funzionale del tessuto. Le cause del ritardo del processo, che ne comportano il blocco e, appunto, la cronicizzazione, sono molteplici: considerando che circa 140 patologie possono agire in questo senso, e che la media di comorbilità oltre i 65 anni è di circa 6 (l'85% della popolazione risulta affetto da almeno una malattia cronica; il 30% ha 3 o più affezioni ad andamento cronico), in termini probabilistici è possibile avere un numero di quadri clinici pari a 140<sup>6</sup>. Nelle ulcere, il protrarsi della fase infiammatoria dà origine a un'elevata attività enzimatica proteasica, con conseguente degradazione dei fattori di crescita e degli altri stimoli molecolari che promuovono la fase riparativa. Nelle ulcere croniche un'eccessiva secrezione di citochine proinfiammatorie e di enzimi idrolitici impedisce il prevalere di processi riparativi rispetto a quelli distruttivi.

In determinate condizioni come il diabete mellito il processo di riparazione delle ferite viene interrotto o ritardato e si sviluppano ferite croniche. Queste ferite rimangono nella fase infiammatoria per lungo

tempo a causa di un eccessivo rilascio di macrofagi indotta da citochine proinfiammatorie quali IL- $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ). Il diabete danneggia anche il microcircolo cutaneo, provoca uno squilibrio tra la produzione e la degradazione del collagene, di citochine e di fattori della crescita, ed inibisce la proliferazione dei fibroblasti e la riepitelizzazione della ferita dovuta a cheratinociti. La fibronectina plasmatica (FN), che ha un ruolo fondamentale in tutto il processo di guarigione delle ferite, risulta degradata e carente nei tessuti della ferita dei pazienti diabetici (Hamed et al. 2011).



**Figura 3.1.** Anatomia del piede

È stato anche proposto, infatti, di intervenire per ridurre l'attività proteasica, allo scopo di proteggere i fattori di crescita endogeni e di permettere la prosecuzione del normale processo riparativo.

Perciò, mentre nel normale processo riparativo risulta fondamentale un corretto bilanciamento tra la formazione di nuovo tessuto e la sua fisiologica distruzione [per cui i sistemi fibrinolitico e le Metalloproteasi (MMP) funzionano in sinergia, favorendo la rimozione della fibrina e della matrice extracellulare (ECM) danneggiata, promuovendo, inoltre, il rimodellamento della ECM stessa, rendendo disponibili le macromolecole bloccate nella matrice e favorendo la migrazione cellulare],

nelle lesioni cutanee croniche sono stati evidenziati elevati livelli di MMP ed una diminuzione di quelli degli inibitori tissutali delle MMP (Tissue Inhibitor of Metallo Proteinases, TIMP), con conseguente alterazione nella riorganizzazione della matrice e sua aumentata degradazione. Inoltre, sono stati evidenziati diminuzione della concentrazione tissutale di ossido di azoto (NO) (soprattutto in corso di malnutrizione, diabete mellito, terapia con corticosteroidi, ischemia ed esposizione tabagica), ischemia tissutale, un elevato numero di neutrofilo (con conseguente aumentata degradazione della ECM) e la formazione di manicotti pericapillari di fibrina (soprattutto nelle lesioni diabetiche) (Harding, 2002; Gunter, 2012).

Pertanto, fattori antiproliferativi come metalloproteasi e TNF- $\alpha$  devono essere antagonizzati con la concentrazione e l'efficacia di fattori proliferativi come Eritropoietina (EPO) ed il fattore di crescita trasformante TGF- $\beta_3$  che devono essere aumentati. I fattori di crescita trasformanti TGF- $\beta_{1-3}$  e il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) sembrano giocare ruoli di primo piano. La guarigione embrionale senza cicatrice può essere raggiunta se PDGF e TGF- $\beta_1$  e 2 sono neutralizzati e TGF- $\beta_3$  è aggiunto a ferite vecchie (Gunter, Machens, 2012).

Ci sono diverse pubblicazioni che hanno evidenziato gli effetti degli agenti prorigenerativi sulla rigenerazione della pelle, ma pochi lo hanno fatto in relazione al loro uso negli esseri umani.

Un agente prorigenerativo che ha guadagnato crescente attenzione negli ultimi anni è la eritropoietina (EPO). Diversi effetti prorigenerativi, come effetti antinfiammatori e antiapoptotici, attivazione delle cellule staminali e angiogenesi, potrebbero essere dimostrati con l'assunzione sistemica di EPO in lesioni acute e croniche, ischemiche e diabetiche, nonché per l'applicazione locale nelle ulcere diabetiche (Hamed S. et al. 2010).

In un modello murino con difetto a pieno spessore trattato con EPO, il processo di guarigione è chiaramente migliorato in maniera dose-dipendente dopo 12 giorni di trattamento con crema che conteneva EPO a basso dosaggio (600 UI/ml) o ad alto dosaggio (300 UI/ml). Il trattamento topico con EPO ha ridotto significativamente il tempo di cicatrizzazione della ferita ed è associata ad un aumento della

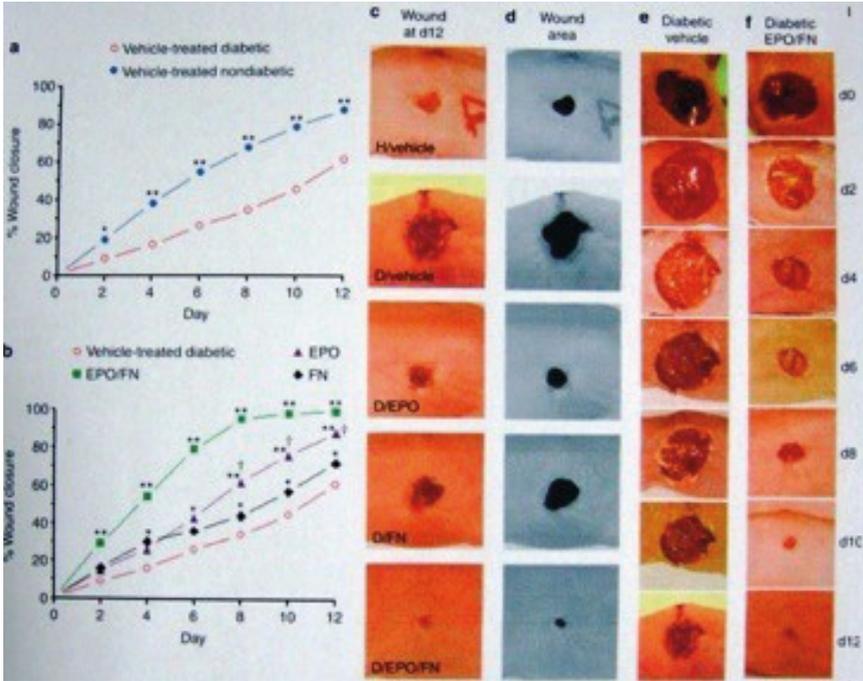
densità microvascolare (MDV), del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) e del contenuto di idrossiprolina (HP) ed inoltre in misura ridotta dell'apoptosi.

Il trattamento topico delle ulcere diabetiche a tutto spessore con EPO/FN accelera marcatamente la cicatrizzazione, indicando che FN può potenziare la riparazione EPO–mediata della ferita.

Essenziale per la formazione del tessuto di granulazione durante la fase proliferativa della guarigione delle ferite, FN e fibrina formano la matrice provvisoria (PM) che supporta macrofagi, fibroblasti, e l'angiogenesi. Il PM consente la formazione di tessuto di granulazione intatto e consente la riepitelizzazione e la chiusura della ferita. Nel diabete la carenza di FN e/o la sua degradazione da parte di proteasi a causa di infiammazione portano alla degradazione del PM, e l'epitelizzazione non si verifica o è in ritardo. I risultati di Hamed (2011) mostrano che il trattamento topico con FN può migliorare la riparazione della ferita diabetica.

Il trattamento con EPO/FN ha determinato una maggiore formazione endoteliale dei vasi e l'adesione dei fibroblasti e, in vitro, un aumento della formazione di collagene in pozzetti rivestiti di fibrina, confermando che FN è essenziale per la formazione di fibrina PM–mediata e che implica che FN può potenziare l'angiogenesi EPO–mediata e la sintesi del collagene. Hamed e coll. hanno dimostrato che il trattamento topico delle ferite diabetiche con EPO/FN ha portato nettamente una migliore guarigione delle ferite rispetto ad ogni trattamento da solo (Fig.2).

Il tessuto di granulazione neoformato e la maggiore riepitelizzazione sono stati associati ad un aumento dell'angiogenesi, un aumento del numero di macrofagi e fibroblasti, e ossido-nitrico-sintasi endoteliale e l'espressione della proteina eNOS.



**Figura 3.2.** Confronto tra ferite diabetiche trattate con EPO/FN rispetto a quelle trattate con EPO, FN in cute di topi (b) (Hamed e coll.2011).

L'angiogenesi EPO-indotta e l'espressione di eNOS nel letto della ferita possono indicare la presenza di vasi sanguigni funzionali e può comportare il flusso di sangue. EPO o FN-indotta l'espressione  $\beta 1$ -integrina nel letto della ferita può rappresentare un ruolo importante nella formazione di tessuto di granulazione e successivamente nella rigenerazione tissutale organizzata.

Un altro approccio promettente è il trattamento con plasma ricco di piastrine (PRP). Il PRP è un biomimetico, contenente alte dosi di una miscela di piastrine e molteplici fattori di crescita con qualità chemiotattiche e promitotiche. Il PRP sopprime le citochine proinfiammatorie e le loro azioni, interagisce con i macrofagi, agisce proangiogeneticamente ed innesca una riepitelizzazione migliore nelle ferite croniche.

È stato anche dimostrato che le cellule delle lesioni croniche diventano senescenti e non responsive alla stimolazione di alcuni segnali (citochine, fattori di crescita), a seguito di fenomeni di disregolazione

fenotipica. Ciò accade per esempio con il TGF- $\beta$ <sub>1</sub> (*transforming growth factor*  $\beta$ <sub>1</sub>) e il PDGF (*platelet derived growth factor*) nel caso delle ulcere venose (Toporcer e coll, 2008).

Dimostrata ormai l'efficacia dello stimolo rigenerativo indotto dai fattori di crescita piastrinici (GFs) contenuti in questi emocomponenti, come il PDGF e TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, va precisato il meccanismo d'azione che determina l'interazione dei GFs con gli elementi cellulari del tessuto leso e dell'emocomponente stesso. Gli emocomponenti ad uso rigenerativo ricchi in piastrine vengono attualmente prodotti per applicazioni locali in diversi settori clinici e su diversi tipi di lesioni tissutali: ossee, cutanee, tendinee.

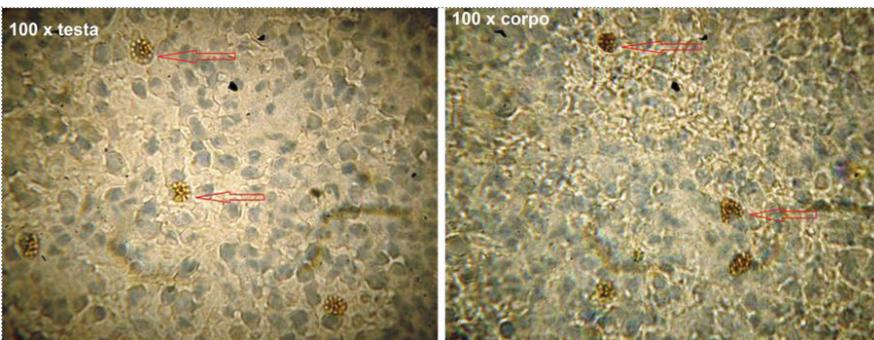
Finora, né il PRF né il PRP sono però parte del trattamento nella routine clinica.

Importante e frequente causa di blocco del processo riparativo sono, inoltre, le infezioni: l'aumento della carica batterica comporta la persistenza della fase infiammatoria, con produzione di elevati livelli di MMP e conseguente esacerbazione dei processi distruttivi della ECM. È ormai noto e dimostrato che talune specie batteriche, una volta adese ad un substrato, producono una matrice di natura polisaccaridica ricca di proteine ed altri prodotti metabolici. All'interno di questa struttura (*biofilm*) i batteri si aggregano a formare micro-colonie, protetti dall'azione degli agenti antimicrobici, sia per ridotta penetrazione di questi attraverso la matrice del *biofilm* che per fenomeni di mutazione genetica dei batteri, che alterano la loro sensibilità agli antibiotici. Ad intermittenza i *biofilms* rilasciano singole cellule batteriche che possono colonizzare nuove superfici o indebolire la matrice di collagene in ulcere in fase di guarigione, causando una "reulcerazione". Nel *biofilm* i batteri si insediano selettivamente, limitano la colonizzazione di nuovi batteri, immagazzinano energia nella matrice polisaccaridica e interagiscono tra loro con il trasferimento di materiale genetico (*Quorum Sensing*); quando le condizioni nel *biofilm* mutano, queste interazioni possono determinare quali cellule vivono, quali muoiono, quali abbandonano la colonia. In corso di infezione le lesioni cutanee appaiono, inoltre, spesso più secernenti: l'anello di congiunzione tra infezione ed aumento dell'essudato è rappresentato dal rilascio da parte dei microorganismi stessi di proteasi ed endotossine che vanno a demolire la matrice

extracellulare, favorendo una ulteriore e massiva dismissione di mediatori che amplificano il quadro flogistico locale.

L'essudato contiene, infatti, livelli elevati di citochine proinfiammatorie e MMP, e macromolecole, quali fibrina e albumina, che inibiscono i fattori di crescita.

Diverse terapie con cellule staminali hanno mostrato risultati promettenti (Yang M. et al. 2013). Il trapianto di cellule staminali è in grado di fornire un miglioramento al sito della ferita, tra cui il miglioramento nella proliferazione cellulare, nella sintesi di ECM, nel fattore di crescita, e nella neovascolarizzazione. Le cellule staminali trapiantate possono fungere da "pompa biologica" a secernere diversi fattori di crescita (Fig. 3.3). Essi possono anche contribuire alla guarigione delle ferite, differenziandosi in componenti cutanei e vascolari. Nonostante il loro potenziale terapeutico, alcune domande rimangono ancora senza risposta. In primo luogo, la maggior parte di queste cellule hanno bisogno di riprodursi *in vitro* per assumere un numero sufficiente, limitando notevolmente l'applicazione clinica. Inoltre la maggior parte delle terapie con cellule staminali devono essere utilizzate attraverso un trapianto autologo. Questo porta al problema di capire se le cellule staminali del soggetto diabetico sono "normali" e se esiste un sistema per riprogrammare la loro "normalità". Ulteriori studi sono necessari per rispondere a queste domande e capire se possono essere utilizzate nella terapia del piede diabetico.



**Figura 3.3** Cellule staminali CD<sub>34</sub><sup>+</sup> ritrovate nella membrana autocompresa di A-PRF di cavallo. Differenza tra il contenuto di cellule CD<sub>34</sub><sup>+</sup> tra testa e corpo (Ingr. 100 × ad immersione)



## CAPITOLO IV

### FISIOPATOLOGIA DELLE ULCERE DIABETICHE

Le ulcere diabetiche hanno un'origine multifattoriale e sono note per la lentezza con cui guariscono e per la resistenza al trattamento. Questi tipi di ulcere vanno facilmente incontro a complicanze come la gangrena e le infezioni, e spesso è necessaria l'amputazione (Saldamacchia G. e al., 2004).

L'Ulcera può verificarsi in qualsiasi parte del piede, ma circa il 50% di queste si sviluppano sulla faccia plantare (incluso l'alluce) e l'altro 50% nelle altre aree, essa può essere distinta in neuropatica, neuroischemica, ischemica e con fisiopatologia mista. Spesso sono due o più fattori di rischio a causare un'ulcera diabetica del piede (Fig. 1.3).

La guarigione delle ferite nel diabete è compromessa da fattori che sono sia estrinseci che intrinseci alla ferita e alla sua biologia. I fattori estrinseci comprendono traumi ripetuti o stress meccanico applicato ad un piede che è stato reso insensibile a causa della neuropatia e dall'ischemia a causa di una malattia macro o micro vascolare. L'ispessimento della membrana basale dei capillari e delle arterie si verifica frequentemente in individui con diabete, con conseguente mancanza di guarigione della ferita e formazione di ulcere persistenti. È stato ipotizzato che l'iperglicemia abbia un effetto deleterio sulla guarigione delle ferite attraverso la formazione di prodotti finali della glicazione avanzata (AGE), la quale induce la produzione di molecole infiammatorie (TNF- $\alpha$ , IL-1) e interferisce con la sintesi del collagene.



**Figura 4.1.** Ulcera diabetica plantare.

L'esposizione ad elevati livelli di glucosio è associata, inoltre, a cambiamenti nella morfologia cellulare, a diminuzione della proliferazione e della differenziazione anomala dei cheratinociti, rivelando così un altro meccanismo attraverso il quale l'iperglicemia può influenzare la guarigione delle ferite nel diabete (Tsourdi et al. 2013).

Nella neuropatia diabetica periferica, tutte le fibre (sensoriali, motorie e autonome) sono colpite. La neuropatia sensoriale è associata ad una perdita di dolore, ad una perdita di consapevolezza della pressione, della temperatura e della proriocezione. A causa della perdita di queste sensazioni, stimoli dannosi o traumi non sono ben percepiti o non lo sono affatto e tutto ciò può dar origine ad ulcerazioni.

Una neuropatia motoria causa atrofia e debolezza muscolare della gamba, determinando un'andatura anomala ed un alterato carico plantare.

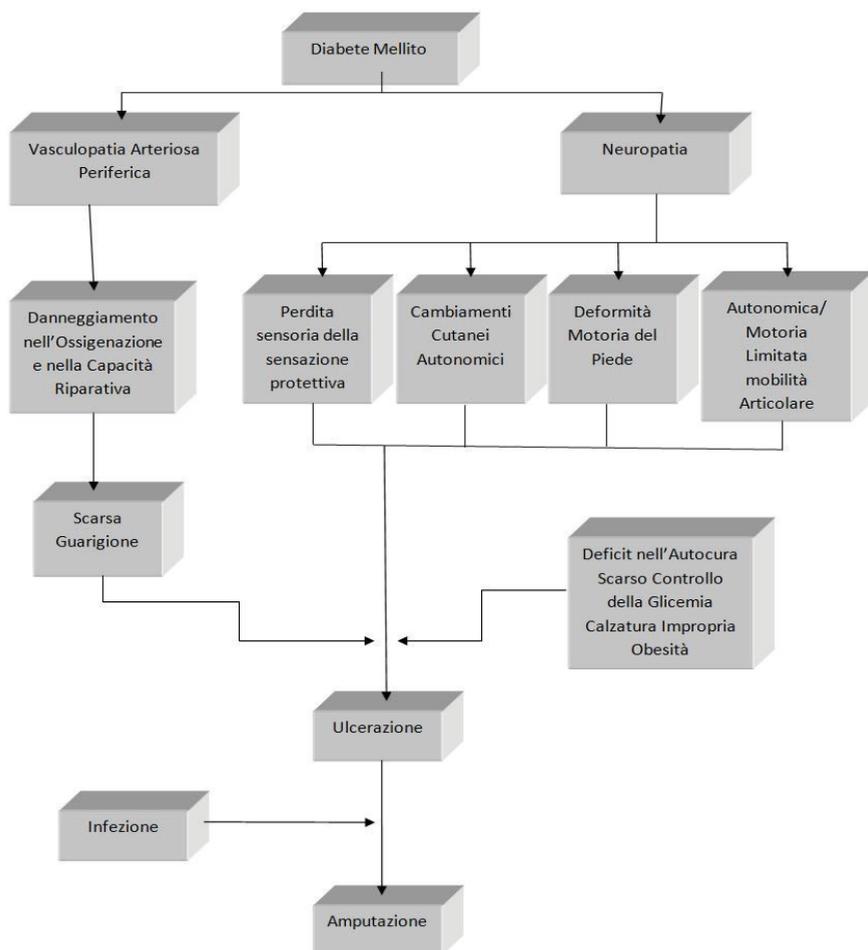
Inoltre i pazienti con ulcere da piede neuropatico spesso presentano deformità dei piedi, come un atteggiamento in flessione delle dita (dito a martello o ad artiglio). Queste deformità causano aree di maggiore pressione, ad esempio sotto le teste metatarsali. A causa della deformazione delle dita le ulcere da pressione possono svilupparsi anche tra le dita, sul dorso e sulla faccia plantare della dita. La neuropatia autonoma induce una ridotta o assente sudorazione causando pelle secca con



**Figura 4.2.** Necrosi diabetica plantare.

crepe e fissurazioni. Inoltre il flusso di sangue, attraverso gli shunt artero-venosi, aumenta causando un piede caldo e talvolta edematoso con turgore delle vene dorsali del piede.

La mobilità articolare può divenire limitata nei diabetici, probabilmente a causa della glicazione delle proteine articolari, di quelle dei tessuti molli e della pelle. Nelle ulcerazioni plantari, la deformità del piede, le anomalie dell'andatura e la limitata mobilità articolare determinano un'alterazione del carico biomeccanico del piede, con elevate pressioni plantari e, probabilmente, un aumento notevole delle forze di spinta. A causa della perdita di sensibilità, i ripetuti traumi della deambulazione non vengono percepiti e, come normale risposta fisiologica, si formano i calli. Quest'ultimo agisce come corpo estraneo e può ulteriormente aumentare la pressione locale. Di conseguenza si può sviluppare un'ulcera, spesso preceduta da un ematoma sottocutaneo. Inoltre, le ulcere spesso si formano come risultato di fattori estrinseci su un piede insensibile, ad esempio a causa di un trauma esterno talvolta in combinazione con fattori intrinseci come l'aumento della pressione del piede.



**Figura 4.3.** Evoluzione clinica del Diabete.

Segni di arteriopatia periferica (PAD) possono essere trovati in circa il 50% dei pazienti con ulcera diabetica del piede e si sviluppano di solito a seguito di lievi traumi e possono portare alla comparsa di ulcere ischemiche e dolorose. Spesso PAD e Neuropatia sono spesso presenti nello stesso paziente. È probabile che una riduzione del flusso sanguigno cutaneo, dovuto a macrovasculopatia, rende la cute più sensibile ad elevati stress biomeccanici, danneggia il processo di guarigione della ferita e diminuisce l'immunità locale, ciò può causare gravi infezioni. La

microangiopatia diabetica causa un ispessimento della membrana basale ed edema dell'endotelio dei capillari, ma non occlusione dei vasi.

Invece edemi relativamente minori causati da traumi, infezioni o trombosi settiche, possono provocare una totale occlusione delle arterie terminali già compromesse, con conseguente gangrena delle dita.

L'infezione è raramente causa diretta di un'ulcera. Tuttavia, una volta che l'ulcera è complicata da un'infezione, il rischio di una successiva amputazione è notevolmente aumentato, in particolare nel caso di ulcere ischemiche o neuro-ischemiche. La comprensione di questi meccanismi potrebbe consentire lo sviluppo di strategie per identificare i pazienti ad alto rischio e prevenire le interazioni potenzialmente pericolose che spesso inducono la comparsa di ulcere.



## CAPITOLO V

### NEUROPATIA DIABETICA

La neuropatia rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per le ulcerazioni nel piede diabetico.

La neuropatia diabetica è definita come «la presenza di sintomi e/o segni di disfunzione dei nervi periferici in persone con diabete dopo l'esclusione di altre cause». Neuropatie sensomotorie e neuropatie sensosimpatiche periferiche croniche sono considerate fattori di rischio per lesioni ai piedi.

La presenza di un danno motorio, conseguenza della ridotta innervazione, si rende più evidente nei piccoli muscoli del piede e della gamba favorendo la comparsa di deformazioni: le dita diventano a griffe, l'arco plantare si accentua, le teste metatarsali diventano prominenti, con conseguente sconvolgimento dell'appoggio del piede. La perdita della sensazione di dolore e della sensazione alle grandi fibre (vibrazioni, pressione, tatto) hanno dimostrato di essere importanti fattori di rischio di ulcerazione. La progressione delle deformità aumenta il rischio di ulcerazione poiché aumentano i picchi di pressione, soprattutto in aree non fisiologicamente protette. Nelle zone di ipercarico si sviluppa lo strato corneo e un'ipercheratosi.

L'ipercheratosi è un tentativo di difesa dall'ipercarico che se non si provvede a ridurre con un adeguato scarico, può determinare la comparsa di un ematoma da schiacciamento su cui si produrrà inevitabilmente un'ulcera (Saldalamacchia G, 2018). Una neuropatia non può

essere diagnosticata, pertanto, solo sulla base storica, ma è obbligatorio un attento esame neurologico dei piedi.

La stadiazione e l'assegnazione della classe di rischio prevede una fase anamnestica (pregressa ulcera/amputazione, ridotte relazioni sociali, mancanza di educazione sanitaria) alla quale fa seguito la fase ispettiva per ricerca di condizioni ulcerative o preulcerative (ipercheratosi, onicodistrofia, onicomicosi, onicocriptosi, alterazioni trofiche di cute e annessi, deformità).

Le lesioni prevalentemente neuropatiche presentano le seguenti caratteristiche cliniche: localizzazione in aree di aumentata pressione (teste metatarsali, superficie plantare delle dita, deformazioni ossee ecc.), cute perilesionale ipercheratosica (a volte l'ipercheratosi nasconde l'ulcera), bordi alti e sotto minati con forma dell'ulcera regolare, fondo rosso vivo tendente alla granulazione con una buona tendenza al sanguinamento, lunga durata (anche anni) e, nella maggior parte dei casi, assenza di dolore.

Si valutano, quindi, i due aspetti bersaglio delle complicanze a lungo termine della malattia: le alterazioni neurologiche e quelle vascolari. La valutazione neurologica prevede l'utilizzo del monofilamento a 10 grammi (Fig.1, Tab.1), del diapason all'alluce e al malleolo (Fig.2, Tab.2) o del biotensimetro e l'evocazione del riflesso achilleo, insieme alla valutazione del trofismo muscolare delle logge più comunemente colpite da ipotrofia di origine neurologica (loggia anteriore della gamba e muscoli intrinseci del piede).

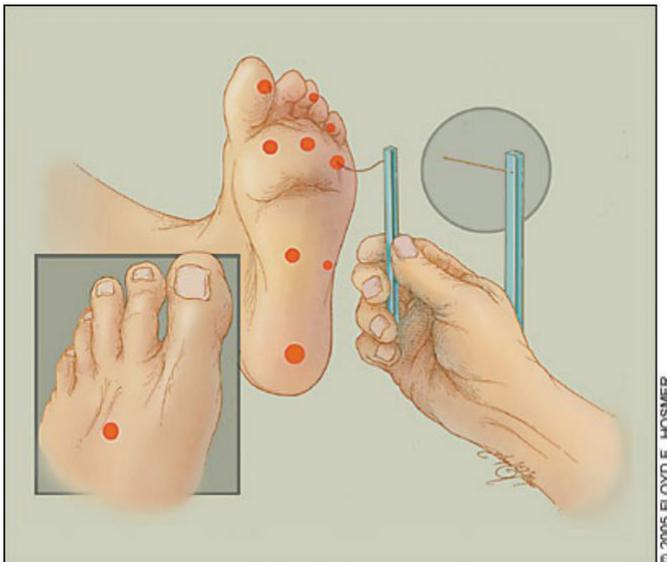
I sintomi della neuropatia periferica comprendono iperestesia, bruciore, dolore, parestesie, sensazioni caldo/freddo che si esacerbano durante la notte. I sintomi comprendono la ridotta sensazione di dolore, di temperatura e vibrazioni, la perdita di piccoli muscoli, l'assenza di sudorazione, e vene dorsali del piede appiattite. Gli ultimi due sintomi sono la prova della disfunzione anatomica che coinvolge le fibre del nervo simpatico. Ciò si traduce in un aumento degli shunt arterovenosi, che porta ad avere piedi caldi. Pertanto, un piede caldo ed insensibile è senza dubbio un piede ad alto rischio ulcerativo.

L'impossibilità di percepire il monofilamento da 10 gr sul dorso del piede o sull'alluce indica l'eventualità futura di ulcerazione. I vantaggi di questa prova sono la sua semplicità e i bassi costi.

Una diminuzione della percezione vibratoria precede un'ulcerazione. Il diapason graduato a 128 Hz potrebbe essere utilizzato come

alternativa alla misurazione semi-quantitativa. La perdita di sensibilità a un monofilamento da 10 gr o la perdita di percezione della vibrazione non esclude la neuropatia distale simmetrica. Questi test sono particolarmente utili nel determinare il rischio futuro di ulcerazione.

Raccomandazione	Grado
Effettuare una ispezione almeno una volta l'anno controllando la sensibilità, i polsi periferici e stabilire il livello di rischio di ulcere.	A
L'esame dei piedi deve includere:	A
– test al monofilamento (10 gr)	
– palpazione dei polsi	
– ricerca di deformità	
– controllo delle calzature	
Il rischio è definito in classi in rapporto alla presenza di neuropatia, vasculopatia, deformità o ulcere.	C
L'autoispezione del piede e il controllo della sensibilità devono essere incoraggiati	D
I pazienti ad alto rischio devono eseguire un controllo periodico ogni 4–6 mesi presso una struttura dedicata al piede, in ogni occasione eseguire l'ispezione dei piedi, rivalutare la necessità di un approfondimento diagnostico vascolare, il controllo delle calzature.	D



**Figura 5.1.** Test al monofilamento di Semmes-Weinstein.



**Figura 5.2.** Valutazione della sensibilità.

**Tabella 5.1.** Monofilamento di Semmes–Weinstein. Modalità di esecuzione.

---

Il test sulla capacità sensoriale dovrebbe svolgersi in un ambiente tranquillo e disteso.

Per prima cosa applicare il monofilamento sulle mani del paziente (o sul gomito o sulla fronte), in modo tale che il paziente sappia cosa aspettarsi.

Il paziente non deve poter vedere se e viene applicato il filamento.

I punti da testare su entrambi i piedi sono almeno 3: alluce, base del 1° e 5° metatarso. Applicare il monofilamento perpendicolarmente alla superficie cutanea. (Fig.1).  
Imprimere sufficiente forza perché il monofilamento si fletta (Fig.1).

La durata totale della prova, dal momento in cui il monofilamento entra a contatto con la pelle a quando lo si rimuove, dovrebbe essere approssimativamente di due secondi

In presenza di ulcera, callo o cicatrice applicare il filamento lungo il perimetro dell'area interessata e non sopra. Evitare che il filamento possa scivolare sulla pelle o entrare ripetutamente a contatto con la zona su cui si svolge il test.

Premere il filamento contro la pelle e domandare ai pazienti SE sentono la pressione che viene applicata (sì/no) e poi DOVE sentono che viene impressa (piede sinistro/destro).

Ripetere l'operazione due volte nello stesso punto, ma alternarla almeno con una simulazione, durante la quale non viene applicato il filamento (in totale tre domande per punto).

La sensazione protettiva è presente in ciascun punto se il paziente risponde correttamente a due applicazioni su tre. La sensazione protettiva è assente con due risposte errate su tre e il paziente deve pertanto essere considerato a rischio di ulcerazione.

Incoraggiare i pazienti durante il test.

---

**Tabella 5.2.** Diapason 128 Hz–Modalità di esecuzione.

---

Il test sulla sensibilità dovrebbe svolgersi in un ambiente tranquillo e rilassato.

Per prima cosa applicare il diapason sui polsi del paziente (o sul gomito o sulla clavicola), in modo tale che sappia cosa aspettarsi.

Il paziente non deve poter vedere se e dove l'esecutore del test applica il diapason. Il diapason va applicato in una zona ossea nella parte dorsale della falange distale dell'alluce.

Dovrebbe essere applicato perpendicolarmente, con una pressione costante (Fig.2).

Ripetere questa applicazione due volte, ma alternarla almeno con un'applicazione simulata, nella quale il diapason non vibra.

Utilizzando un diapason convenzionale la risposta è patologica se il paziente non percepisce la vibrazione quando questa è ancora avvertita dall'esaminatore; utilizzando un diapason graduato da 0 a 8 (da preferire) il test è alterato se la sensazione di vibrazione non è percepita con valori superiori a 6.

Il test è positivo se il paziente ha risposto correttamente ad almeno due applicazioni su tre e negativo ("a rischio di ulcerazione") con due risposte errate su tre.

Se il paziente non è in grado di avvertire le vibrazioni all'alluce, il test va ripetuto in aree più prossimali (malleolo, tuberosità tibiale).

Se si utilizza un diapason graduato il test è normale se superiore a 6. Incoraggiare il paziente durante il test.

---



## CAPITOLO VI

### DEFINIZIONE E CRITERI

Il diabete è una condizione cronica, caratterizzata da elevati livelli di zuccheri nel sangue, causata da fattori genetici ed ambientali. La glicemia è la principale fonte di energia e proviene dal cibo ingerito. L'insulina, ormone prodotto dal pancreas, aiuta il glucosio alimentare ad entrare nelle cellule per essere utilizzato e produrre energia. A volte il corpo non produce abbastanza insulina o non la usa adeguatamente: il glucosio, quindi, rimane nel sangue e non raggiunge le cellule, determinando iperglicemia.

Esistono varie forme di diabete:

*Diabete tipo 1 (DM1):* è una forma che prevede la completa assenza di produzione dell'insulina perché il sistema immunitario attacca e distrugge le cellule del pancreas che la producono. Il diabete di tipo 1 viene di solito diagnosticato in bambini e giovani adulti, sebbene possa comparire a qualsiasi età. Le persone con diabete di tipo 1 devono assumere insulina ogni giorno per sopravvivere.

*Diabete tipo 2 (DM2):* il corpo non produce o non usa bene l'insulina. Questo tipo di diabete si verifica più spesso nelle persone di mezza età e anziane, nonostante si possa presentare a qualunque età. Il tipo 2 è il tipo più comune di diabete, ed ha una forte ereditarietà. I fattori di rischio per l'insorgenza del diabete di tipo 2 sono:

- Età superiore ai 45 anni

- Razza afro-americana, ispanica, indiana
- Familiarità
- Sovrappeso e obesità
- Inattività fisica
- Ipertensione arteriosa
- Pregresso diabete gestazionale
- Elevati livelli di trigliceridi nel sangue
- Storia di ovaio policistico
- Storia di depressione

*Diabete gestazionale*: si sviluppa in alcune donne in gravidanza e il più delle volte scompare dopo la nascita del bambino. Tuttavia, dopo il diabete gestazionale, si hanno maggiori probabilità di sviluppare il diabete di tipo 2 più avanti nella vita. A volte il diabete diagnosticato durante la gravidanza è in realtà un diabete di tipo 2.

Molteplici sono le complicanze croniche derivanti dal diabete con un importante impatto sulla qualità della vita dei pazienti, e possono essere classificate in:

**Retinopatia**: termine generale per tutti i disturbi della retina causati dal diabete. Le pareti dei capillari possono perdere la capacità di controllare il passaggio di sostanze tra il sangue e la retina o addirittura possono chiudersi e in risposta crescere all'interno della retina come tessuto cicatriziale, che può arrivare a contorcersi sino al distacco della stessa.

**Disturbi oculari**: in particolare il glaucoma, che si verifica quando la pressione intraoculare aumenta, ciò comporta la perdita graduale della vista perché la retina e il nervo ottico sono danneggiati; e la cataratta, patologia in cui le lenti trasparenti dell'occhio si opacizzano, fino ad una graduale perdita della vista.

**Nefropatia**: il glucosio eccessivo nel sangue danneggia il sistema di filtrazione renale, determinando proteinuria e glicosuria e nei casi più gravi portare alla dialisi o al trapianto renale.

**Neuropatia**: elevati livelli di glucosio nel sangue possono portare ad un danno dei nervi, in particolare nel diabete di lunga data e nelle polipatologie.

**Patologie macrovascolari**: malattie cardiovascolari, ictus e malattie delle arterie periferiche.

**Complicanze ai piedi:** sebbene tutte le complicanze croniche (cardiopatie, insufficienza renale, cecità ecc..) riducano lo stato di benessere e autonomia del paziente, le ulcere ai piedi e le amputazioni rappresentano una delle condizioni più gravi.

Il Diabete Mellito è quindi condizione seria, complessa che colpisce per tutta la durata dell'esistenza il 4,2% della popolazione del mondo.

Si stima che il costo del diabete e le sue croniche complicanze varino annualmente da 4,6 a 13,7 miliardi di dollari. Questo aumento dell'incidenza si riflette in tassi elevati di percentuali in tutte l'età.

Il Tipo 1, colpendo il 10-15% di tutte le persone con diabete è il risultato dell'incapacità a produrre insulina a causa della distruzione delle cellule  $\beta$  nel pancreas. Mentre il Diabete Tipo 1 colpisce meno individui le complicanze risultano sproporzionatamente più frequenti. Il Diabete Tipo 2, colpisce l'80% di tutte le persone con diabete, risultando da una combinazione d'insufficiente produzione d'insulina e/o resistenza delle cellule del corpo all'azione di quest'ultima (RNAO, 2004).

Il controllo del livello di glucosio nel sangue è fondamentale per minimizzare le complicanze relative al diabete. Questo si realizza attraverso bassi livelli di glucosio sierico utilizzando agenti ipoglicemizzanti orali, e/o iniezioni sottocutanee di insulina, restrizione dietetica e regolare esercizio fisico.

Altri fattori che contribuiscono a ritardare l'insorgenza delle complicanze includono: il controllo dell'ipertensione, dell'iperlipidemia e dell'iperinsulinemia. Sfortunatamente questi trattamenti non possono controllare completamente il procedere della malattia, inclusa la neuropatia (CDA, 1998).

Nonostante il tipo di classificazione del diabete, col tempo, la difficoltà a tenere controllata la glicemia entro valori ottimali può provocare danni ai piccoli e grandi vasi sanguigni ed ai nervi. Il danno dei vasi e dei nervi può colpire tutti gli organi nel corpo; comunque, come già detto gli occhi, cuore, reni, e la pelle sono i bersagli comunemente più colpiti nei pazienti con diabete.

Nei paesi industrializzati, il diabete è la principale causa non traumatica di amputazioni degli arti inferiori [American Diabetes Association (ADA), 1999; Foundation for Accountability, 1996]. Approssimativamente il 15% di tutte le persone con diabete svilupperà

un'ulcera del piede durante il corso della loro malattia. L'ottantacinque per cento delle amputazioni degli arti inferiori sono precedute da ulcere del piede (Reiber, Boyko & Smith 1995). Di questi, dal 14% al 24% subiranno un'amputazione maggiore (Ramsey, Newton, Blough McCulloch, Sandhu Reiber et al., 1999). La Neuropatia è comunemente associata allo sviluppo di ulcere del piede diabetico, ma la presenza o la coesistenza di una malattia vascolare periferica e di infezione può condurre anch'essa a lesioni della cute. È largamente riconosciuto che l'ulcerazione del piede diabetico è la significativa tappa finale delle complicazioni del diabete. Inoltre, il rischio di amputazione aumenta di 10 volte in pazienti con diabete e insufficienza renale cronica all'ultimo stadio (ESRD) (Eggers, Gohdes & Pugh 1999).

Dovrebbe essere sottolineato che l'agente offensivo più comune o la causa dell'ulcerazione traumatica del piede è la calzatura (Birke, Patout Jr. & Foto, 2000; Tyrrell, 2002). L'uso di scarpe inadeguate è scatenante lo sviluppo di vesciche, calli, che possono condurre ad ulcerazione nei pazienti con diabete. In particolare la neuropatia periferica nelle persone con diabete conduce ad una cascata di eventi che danno luogo a modificazioni morfologiche del piede. Questi mutamenti, insieme a quelli prima menzionati predispongono il paziente con diabete allo sviluppo di ulcerazioni.

Migliorando, quindi, il controllo della glicemia si riducono le complicanze. Il United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dimostrò che un controllo intenso del glucosio ematico dava luogo ad una sostanziale riduzione del rischio di complicazioni nel diabete tipo 2. *Ogni riduzione del 1% dell'HbA<sub>1c</sub> (emoglobina glicata) produceva riduzioni significative delle complicanze. L'HbA<sub>1c</sub> considerata normale (<6%) determina bassi rischi di complicazioni.*

Il Gruppo di Ricerca DCCT (1993) concluse che l'intensa terapia per mantenere livelli di glucosio nel sangue vicino alla normalità ritardava efficacemente l'aggressione e rallentava il procedere della retinopatia, della nefropatia e della neuropatia in pazienti diabetici insulino-dipendenti (IDDM), attualmente identificati come tipo 1.

Un studio giapponese che ha esaminato il controllo della glicemia e le complicazioni microvascolari ha concluso che un intensivo controllo della glicemia può rimandare l'aggressione e il procedere della

retinopatia diabetica, della nefropatia e della neuropatia nei pazienti giapponesi con NIDDM (diabete tipo 2 non insulino-dipendente) (Ohkubo, Kishikawa, Araki Miyata, Isami et Motoyoshi, 1995).

Il CDA (Linee Guida Clinico Pratiche) (2003) raccomanda i seguenti obiettivi per il controllo glicemico nella maggior parte dei pazienti con diabete tipo 1 e 2:

- HbA<sub>1c</sub> <7,0% per ridurre il rischio di complicazioni micro e macrovascolari.
- Glucosio plasmatico a digiuno da 4,0 a 7,0 mmol/L (72-126 mg/dl) e postprandiale (2 ore dopo) da 5,0 a 10,0 mmol/L (90-180 mg/dl).

Il CDA (2003) rende noto che gli obiettivi del trattamento e le strategie devono essere individualizzate secondo i fattori di rischio come le complicazioni e le comorbidità.

Il piede lesionato deve avere un adeguato flusso di sangue per sostenere la guarigione. La letteratura sostiene il principio che malattia arteriosa periferica (PAD), anche nota come malattia vascolare periferica (PVD), non è solo causa di danno della cute, ma può prolungare la fase di cicatrizzazione della ferita e aumentare il rischio di amputazione. In persone con diabete fin dalla giovane età, la PAD è spesso bilaterale. Inoltre, il rischio di PAD aumenta con la durata della malattia. Ancora, il rischio di PAD aumenta di circa dieci volte in quei pazienti diabetici con concomitante insufficienza renale.

L'identificazione dell'infezione in una ferita cronica può essere una sfida fin dall'assessment (valutazione) clinico nelle ferite croniche rispetto a quelle acute. Gardner, Frantz & Doebbling (2001) convalidarono il lavoro di Cutting & Harding (1994) e fornirono una lista per aiutare il clinico nell'identificazione dei segni clinici di contaminazione nelle ferite croniche. Gardner et al. (2001), in un studio crociato, identificarono i seguenti segni e sintomi:

- Aumento del dolore (100% specificità);
- Danno della ferita (100% specificità);
- Tessuto di granulazione friabile (76% specificità);
- Cattivo odore (88% specificità).

L'infezione profonda provoca eritema e calore che si estendono per 2 cm o più, oltre il margine della ferita. Questa amplificazione della risposta infiammatoria è dolorosa e provocherà un aumento delle dimensioni

della ferita o condurrà ad aree satelliti di lesioni del tessuto, e causeranno lesioni adiacenti. Le infezioni profonde, specialmente nelle ulcere di lunga durata possono spesso condurre ad osteomielite. Il Probe to bone (PTB) è una tecnica semplice, non-invasiva per il riconoscimento rapido dell'osteomielite e dovrebbe essere inclusa nell'accertamento iniziale in corso di *debridement* chirurgico di tutti i pazienti con ulcere infette del piede (Grayson, Balogh, Levin & Karchmer 1995). Consiste nella palpazione dell'osso con una sonda metallica sterile (Fig.1), ha una sensibilità dell'87%, una specificità del 91%, un valore predittivo negativo (VPN) del 98% e un valore predittivo positivo (VPP) del 57%. Un test PTB negativo indica con forza una diagnosi negativa di osteomielite, è quindi lo strumento migliore per escludere l'osteomielite (probing to bone negativo=no osteomielite). Il probe to bone quando è combinato con appropriata valutazione clinica ed interpretazione radiografica è quindi uno strumento di valutazione economico e specifico (Caputo, Cavanagh, Ulbrecht, Gibbons & Karchmer 1994).



**Figura 6.1.** Probe to bone (PTB).

Con l'infezione, la ferita può cambiare odore, colore, qualità del tessuto ed essudato. Una ferita sana ha un flebile odore ma non sgradevole, le infezioni di solito danno luogo ad un odore caratteristico e lievemente sgradevole (Cutting & Harding, 1994).

Basandosi sull'utilizzo dei segni e sintomi sotto elencati, una diagnosi tempestiva e il trattamento dell'infezione sono vitali per la guarigione delle ulcere del piede diabetico. Le infezioni profonde del piede sono serie, minacciano potenzialmente l'arto inferiore e sono state identificate come la causa immediata del 25-51% delle amputazioni nelle persone con diabete.

La flora microbica in una ferita cronica cambia con il tempo in maniera imprevedibile.

Test diagnostici e per immagini sono le altre procedure usate per determinare l'infezione.

### **Test diagnostici di infezione**

L'accessibilità e l'interpretazione di queste prove può essere limitata a certe aree di specialità. Le prove diagnostiche sono compiute in concomitanza con l'accertamento clinico. Utilizzando i test singolarmente il clinico può essere condotto ad una diagnosi errata.

#### *Coltura della ferita*

Le colture della ferita dovrebbero essere ottenute per guidare efficacemente ed accuratamente la terapia antibiotica. I tamponi batterici possono fornire informazioni sulla flora predominante all'interno di una ferita non-avanzata, deteriorata o altamente essudante. Le colture di sangue sono utili se è sospettata una sepsi (Perry, Pearson & Miller 1991). I tamponi batterici o le colture della ferita non diagnosticano l'infezione ma si possono usare come guida per la terapia antimicrobica. La diagnosi di infezione è basata su sintomi clinici e segni.

### *Proteina C Reattiva*

La sensibilità e la specificità dei marcatori sierologici dell'infezione, come la proteina C-reattiva, tende ad aumentare con le infezioni severe (Royal Melbourne Hospital, 2002).

### *Conta globuli bianchi (WBC) e velocità eritrocitaria di sedimentazione VES (ESR)*

Valori di laboratorio elevati devono allarmare il clinico per la possibilità di sepsi; comunque, valori normali non dovrebbero essere usati per escludere l'infezione (Armstrong et al., 1996). Queste prove di laboratorio sono utili ma devono essere considerate in associazione con altri accertamenti clinici per l'infezione.

### *Procalcitonina*

La procalcitonina (PCT) è un precursore peptidico dell'ormone calcitonina, spesso non rilevabile o in concentrazioni molto basse (<0,05 ng/ml) nelle persone sane. In caso di infezione, diversi tessuti (rene, tessuto adiposo, polmone e fegato) secernono la PCT e le concentrazioni ematiche possono aumentare indipendentemente dalla condizione patologica sottostante. Diversi studi osservazionali hanno anche scoperto che la PCT è un marker adatto per distinguere le infezioni batteriche nelle DFU (Ulcere del Piede Diabetico)(Mohammed et al. 2022). Nonostante questo fatto, il ruolo prognostico della PCT nella DFI (Infezioni del Piede Diabetico) non è mai stato valutato chiaramente.

## **Diagnosi per immagini delle infezioni**

La diagnosi per immagini dovrebbe essere condotta solamente per stabilire o confermare una sospetta diagnosi e/o la gestione diretta del paziente. L'accessibilità e l'interpretazione possono essere limitate a certe aree di specialità quali:

*Raggi X*

I Raggi X sono un utile strumento primario di rappresentazione per immagini e possono rivelare modificazioni compatibili con osteomieliti, presenza di corpi estranei, gas nel tessuto o anomalie ossee (Bonham, 2001). La distruzione dell'osso e modificazioni del periostio non sono di solito evidenti nei 10–21 giorni seguenti l'infezione.

*Scintigrafia ossea con Gallio*

Il Gallio 67 citrato è una tecnica di medicina nucleare che oggi non è usata frequentemente a causa di rappresentazioni per immagini alternative e più accurate. Edelson, Armstrong, Lavery & Caicco (1996) stabilirono che la scintigrafia ossea con tecnezio è una prova costosa, non specifica per valutare la patologia ossea (es. osteomieliti).

*TAC*

La TAC può essere indicata nell'accertamento di un osso sospetto e nella patologia articolare non evidente sul piano radiologico (Frykberg et al., 2000; Lipsky, 1997).

*Risonanza magnetica Nucleare (MRN)*

MRN ha una sensibilità e una specificità superiore (rispettivamente del 90 e del 95%) per la diagnosi di osteomielite. Se i semplici Raggi X non sono sufficienti la MRN può essere richiesta di conseguenza per confermare la diagnosi e determinare l'estensione dell'osteomielite.

Effettuare una coltura della ferita quando sono presenti i segni e i sintomi clinici d'infezione.

**Tecnica semi-quantitativa semplice del tampone:**

I risultati del tampone semi-quantitativo sono ugualmente attendibili con i risultati della biopsia quantitativa se la ferita è adeguatamente preparata.

- Usare cotone sterile collocato su un tampone con un mezzo di coltura predisposto e trasportare il sistema disponibile all'ospedale o ai laboratori di analisi. Gli infermieri dovrebbero impedire al tampone di gelarsi o di surriscaldarsi nella macchina prima di usarlo.

- Risciacquare completamente la ferita con soluzione salina (non batteriostatica).
  - Non strofinare su pus, essudato, escara dura o tessuto necrotico.
  - Ruotare la punta del tampone in un'area di 1 cm nel tessuto di granulazione pulito usando abbastanza pressione per rilasciare l'essudato dal tessuto per un periodo di 5 secondi. Questo atto può essere doloroso, ed è bene avvertire il paziente della possibilità di sentire dolore e se possibile somministrare una pre-medicazione analgesica.
  - Rimuovere il tappo protettivo dal mezzo di coltura e inserire il cotone con l'apposito applicatore nel mezzo di coltura senza contaminazione.
  - Trasportare al laboratorio a temperatura ambiente nelle 24 ore.
- Molti laboratori che servono la comunità non offrono risultati quantitativi o report per grammo.

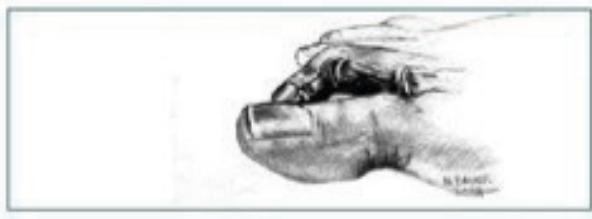
L'elevata pressione plantare è un importante fattore di rischio per le complicazioni al piede. La superficie plantare anteriore del piede, si è vista essere la localizzazione più comune per lo sviluppo di un'ulcera (ADA, 1999).

I rapporti pressori nella parte anteriore e posteriore del piede, aumentati nel diabetico con neuropatia severa indicano uno squilibrio nella distribuzione della pressione. La deformità in equinismo con severa neuropatia periferica può essere un importante fattore eziologico dell'ulcera (Caselli, Pham Giurini, Armstrong & Veves 2002). La riduzione plantare del tessuto molle e lo spessore delle teste metatarsali sono associati ad un'aumentata pressione nel piede e possono predire lo sviluppo di ulcere nel piede diabetico (Abouaasha, van Schie, Griffiths, Young & Boulton, 2001).

L'esame fisico di una persona con diabete dovrebbe includere la valutazione e l'intervento per le deformità del piede (Australian Centre for Diabetes Strategies, 2001; Royal Melbourne Hospital, 2002). Vi è l'evidenza significativa che con l'aumentato numero delle deformità, vi siano maggiori ed aumentati rischi di pressioni plantari.

Le deformità possono essere rappresentate dalle seguenti:

dita del piede a martello, dita del piede ad artiglio, deformità dell'alluce, piede piatto, piede cavo e artropatia di Charcot.



**Figura 6.2.** Dito del piede a Martello.



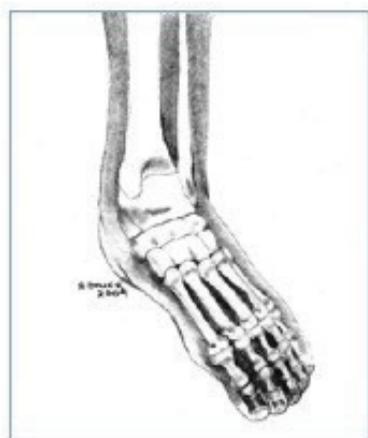
**Figura 6.3.** Dito del piede ad Artiglio.

L'articolazione di Charcot è una forma di neuroartropatia che si riscontra spesso nel piede diabetico. La degenerazione nervosa causata dal diabete diminuisce la sensibilità, produce atrofia muscolare e legamentosa con conseguente instabilità articolare.

Camminare su questa articolazione indebolita ed insensibile può essere molto dannoso per la struttura del piede. Nello stadio acuto si riscontra infiammazione e riassorbimento osseo, il quale provoca la distruzione stessa dell'osso. Negli stadi più avanzati l'arco plantare cede e il piede può sviluppare un fondo dall'aspetto di sedia a dondolo.



**Figura 6.4.** Alluce Valgo medio o severo.



**Figura 6.5.** Piede piatto.



**Figura 6.6.** Piede cavo.

Una persona su 680 con diabete, sviluppa l'articolazione di Charcot, con un'incidenza del 9-12% in individui con documentata neuropatia diabetica periferica.

L'esame e l'uso di calzature ed apparecchiature esistenti dovrebbero essere valutati per aree di pressione e aderenza con il modo di calzare. Dovrebbe essere effettuata un'importante opera educativa.



**Figura 6.7.** Piede di Carchot.

L'ulcerazione del piede è associata alla costante e ripetitiva pressione di scarpe strette sulle prominenze ossee, sul dorso delle dita del piede, nella zona mediale della prima testa metatarsale o sulla sede laterale del quinto metatarso.



## CAPITOLO VII

### ULCERA DEL PIEDE. GESTIONE E TERAPIA

Le *ulcere diabetiche* sono le complicanze tardive della malattia diabetica che si manifestano per aggravamento di un quadro di ischemia arteriosclerotica (ulcera macroangiopatica) o come espressione clinica di una distrofia tissutale su base microangiopatica (ulcera microangiopatica). Queste ulcere sono di origine multifattoriale, quindi richiedono un approccio sistematico. Devono essere valutati diversi aspetti etiopatogenetici. La malattia arteriosa periferica (PAD) è uno dei maggiori fattori che determinano l'esito delle ulcere diabetiche.

Le ulcere macroangiopatiche (Fig.1) sono morfologicamente assimilabili a quelle arteriosclerotiche, che spesso hanno evoluzione negativa e giungono fino all'amputazione. Le ulcere microangiopatiche, spesso sono multiple e colpiscono le dita, sono rappresentate da una vasta gamma di forme cliniche e variano da lesioni superficiali fino a gravi perdite di sostanza con esposizione di tessuti profondi (Figg.2, 3, 4). Questo tipo di lesioni sono prive di turbe vascolari dimostrabili con indagini flussimetriche come la misurazione dell'indice caviglia-braccio (ABI o Indice di Winsor), l'eco-color-doppler e la tensiometria transcutanea di  $O_2$  e  $CO_2$  (TcPO<sub>2</sub>, TcPCO<sub>2</sub>).

L'infezione è anch'essa uno dei principali fattori che determinano l'ulcera ed è presente in oltre il 50% dei pazienti. In particolare, la combinazione tra infezione e PAD è un importante fattore di rischio per

l'amputazione del III° inferiore della gamba. Questa condizione deve essere considerata come un'emergenza medica in quanto molti pazienti con infezioni profonde dei piedi presentano pochi sintomi locali o sistemici ed hanno un'alta probabilità di amputazione. Necessita quindi di un'immediato trattamento anti-microbico. Nei soggetti con infezione profonda è spesso necessario un intervento chirurgico per garantire un adeguato drenaggio con rimozione del tessuto necrotico e, al fine di migliorare la guarigione, è spesso ripetuto il *debridement*.

**Tabella 7.1.** Modello di scheda di valutazione delle ulcere cutanee, Casa di Cura “Villa Fiorita” Aversa (Ce). Pagina 1 e a seguire.

**SERVIZIO DI DERMOCIRURGIA, TRAPIANTI CUTANEI e  
CURA DELLE FERITE DIFFICILI**  
Responsabile: Dott. Alessandro CRISCI  
**SCHEDA di VALUTAZIONE INIZIALE della LESIONE**

Data di valutazione:  / / ;

**Anagrafica:**

Nome e cognome \_\_\_\_\_ Telefono \_\_\_\_\_

Data di nascita  / /  Luogo \_\_\_\_\_

Sesso Q M Q F Peso \_\_\_\_\_ Kg Altezza \_\_\_\_\_ cm

C.F. \_\_\_\_\_ Cod. Esenzione \_\_\_\_\_

**STATO NUTRIZIONALE**

Normale Q  
 Obeso Q  
 Cachettico Q  
 Disidratato Q  
 Da quanto tempo è presente l'ulcera: giorni \_\_\_\_\_ mesi \_\_\_\_\_ anni \_\_\_\_\_

Patologie concomitanti \_\_\_\_\_

**EZIOLOGIA DELLA LESIONE**  
**Grado della lesione**

Ulcera ischemica Q  
 Ulcera venosa Q  
 Ulcera mista artero-venosa Q  
 Lesione da decubito Q  
 Ulcera vasculitica Q  
 Ulcera del piede diabetico Q  
 Altro Q  
 Patologia \_\_\_\_\_

*Continua nella pagina seguente*

*Continua dalla pagina precedente***Dolore:**

Presenza di dolore: SÍ Q  
NO Q

**Scala di misura VAS del Dolore**

MIN 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 MAX

**PERIODICITÀ**

Continuo Q  
 Intermittente Q  
 Peggior di giorno Q  
 Peggior di notte Q  
 Disturbo del sonno al cambio di medicazione Q

**SENSORIALE:**

Sordo Q  
 Lancinante Q  
 Pulsante Q  
 Urente Q  
 Acuto Q  
 Crampiforme Q  
 Tensivo Q  
 Corrosivo Q  
 Acuto come da scoppio Q

**EMOZIONALE:**

Angosciante Q  
 Nascente Q  
 Crudele Q  
 Spaventoso Q

**USO DI FARMACI:**

SÍ Q  
 NO Q  
 Al bisogno Q  
 Continuo Q  
 Intermittente Q

TIPOLOGIA DI FARMACO E DOSAGGIO: \_\_\_\_\_

**ULCERATIVE SCORE**

OEDEMA	0= Intense;	1= Moderate;	2= Absent;
NECROSIS	0= Present;	1= Absent;	
MARGINS	0= Infiltrated;	2= Non Infiltrated;	
GRANULATION TISSUE	0= Absent;	1= Present;	2= Well Represented;
RE-EPITELIZATION	0= Absent;	1= Initial;	2= Evolute;

*Continua nella pagina seguente*

Continua dalla pagina precedente

---

**INDICE GIORNALIERO di RIEPITELIZZAZIONE (IGR)=**  $\frac{EstT_1(cm^2) - EstTX(cm^2)}{EstT_1(cm^2)} / X$

EstT0 (cm<sup>2</sup>)= Estensione dell'Area al Tempo 0; EstTX (cm<sup>2</sup>)= Estensione dell'Area al Tempo X; X= giorni dall'inizio della Terapia;

OTTIMO = IGR >= 0,037 Riparazione al 100% ; BUONO = IGR > 0,019 Riparazione > del 50% ; MEDIOCRE = IGR < 0,019 Riparazione < del 50% ;  
 INSUFFICIENTE = IGR < 0,004 Riparazione < del 10% ; PEGGIORATO = IGR > -0,004 Estensione > del 10% ;

**DIMENSIONI E APPARENZA DELL'ULCERA:**

Dimensioni: Diametro trasversale e longitudinale \_\_\_\_\_ cm  
 Diametro longitudinale maggiore \_\_\_\_\_ cm  
 Dimensioni: Area \_\_\_\_\_ cm<sup>2</sup>(Sistema Calcdern)

**Profondità:**

Derma Q  
 Muscolo Q  
 Sottocute Q  
 Tendini Q  
 Fascia Q  
 Osso Q

**Fondo lesione:**

Necrotico Q  
 Fibrinoso Q  
 Granuleggiante Q  
 Epitelizzazione Q  
 Sottomucoso Q  
 Ipercheratosico Q  
 Flogosato/Eritematoso Q  
 Ischemico Q

**Cute perilesionale:**

Normale Q  
 Macerata Q  
 Atrofia bianca Q  
 Eritema Q  
 Estensione flogosi cm \_\_\_\_\_ Q  
 Lipodermatoscleroso Q  
 Disidratata Q  
 Eczematosa/Secca Q  
 Altro \_\_\_\_\_

---

Continua nella pagina seguente

*Continua dalla pagina precedente*

**Presenza di essudato:**

Elevato	Q
Medio	Q
Debole	Q
Assente	Q

**Tipologia essudato:**

Sieroematico	Q
Sieroso	Q
Linforea	Q
Purulento	Q

**Odore:**

Nessuno	Q
Moderato	Q

<b>Incidenza nella vita di relazione</b>
Nessuna 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Impedisce la vita di relazione

**Presenza di infezione:**

Segni locali di infezione:	Q
Flogosi	Q
Dolore	Q
Essudato	Q
Nessuno	Q

Segni sistemici di infezione:

Sì	Q
No	Q

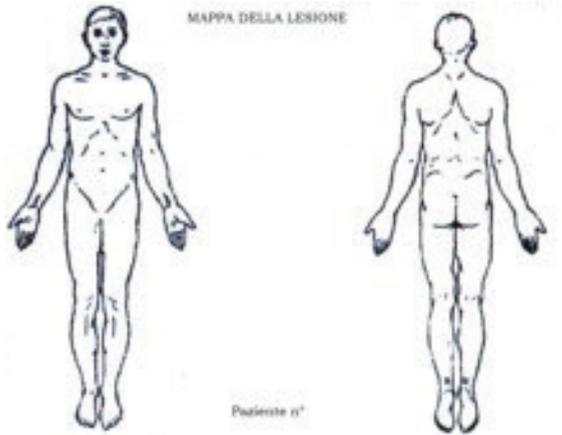
**Biopsia:**

Non eseguita	Q
Eseguita	Q
Positiva	Q
Carica _____ germi _____	

*Continua nella pagina seguente*

*Continua dalla pagina precedente*

---



**Tampone:**

Positivo

Q

Negativo

Q

**Terapia antibiotica:**

Sì

Q

No

Q

Farmaco \_\_\_\_\_

Posologia \_\_\_\_\_

Data inizio terapia \_\_\_\_\_

IL MEDICO

---

*Si conclude dalla pagina precedente.*



**Figura 7.1.**



**Figura 7.2.**

Un'altra importante complicanza del soggetto diabetico è la neuropatia sensitiva che colpisce gli organi di senso del piede e le fibre nervose che inviano le sensazioni al cervello. La conseguenza più grave è la diminuzione della soglia del dolore fino alla completa insensibilità, quindi la neuropatia sensitiva è una patologia che consente ad un piccolo trauma di evolvere in lesione.

Il piede diabetico neuropatico può evolvere in quadri clinici di diversa gravità:

- ulcera neurotrofica: caratterizzata da secchezza della cute, anidrosi, turgidità delle vene, assenza di sensibilità;
- piede di Charcot: ossia la conseguenza estrema del coinvolgimento delle fibre neurovegetative con conseguente iperafflusso di sangue e

progressivo riassorbimento delle lamelle ossee. Ne consegue il sovvertimento della struttura ossea con progressiva demineralizzazione, indebolimento strutturale e disarticolazione (Fig.4).

- sclerosi di Monckeberg: con calcificazione delle strutture arteriose dell'arto inferiore con maggiore predilezione dell'asse popliteo-tibiale (Fig.5).

Schematicamente possiamo, quindi, riassumere le caratteristiche peculiari che ci permettono di distinguere il piede ischemico da quello neuropatico (Tab. 2). Anche se la guarigione può essere raggiunta nella maggior parte dei pazienti, molti presentano ulcerazioni ricorrenti. In tutti i pazienti, la causa dell'ulcera dovrebbe essere accuratamente ricercata.



**Figura 7.3.**



**Figura 7.4.**

Il tasso di recidiva delle ulcere neuropatiche e/o neuroischemiche varia tra il 17-81% entro due anni dalla guarigione. Pertanto, una volta verificatasi un'ulcera del piede diabetico, il paziente deve essere sottoposto ad un programma di cure preventive del piede e sorveglianza continua. Questo permetterà una riduzione delle amputazioni del 49-85%, con un tasso di guarigione dell'ulcera del 50-70% entro 20 settimane.

Nel tentativo di fornire ulteriori informazioni ed approfondire le conoscenze della patologia al fine di avere degli strumenti comuni e validati bisogna parlare delle classificazioni.

Le classificazioni delle ulcere del piede diabetico più note e diffuse sono:

- classificazione secondo Wagner, la più usata dagli operatori, si basa sulle caratteristiche anatomico-funzionali delle lesioni e prende in considerazione i due fattori prognostici più importanti per questa patologia: infezione e arteriopatia (Tab.4);
- classificazione dell'Università del Texas: Diabetics Classification System, considerata la più completa ed articolata. Le lesioni sono valutate a seconda della gravità (in gradi) e del momento patogenetico (in stadi), consentendo una più attendibile definizione clinica e al rischio di amputazione (Tab.5).



**Figura 7.4.** Ulcera neurodistrofica.

**Figura 7.5.** Rx-grafia con vasi arteriosi calcificati.

**Tabella 7.2.** Differenze tra piede ischemico e neuropatico.

Segni	Piede ischemico	Piede neuropatico
Aspetto	atrofico	deforme
Cute	distrofica	secca
Colore	pallido	discromico
Callosità	assenti	presenti
Dolore	presente	assente
Ulcerazioni	necrotiche (dita, tallone)	sopra tilomi
Edemi malleolari	assenti	possibili
Temperatura	ridotta	normale/aumentata
Polsi	assenti	presenti
Riflessi	presenti	ridotti/assenti
Sensibilità	indenne	compromessa
Ossa-Articolazioni	indenni	compromesse

**Tabella 7.3.** Scheda di valutazione iniziale del piede diabetico, Casa di Cura “Villa Fiorita” Aversa (Ce).

---

**SERVIZIO DI DERMOCHIRURGIA, TRAPIANTI CUTANEI e  
CURA DELLE FERITE DIFFICILI**  
Responsabile: Dott. Alessandro CRISCI  
**SCHEDA di VALUTAZIONE INIZIALE del PIEDE DIABETICO**

SCHEDA RACCOLTA DATI Sig. \_\_\_\_\_ letto \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_\_

**Criteria utili per la diagnosi**

<b>NEUROPATIA</b>		<b>NO</b>	<b>SÍ</b>
<b>MOTORIA</b>	possibilità di marcia sui talloni	SÍ	NO
	riflessi achillei normali	SÍ	NO
<b>SENSITIVA</b>	monofilamento	normale	NO
	soglia sensibilità vibratoria diapason graduato <sup>1</sup>	normale	NO
<b>AUTONOMICA</b>	frequenza cardiaca a riposo	≤100	>100
	bpm deep-breathing <sup>2</sup>	≤117	>117
	ipotensione ortostatica <sup>3</sup>	<10	>30 mmHg
	hand grip <sup>4</sup>	>16	<16 mmHg
	vene turgide del piede	NO	SÍ
	cute calda del piede	NO	SÍ
	riduzione annessi cutanei	NO	SÍ
	assenza di sudorazione arti inferiori	NO	SÍ
<b>SOGLIA DI SENSIBILITÀ VIBRATORIA <sup>5</sup></b>	ALLUCE (media di 3 valori) _____ normale		NO
<b>DNI:</b> (Diabetic Neuropathy Index) patologico se ≥2			
RIFLESSI ACHILLEI (0= presente; 0,5= con rinforzo; 1= assente)		SX	DX
SENSIBILITÀ VIBRATORIA CON DIAPASON <sup>6</sup> (0= presente; 0,5= ridotto; 1= assente)		SX	DX
ISPEZIONE (normale= 0; alterato <sup>7</sup> = 1)			
ULCERA (NO= 0; SÍ= 1)		TOTALE _____	/ 8

---

1. Diapason graduato normale se >6.  
 2. Rapporto tra intervallo RR in ispirazione e espirazione, normale se 117.  
 3. Differenza tra pressione sistolica in clinico e ortostatismo, normale <10 mmHg, borderline 11–29, alterato >30 mmHg.  
 4. Contrazione al 30% dello sforzo massimo per 5 minuti, alterato se incremento pressorio <16 mmHg nel braccio controlaterale.  
 5. Con biotesiometro alterato se >25.  
 6. In alternativa al diapason utilizzare il biotesiometro calcolando il punteggio: VPT inferiore a 15= 0; VPT compreso tra 15 e 24,5= 0,5; VPT maggiore o uguale a 25= 1.  
 7. Aspetto cute: cute secca/callosità/infezioni; unghie: distrofiche/micosi; deformità: alluce valgo/artropatia di Charcot/dita a martello/dita ad artiglio/dita sovrapposte/convessità mediale/teste metatarsali prominenti/piede piatto.

Continua dalla pagina precedente

VASCULOPATIA			NO	SÍ
CUTE FREDDA		dx	NO	SÍ
		sx	NO	SÍ
POLSI	a.PEDIDIA	dx	presente	NO
		sx	presente	NO
	a.TIBIALE POSTERIORE	dx	presente	NO
		sx	presente	NO

Esami strumentali \_\_\_\_\_

INFEZIONE	NO	SÍ
ASCESSO	NO	SÍ
FASCITE	NO	SÍ
SEGNI DI CELLULITE >2cm	NO	SÍ
OSTEOMIELITE	NO	SÍ

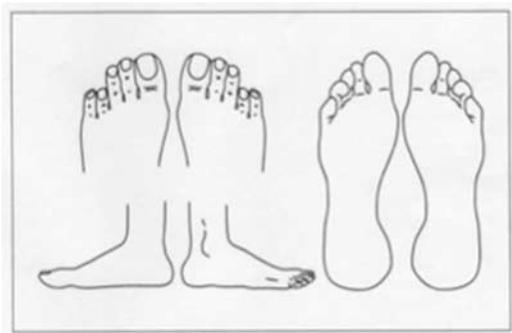
Esame colturale \_\_\_\_\_

**Criteri utili per la classificazione dell'ulcera**

Sede \_\_\_\_\_

Margini \_\_\_\_\_

Fondo \_\_\_\_\_



Continua nella pagina successiva

*Continua dalla pagina precedente*

### CLASSIFICAZIONE TEXAS UNIVERSITY

Livello	0	1	2	3
<b>Grado</b>				
<b>A</b>	lesioni pre e post ulcerazione epitelizzate	ulcere superficiali	ulcere interessanti tendini e capsule	ulcere interessanti ossa e/o articolazioni
<b>B</b>	infezione	infezione	infezione	infezione
<b>C</b>	ischemia	ischemia	ischemia	ischemia
<b>D</b>	infezione e ischemia	infezione e ischemia	infezione e ischemia	infezione e ischemia

### Comorbilità

#### STATO DI MALNUTRIZIONE CLINICA

**NO SÍ**

Peso Kg	_____	altezza cm	_____	BMI (normale 20–27)	_____
Albuminemia				>3.5	<3.5 g/dl
Transferrinemia				>150	<150 mg/dl
Prealbuminemia				>15	<15 mg/dl
Conta linfocitaria				>1800	<1800 mm <sup>3</sup>

#### RETINOPATIA

**NO SÍ**

NON PROLIFERANTE	NO	SÍ
MACULOPATIA	NO	SÍ
PROLIFERANTE	NO	SÍ

#### NEFROPATIA

**NO SÍ**

microalbuminuria	<20	>20 mg/dl
rapporto A/C urinaria	<2	>2
creatininemia	<1.3	>1.3 mg/dl
Clearance creatinica calcolata (formula di Cockcroft)	normale	NO
dialisi	NO	SÍ

#### FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI

**NO SÍ**

<b>IPERTRIGLICERIDEMIA</b>	<170	>170 mg/dl o TRATTATA
<b>IPERCOLESTEROLEMIA TOTALE</b>	<200	>200 mg/dl o TRATTATA
<b>IPERTENSIONE SISTOLICA</b>	<130	>130 mmHg o TRATTATA

#### MACROANGIOPATIA ALTRI DISTRETTI

**NO SÍ**

<b>DISTRETTO CEREBRALE</b>	ICTUS	NO	SÍ
	TIA	NO	SÍ
<b>DISTRETTO CORONATICO</b>	IMA	NO	SÍ
	ANGINA	NO	SÍ

*Continua nella pagina successiva*

*Continua dalla pagina precedente*

---

Esami strumentali \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

*Si conclude dalla pagina precedente.*

**Tabella 7.4.** Classificazione secondo Wagner.

Grado 0	Lesione peri-ulcerativa, cicatrice post-ulcerativa, presenza di deformità ossee
Grado 1	Ulcera superficiale senza interessamento del tessuto sottocutaneo
Grado 2	Penetrazione attraverso il tessuto sottocutaneo; potrebbe esserci esposizione di ossa, tendini, legamento o capsule articolari
Grado 3	Osteiti, ascessi oppure osteomieliti
Grado 4	Gangrena di un dito
Grado 5	Gangrena che richiede l'amputazione del piede

**Tabella 7.5.** Classificazione dell'Università del Texas.

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Stadio A	Zona non ulcerata o lesione completamente riepitelizzata.	Ulcera superficiale che non coinvolge tendini, capsule o ossa.	Ulcera penetrante in tendini o capsule.	Ulcera penetrante in ossa o articolazioni.
Stadio B	Con infezione	Con infezione	Con infezione	Con infezione
Stadio C	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia
Stadio D	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia	Con infezione e ischemia

L'ossimetria transcutanea ( $TcPO_2$ ) è l'esame accreditato internazionalmente per la valutazione della perfusione cutanea. Può essere misurata lungo tutta la superficie cutanea dell'arto inferiore, ma la sede di riferimento su cui basare le scelte terapeutiche è l'avampiede (Fig. 6).

Tutti i diabetici con  $ABI < 0,5$ , dolori a riposo o lesioni cutanee dovrebbero eseguire la misurazione, con il duplice obiettivo di valutare il grado di compromissione della perfusione e le possibilità di guarigione delle lesioni. Una  $TcPO_2 < 20-25$  mmHg conferma la severità dell'A-OP e la criticità della perfusione cutanea.



**Figura 7.6.** Ossimetria transcutanea.

Il giudizio clinico può essere facilitato dalla contemporanea misura transcutanea dell'anidride carbonica ( $TcPCO_2$ ). Il paziente diabetico può presentare lesioni cutanee agli arti inferiori di origine non ischemica (neuropatica o traumatica), con scarsa tendenza alla guarigione a causa della glicazione proteica, della carenza dei fattori di crescita e/o della presenza di infezione. L'ossimetria transcutanea, è indicata in tutti i casi di lesioni cutanee, anche in assenza di dolori a riposo, per confermare o escludere la natura ischemica della lesione, e per il monitoraggio nel tempo delle sue variazioni, specie dopo procedure di rivascularizzazioni distali mediante angioplastica (PTA) e/o *by-pass*, per la valutazione dell'efficacia terapeutica.

La presenza di dolori a riposo che richieda regolare somministrazione di analgesici, con  $TcPO_2 < 25$  mmHg, associati o meno a lesioni ischemiche cutanee, configura la diagnosi di Lesione Ischemica Cutanea (CLI).

La strategia terapeutica vascolare della CLI nel diabetico (piede diabetico ischemico) non differisce da quella della CLI non diabetica. La rivascolarizzazione, chirurgica o endovascolare, è l'opzione terapeutica primaria. La diagnosi, posta in base al quadro clinico ed ai risultati dell'Ecocolordoppler (ECD) e dell'ossimetria transcutanea, va approfondita mediante uno studio di *imaging* vascolare.

### **Test diagnostici**

L'accessibilità a questi test può essere limitata ai centri specializzati.

### **Raggi X**

I Raggi X sono utili in prima battuta come indagine per immagini, al fine d'identificare una possibile osteomielite, presenza di corpi estranei, gas nel tessuto, o anomalie ossee (Royal Melbourne Hospital, 2002).

### **Mappa pressoria**

La mappa della pressione misura le pressioni arteriose nella stazione eretta e durante la deambulazione. Lavery e al. (2003) identificarono alte pressioni plantari  $65 N/cm^2$  come significativo fattore associato alla presenza di ulcerazioni del piede. Pham, Armstrong Harvey, Harkless, Giurini & Veves (2000) usando un F-scan su un sistema a stuoia scoprirono che le pressioni nel piede  $>6$  kg/cm ponevano i pazienti a rischio di ulcerazioni del piede.

### **Identificazione dell'ulcera sull'arto inferiore**

L'ubicazione dell'ulcera del piede è determinata dalla sede del trauma. In tre grandi studi prospettici, il 53% delle ulcere coinvolsero le dita del piede e il 22% la prima area metatarsale.

### **Misurazione della lunghezza ed ampiezza**

La quantità di tessuto perso e il tipo di tessuto coinvolto sono fortemente legati al risultato. Ulcere grandi e profonde avranno quindi bisogno di più tempo per guarire. Inoltre ulcere con tendini ed ossa esposte sono suscettibili di infezioni e sono associate ad un ritardo di guarigione.

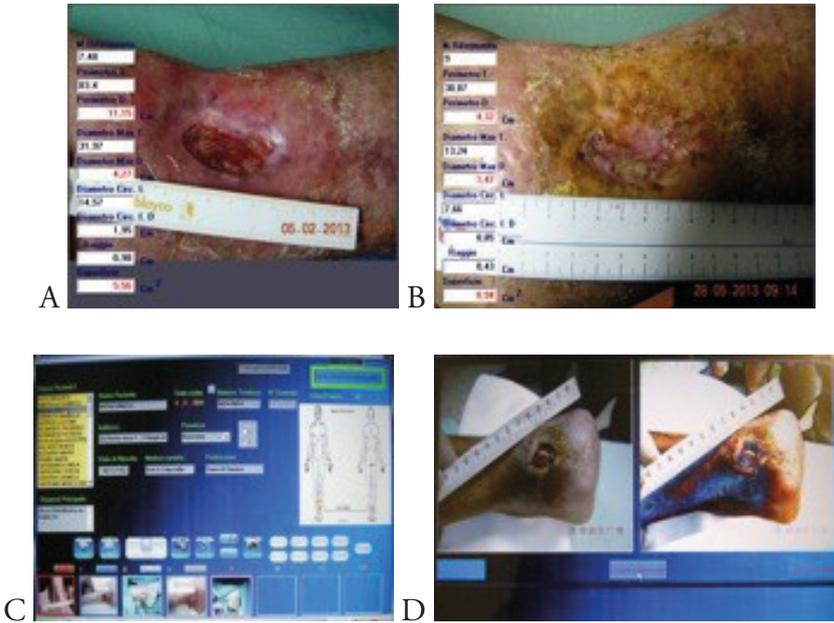
Una revisione sistematica ha valutato i trattamenti per le ulcere del piede diabetico calcolando lunghezza ed ampiezza (Margolis, Kantor & Berlin 2000). Quando la lunghezza e l'ampiezza dell'ulcera decresceva, la ferita fu classificata come in fase di guarigione. È importante quando si misura una ferita utilizzare metodi costanti e riproducibili per il ricalcolo.

Questo metodo aumenterà l'affidabilità nel determinare il vero progresso della guarigione. Studi clinici hanno mostrato che una riduzione nell'area dell'ulcera (approssimativamente dal 20 al 40%) dopo 2-4 settimane di trattamento sono un buon fattore predittivo di guarigione.

Il nostro gruppo di lavoro ha messo a punto un software di misurazione delle lesioni cutanee chiamato Calcderm, il quale permette di misurare la superficie in cm<sup>2</sup> con una sovrastima del 2,25% e quindi di seguire l'evoluzione dell'ulcera (Figg.7, A, B, C, D) (Crisci et al. 2014).

### **Misurazione della profondità**

La profondità della ferita è comunemente misurata e quantificata inserendo dolcemente un tampone sterile o uno specillo nella ferita. Trovato il punto più profondo mettere l'indice sul tampone a livello della cute. Tenere il seguente punto come misura di riferimento. La presenza o l'assenza di sottominature, uno spazio tra la cute perilesionale e il letto della ferita, e tunnelizzazioni possono essere determinate anche in questo modo. Se sono presenti tunnelizzazioni o sottominature, usare il sistema dell'"orologio" per documentarne l'ubicazione.



**Figura 7.7.** Sistema Calcderm.

Standardizzare la procedura di misurazione è cruciale per valutare se la ferita si sta muovendo nella direzione giusta. La misurazione della profondità è meno attendibile che il volume e l'area (Schubert e Zander 1996). Questi autori hanno studiato per 10 settimane consecutive un gruppo di 11 pazienti anziani valutando l'idoneità di quattro diversi metodi per misurare le dimensioni di un'ulcera. Il primo era la misura del volume riempiendo la cavità della ferita con un gel; il secondo era una misura della zona, tracciando il confine della ferita delineato su una pellicola trasparente con un planimetro digitale; il terzo era la misura del perimetro, tracciando il confine della ferita su una pellicola utilizzando una penna digitale; il quarto era la misura della profondità della lesione utilizzando una sonda millimetrata. I metodi utilizzati per misurare la profondità e il perimetro erano meno affidabili rispetto ai metodi utilizzati per la misurazione dell'area e del volume.

Tutte le ferite, specialmente quelle trattate con medicazioni che trattengono l'umidità, possono emettere odore. Le ferite necrotiche tendono ad avere odore più offensivo rispetto alle ferite pulite, mentre le

ferite infettate da anaerobi tendono a produrre un odore distintivo, acre e putrido. Una valutazione descrittiva dell'odore può offrire importanti informazioni, come il cambio di odore può essere indicativo di una modifica dell'equilibrio batterico.

## CAPITOLO VIII

# OSTEOMIELE FARE LA DIAGNOSI E TERAPIA CON CONCENTRATI PIASTRINICI

Il primo segno di osteomielite (infezione dell'osso) è la demineralizzazione focale (Figura 1). Possono essere presenti reazioni periostali e osteolisi, ma la loro assenza non esclude l'infezione. La radiografia può anche rilevare sia i corpi estranei che gas nei tessuti molli, spesso associati a infezioni necrotizzanti (Figura 2).

È un argomento apparentemente difficile, che abbiamo tutti di fronte nella gestione di pazienti con ulcere del piede diabetico e con osteomielite sottostante (OM). Forse nessun altro argomento correlato al piede diabetico viene affrontato con tanta costernazione come questo. L'osteomielite si riferisce specificamente alla infezione dell'osso midollare in contrasto con l'osteite in cui il periostio o superficie corticale dell'osso si infetta attraverso una ferita penetrante o un'ulcera. Molto è stato scritto circa la diagnosi di OM nel corso degli anni e, soprattutto, ciò che complica le ulcere del piede diabetico (DFU). Considerando che l'osteomielite ematogena colpisce generalmente i bambini ed è rara, la stragrande maggioranza dei casi di OM ha origine dalla cosiddetta OM locale per contiguità, dove l'infezione si estende alle ossa da un adiacente focolaio infetto dei tessuti molli e complica il piede diabetico, nasce quindi, quasi sempre da una ferita penetrante contigua o da un'ulcera del piede.

L'OM è quindi più comune nei siti in cui è presente un'ulcerazione:

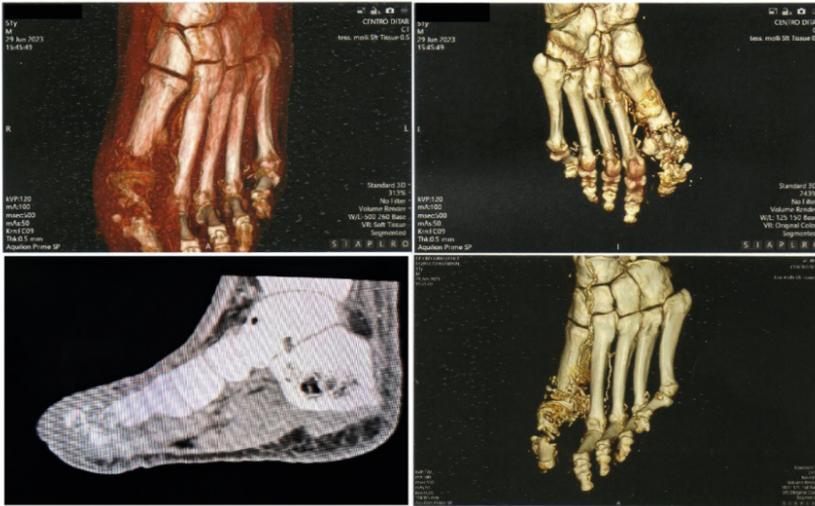
- le piccole ossa delle dita (falangi) direttamente o attraverso un'articolazione interfalangea ulcerata;
  - le teste metatarsali, direttamente o tramite l'articolazione metatarso-falangea;
  - il calcagno;
- il mesopiede coinvolto meno frequentemente, è di solito nel contesto di una deformità a dondolo da neuro-artropatia di Charcot.



**Figura 8.1.** Demineralizzazione del V Metatarso per osteomielite

**Figura 8.2.** Gas visibile nei tessuti molli che indicano un processo infettivo

Ci sono diversi modi per classificare la OM, ma il modo più popolare nei circoli accademici è la classificazione Cierny-Mader che è una classificazione sia anatomica (diffuso, localizzato, ecc.), che delle condizioni dell'ospite (salute, compromissioni cliniche, ecc). Noi classifichiamo la OM in acuta e cronica. Acuta quando è presente un quadro flogistico acuto con possibile isolamento dell'agente etiologico da una raccolta biotica. Cronica quando è presente una degenerazione osteomidollare con necrosi, flogosi cronica, isolamento di sequestro non



vitale, in cui potenzialmente non è isolabile l'agente infettivo con frequenti fratture dei segmenti interessati. Anche se questo può essere utile per categorizzare l'infezione ossea, nei piedi di pazienti con diabete, l'osteomielite è di solito cronica e difficile da trattare in modo efficace. Quindi, la diagnosi precoce diventa un fattore fondamentale nella gestione del successo. Se si sospetta OM o abitualmente si fa uno sforzo per indagarne la presenza (o l'assenza), è più probabile rilevarla quando è effettivamente presente. In generale, le ulcere di maggior durata, profondità, o di grosse dimensioni hanno una probabilità maggiore di sviluppare OM. È sempre opportuno sospettare un'infezione ossea sotto ulcere indolenti e in modo particolare nei pazienti con malattia arteriosa periferica (PAD). Un'ulcera neuropatica di abbastanza recente insorgenza (diciamo quattro settimane di durata), che è superficiale, granuleggiante, e ben perfusa senza evidenza di infezione ha una relativamente bassa prevalenza di osteomielite (circa il 20% di rischio).

La RX-grafia è un esame prontamente disponibile in tutto il mondo, poco costosa e può fornire informazioni essenziali al momento della visita del paziente. Cerchiamo corpi estranei, tumefazione dei tessuti molli, gas, fratture, ed erosioni o formazioni periostali di nuovo osso, questi ultimi due segni sono indicazioni suggestive per osteomielite nel piede infetto. Purtroppo, i raggi X sono molto insensibili alle

OM, perché le modificazioni visibili sono spesso tardive e l'immagine bidimensionale non potrebbe accertare un focolaio di osteomielite sotto una testa metatarsale centrale o al calcagno fino a molto tardi nel corso della malattia. Tuttavia, quando i cambiamenti radiografici sono evidenti direttamente sotto l'ulcera con osso visibile alla sua base, la diagnosi diventa altamente probabile (Fig. 3).

La RMN è attualmente considerata la più accurata modalità di *imaging* per accertare una OM sottostante, soprattutto quando si utilizzano sequenze speciali (soppressione di grasso) o mezzi di contrasto (gadolinio) (Figg. 3,4). Tuttavia, in presenza di alterazioni ossee sottostanti neuropatiche (artropatia di Charcot), la diagnosi di osteomielite diventa più difficile ed è certamente meno accurata. La tomografia computerizzata (TAC), SPECT e PET/TAC sono anche interessanti modalità al riguardo, ma la queste ultime non sono ancora ampiamente disponibili e non sono presenti dati pubblicati sulla loro utilità nel piede diabetico.

La biopsia ossea rappresenta il *gold standard* per la diagnosi di osteomielite; è una procedura invasiva, non sempre eseguibile in presenza di una severa vasculopatia, che perde la sua sensibilità qualora il frammento biotico sia contaminato da tessuti superficiali infetti. Portata alla ribalta da Grayson nel 1995 il test PTB (*Probe-to-Bone*) è una semplice tecnica di valutazione clinica che ha prodotto un valore predittivo positivo del 89% (PPV) in pazienti ospedalizzati con infezioni del piede diabetico e una prevalenza di osteomielite nel 66%. Come dedotto in precedenza, l'utilità di questa prova è venuta sotto esame, soprattutto in ambito ambulatoriale, a causa della elevata prevalenza di osteomielite nella popolazione ricoverata in ospedale. Un altro studio che ha segnalato il test PTB in una popolazione prevalentemente ambulatoriale ha trovato un PPV molto più basso (del 57%) nei pazienti con ulcere del piede (clinicamente infette e non infette). La prevalenza di osteomielite nella loro coorte di ulcere del piede infette è stata del 20%. Purtroppo, la conferma di osteomielite è stata ottenuta solo dalla coltura ossea e non all'istopatologia.

Per anni, la mia più utile tecnica di esame clinico è stata il test *Probe-to-Bone* (PTB) (Fig. 5).

Nonostante le questioni sollevate da questo studio, io continuo a sondare ogni ferita, specialmente ferite profonde, per accertare se una

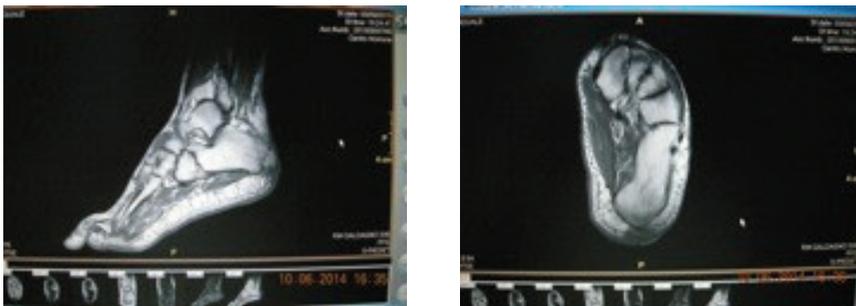
superficie dura da osso o granulosa può essere palpata con un corpo contundente sterile (anche la parte posteriore di un bastoncino applicatore).

Quando l'osso viene palpato, ritengo che il paziente abbia una osteomielite clinica o un'osteite e sarà necessario approfondire con le colture e la diagnostica per immagini per la conferma.

Anche se possono verificarsi dei falsi positivi, ritengo che siano abbastanza infrequenti. Diversi studi recenti hanno confermato l'utilità del test PTB nella diagnosi biotica provata di osteomielite, il che indica un valore predittivo positivo del 95-97% (spesso in combinazione con la radiografia) in pazienti con ulcere del piede clinicamente infette.



**Figura 8.3.** Rx grafia di osteomielite della falange distale dell'alluce. RMN di osteite del calcagno.



**Figura 8.4.** RMN di osteomielite per ulcera del calcagno.



**Figura 8.5.** Probe-to-Bone (PTB).

È interessante notare che gli stessi autori che hanno confutato il valore del test PTB nella popolazione con ulcera ambulatoriale, in uno studio successivo hanno riferito che il forte rischio indipendente per osteomielite è stato sostenuto da ferite che si estendono ad un osso sondato (PTB) con un rischio relativo di 23,1. Pertanto, mi sembra che la sonda di prova dell'osso è un test semplice, efficiente e affidabile che può essere fatto al capezzale del paziente per indicare la probabilità di osteomielite sottostante ulcere nel piede diabetico. In concerto con la manifestazione del caso, la diagnosi può quindi essere fatta prima e facilitarne il trattamento.

Obiettivi della terapia della osteomielite:

- eradicare l'infezione;
- restituire la funzionalità;
- prevenire recidive;
  - la maggior parte dei casi di osteomielite delle ossa lunghe negli adulti richiede una combinazione di terapia medica e chirurgica per una efficace eradicazione dell'infezione.
  - si ritiene che la sola terapia antibiotica non sia sufficiente per curare la maggior parte delle Osteomieliti.

L'OM è gestita al meglio da un team multidisciplinare, è inoltre necessaria una diagnosi accurata e un'appropriata terapia antibiotica,

che miri il più possibile a colpire il microrganismo identificato ed è spesso necessario quindi ricorrere a *debridement* osseo ed a chirurgia ricostruttiva.

#### *Metodiche aggiuntive*

La medicina nucleare può essere impiegata nella diagnosi di osteomielite in combinazione con la risonanza magnetica o in circostanze in cui la risonanza magnetica è controindicata. La scintigrafia con un'immagine risultante bidimensionale può essere utilizzata con vari radioisotopi e combinazioni per aumentare l'accuratezza diagnostica. La tradizionale scintigrafia ossea trifasica che utilizza tecnezio (Tc99) o indio (I-111) mostra una sensibilità fino al 94% ma una specificità di appena il 33%. Questa specificità può essere migliorata se la scansione ossea trifasica è combinata con una scansione di globuli bianchi marcata, dove sale dall'80% al 90%. I globuli bianchi radiomarcanti, quindi la scintigrafia con leucociti marcati, rappresentano una valida alternativa in quanto non vengono catturati dall'osso sano e risultano più specifici della semplice scintigrafia ossea, hanno un'ottima sensibilità circa del 75-80% ed una specificità del 70 - 85%. Tecniche più avanzate come la tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT) e la tomografia a emissione di positroni (PET) possono migliorare invece la localizzazione anatomica producendo immagini tridimensionali in sezione. La PET utilizza fluorodesossiglucosio (FDG) per indicare l'assorbimento di glucosio all'interno del corpo. Se combinato con l'imaging TC, può fornire una localizzazione anatomica dell'infezione di alta qualità ed è stato dimostrato di essere altamente sensibile e specifico (80% -100%). Il limite di queste modalità è che sono dispendiosi in termini di tempo e denaro, con disponibilità limitata nella pratica clinica di routine. L'uso della PET-CT è prevalente in oncologia ed è attualmente utilizzato nelle infezioni muscoloscheletriche solo in centri selezionati.

#### *Studio clinico sull'utilizzo dei concentrati solidi di piastrine di seconda generazione nella terapia dell'osteomielite cronica*

La Fibrina Ricca di Piastrine (PRF) di Choukroun è un concentrato piastrinico di seconda generazione, sostanzialmente un superamento del Plasma Ricco di Piastrine (PRP)(concentrato piastrinico di prima

generazione), è, per queste linee, un altro passo avanti nell'idea terapeutica del gel piastrinico con una formulazione semplificata e piccoli falsi aggiustamenti biochimici. A differenza di altri concentrati piastrinici, questa procedura non necessita di anticoagulanti, trombina o qualche altro gelificante, il che rende il sangue vicino a una centrifuga naturale senza additivi. Il PRF può essere creato semplicemente attivando la via di coagulazione naturale senza l'assistenza di anticoagulanti o promotori della coagulazione. Sebbene le piastrine leucocitarie e le citochine giochino un ruolo rilevante nella biologia di questo materiale biologico, la matrice di supporto della fibrina è senza dubbio il fattore inconfondibile della forte capacità terapeutica del L-PRF. In breve tempo, l'esclusione di un anticoagulante permette l'attivazione della grande maggioranza delle piastrine incluse nell'esempio per iniziare la sequenza di coagulazione. La PRF contiene composti mitogeni e chemiotattici che promuovono e modulano la proliferazione e l'attrazione cellulare. Inoltre può migliorare, in vitro, l'espressione di vari marker di differenziazione osteogenica, come la fosfatasi alcalina ossea, l'osteocalcina, l'osteopontina e l'osteonectina.

L'osteomielite (OM) allude espressamente alla malattia del midollo osseo in contrasto con un'osteite in cui il periostio o la superficie corticale vengono contaminati attraverso una lesione o una ferita penetrativa. Independentemente da queste differenziazioni, le due vengono analizzate o trattate dal punto di vista medico in modo corrispondente. Molto è stato riportato sulla diagnosi di OM a lungo termine e, ancora più criticamente, su come si attacca alle ulcere del piede diabetico (DFU). L'OM che coinvolge il piede diabetico deriva frequentemente da una lesione collaterale o da un'ulcera del piede.

L'impatto globale è da 1:1.000 a 1:20.000 persone, in Italia 19.000 casi/anno, in Europa 100.000 casi/anno. La proporzione Maschi-Femmine è di 2:1.

Le infezioni ossee e delle articolazioni sono problematiche per i pazienti e umilianti per loro e per gli operatori del servizio medico che le trattano. Gli alti tassi di successo della gestione antibiotica in molte patologie infettive non sono ancora stati realizzati in questa condizione. La varietà dei tipi di OM richiede metodi terapeutici clinici e chirurgici distinti. I diversi tipi di questa sindrome incorporano, in un ordine decrescente

di incidenza: L'OM ausiliaria a una concentrazione di contaminazione adiacente (dopo una lesione, un intervento chirurgico o l'aggiunta di una protesi articolare) che è subordinata a una carenza vascolare (nelle infezioni del piede diabetico); infine l'OM di origine ematogena. L'OM cronica è associata a necrosi ossea avascolare (osso morto) e le procedure chirurgiche sono importanti per la terapia nonostante la gestione antibiotica. Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, l'OM acuta può rispondere solo agli antibiotici. Tutto sommato, un approccio terapeutico multidisciplinare è auspicabile per un esito positivo, includendo le competenze della chirurgia muscolare, delle malattie infettive e della chirurgia plastica, nonché della chirurgia vascolare, soprattutto per le presentazioni complesse con delicati disastri tissutali.

L'uso di concentrati piastrinici di seconda generazione nel DFU con OM non era noto agli autori fino a poco tempo fa ed è stato accettato da loro inaspettatamente (2018). Questa ricerca descrive i risultati ottenuti su sette soggetti con osteomielite cronica DFU degli arti inferiori (DFO). La PRF quindi non si tratta altro che di sangue centrifugato senza alcuna aggiunta, il che permette di evitare tutte le restrizioni poste dalle leggi sia francese che italiana relativa all'impianto di prodotti emoderivati.

### *Materiale e metodi*

#### Selezione dei Pazienti

Nello studio eseguito dall'autore il sangue è stato raccolto con l'approvazione informata di ciascuno degli otto volontari sottoposti a screening. Tutti i contributi dei partecipanti a questo progetto sono stati eseguiti secondo i principi etici dell'Institutional and Public Research Advisory Group e la Dichiarazione di Helsinki del 1964 e le sue successive revisioni. Il comitato etico ha rinunciato a un ordine etico per questa indagine perché il sangue non è stato utilizzato come risorsa riconoscibile (Registro della ricerca: n. 5927). È stato confermato che tutti i donatori sono portatori di osteomielite cronica da ulcere diabetiche degli arti inferiori. La valutazione predittiva dell'OM nei soggetti considerati è stata effettuata con la tecnica *Probe-to-Bone* (PTB) e poi con la risonanza magnetica e la coltura delle cellule ossee per il test batterico. Tutti i pazienti selezionati sono stati classificati nel Livello 3, Grado A o B secondo la Classificazione della Texas University.

Anche l'emocromo dei donatori è stato esaminato prima di iniziare gli studi per determinare l'intervallo standard di enumerazione delle cellule del sangue. Al fine di descrivere quantitativamente e seguire la sequenza clinica della riparazione, è stato stabilito un punteggio di gravità della lesione esaminando la lesione e segnando i vari fattori clinici e anatomici del paziente (Wound Severity Score, Tab. 1, 2, 3, 4).

Tabella 1.

Patient No.	Aging (years)	Gender	Length of stay (days)	Concomitant diseases	DDY	Wound size L×W×H (cm <sup>3</sup> )	Position of the wound	Therapy period	Follow-up days	Result	Total severity score
1	68	Male	103	PAD, DFO	25	2×2×5	Lower third left	40	2920	Automatic closing	25
2	71	Female	64	PAD, DFO, HTN	40	1×1×2	Right V0 finger foot	25	1095	Automatic closing	24
3	63	Female	56	PAD, DFO, ESRD	24	2×2×2	Right foot plantar	32	180	Automatic closing, deceased for CAD	40
4	60	Male	46	PAD, DFO, HTN	20	1×3×5	Left toe finger foot	27	380	Automatic closing	15
5	66	Male	45	PAD, DFO, ESRD	15	1×2×5	Right toe finger foot	33	633	Automatic closing	20
6	58	Male	94	PAD, DFO, HTN	23	1×1×5	Left toe plantar	33	1164	Automatic closing	35
7	70	Male	86	PAD, DFO, HTN	35	2×2×5	Right toe plantar	30	2715	Automatic closing	23
8	55	Male	90	PAD, DFO	12	1×5×1	Left fifth toe	30	40	Automatic closing	12
Average ± D.S.	63.9 ± 5.84	62	73 ± 22.9		24.5 ± 9.4	1.4 × 2.2 × 3.7		31.2 ± 4.5	1138 ± 1112		24.2 ± 9.4
Median	64.5		75		23.5	1 × 2 × 5		31	864		23.5

\*The improvement is defined as the regeneration of the limb wound within a year and a half, but without the wound closure.  
Abbreviations: DDY, year of diagnosis of diabetes; PAD, peripheral arteriopathy; ESRD, end-stage renal disease; HTN, arterial hypertension; CAD, coronary artery disease; DFO: diabetic foot osteomyelitis.

Tabella 2.

	None	Mild	Marked	Severe
Periwound erythema	0	2	5	7
Periwound edema	1	2	4	7
Injury purulence	0	3	4	7
Injury fibrin	0	2	5	7
Limb pitting edema	1	2	4	7
Limb Brawn v edema	0	3	4	7
Injury × Q: granulation	0	0	0	0

**Tabella 3.**

Visible bone	Score	Visible tendon	Score	Dorsalis		Posterior	
				Pedis pulse	Score	Tibial pulse	Score
Yes	10	Yes	7	0-1 <sup>+</sup>	5	0-1 <sup>+</sup>	5
No	0	No	0	2 <sup>+</sup>	2	2 <sup>+</sup>	2
				3-4 <sup>+</sup>	0	3-4 <sup>+</sup>	0

**Tabella 4.**

Measure (cm <sup>2</sup> )	Score	Width (mm)	Score	Indefinite (mm)	Score	Lifetime	Score
<1	0	<5	0	<2	3	<8 weeks	0
1-2	1	5-10	3	2-5	5	8 week-6 months	1
2-5	3	10-20	7	>5	8	6 months-1 year	2
5-10	6	>20	10			2-3 years	5
10-30	8					5-10 years	7
>30	10					10 years	9

Questa popolazione di studio ha escluso i pazienti con una degenza ospedaliera complicata che hanno soggiornato nell'unità di terapia intensiva. Tutti i pazienti che presentavano PAD con mancata opacizzazione all'AngioTAC sono stati sottoposti ad Angioplastica Percutanea (PTA).

L'Endpoint Primario era la guarigione dalle ulcere da osteomielite cronica nel piede diabetico per effetto del PRF; Sulla base di questo studio è stato stabilito se l'ipotesi scientifica dell'utilizzo del PRF è stata verificata oppure no.

L'Endpoint Secondario erano gli eventuali effetti collaterali dovuti all'utilizzo del PRF;

#### Preparazione del PRF

I fattori che influenzano la crescita e la struttura della coagulazione della fibrina comprendono componenti ereditarie, fattori stimolanti (per esempio, convergenza irregolare della trombina e del fattore XIII nel plasma, flusso sanguigno, attivazione delle piastrine, stress ossidativo, iperglicemia, iperomocisteinemia, farmaci e fumo di tabacco) e vari parametri (per esempio, microgravità, pH, temperatura).

Il sangue è stato raccolto in provette di vetro A-PRF (Advanced PRF) senza anti-coagulante o separatore di gel (A-PRF Serum Vacutainer da

9,0 ml) per creare coaguli e membrane PRF. Il sangue è stato immediatamente raccolto con un ago in tubi (in un tempo medio di 22", meno di 25" per tubo) e istantaneamente (dopo due minuti di sedimentazione) centrifugato ad una temperatura superiore a 21°C (nell'intervallo tra 21° e 30°C). Utilizzando la L-PRF Wound Box, la procedura di compressione della membrana coagulata viene eseguita attraverso una compressione leggera e omogenea, e la membrana risultante rimane costantemente umida e uniformemente bagnata nel siero. Il metodo di fabbricazione della PRF è estremamente semplice e richiede solo un esame del sangue e una centrifuga da tavolo DUO Quattro per PRF appositamente progettata per questo metodo (DUO Quattro per PRF).

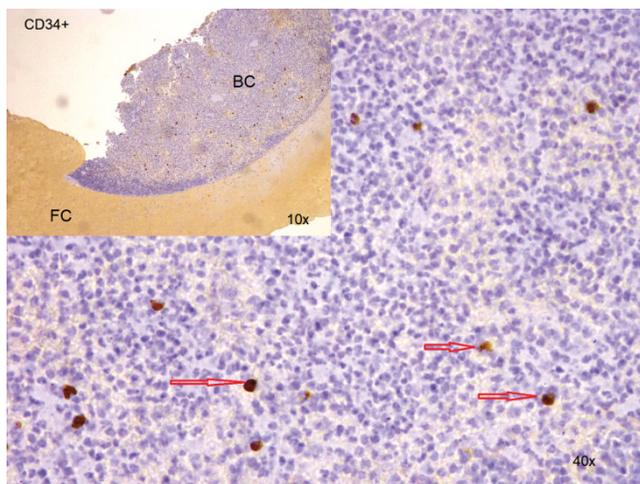
Il protocollo successivo è quello descritto di seguito: i campioni di sangue vengono raccolti in provette di vetro da 9 mL, senza anticoagulante o gel di separazione, e vengono centrifugati rapidamente secondo l'intervallo di tempo raccomandato: 30 secondi di accelerazione, 8 minuti a 1300 rpm (189 g), 36 secondi di decelerazione e stop. Dopo la centrifugazione, tre sezioni sono posizionate nella provetta: i globuli rossi in basso, la coagulazione di fibrina che corrisponde al PRF al centro e il plasma acellulare in alto. Il coagulo di fibrina viene separato dalla provetta con pinze sterili e il PRF si ottiene rimuovendo il tessuto rosso dalla sua estremità inferiore. La realizzazione di questo metodo si basa completamente sulla facilità di raccolta del sangue e sulla velocità di movimento nella centrifuga.

L'intera procedura deve essere eseguita coerentemente in modo sterile, sulla base del fatto che i fattori di crescita contenuti stimolano la rigenerazione dei tessuti e, quindi, presumibilmente anche la rigenerazione cellulare. Questa tecnica delicata preserva l'estrazione e l'acuta quantità significativa di fattori di crescita. I PRF-Box disponibili sono disponibili in una serie di forme e esercitano, attraverso la piastra di stress, varie pressioni a seconda del peso, offrendo la formazione di una membrana di densità variabile, larghezza e lunghezza variabili. Il Wound L-PRF Box previsto dagli AA. consiste in un contenitore metallico di 17,5 × 7,6 × 2 cm che contiene una piastra d'acciaio perforata di 150 × 68 × 1,5 mm. C'è una seconda piastra d'acciaio che funge da compressore, che misura 150 × 68 × 1,5 mm e pesa 148 grammi. Questo secondo tipo di piastra a forma di U utilizza una massa di 142,437 Pa/cm<sup>2</sup>. In questa indagine, lo stress per creare le membrane è stato applicato al coagulo per 2 minuti. Ogni

membrana è stata separata in tre aree di dimensioni equivalenti: prossimale (testa), centrale (corpo) e distale (coda) attraverso un taglio con bisturi sterile. Solo la porzione prossimale della membrana è stata utilizzata e la porzione centrale solo se necessaria.

Con il metodo PRF, la coagulazione del sangue avviene immediatamente dopo il prelievo, direttamente dopo il contatto con la superficie di vetro della provetta, grazie all'eliminazione dell'anticoagulazione. Nella remota possibilità che il tempo necessario per il prelievo di sangue e l'inizio della centrifugazione (diverse rivoluzioni al minuto, g/min) sia molto ritardato, la polimerizzazione della fibrina è di tale entità che si otterrà solo un piccolo aspetto della coagulazione non coerente (PRF-like). Poi, l'acquisizione del sangue deve essere rapida e facile, guidata da una centrifugazione rapida, ed è essenziale nella specifica della resa del PRF. Si definisce per fornire uno spessore di circa 3 mm ( $3,08 \pm 0,5$ ), una membrana uniformemente idratata con un essudato ricco di piastrine, leucociti, vitronectina e fibronectina, espresso nella struttura della rete di fibrina con cellule staminali ematopoietiche CD34<sup>+</sup> in figura 6 (Crisci, 2023).

Il fibrinogeno è originariamente concentrato nella parte superiore della provetta che per la presenza della trombina autologa circolante lo trasforma nella rete di fibrina. Il risultato è la coagulazione della fibrina contenente piastrine situate al centro, direttamente tra la parte inferiore del coagulo rosso e la parte superiore acellulare del plasma. La coagulazione PRF così acquisita viene poi posta sul fondo della L-PRF Box e schiacciata con il coperchio compressore. Questo approccio forma una membrana di fibrina autologa. L'L-PRF Box è destinato alla creazione di membrane a spessore costante che rimangono idratate per alcune ore e permettono il recupero dell'essudato di siero espresso dalla coagulazione di fibrina, questo è ricco di proteine, come la vitronectina e la fibronectina. Il coagulo L-PRF ha tutte le potenzialità per essere responsabile di un lento rilascio di agenti di crescita e glicoproteine dalla matrice ( $\geq 7$  gg, fino a 28 gg). Le proteine aderenti: fibrinogeno (Fg), fibronectina (Fn), vitronectina (Vn) e trombospodina-1 (TSP-1) sono abbondanti nella struttura della fibrina. I fattori di crescita accumulati nelle piastrine e che sono essenziali per la rigenerazione della ferita includono PDGF, con AB e C; sono anche presenti come VEGF-A, TGF-1, EGF (Fig. 1), FGF-2, HGF, e fattore di crescita simile all'insulina-1 (IGF-1).



**Figura 8.6.** Cellule staminali CD34<sup>+</sup> (freccie) trovate nella porzione intermedia (corpo) di una membrana A-PRF autocompressa (ingr. 10, 40 x). BC: Buffy Coat; FC: rivestimento di fibrina;

Analizzando tre citochine pro-infiammatorie (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), una citochina infiammatoria (IL-4) e un attivatore dell'angiogenesi (VEGF), è stato suggerito che la PRF potrebbe anche essere un punto focale della modellazione immunitaria con il potenziale di controllare l'infiammazione e la moltiplicazione delle cellule adulte non differenziate, che comprendono cellule precursori CD34<sup>+</sup>, MSC (cellule staminali mesenchimali), progenitori SMC (cellule muscolari lisce) e precursori endoteliali. Il potere multiplo di questi tipi di cellule staminali e la loro maggiore capacità di aumentare la riparazione dei tessuti vascolari e attraverso meccanismi paracrini li rende anche veicoli terapeutici nella medicina riparativa. Inoltre, il danno tissutale produce gravi segnali chemioattrattivi per le cellule staminali, creando il presupposto per la loro attività riparativa. Le piastrine controllano il reclutamento delle cellule staminali adulte verso le cellule danneggiate e possono, in questo modo, essere uno strumento notevole nell'esecuzione di reazioni cellulari riparative. Le piastrine attivate scaricano HGF e sono state descritte per far avanzare l'assorbimento delle MSC nelle cellule endoteliali umane. La proliferazione delle cellule staminali umane (hMSCs) è legata al numero di piastrine in A-PRF.

### Protocollo di innesto A-PRF

Ognuno degli otto pazienti, dopo un'adeguata preparazione (sospensione di farmaci anticoagulanti per almeno 7 giorni ed eparina sottocutanea a basso peso molecolare) è stato sottoposto a debridement chirurgico, sotto sedazione subaracnoidea, in sala operatoria, con evacuazione di porzioni ossee imperative e ipotizzabili nella parte profonda della ferita, compresa l'esecuzione dei test di coltura batterica previsti. Non sono stati utilizzati farmaci vasodilatatori dell'estremità (Iloprost, Alprostadi). Dopo aver pulito la ferita chirurgica con una mezza combinazione di perossido di idrogeno e iodopovidone e un adeguato controllo dell'emostasi mediante elettrocauterizzazione, l'A-PRF è stato trasformato in membrane dopo uno stress di compressione per 2 minuti. Il surnatante ottenuto dalla compressione è stato prelevato dal Wound L-PRF Box con una siringa sterile da 10cc ed è stato completamente incorporato nella lesione in profondità insieme al frammento di PRF che comprende il terzo prossimale della membrana A-PRF che funge da collante biologico attraverso cui le cellule possono migrare. Prima dell'inserimento del PRF la ferita è stata lavata con perossido di idrogeno, poiché il drenaggio attivo inibisce l'attività dei fattori di crescita. La medicazione è stata eseguita con garza oleosa, garza sterile, cotone germanico e fascia elastica adesiva (BSN Tensoplast Elastic Adhesive Bandage 10mm). La terapia farmacologica post-chirurgica è stata con levofloxacina 500 mg cp, 1 cp al giorno per 5 giorni, ed eparina a basso peso molecolare (enoxaparina sodica) per 7 giorni, anche se sono stati assunti i farmaci che ogni soggetto assume costantemente per diverse patologie. In base allo stile di vita e alle conseguenze dell'antibiogramma, sono stati inclusi antibiotici specifici per uso generico per 15 giorni. I farmaci principali sono stati somministrati per 7 giorni. I soggetti sono stati controllati ogni settimana in ambulatorio fino alla guarigione. Nella remota possibilità che non ci fosse alcuna indicazione di guarigione della ferita, il PRF è stato riapplicato 5 settimane dopo la prima volta. Tutti gli accumuli di PRF sono stati rimossi con acqua e garza sterile alla prima medicazione. I pazienti hanno proseguito con la routine di medicazione di rinfresco tra i trattamenti PRF, in quanto era già stata utilizzata. Due soggetti hanno dovuto eseguire la procedura chirurgica una seconda volta dopo 40 giorni. Nessun identificativo diretto del paziente è stato mantenuto nel database dello studio.

### Punteggio dell'indice di gravità della ferita

Il punteggio di gravità della lesione è stato calcolato in base alle condizioni cliniche e anatomiche e considerando la lesione e i fattori del paziente. I punti sono stati assegnati in modo autonomo e ponderato utilizzando l'esperienza clinica abituale sulla riparazione delle ferite. Questi parametri generali della lesione sono registrati nella tabella 2. Le contemplazioni anatomiche sono state registrate e ottenute, per esempio, la presenza di osso scoperto o di un'area di ferita del legamento, e la natura della pulsazione dell'arteria pedidia e tibiale posteriore (e l'area rispetto all'area della ferita) (Tabella 3). Le lesioni sono state stimate per decidere il territorio assoluto della lesione, la profondità e il grado di apertura. La stima della superficie della lesione è stata dettata fotografando la lesione e confrontandola con una striscia graduata al millimetro e poi analizzata con un software di stima (Calcderm oppure Measure IC 2.0.0.133), scoperto gratuitamente sul web.

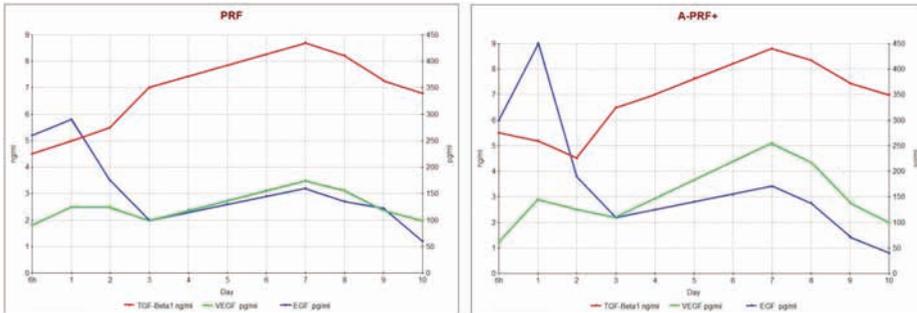
Sono state fatte tre stime e la superficie media era la normale delle tre valutazioni. L'estensione della lesione è stata controllata dall'insieme delle misurazioni sul paziente. I punteggi attribuiti a queste diverse valutazioni della lesione si trovano nella tabella 4. I punteggi iniziali e successivi della ferita sono stati registrati e organizzati ad ogni visita in ogni struttura da due paramedici e dal personale medico incaricato del recupero della ferita. Queste conclusioni sono state contate periodicamente dall'esaminatore che le ha proposte.

Il punteggio di gravità della ferita è riportato nella tabella 1 per ogni paziente.

### Definizione di terapia di successo

A tutti i pazienti è stato chiesto di rispettare un riposo senza carico dell'arto per 20 giorni. Non è stato suggerito l'uso di apparecchi di scarico.

Una lesione è stata definita guarita quando è stata riparata con un nuovo epitelio. Questo è stato risolto esternamente durante la valutazione della lesione eseguita durante la successiva procedura di routine. Ad ogni visita, sono state scattate stime e foto della lesione per segnalare la progressione. Il risultato del trattamento è determinato dal tasso di variazione dell'area e del volume della superficie, determinato come la stima minima ogni giorno della valutazione preliminare separata dalla stima di base (IDR).



**Figura 8.7.** Diverse concentrazioni di agenti di crescita TGF- $\beta$ 1, VEGF, EGF nel tempo generate da PRF e A-PRF<sup>+</sup>. PRF, fibrina ricca di piastrine; A-PRF<sup>+</sup>, fibrina avanzata ricca di piastrine plus, VEGF, fattore di crescita dell'endotelio vascolare, TGF- $\beta$ 1, fattore di crescita trasformante  $\beta$ 1, EGF, fattore di crescita epidermico;

## Risultati

Gli Autori hanno prodotto e utilizzato membrane A-PRF a base di sangue venoso, in pazienti affetti da osteomielite non amputati, con lesioni cutanee presenti comunque da un semestre. Le membrane, insieme al fluido ottenuto dallo stress al Wound L-PRF Box, sono state inserite nel tessuto lesso, in profondità, dopo lo sbrigliamento chirurgico. Il progresso delle lesioni è stato studiato dopo qualche tempo.

I risultati ottenuti con questo metodo sono riportati nella tabella 1, insieme alle caratteristiche generali dei pazienti trattati.

L'età media dei pazienti trattati è di 65,14 anni  $\pm$  4,61, e una mediana di 66 anni, con un rapporto maschio/femmina di 5/2, tutti i soggetti erano affetti da Osteomielite cronica e Arteriopatia cronica ostruttiva nella malattia diabetica non insulino-dipendente esaminati per 26,00 anni  $\pm$  8,0. La durata media dell'osteomielite era di 70,57  $\pm$  22,88 giorni. Il punteggio standard di gravità assoluta dei soggetti trattati era 26,0  $\pm$  8,0 (Tab.1).

Tutti i pazienti hanno indicato positività nel test Probe-to-Bone, e la risonanza magnetica nucleare ha mostrato necrosi cortico-periostale o potenzialmente osteolisi cortico-elastica, adiacente alla lesione. Era presente anche un'osteonecrosi con frattura e dissoluzione dell'osso (Figg. 8.8-8.10).



**Figura 8.8.** (A.F.) (A) In una quinta situazione di imaging radiografico digitale. (B) Stato intraoperatorio. (C) Innesto PRF in profondità nella ferita. (D) Progressione della ferita verso la guarigione della lesione dopo 4 mesi e solo 1 innesto PRF. (E) RNM dal 16 luglio 2020 una volta ottenuta la guarigione (da Crisci et al.2020).



**Figura 8.9.** (D.S.M.) (A e B) Stato della prima cifra nella MRI. (C) Stato intraoperatorio. (D) L: innesto di PRF in profondità nelle ferite. (E, F e G) Progressione della lesione fino alla chiusura dopo 6 mesi e un solo innesto di PRF (da Crisci et al.2020). MRI: risonanza magnetica.



**Figura 8.10.** (B.M.) (A) Stato preoperatorio. (B) Stato postoperatorio dopo 45 giorni. Nello stato MRI della prima cifra (D, E, F). Progressione della lesione fino alla chiusura dopo 45 gg. (C) e un solo innesto PRF. MRI: risonanza magnetica. Sotto TAC con ricostruzione 3D.

I microrganismi Gram-positivi sono stati trovati nei nostri soggetti nel 52% dei casi. Altri germi scoperti includono cocchi Gram-positivi, per esempio *S. Aureus* (15,6%), Streptococchi  $\beta$ -emolitici (12,1%), *S. Viridans* (7,1%) e bacilli Gram-negativi, per esempio *Pseudomonas* (10,6%), *Proteus* (7,8%), *Enterobacter* (5,7%). La *Candida* era presente nel 2,8% dei casi.

Il tempo normale di terapia dopo l'innesto di PRF era di  $31,43 \pm 4,5$  giorni. La crescita media ad oggi è stata per  $570,6 \pm 566,4$  giorni.

### Discussione

Un limite fondamentale di questo studio è stata la piccola dimensione del campione della popolazione DFO studiata (N=8), limitata dal numero di pazienti DFO che possono essere sottoposti a chirurgia rigenerativa disponibile all'interno dell'ospedale.

Fino a questo momento, le lesioni cutanee da osteomielite sono state recuperate in tutti i soggetti trattati (solo un soggetto è morto per cause cardiovascolari due anni dopo l'intervento, tuttavia, la lesione era completamente guarita a quel punto), senza alcuna evidenza di contaminazione o arretramento. In uno dei pazienti (N°1) si assiste ad una ricrescita ossea specifica a più di otto anni dalla chiusura della lesione cutanea. L'uso della PRF nel trattamento delle lesioni cutanee del piede da parte degli Autori ha portato ai risultati annunciati, con un impegno moderato in termini di strategia chirurgica e di spese monetarie per la struttura sanitaria dove i pazienti sono stati trattati. Inoltre, il rischio chirurgico a cui è andato incontro il paziente è ulteriormente ridotto.

Il trattamento del DFU è legato a un enorme onere di bilancio, e il costo aumenta con il ritardo della guarigione insieme alla necessità di un intervento chirurgico. La presenza di osteomielite è un fattore fondamentale per le spese significative, la durata più lunga della clinica rimane con l'uso a lungo raggio di agenti anti-infezione e la necessità di rimozione. Inoltre, dell'apparente moltitudine di fattori che influenzano lo stato qualitativo della cicatrice, quello che sembra avere il miglior effetto è il tempo necessario per riparare una lesione. I numerosi scritti supportano la tesi che la lesione che recupera entro 21 giorni limita la guarigione anomala. In secondo luogo, una delle aree fondamentali

della ricerca sul consumo e il recupero delle ferite è quella di spiegare la fisiopatologia della misura di correzione della ferita, accorciando il tempo di guarigione della ferita, i fattori di pericolo definiti dalla procedura di cicatrizzazione e la trasformazione di queste informazioni in disposizioni terapeutiche. L'uso del PRF in formato compresso come agente di accelerazione della riparazione della ferita sembra giustificare il suo utilizzo. L'integrazione dei leucociti nella PRF dovrebbe essere esaminata attentamente soprattutto quando il biomateriale è usato per la riparazione delle ferite e quando la formazione delle cicatrici è una preoccupazione significativa.

Un aspetto da considerare è l'inclusione dei leucociti. L'impressione di Marx (1988) che il tasso perfetto di concentrazione delle piastrine era di 3-4 volte nelle disposizioni del PRP suggerisce la necessità di stare lontano dalle piastrine notevolmente presenti e dalla presenza di leucociti. Non molto tempo fa, questo è stato oggetto di discussione: alcuni specialisti, tra cui gli AA sostengono che i leucociti dovrebbero essere incorporati per favorire lo sbrigliamento della ferita, il recupero della stessa e la successiva rigenerazione dei tessuti, mentre alcuni sono preoccupati per la sorprendente intensificazione del peggioramento. In questo modo, ulteriori ricerche e indagini dovrebbero culminare in soluzioni.

In questa ricerca, ognuno degli otto pazienti ha eseguito il "Probe-To-Bone Test" con risultati positivi, la risonanza magnetica ha rivelato la colliquazione cortico-periostale e le aree centrali di osteolisi cortico-spongiosa con ridotta forza del segno nella regione della lesione cutanea. Sono stati scoperti anche edemi dovuti a irritazione settica e ascessi dei tessuti delicati (Tab. 4). Nei nostri soggetti, come spesso accade nelle lesioni croniche, sono stati trovati contemporaneamente dei germi: i microrganismi sono le cellule più conosciute, ma è stata identificata anche una contaminazione micotica. Il trattamento dell'osteomielite costante comprende attualmente il trattamento chirurgico, il trattamento antinfettivo, il trattamento con ossigeno iperbarico (OTI), la stimolazione attiva antibatterica (ITSB). La terapia chirurgica, però, è la base del trattamento. L'obiettivo è la rimozione della contaminazione e la ricostruzione pratica del frammento osseo trattato. Con gli interventi chirurgici ricevuti finora per il trattamento dell'osteomielite, la

possibilità di annientare la malattia è di eliminare l'osso infetto e tutti i tessuti contigui fino al tessuto sano essenziale. Occasionalmente, tuttavia, una piccola evacuazione può servire allo scopo, che non garantisce né la stabilità né la capacità dell'arto trattato, ma il più delle volte, dopo la rimozione dell'osso infetto, è necessaria una ricostruzione chirurgica razionale. Insieme ai tessuti contaminati, è altrettanto opportuno eliminare tutti i sistemi di fissazione interna (placche, viti, chiodi, graffette, ecc.) presenti nella zona infetta, e ripiegare su un'altra regolazione esterna. Tutte le pratiche chirurgiche moderne possono offrire risultati sorprendenti, nonostante la lunghezza e l'ordine dei farmaci incredibilmente lunghi e il pericolo non trascurabile di complicazioni e delusioni. L'uso dell'A-PRF nelle lesioni osteomielitiche da noi trattate ha dato i risultati annunciati con un moderato coinvolgimento nel metodo chirurgico e nel finanziamento della struttura sanitaria dove il paziente viene operato. Inoltre, il pericolo chirurgico per il paziente è ancora più basso (i nostri pazienti sono stati trattati completamente sotto sedazione subaracnoidea).

In questo Trial prospettico si ritiene siano stati raggiunti sia l'endpoint primario che secondario.

Ulteriori indagini mediche, istologiche e verificabili con studi con gruppi di controllo sono necessarie per capire il beneficio di questa nuova procedura. Tuttavia, non si può ignorare che, ottenuto da un prelievo di sangue autologo, il PRF consegnato è scarso e solo un volume limitato può essere utilizzato. Questa situazione limita l'uso efficiente della PRF in enormi lesioni osteomielitiche. Anche se i possibili usi della PRF sono ampi, sono necessarie informazioni precise sul funzionamento del biomateriale, la sua scienza, le competenze e i punti di taglio per migliorare il suo uso nell'applicazione clinica quotidiana.

### Conclusioni

In generale, l'A-PRF è forte, adatto a sopportare pesi, ha una capacità di due sovrapposizioni di estendersi sotto sforzo, e mantiene i punti chirurgici in modo che almeno due membrane possano essere cucite chirurgicamente (essenzialmente si deforma prima di strapparsi) (modulo: 0,2 MPa; deformazione: 140%; energia di rottura: 3,2 N.mm).

La membrana ha dimostrato una resistenza alla frattura paragonabile alla rottura di un'aorta perfettamente impeccabile e molto superiore ai coaguli PRP tradizionali.

L'uso dell'A-PRF nei casi di OM da ulcera del piede diabetico aumenterà la nostra comprensione della riparazione delle ferite, in particolare nel trattamento rigenerativo delle lesioni cutanee croniche. Lo studio ha mirato a standardizzare l'uso del PRF nei pazienti con osteomielite, per utilizzare questo concentrato piastrinico solido di seconda generazione, aumentando la capacità di recupero.

I risultati ottenuti in questi otto casi suggeriscono che le membrane PRF possono essere un'opzione terapeutica in questa problematica patologia. A partire da questo progetto, intendiamo creare uno studio randomizzato per confermare l'impatto clinico di A-PRF e dei suoi sostituti, per esempio i-PRF (forma iniettabile di PRF), anche come componente della sua azione antibatterica. I motivi significativi per chiarire l'ipotizzabile modificabilità che si può osservare nei risultati potrebbero essere attribuiti ai tipi di concentrati piastrinici utilizzati (PRP, PRF) che possono cambiare nella struttura (gel o fluido), così come nella concentrazione piastrinica, nel contenuto di leucociti e nella densità della rete fibrinica. La fibrina in modalità di attivazione può avvenire normalmente per contatto con i tessuti o, può essere stimolata dalla trombina o dal cloruro di calcio.

Gli Autori suggeriscono di utilizzare un prodotto contenente leucociti e piastrine in miscela dopo un intervento di debridement per ridurre la carica batterica (questi eliminano le cellule e ostacolano la crescita delle biomembrane) e stimolare la guarigione. Anche se i concentrati piastrinici di seconda generazione (PC) influenzano debolmente la sola rigenerazione dei tessuti, questi biomateriali possono avere il potenziale di aumentare la vitalità di un trattamento essenziale o di iniziare un trattamento, per esempio chirurgico o farmacologico, osservando un aggiornamento della reazione insensibile agli antigeni. Il trattamento con PC può anche essere visto come una "terapia sostitutiva". Inoltre, la PRF potrebbe essere utilizzata come impalcatura biologica alternativa per l'ingegneria dei tessuti.

In entrambi i casi, le PC forniscono i componenti importanti per il recupero dei tessuti, compresi i fattori di crescita e i materiali di

struttura, che non possono essere forniti in modo giustificato dalla chirurgia o dai farmaci.

Gli Autori di questi studi credono che questo lavoro sarà una delle basi per indagini future per ricercare ulteriormente l'impegno dei leucociti nella disposizione della PRF per ottenere una pianificazione ideale sia per combattere le malattie che per far progredire adeguatamente la guarigione delle ferite, in particolare nei casi di osteomielite cronica (DFO).

## CAPITOLO IX

### MALATTIA ARTERIOSA PERIFERICA E DIABETE

Sarebbe un errore considerare il piede separato dal resto del corpo perché il piede diabetico è una manifestazione locale di una condizione sistemica. La malattia arteriosa periferica (PAD) che causa insufficienza arteriosa è il fattore più importante correlato all'esito di un'ulcera del piede diabetico. Nelle persone con diabete, l'arteriosclerosi e la sclerosi della media (sclerosi di Moenckeberg) sono le più comuni malattie arteriose.

È stato dimostrato lo scarso potenziale riparativo delle lesioni ischemiche e l'elevato rischio che una sovrapposizione infettiva possa trasformare in gangrena una lesione originariamente modesta. Tale rischio aumenta con l'aumentare della durata della lesione ed il perdurare di un trattamento inefficace in assenza di idonea rivascolarizzazione. La ricerca della vasculopatia periferica deve, perciò, essere fatta in tutti i soggetti diabetici con ulcera dei piedi.

La sclerosi della media è la calcificazione della tunica media, essa causa irrigidimento delle arterie senza invasione del lume delle arterie. Quindi la sclerosi mediale, che è frequentemente associata alla neuropatia, non provoca ischemia, ma rigidità delle arterie e può interferire gravemente solo con la misurazione indiretta della pressione arteriosa. Infine, la microangiopatia non dovrebbe essere considerata come la causa principale di una lesione cutanea. La prevalenza della PAD in

soggetti con diabete è probabilmente elevata, e varia dal 10% al 40% a seconda della definizione utilizzata. In pazienti con ulcera del piede, circa il 50% presenta segni di PAD. Non vi sono lesioni arteriose periferiche peculiari del diabete, ma il modello di arteriosclerosi è un po' diverso, infatti esso è:

- più comune;
- colpisce individui più giovani;
- non vi è nessuna differenza nei due sessi;
- ha una progressione più veloce;
- è multisegmentale;
- è più distale (le arterie aortoiliache sono meno frequentemente coinvolte);
- è più aggressiva.

È necessario, a questo punto sottolineare, che nonostante il progressivo incremento della prevalenza della PAD nei pazienti diabetici, in Italia il numero delle amputazioni maggiori si è ridotto a fronte di un progressivo aumento degli interventi di rivascolarizzazione distale. La vasculopatia periferica nel soggetto diabetico è quindi una patologia ostruttiva su base aterosclerotica a localizzazione sistemica ma con alcune peculiarità delle caratteristiche istopatologiche, soprattutto per la maggiore incidenza di calcificazioni vascolari. La peculiarità clinica dell'arteriopatia ostruttiva nel diabetico è la sua rapida progressione e, diversamente dalla popolazione non diabetica, la sua espressione topografica che è prevalentemente distale e bilaterale, inoltre, le pareti arteriose sono molto spesso calcifiche e prevalgono le occlusioni rispetto alle stenosi.

I vasi che costituiscono il circolo collaterale subiscono nel tempo delle modificazioni strutturali: la parete arteriosa si ispessisce in risposta all'aumento pressorio del flusso, aumentano le fibre muscolari e le cellule endoteliali mentre si distendono le fibre elastiche e quelle collagene. Ne consegue che il calibro dei vasi collaterali aumenta ed essi diventano tortuosi. Non va dimenticato che, per quanto sviluppato il circolo collaterale possa essere, esso non riesce mai a compensare completamente la lesione del vaso principale.

Bisogna, inoltre, ricordare che il circolo collaterale si sviluppa e mantiene la sua funzione fin quando permane l'ostacolo nel vaso principale;

una volta trattata la lesione causale esso torna a svolgere le sue funzioni originali.

- Diversi fattori entrano in gioco nello sviluppo del circolo collaterale:
- Fattori emodinamici: l'ostruzione di un segmento arterioso provoca la caduta della pressione a valle dell'ostacolo e la contemporanea diminuzione delle resistenze periferiche accentua tale gradiente pressorio. Dato che il flusso tende a dirigersi verso i territori a minore resistenza, l'unica via percorribile per superare l'ostacolo costituito dall'ostruzione è quella dei rami collaterali che collegano il vaso a monte dell'ostruzione con il territorio a valle, nel quale le resistenze sono ridotte.
  - Fattori metabolici: nel territorio ischemico prevale un metabolismo di tipo anaerobico che dà luogo alla produzione di metaboliti ad azione prevalentemente vasodilatatrice; questo mantiene il gradiente pressorio.
  - Fattori nervosi: la risposta ad una ostruzione può essere inizialmente una vasocostrizione da ipertono simpatico. Ad essa fa sempre seguito una vasodilatazione da riduzione del tono simpatico che si protrae più a lungo nel tempo e che contribuisce alla riduzione delle resistenze (Petrassi et al. 2007).

La presenza di PAD, in persone con diabete, è legata all'età avanzata, al HbA<sub>1c</sub>, al fumo e all'ipertensione. Sulla base di studi su persone senza diabete, la dislipidemia e l'insufficienza renale allo stadio terminale probabilmente sono anch'essi fattori di rischio. Nei pazienti con diabete, per ogni 1% di aumento di HbA<sub>1c</sub> vi è un corrispondente aumento del 26% di rischio di PAD. L'accumulo di colesterolo all'interno della parete vasale è il fattore principale di aterogenesi. Durante questo processo inizialmente si formano le placche, queste possono ulcerarsi con conseguente trombosi. Esso restringe ed occlude le arterie, riducendo il flusso di sangue e la pressione di perfusione nei tessuti periferici. Il processo è in gran parte segmentale, lasciando aperti ed accessibili per la ricostruzione vascolare dei segmenti distali, per esempio delle arterie crurali o pedicie. La PAD può essere considerata come un segno di malattia arteriosclerotica generale. Pertanto, il cuore e le carotidi dovrebbero essere esaminate anch'esse nei pazienti con PAD. Non è chiaro perché le persone con diabete sono più inclini a sviluppare la malattia vascolare arteriosclerotica, ma è probabile che i cambiamenti

delle lipoproteine circolanti si traducano in un profilo lipidico più aterogenico, con basso HDL-colesterolo ed elevata presenza di trigliceridi. All'interno della popolazione diabetica, la nefropatia è un marker di malattia vascolare generalizzata, ed è probabile che queste persone siano più inclini a sviluppare la PAD.

La distribuzione anatomica delle lesioni arteriose degli arti inferiori è differente tra la popolazione diabetica e quella non diabetica. Nel soggetto diabetico l'arteriopatia periferica coinvolge più comunemente i vasi al disotto del ginocchio, le arterie tibiali e la peroniera, è simmetrica e multisegmentale e le stenosi possono interessare anche i vasi collaterali. Anche la severità della lesione arteriosa è differente tra le due popolazioni, infatti il soggetto diabetico presenta un maggior numero di steno-ostruzioni a livello della femorale profonda, poplitea, peroniera, tibiale anteriore e posteriore fino ad interessare le arterie plantari del piede. La caratterizzazione della tipologia e dell'estensione delle lesioni arteriose è fondamentale per definire la prognosi clinica. Infatti un coinvolgimento dei vasi infrapoplitei si associa, nel soggetto diabetico, ad un elevato rischio di amputazione maggiore se non sottoposti a rivascolarizzazione distale. Quando i vasi collaterali compensano l'occlusione arteriosa, possono non esserci sintomi a riposo, ma quando la domanda di flusso di sangue aumenta, per esempio durante la deambulazione, si può verificare una situazione di *claudicatio intermittens*, presente in meno del 25% delle persone con PAD e diabete. Sintomi dello stadio terminale sono il dolore a riposo e ulcerazione/gangrena. Nei pazienti con diabete lo stato vascolare dovrebbe essere esaminato su base annua, con particolare attenzione a:

- storia di *claudicatio intermittens* o dolore a riposo ischemico, che dovrebbero essere distinti dal dolore causato da una neuropatia periferica;
- è obbligatoria la palpazione delle arterie tibiale posteriore e dorsale del piede (Fig. 1). L'individuazione delle pulsazioni del piede attraverso la palpazione è condizionata dalla temperatura ambiente e dall'abilità dell'esaminatore. Se la pulsazione è assente devono essere esaminate le pulsazioni poplitee e femorali. L'arteria dorsale del piede può essere assente. *Se le arterie dei piedi pulsano la malattia vascolare è improbabile.*

Quando le pulsazioni ai piedi sono assenti in un paziente asintomatico, la pressione alla caviglia dovrebbe essere misurata con un dispositivo ad ultrasuoni portatile tipo doppler. Un indice di pressione caviglia/braccio (ABI) al di sotto di 0,9 indica una malattia occlusiva arteriosa. Potenziali segni di ischemia critica sono: pallore dei piedi a seguito di sollevamento, rossore non da sfregamento, ulcerazione, necrosi cutanea o gangrena. L'ischemia critica indica un rischio di amputazione di una parte maggiore dell'arto, se non si procede ad una rivascolarizzazione. L'ischemia critica cronica è attualmente definita da uno dei due seguenti criteri: persistente dolore ischemico a riposo che necessita di terapia analgesica regolare per più di due settimane; ulcerazione o gangrena del piede o delle dita, entrambe associate ad una pressione sistolica alla caviglia <50 mmHg o a un dito del piede <30–50 mmHg. Studi su pazienti diabetici con ulcere del piede suggeriscono però che questi *cut-off* di pressione sono troppo bassi o inesatti. Tenuto conto delle incertezze dell'anamnesi e degli esami clinici, sono spesso necessarie misurazioni più obiettive della perfusione cutanea. Le tecniche comunemente utilizzate comprendono la pressione alla caviglia, la pressione all'alluce (meno frequentemente), la misurazione della pressione transcutanea di ossigeno (TcPO<sub>2</sub>). Questi test vascolari non invasivi possono essere utilizzati per:

- la diagnosi e la quantificazione della PAD;
- la previsione della guarigione di ulcere del piede diabetico;
- il *follow-up* ed il controllo del trattamento.

La pressione alla caviglia può essere falsamente elevata (a causa della sclerosi della media), ed un ABI superiore a 1,2 è inattendibile. Si suggerisce, in questa situazione, che la pressione alla caviglia possa essere misurata con il *pole-test* che registra la scomparsa del segnale doppler quando la gamba è sollevata. Tuttavia, la pressione alla caviglia non è un accurato fattore predittivo di cicatrizzazione delle ulcere. In un paziente con un'ulcera che tende a non guarire, dovrebbe essere sempre presa in considerazione la malattia vascolare per cui devono essere eseguite ripetute valutazioni e si deve prendere in considerazione l'esecuzione di un'angiografia in presenza di un'ulcera cronica che non tende a guarire dopo 6 settimane di trattamento ottimale.

Una corretta valutazione del paziente con vasculopatia periferica non può limitarsi allo studio degli arti inferiori, ma deve comprendere i

vasi epiaortici, l'aorta addominale e le arterie renali; questa valutazione spesso non viene eseguita con conseguente aumento delle complicanze associate all'intervento.

Le ulcere ischemiche sono dolenti, con fondo torpido e spesso infetto. Sul tallone, il punto di partenza di una necrosi calcaneare può essere un'iniziale fissurazione (ragade) trascurata o qualsiasi evento traumatico sub-clinico.

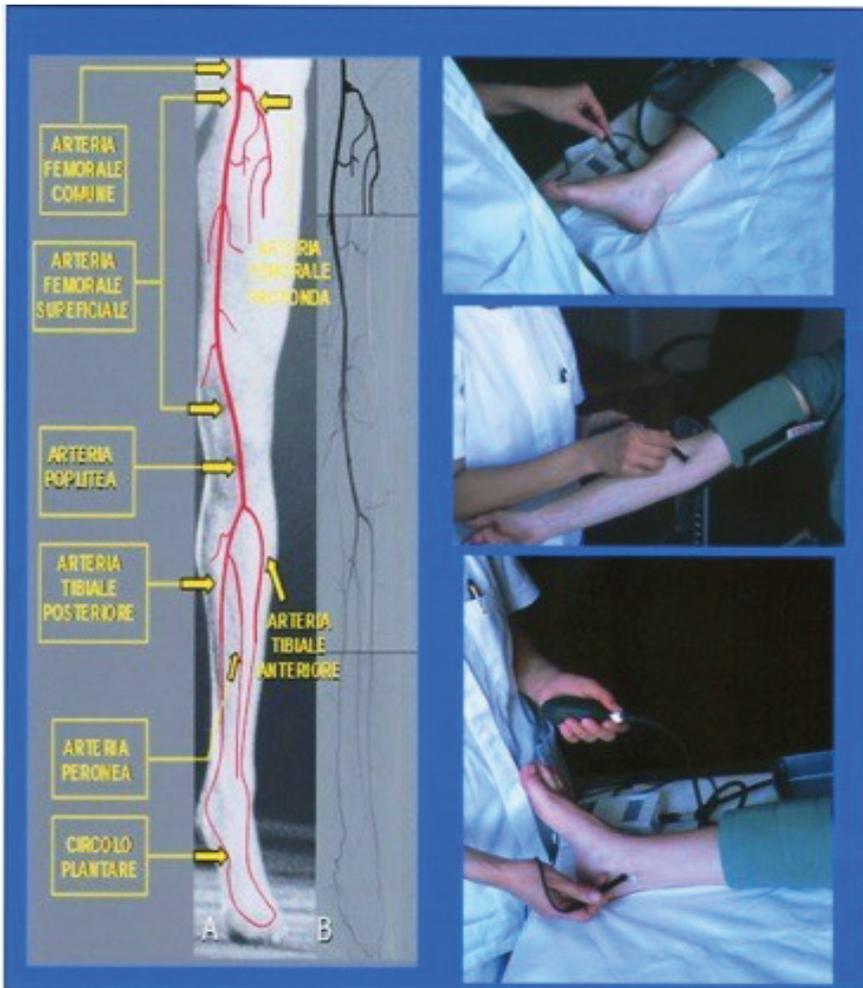
Nel diabetico è frequente la necrosi parcellare di un dito, senza compromissioni prossimali del trofismo. Se non vi è sovrapposizione infettiva, la gangrena è di tipo secco, con mummificazione dei tessuti, che appaiono di colore nerastro, compatti e duri, essiccati, senza segni di flogosi dei tessuti sani adiacenti, che appaiono nettamente demarcati dal tessuto necrotico.

La sovrainfezione batterica porta al quadro di gangrena umida. In questo caso, all'esplorazione, si ritrovano secrezioni sieropurulente o franche colliquazioni purulente di una parte più o meno estesa dei tessuti molli del piede, associate a osteomielite, specie delle articolazioni metatarso-falangee e del segmento distale dei metatarsi. I germi che s'impiantano sulla necrosi possono rapidamente estendersi al resto dell'arto e, in particolare se anaerobi, provocare una rapida diffusione dell'infezione, a volte con i caratteri della gangrena gassosa, che minaccia la vitalità dell'arto e la sopravvivenza stessa del paziente. In passato l'attenzione nei pazienti diabetici era rivolta maggiormente alla microangiopatia diabetica per la quale si riteneva impossibile apportare miglioramenti alla vascolarizzazione del piede attraverso interventi chirurgici di rivascolarizzazione o terapie disostruttive endovascolari per la presenza di lesioni occlusive diffuse a carico del microcircolo del piede. Successivamente si è dimostrata la presenza di anomalie del microcircolo di natura non occlusiva come l'ispessimento e le calcificazioni a livello della membrana vasale che non consentirebbero il passaggio dell'ossigeno. La presenza di una macroangiopatia con riduzione della perfusione ematica al piede sarebbe la vera responsabile del "piede diabetico vascolare" caratterizzato da una condizione d'ischemia cronica del piede che presenta una spiccata suscettibilità all'ulcerazione e alle infezioni. L'arteriopatia diabetica, contrariamente a quanto accade nei soggetti aterosclerotici, è caratteristicamente localizzata a livello delle

arterie tibiali, che appaiono fortemente sclerotiche e calcifiche, spesso associata a pervietà dei vasi a monte.

Le lesioni trofiche sono caratteristicamente localizzate a livello metatarsale, lateralmente e negli spazi interdigitali, o a livello del tallone e sono in genere profonde con fondo sano.

Sono da differenziare dalle ulcere neuropatiche che sono caratteristicamente localizzate a livello plantare in corrispondenza delle teste metatarsali con aspetto ipercheratosico e con bordi irregolari e sottominati.



**Figura 9.1.** Anatomia delle arterie degli arti inferiori e misurazione ABI.

L'indice di Winsor non è ritenuto attendibile nel diabetico o in qualunque altro paziente con calcificazioni parietali, perché le arterie non sono comprimibili dallo sfigmomanometro: il flusso distale è apprezzato come rumore continuo. L'*arteriografia digitalizzata* è l'esame che, dal punto di vista anatomico, fornisce il maggior numero di dettagli circa la sede e l'estensione della malattia, la presenza e la validità del circolo collaterale e lo stato dell'arto. L'esame è invasivo poiché consiste nella somministrazione di mezzo di contrasto iodato nelle arterie mediante posizionamento di cateteri intraarteriosi con tecnica di Seldinger. La sua invasività comporta un rischio di complicanze più o meno gravi che vanno dalla formazione di lesioni arteriose nel sito di introduzione dei cateteri o in distretti lontani, alla tossicità renale da mezzo di contrasto. La via d'accesso preferenziale è inguinale (femorale comune); in alternativa si può accedere per via trans-omerale o transascellare.

Quest'ultima comporta maggiori difficoltà perché l'arteria ascellare è più mobile e più profonda e vi è un maggior rischio di complicanze neurologiche a carico del plesso brachiale in caso di ematoma ascellare. La visualizzazione delle immagini oggi avviene mediante tecnica digitalizzata, con sottrazione delle immagini di fondo. La grande evoluzione delle tecniche diagnostiche non invasive sta mettendo in discussione il ruolo di tecnica diagnostica di scelta sinora ricoperto dall'angiografia, soprattutto nella valutazione di quadri di arteriopatia localizzata con dimostrazione di un valido circolo arterioso a monte e a valle.

Soprattutto se il diabete è scompensato, il piede è facilmente preda di processi infettivi ad esordio insidioso e andamento piuttosto lento, che obbligano a frequenti ospedalizzazioni (1/5 dei diabetici viene ricoverato per patologia podalica).

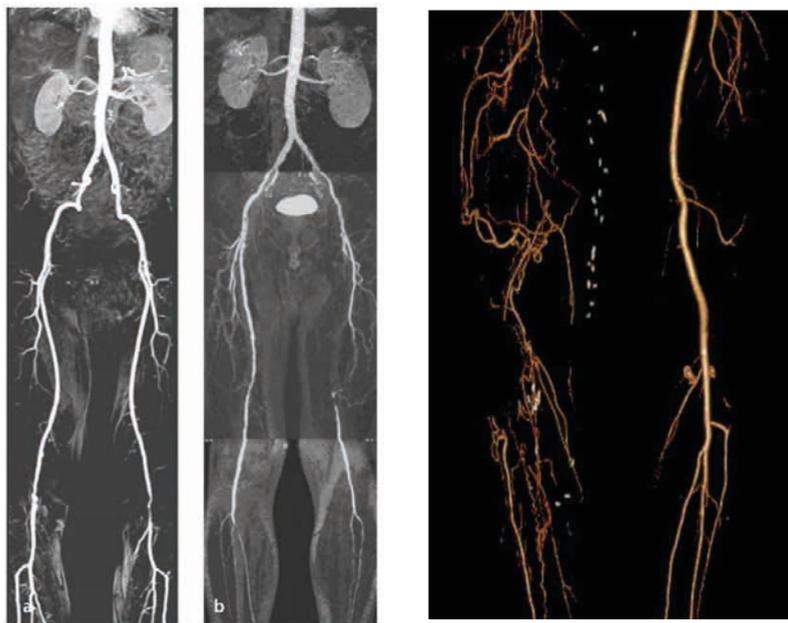
Secondo la classificazione TASC, le stenosi singole di lunghezza inferiore a 3 cm, che non interessano il tratto prossimale della femorale superficiale e la parte distale dell'arteria poplitea sono considerate lesioni di tipo A. Le stenosi di 3-5 cm di lunghezza, le stenosi fortemente calcifiche, le lesioni multiple (ciascuna massimo 3 cm) e le lesioni con *run-off* tibiale insufficiente (queste raramente soddisfano i criteri della claudicatio lieve o moderata) sono considerate lesioni di tipo B. Le stenosi o le occlusioni più lunghe di 5 cm e le lesioni multiple di media lunghezza (3-5 cm) sono comprese nelle lesioni di tipo C.

Le occlusioni di tutta la femorale comune, della femorale superficiale e le occlusioni poplitee sono classificate come lesioni di tipo D.

Se la probabilità di guarigione è ritenuta troppo bassa o se il paziente ha un dolore ischemico a riposo persistente, si dovrebbe sempre considerare la rivascolarizzazione. Una seconda indicazione al ricorso alla rivascolarizzazione può essere la *claudicatio intermittens*. In tutti questi casi, l'albero arterioso dell'arto inferiore, comprese le arterie del piede, deve essere visualizzato. Nella maggior parte delle strutture, l'arteriografia degli arti inferiori viene eseguita utilizzando la tecnica di Seldinger con – o senza angiografia digitale. Se ci sono segni di malattia vascolare più prossimale, l'esame può essere limitato ad una gamba, con la puntura dell'arteria femorale per limitare la quantità di mezzo di contrasto. L'arteriografia può essere sostituita o integrata da angio-RMN (MRA), da angio-TAC o con esami ecocolordoppler. Per evitare la nefropatia da contrasto, un'adeguata idratazione e il controllo della glicemia sono obbligatori prima, durante e dopo l'angiografia. Per la prevenzione dei danni da mezzo di contrasto iodato si può utilizzare la n-acetilcisteina (NAC) per os (600 mg ogni 12 ore, il giorno precedente ed il giorno dell'esame)(Fluimucil bustine).

L'angio-RMN sta acquisendo sempre più un ruolo importante nella diagnostica pre-rivascolarizzazione anche grazie alle bobine di nuova generazione che, grazie all'ampia panoramicità ottenibile, consentono di estendere lo studio dal circolo intracranico all'arcata plantare, utilizzando peraltro mezzi di contrasto che non hanno nefrotossicità. Le performance in termini di sensibilità e specificità della RM nella maggior parte dei distretti vascolari sono estremamente elevate, fino a valori sovrapponibili all'angiografia standard a livello del distretto aorto iliaco, degli assi femoro-poplitei, a livello renale e carotideo; i principali limiti sono correlati alla contaminazione venosa a livello del piede, alla mancanza di informazioni sul tipo di placca (calcifica, lipidica o fibrosa) che determina la steno-ostruzione, alla presenza di artefatti ferromagnetici (stent metallici, artroprotesi) con assenza di segnale a tale livello e alle controindicazioni generali allo studio RM (pace-maker, claustrofobia, protesi o suture metalliche).

La ricostruzione arteriosa può essere effettuata mediante procedure aperte, come un *by-pass* o, più raramente, attraverso una



**Figura 9.2.** Arteriografie in pazienti con arteriopatia cronica ostruttiva degli arti inferiori prima e dopo PTA.

tromboendoarteriectomia o una procedura endovascolare—come la dilatazione con il palloncino (angioplastica transluminale percutanea, PTA) o una ricanalizzazione endovascolare. In generale, quando una rivascularizzazione endovascolare e procedure aperte o *by-pass* di una specifica lesione danno risultati equivalenti, le tecniche endovascolari dovrebbero essere utilizzate per prime dato il loro più basso rischio e costo. Le procedure endovascolari sono riservate alle lesioni arteriose prossimali corte e gli interventi chirurgici di *by-pass* sono di solito indicati per ampie occlusioni distali. Tuttavia, le tecniche endovascolari possono essere utilizzate anche su lesioni lunghe nella parte distale della gamba, con buone percentuali di guarigione per ulcere (neuro-) ischemiche. Se viene eseguito un intervento chirurgico di *by-pass*, l'uso della grande vena safena è preferibile al materiale sintetico.

Una procedura di rivascularizzazione è tecnicamente possibile nella maggior parte dei pazienti affetti da ischemia critica. Poiché sono stati pubblicati eccellenti risultati sulla ricostruzione distale nei pazienti

con diabete, dovrebbe essere stimolato un approccio più aggressivo nelle procedure di rivascolarizzazione. Ogni volta che si considera un'amputazione maggiore, andrebbe sempre considerata prima la possibilità di rivascolarizzazione (Fig.2).

La morbilità cardiovascolare e la mortalità sono nettamente aumentate nei pazienti con PAD. Il trattamento delle ulcere neuroischemiche non dovrebbe essere concentrato esclusivamente ai piedi, ma dovrebbe anche porsi l'obiettivo di aumentarne la sopravvivenza. Nei pazienti con diabete, è stato dimostrato che smettendo di fumare diminuisce il rischio di sviluppare *claudicatio intermittens* e diminuisce il conseguente rischio di amputazione. Inoltre, i tassi di pervietà per la ricostruzione vascolare sono più elevati e il rischio di morte è più basso. I pazienti con PAD devono essere trattati con basse dosi di aspirina per ridurre la comorbilità vascolare. Programmi di passeggiate hanno dimostrato di migliorare la *claudicatio intermittens* nei pazienti diabetici. Calzature corrette sono essenziali, e la funzione cardiaca dovrebbe essere valutata prima di iniziare un programma di cammino. Tale programma non deve essere iniziato in caso di ulcerazione o gangrena.

Nel trattamento della Arteriopatia Ostruttiva degli Arti Inferiori nei pazienti diabetici la terapia medica con prostanoidi, intesa come infusione endovena di analogo stabile della prostaciclina PGI<sub>2</sub> (Iloprost/Alprostar) per 3–4 settimane non rappresenta una alternativa alla rivascolarizzazione chirurgica, essa infatti assume rilevanza nell'alleviare il dolore nell'attesa di rivascolarizzazione chirurgica, nel migliorare la perfusione post-rivascolarizzazione e nel migliorare la qualità di vita.

In pazienti diabetici con età > 50anni asintomatici per PAD attuare la prevenzione primaria utilizzando monoterapia giornaliera con aspirina (75–100mg) a lungo termine come suggerito anche per gli eventi cardiovascolari.

Per la prevenzione secondaria vanno distinti i diversi stadi:

- PAD sintomatica (*claudicatio intermittens*): aspirina (75–100 mg/die) o clopidogrel (75 mg/die);
- *sconsigliati la doppia antiagggregazione e gli anticoagulanti.*
- PAD con *claudicatio intermittens* e riduzione della capacità di esercizio fisico (senza lesioni): cilostazolo (100–200 mg/die) in aggiunta

ad aspirina (75–100mg/die) o clopidogrel (75 mg/die); *sconsigliati la pentossifillina, gli eparinoidi e i prostanoidi.*

- CLI ovvero PAD sintomatica ed ischemia critica/dolore a riposo/lesioni ischemiche in attesa di rivascolarizzazione aspirina (75–100 mg/die) o clopidogrel (75 mg/die);
- Prima e dopo rivascolarizzazione percutanea (PTA) doppia antiaggregazione con aspirina (75–100 mg/die) e clopidogrel (75 mg/die) per 1 mese ed a seguire singola antiaggregazione a lungo termine;
- Dopo *by-pass* doppia antiaggregazione con aspirina (75–100 mg/die) e clopidogrel (75 mg/die) per 1 anno piuttosto che singola antiaggregazione e anticoagulante.

Una quota di pazienti diabetici, fortunatamente sempre più piccola, presenta un quadro di ischemia critica non rivascolarizzabile.

La loro prognosi ad un anno risulta essere particolarmente severa. Di qui la necessità di individuare nuove strategie di cura. Tra queste è stata recentemente proposta la rivascolarizzazione “non chirurgica” con l’utilizzo di cellule staminali o monociti [Mononucleate da Sangue Periferico (PBMNC)] (Rehak et al.2022) che però necessita, prima che entrino a far parte del bagaglio terapeutico della PAD, di ulteriori esperienze cliniche per confermarne l’efficacia.

Nel momento in cui ci si trova davanti ad una lesione ulcerativa in un paziente diabetico con vasculopatia periferica bisogna innanzitutto valutare l’utilità di un intervento di rivascolarizzazione ed in secondo luogo effettuare la scelta della metodica di rivascolarizzazione anche sulla base dei seguenti criteri clinici: il potenziale riparativo della lesione, le condizioni locali del piede e la sua funzionalità in fase post riparativa, le condizioni dell’albero vascolare ed infine le condizioni generali del paziente.

Per potenziale riparativo si intende la reale possibilità di guarigione che la lesione presenta in funzione della perfusione del piede.

Da questo punto di vista l’ossimetria transcutanea e la valutazione della pressione all’alluce possono essere di aiuto in quanto registrano, al di là di stenosi, ostruzioni, circoli collaterali, con una certa precisione se il flusso ematico distale è sufficiente a garantire la riparazione tissutale.

Faglia (2007), in una popolazione esclusivamente diabetica, rivede criticamente i livelli di TcPO<sub>2</sub> e pone per i valori inferiori a 34 mmHg una indicazione assoluta alla rivascolarizzazione con una probabilità di

amputazione pari ad 85% in caso di mancata rivascolarizzazione, per i valori di ossimetria compresi tra 34 e 40 mmHg una indicazione meno pressante alla rivascolarizzazione, ma una considerevole residua probabilità di amputazione, quantizzabile intorno al 20%. Infine per i pazienti con valori ossimetrici > 40 mmHg l'indicazione ad una rivascolarizzazione può essere presa in considerazione laddove la perdita di tessuto è significativa ed in qualche maniera si vuole velocizzare la riparazione o laddove è presente una osteomielite che si vuole trattare in maniera conservativa.

Il coinvolgimento dell'albero vascolare è un elemento in grado di condizionare significativamente sia la scelta di effettuare una rivascolarizzazione sia la modalità con cui effettuarla. Sarà importante valutare la condizione delle arterie iliache e femorali comuni per poter definire il tipo di intervento. Altrettanto importante è valutare il *run-off* distale.

Una rivascolarizzazione anche ottimale non ha modo di persistere nel tempo se non viene garantito un adeguato flusso a valle della rivascolarizzazione stessa. In ogni caso qualunque sia la scelta endoluminale o chirurgica con *by-pass* la rivascolarizzazione deve permettere la ricostituzione di un flusso diretto fino alla pedidia e/o all'arcata plantare.

Per quel che concerne la diagnostica non bisogna mai sottoporre un paziente diabetico ad una rivascolarizzazione distale se non è stato almeno sottoposto ad una valutazione cardiologica (stato emodinamico ed eventuale studio della riserva coronarica) ed ad un ecodoppler dei tronchi sovraortici (ricerca di placche emodinamicamente significative nel territorio della carotide interna).

È evidente che, se il paziente dovesse avere in questi distretti una condizione meritevole di intervento, tale intervento avrebbe la priorità. Il diabete e l'insufficienza renale terminale sono fattori di rischio indipendenti di vasculopatia periferica. La prevalenza della PAD tra i pazienti con insufficienza renale in trattamento dialitico è stata riportata fino ad una percentuale del 77%. L'insufficienza renale predice in maniera indipendente la mancata guarigione di ulcere ischemiche e neuroischemiche e un'amputazione maggiore.

In conclusione nel paziente diabetico, come nel paziente non diabetico, l'indicazione alla rivascolarizzazione nasce dal quadro clinico. È indicato un intervento di rivascolarizzazione nei pazienti in cui è stata

diagnosticata una arteriopatia ostruttiva cronica ed in cui siano presenti i seguenti quadri clinici:

- presenza di *claudicatio* invalidante e/o dolore a riposo
- presenza di lesione trofica in presenza di una  $TcPO_2 < 30$  mmHg o nei casi in cui la lesione trofica adeguatamente trattata per un mese non tende a guarigione.

Possono essere valutati come criteri di esclusione (assoluti o relativi) per la rivascolarizzazione l'aspettativa di vita  $< 6$  mesi, le patologie psichiatriche, la flessione antalgica della gamba sulla coscia non suscettibile di trattamento, l'allettamento cronico del paziente, l'assenza di deambulazione.

Se da un lato la rivascolarizzazione chirurgica garantisce una pervietà a distanza dei bypass migliore di quella dell'angioplastica, gravata da elevate percentuali di restenosi, dall'altro l'angioplastica è proponibile anche in pazienti che non possono essere candidati al bypass a causa delle pesanti comorbidità, della ridotta aspettativa di vita, del coinvolgimento nella sofferenza tissutale dei possibili siti di anastomosi distale, della non disponibilità di vene adeguate o dell'assenza di un'adeguata "landing zone".

Molti pazienti affetti da ischemia critica sono pazienti anziani con elevata comorbidità ed elevato rischio operatorio, in questi casi una procedura di rivascolarizzazione chirurgica non è proponibile, mentre una procedura percutanea, ridotta tecnicamente alla minima invasività possibile, può ancora essere considerata al fine comunque di migliorare la qualità di vita. La procedura di angioplastica non necessita di anestesia generale e può essere effettuata con modeste controindicazioni in soggetti cardiopatici e nefropatici con elevato rischio chirurgico-anestesiologico.

L'angioplastica può essere facilmente ripetuta in caso di restenosi-riocclusione o essere effettuata dopo il fallimento di un bypass.

È pertanto imperativo che la procedura di rivascolarizzazione percutanea venga eseguita da operatori esperti in grado pertanto di identificare correttamente e di rispettare tecnicamente le cosiddette "landing zones" per eventuali bypass distali di salvataggio da effettuarsi in caso di fallimento della procedura percutanea. Anche l'uso di stent va effettuato con estrema attenzione, in quanto un'eventuale restenosi/riocclusione rende il successivo trattamento problematico o impossibile sia dal punto di vista chirurgico che percutaneo.

La rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass va effettuata dopo adeguato *imaging* dell'albero vascolare (ecocolordoppler angio-TC, angio RMN o angiografia) considerando una serie di importanti variabili che ne condizionano il successo e le complicanze come riportato nella *flow chart* allegata (Fig. 3).

In primo luogo vanno valutati i rischi connessi con la procedura chirurgica di *by-pass* (tipo di *by-pass*, tipo di anestesia) in rapporto alle condizioni cliniche globali del paziente in termini di età, comorbidità, aspettativa di vita.

Mentre la rivascolarizzazione percutanea può essere proposta sostanzialmente in ogni tipo di lesione del piede (Fig. 4), il confezionamento di un *by-pass* richiede un'attenta valutazione della sede dell'anastomosi distale che può essere o meno coinvolta da alterazioni tissutali.

Entrambe le metodiche, inoltre, devono confrontarsi con il tipo di correzione chirurgica ortopedica programmata per il tipo di lesione: le amputazioni dell'avampiede infatti possono interrompere le comunicazioni vascolari tra i sistemi dorsale e plantare rendendo funzionalmente "terminali" le rispettive vascularizzazioni.

Le lesioni femoro-poplitee più adatte al trattamento endovascolare appartengono ai gruppi TASC A e B. Il trattamento endovascolare delle occlusioni femoro-poplitee può essere difficile, soprattutto per quelle di recente insorgenza.

La semplice PTA può causare l'embolizzazione distale dei residui trombotici, evento che può aggravare i sintomi o determinare una condizione di arto a rischio.

Il gruppo di lavoro TASC ha mostrato che, su un totale di 1469 procedure endovascolari effettuate sul segmento femoro-popliteo, il successo tecnico è stato ottenuto nel 90% dei casi, le complicanze si sono avute nel 4,3% e la pervietà a 3 anni è stata del 51%.

La rivascolarizzazione "completa" è migliore della rivascolarizzazione parziale, il salvataggio d'arto ad un anno è stato 56% senza una linea di flusso diretto al piede (0 vasi infrapoplitei aperti) e, rispettivamente, 73%, 80% e 83% con 1, 2 o 3 vasi infrapoplitei aperti. Quando non è possibile ottenere una rivascolarizzazione completa per motivi tecnici o per la necessità di ridurre i tempi procedurali e la dose di mezzo di contrasto, gli sforzi vanno concentrati sulla cosiddetta "wound related

artery”, cioè la rivascolarizzazione deve mirare alla riapertura dell’arteria che irrorava l’angiosoma del piede sede delle lesioni ischemiche. La rivascolarizzazione della “wound related artery” si associa a percentuali migliori di salvataggio d’arto che non quella di arterie dirette ad altri angiosomi.

I criteri per definire il successo di un intervento di rivascolarizzazione sono i seguenti:

- Criteri puramente emodinamici includono il “successo tecnico” definito dall’ avvenuta rivascolarizzazione diretta di almeno uno dei vasi di gamba fino al piede o la “patency” primaria e secondaria che indica la persistente pervietà del vaso o del *by-pass* in prima o seconda istanza.
- Criteri perfusionali includono l’ossimetria transcutanea come  $\Delta$  pre e post rivascolarizzazione e come valore assoluto nel *follow-up* ad un mese ed oltre. In considerazione della relazione esistente tra potenziale riparativo e valori ossimetrici, la valutazione periodica di questo parametro è di sicuro ausilio soprattutto nei casi in cui le lesioni cutanee, nonostante l’intervento di rivascolarizzazione, hanno scarsa tendenza alla guarigione. Infatti come già riportato, valori ossimetrici  $<30$  mmHg sono indicativi di una bassa per fusione periferica. In questi casi può essere utile ripetere l’esame dopo qualche giorno, prima di considerare la rivascolarizzazione effettuata come inefficace, perché è stato visto che la  $TcPO_2$  tende progressivamente a salire nell’arco di un mese dalla rivascolarizzazione in caso di intervento efficace, mentre si mantiene bassa in caso di rivascolarizzazione inefficace.
- Criteri di esiti clinici che includono sempre il “salvataggio d’arto” cioè pazienti che hanno evitato l’amputazione maggiore a carico della gamba o della coscia, con la “guarigione della lesione” e quindi chiusura completa delle lesioni cutanee, anche se avvenuta dopo “amputazione minore” a carico delle dita e dell’avampiede (Ricci L. et al., 2009).

Gli esiti clinici permettono meglio degli altri di confrontare le casistiche in quanto parametri confrontabili.

Dal punto di vista pratico ed alla luce del ruolo che riveste la rivascolarizzazione nel salvataggio d’arto del paziente diabetico affetto da

arteriopatia ostruttiva cronica è estremamente importante seguire l'arteriopatia ostruttiva dopo il trattamento.

Data la frequente coesistenza di una cardiopatia ischemica e della malattia diabetica, si può rendere utile un controllo cardiologico e diabetologico; infatti l'intervento chirurgico può scompensare l'equilibrio glicemico e rendere necessario un momentaneo cambiamento della terapia precedentemente praticata. Nell'immediato post-operatorio il trattamento anticoagulante per via iniettiva viene preferito a quello antiaggregante per l'istantanea risposta farmacologica e per un minor rischio di sanguinamento in caso di reintervento. La scelta tra eparina standard (non frazionata) ed eparina a basso peso molecolare (frazionata) è controversa; il vantaggio nell'utilizzo di quella standard è quello di poter monitorizzare in maniera precisa i suoi effetti sulla coagulazione (PTT) (Petrassi et al., 2007).

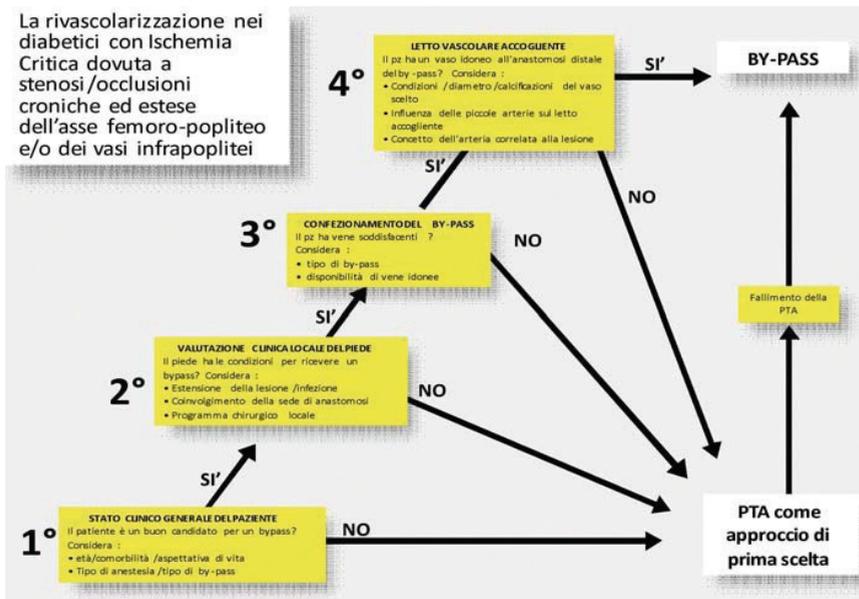
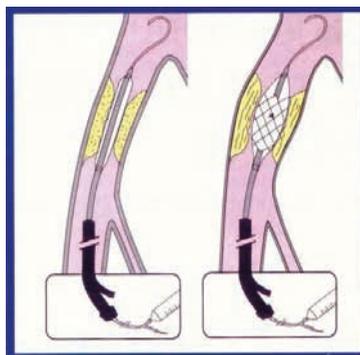


Figura 9.3. PTA = rivascularizzazione percutanea.



**Figura 9.4.** Schema di intervento di Angioplastica Percutanea Transluminale (PTA) con eventuale posizionamento di STENT.

Il *follow up* deve essere clinico, ossimetrico e/o ultrasonografico e deve svolgersi almeno rispettando il seguente schema di controllo: dopo 1, 6, 12 mesi dal trattamento e successivamente ogni 12 mesi. La comparsa di una recidiva (restenosi) in sede di trattamento non impone sempre il retrattamento; tale scelta terapeutica va considerata nel paziente con recidiva della sintomatologia clinica o nei pazienti in cui vi è una sospensione del processo di guarigione delle lesioni trofiche (Ricci L. et al., 2009).

## CAPITOLO X

### LA CURA DELL'ULCERA PLANTARE

La cura dell'ulcera plantare prevede che sia curata l'ulcera ed eliminata la causa, nel nostro caso l'iperpressione. Il primo passo sarà quindi il cosiddetto *debridement* dell'ulcera che consiste nell'eliminare tutti i tessuti non vitali fino ad arrivare a tessuti ben sanguinanti, detersione e valutazione delle possibili infezioni, applicazione delle medicazioni ritenute più opportune. Tuttavia la lesione neuropatica non guarirà se non si rimuove la causa principale che l'ha determinata, ovvero l'ipercarico.

Spesso questo approccio è mal compreso e quindi mal accettato dal paziente: infatti l'ipercheratosi può mostrare solo una piccola ulcerazione e la manovra di *debridement* evidenzia l'ulcera sottostante che ha una dimensione molto più vasta (Figura 1). Questa manovra è tuttavia indispensabile: l'ipercheratosi non è un tessuto vitale capace di rigenerare cellule viventi e tende anzi a soffocare il tessuto vitale sottostante.

Se non si elimina l'ipercheratosi non si avrà mai la guarigione dell'ulcera. In via sperimentale sono stati valutati gli effetti sulla guarigione di una ferita di un irraggiamento laser in ratti diabetici (Ma et al. 2011) utilizzando un laser semiconduttore a 630 nm con irradiazione a 3,6 J/cm<sup>2</sup> (LISL). Questo dovrebbe promuovere la contrazione della ferita, la proliferazione dei fibroblasti e la sintesi di

collagene, alterare l'espressione di  $\beta$ FGF e TGF- $\beta$ 1, quindi ridurre la reazione infiammatoria nelle fasi iniziali e centrali del processo di guarigione delle ferite di ratti maschi Wistar con diabete STZ-indotto. Il processo di cicatrizzazione mostra caratteristiche tipiche della malattia auto-limitata e la terapia laser non dimostra ridurre il tempo di cicatrizzazione. Ma il *debridement* è solo il primo passo verso la cura! Infatti se realizzassimo un bellissimo debridement ed una splendida medicazione ma rimettessimo il piede medicato in una scarpa qualsiasi, non avremo eliminato la causa che ha prodotto l'ulcera, e cioè l'iperpressione, che continuerà ad offendere l'ulcera anche se medicata.

Un passo indispensabile sarà quindi lo scarico del piede (Figura 2). Il riposo a letto o l'uso della carrozzella sono difficilmente compatibili con il lungo tempo necessario a guarire l'ulcera: basti pensare alla necessità di alzarsi di notte e prendere la carrozzella per andare in bagno. La terapia ottimale, in termini medici "gold standard", è un apparecchio che scarica completamente il piede pur permettendo una relativa mobilità.

È stato merito della scuola italiana aver individuato materiali a rigidità modulabile in grado di adeguarsi entro certi limiti alle normali variazioni della circonferenza del piede e della gamba.

L'uso di questi apparecchi consente una guarigione dell'ulcera plantare in percentuale molto elevata e in tempi relativamente brevi. Nei soggetti in cui è controindicato l'uso di questi apparecchi di scarico (vene varicose, instabilità posturale, ulcera o amputazione progressiva dell'altro arto, cecità) può essere usata una scarpa preformata con un plantare convenientemente scavato in corrispondenza della zona ulcerata. Deve essere chiaro comunque che con l'uno e con l'altro la deambulazione deve essere limitata il più possibile.



**Figura 10.1.** Ulcera plantare in varie fasi dell'evoluzione.



## CAPITOLO XI

# AUSILI, ORTESI E ALLUNGAMENTI

### Ortesi plantari e calzature

È ormai riconosciuto come in tutte le fasi del percorso terapeutico di trattamento del piede diabetico, esistano presidi specifici che permettono di ottimizzare l'efficacia delle cure e di agire terapeuticamente in modo significativo, la prescrizione delle calzature è parte fondamentale di questo percorso.

È stato evidenziato infatti in diversi studi clinici come l'adozione di calzature con determinate caratteristiche sia in grado di ridurre il tasso di recidiva in modo importante.

I cinque elementi chiave della prevenzione del piede diabetico sono l'identificazione del piede a rischio, l'ispezione e l'esame periodici, l'educazione dei pazienti, familiari e sanitari, l'uso di calzature adeguate e il trattamento delle lesioni pre-ulcerative.

Ogni paziente diabetico deve essere sottoposto periodicamente a una valutazione per la stratificazione del rischio ulcerativo. Essa comprende la raccolta di informazioni sui fattori di rischio, l'esame del piede e degli arti inferiori per la ricerca di segni e sintomi di neuropatia o di arteriopatia periferiche e un esame delle calzature in uso. Il paziente può essere così assegnato a una *categoria di rischio specifica*:

- Grado 0, assenza di neuropatia.
- Grado 1, neuropatia periferica.

- Grado 2, neuropatia + arteriopatia, con o senza deformità distali.
- Grado 3, neuropatia + arteriopatia + storia di ulcere distali e/o amputazioni degli arti inferiori.

Diagnosticare precocemente, informare, prevenire e trattare correttamente il piede diabetico diventa quindi, un elemento di primaria importanza per tutto il team multidisciplinare che ruota intorno al paziente come: diabetologo, chirurgo vascolare, tecnico ortopedico, podologo, ortopedico.

Lo scarico delle pressioni plantari è probabilmente l'aspetto della terapia del piede diabetico maggiormente sostenuto dall'evidenza sperimentale, sia nella fase acuta, in cui vi siano presenti lesioni attive, sia in quella cronica, per attuare la prevenzione delle lesioni o delle recidive. L'interruzione della continuità di carico rappresenta un cardine della terapia del piede diabetico.

Le calzature inadeguate e camminare a piedi nudi, in presenza di neuropatia sensitiva, rappresentano la principale causa di ulcerazione del piede nel paziente diabetico. Tutte le calzature devono essere adattate per conformarsi alla biomeccanica ed alla deformità del piede del paziente.

I pazienti senza neuropatia periferica possono scegliere le calzature autonomamente, ma dovrebbero comunque scegliere scarpe protettive. I pazienti con neuropatia devono fare molta attenzione quando selezionano le scarpe da indossare. Quando è presente una deformità del piede o una condizione preulcerativa è necessario prendere in considerazione la prescrizione di scarpe terapeutiche, plantari protettivi su misura, o ortesi digitali.

La scarpa non deve essere né troppo stretta né troppo larga. L'interno della scarpa dovrebbe essere di 10-12 mm più lungo del piede. La larghezza interna deve essere uguale alla larghezza del piede in corrispondenza delle articolazioni metatarso-falangee (o la parte più larga del piede) e l'altezza dovrebbe garantire spazio sufficiente per tutte le dita ed eventualmente il plantare (Fig.1). Valutare la forma con paziente in posizione eretta, preferibilmente alla fine della giornata. Se la forma non è adeguata a causa della deformità del piede, o se ci sono segni di carico anomalo ad esempio: arrossamenti, ipercheratosi e ulcerazioni, indirizzare il paziente all'uso di calzature speciali per ottenere una diminuzione delle pressioni ed evitare la comparsa di una lesione ulcerativa o il rischio di una recidiva.



**Figura 11.1.** Le calzature devono essere sufficientemente larghe per accogliere il piede senza una pressione eccessiva sulla pelle.

### **Prevenzione secondaria delle ulcere**

Quando le lesioni si sono già manifestate, bisogna concentrare gli sforzi per ridurre il rischio di una recidiva: “prevenzione secondaria”. In prevenzione secondaria, ci si propone lo scopo di impedire la formazione di una nuova ulcerazione in pazienti guariti da una prima lesione, quindi è fondamentale non avere dubbi sull’efficacia dei presidi ortopedici prescritti. In questi pazienti l’ulcera è causata prevalentemente dalla presenza di picchi di pressione o da frizioni con la scarpa. La presenza di picchi di pressione rende necessario l’uso di plantari di equilibrio e scarpe predisposte a contenere insieme il piede e il plantare e contemporaneamente a difenderlo da frizioni e da pressioni.

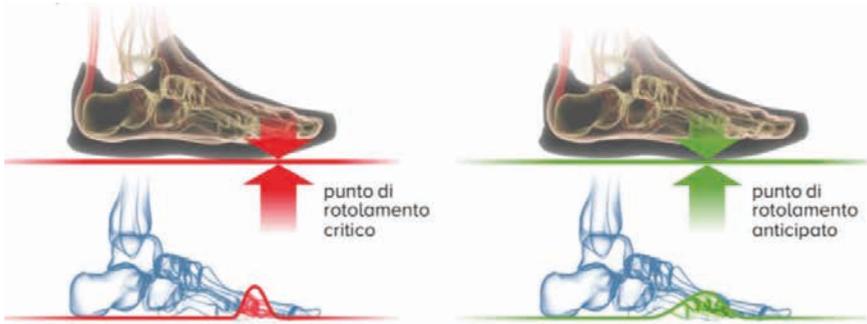
In questi pazienti il plantare ridistribuisce il carico pressorio sulla maggior parte della superficie plantare riducendo/eliminando i picchi di pressione prodotti su calco con componenti ammortizzanti e rivestimenti antibatterici.

Oltre che riprodurre la forma del piede, il plantare deve essere costruito valutando anche i carichi locali (pressioni plantari) che si sviluppano durante l’appoggio. Tali valutazioni vanno effettuate con strumenti di misura della pressione plantare (comunemente indicati con il termine baropodometri) accurati e debitamente controllati.

Le scarpe in prevenzione secondaria devono essere preformate per poter alloggiare il plantare e le eventuali deformità del piede senza creare attrito. La scarpa deve quindi utilizzare materiali che si adattino alle deformità o essere termoformabili. Fondamentale è la suola a barchetta con punta rialzata perché questa struttura riduce l'impegno metatarsale che è la zona a preponderante rischio di ulcerazione da ipercarico (Fig.2). L'uso di calzature su misura si rende necessario in pazienti con amputazioni molto demolitive o conformazione del piede tale da non poter essere alloggiata in una calzatura predisposta. Da ultimo bisogna tener presente che vi sono pazienti che mal tollerano le scarpe di prevenzione secondaria e che continuano a portare scarpe comuni con tutti i rischi di recidiva.

Nella scelta delle calzature più idonee è importante tenere conto di diversi parametri quali l'età (giovani, anziani), il tipo di attività (lavoro sedentario, in piedi per molte ore, sportivi), il peso (obesi) e le patologie concomitanti (post-ictus, riabilitazione post-infarto, riabilitazione post-amputazione di gamba) per meglio soddisfare le esigenze del paziente ed aumentare l'adesione alle prescrizioni.

Quando l'ortesi scarpa/plantare è pronta, è opportuno valutare sempre se presenti incongruità e se le ortesi fornite rispecchiano la prescrizione; ricordare al paziente di indossare le ortesi inizialmente per poche ore al giorno incrementando progressivamente il tempo di indosso, di ispezionare il piede quando si tolgono le scarpe e di segnalare eventuali arrossamenti o abrasioni. Fondamentale è infine, come richiesto dalle direttive vigenti, che il paziente venga seguito e monitorato durante il tempo di vita dell'ortesi, intervenendo quando necessario e, se del caso, segnalando eventuali incidenti o non conformità.



**Figura 11.2.** Confronto punto di rotolamento tra calzatura normale e calzatura con fondo a barca per diabetico.

### Lo scarico nella fase acuta

Vi sono numerosi studi prospettici randomizzati che dimostrano, in maniera incontrovertibile, come lo scarico delle lesioni neuropatiche non complicate da infezioni e ischemia – e non interessanti nel loro contesto strutture profonde – rappresenti la condizione necessaria e sufficiente per la loro guarigione.

Il gold standard per questa terapia, fino a qualche anno fa, era rappresentato dal gambaletto in fibra di vetro a contatto totale (total contact cast, TCC)(Fig.3).

Numerose evidenze hanno mostrato la sua efficacia e sicurezza d'impiego nella gestione delle lesioni neuropatiche e della fase attiva del piede di Charcot (in quest'ultimo caso nella versione non weight bearing) e la sua applicazione costituiva il cardine della terapia nelle lesioni neuropatiche. Una lesione neuropatica semplice guarisce entro le quattro settimane con la sola applicazione del TCC. *Il paziente con ulcera neuropatica che esce da un ambulatorio del piede diabetico con le proprie scarpe o comunque senza adeguato scarico rappresenta un fallimento terapeutico.* Per superare la mancata accettazione da parte del paziente ed estendere l'effettiva applicazione dello scarico a un maggior numero di centri è stato esteso il concetto di non rimovibilità a tutori gamba/piede resi non rimovibili da scarico alti al ginocchio non rimovibili rispetto ad altri interventi di scarico. Ciò ha

implicazioni positive per quegli ambienti in cui non sono disponibili materiali di gesso o tecnici per costruirlo. In queste situazioni, a seconda delle preferenze e della vestibilità del paziente, è appropriato fare affidamento sull'uso corretto di tutori rimovibili prefabbricati resi non rimovibili per lo scarico.

In particolare, il tutore Optima Diab (Fig.4) non rimovibile è stato confrontato con il TCC in uno studio prospettico randomizzato in pazienti con ulcera neuropatica plantare ed è risultato essere altrettanto efficace e sicuro, ma meno costoso, proponendosi quindi come prima opzione per la gestione di questi pazienti, anche nei centri che non dispongono dell'expertise necessario per confezionare un TCC. Nei casi in cui sia controindicata la non amovibilità, come nei pazienti operati o con ischemia significativa, esistono diverse soluzioni alternative che possono andare da tutori pneumatici come l'Aircast, a calzature in talismo (Fig.4), a calzature da lesione e che possono essere applicate anche in senso modulare rispetto al TCC e ai tutori non rimovibili. Correttamente gestite, con l'ausilio di stampelle e con limitazione dell'attività in ortostatismo, queste opzioni ampliano considerevolmente il ventaglio delle possibilità terapeutiche a nostra disposizione. Ad esempio, nella gestione dei pazienti con piede di Charcot, nei quali devono essere considerati periodi di scarico delle lesioni molto lunghi, dopo una fase iniziale, nella quale viene applicato il TCC non-weight bearing, si passa successivamente al TCC deambulabile, quando i segni clinici di attività siano scomparsi e, quindi, al tutore pneumatico.



**Figura 11.3.** Fasi immobilizzazione TTC (Total Contact Cast).



**Figura 11.4.** Tutore Optima Diab; tutore pneumatico Aircast; calzatura in talismo.

Le caratteristiche da tener presente per la scelta delle calzature terapeutiche sono: uso di chiusure a velcro che permettono di modulare il volume della calzatura in relazione allo spessore della medicazione, suole rigide che riducano le pressioni o meglio le ridistribuiscono su tutto il piede, solette di spessore consistente tanto da permetterne la modifica e la creazione di aree di scarico in relazione alla posizione dell'ulcera e delle variazioni che questa stessa può subire nel tempo, possibilità di mantenere un certo grado di igiene lavando o sostituendo parti della calzatura se in condizioni igienicamente non corrette, possibilità di utilizzare una copia di calzature non solo per ridurre l'impatto di "piede malato" ma soprattutto per permettere un corretto allineamento della postura, costi contenuti data la temporaneità del loro uso.

### **Lo scarico nella fase cronica**

Una volta superata la fase acuta il ruolo dello scarico diviene quello della prevenzione della formazione di nuove lesioni. In questo senso la strategia non può essere la stessa di quella della fase acuta perché deve tener conto del tempo indefinito di applicazione e della necessaria compatibilità con una qualità di vita accettabile per il paziente.

Sebbene gli studi clinici eseguiti in questo settore non siano così univoci come quelli relativi allo scarico nella fase acuta, vi sono sufficienti evidenze per indicare nella soluzione ortesi plantare-calzatura predisposta una strategia efficace nella prevenzione secondaria delle lesioni che, negli studi eseguiti, raggiungono un'incidenza compresa tra il 20 e il 60% all'anno. Mentre per il tipo di ortesi plantare – che deve essere personalizzata, eseguita su calco, in materiale multistrato e con le opportune correzioni di eventuali deformità o amputazioni parziali – non vi sono dubbi, la selezione del tipo di calzature è ancora poco codificata e i diversi studi clinici hanno usato modelli diversi, con risultati non facilmente comparabili. In caso di piede diabetico, diversi studi hanno dimostrato che l'uso di calzature specifiche di prevenzione secondaria insieme all'uso di plantari su misura multistrato sono in grado di prevenire la recidiva ulcerativa in pazienti diabetici ad alto o altissimo rischio.

Le caratteristiche generali di queste calzature sono:

- Predisposizione all’inserimento di una ortesi;
- Design che rispetti l’anatomia del piede e della eventuale deformità;
- Fondo rocker (oscillante) dotato di relativa rigidità;
- Plantare multistrato per la redistribuzione dei carichi;

Le caratteristiche specifiche dipendono dalla patologia, dalla deformità da eventuali precedenti amputazioni e dalla destinazione d’uso della calzatura, ad esempio, una persona che svolge molta attività fisica utilizzerà una calzatura differente da chi invece passa molto tempo in casa. Nonostante ciò, non bisogna sottovalutare i tempi di utilizzo, più il piede è protetto e minori saranno i rischi. Utilizzare una giusta calzatura protettiva per uscire di casa è importante, ma è altrettanto importante utilizzare calzature con le medesime caratteristiche in casa. Il tempo di utilizzo e la compliance al trattamento assumono quindi una importanza fondamentale. La redistribuzione di questi ipercarichi patologici deve essere considerata come una terapia conservativa e come un corretto protocollo preventivo. Quindi il tecnico ortopedico deve avere un approccio olistico al paziente diabetico: dopo aver esaminato le calzature abitualmente utilizzate per rilevare eventuali consumi anomali che testimonino le alterazioni biomeccaniche della marcia, si cercano eventuali aree ipercheratinizzate, ulcerazioni e/o punti dolenti e si valuta, in questa fase, anche la mobilità dell’articolazione tibio-tarsica, sotto-astragalica e metatarso-falangea. Si analizzano anche le pressioni sviluppate all’interfaccia piede-terreno durante l’appoggio plantare sia in condizioni statiche che dinamiche, avvalendosi di strumenti ormai diffusi, quali sono le pedane baropodometriche e/o solette multisensori.

Affinché l’ortesi plantare sia efficace nel ridurre le aree soggette ad iperpressione, ammortizzare le forze impulsive verticali derivanti dal contatto dell’arto con il terreno, limitare l’intensità ed il tempo di applicazione delle forze tangenziali che si sviluppano durante I e III rocker, accogliere e stabilizzare le deformità podaliche, deve esserci una perfetta corrispondenza con la calzatura.

In questo modo si evita qualsiasi costrizione dell’arto o movimento fra piede plantare e calzatura stessa.

*Il Novel Pedar-X* è altresì uno strumento in grado di rilevare le pressioni plantari sia in statica che in dinamica (Fig.5). Il sistema di

misurazione della soletta Pedar-X (novel GmbH, Monaco, Germania), è certificato come dispositivo medico in classe I con funzione di misurazione secondo le direttive UE58. Il sistema si basa su solette con 99 sensori capacitivi ciascuna, con variabile superficie attiva del sensore (la superficie media del sensore è circa l'1% della superficie totale della soletta nelle solette modello largo), incorporata in un'interfaccia morbida di 1,5 mm (spessore totale 3,4 mm). Grazie alle sue caratteristiche, l'intervallo di pressione per le misurazioni all'interno della scarpa è ragionevolmente calibrato nell'intervallo 15 600 kPa. Le solette sono fornite in diverse misure sia in larghezza che in lunghezza.



**Figura 11.5.** Sistema di misurazione Novel Pedar-X.

L'esame viene fatto in due momenti distinti:

la prima fase consiste nella statica, quindi dopo aver preparato il paziente, in posizione ortostatica viene lasciato per circa 30 secondi e nella seconda fase invece, viene fatto deambulare lo stesso per 4 minuti, dopodiché viene effettuata la sommatoria di tutti i passi (Fig.6, 7).

Possiamo con questo tipo di sistema andare a valutare:

- La pressione media e massima;
- La forza media e massima;
- Integrale forza-tempo;
- Integrale pressione-tempo.

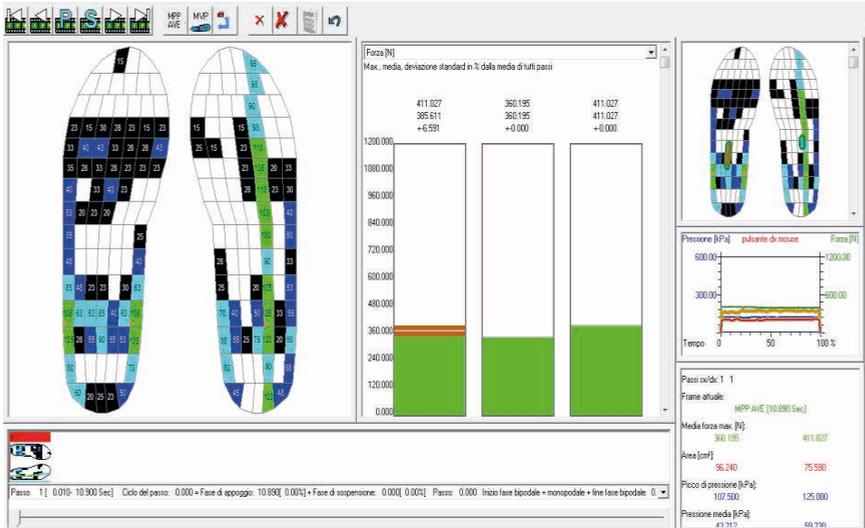


Figura 11.6. Schermata acquisizione esame in statica con Novel Pedar-X

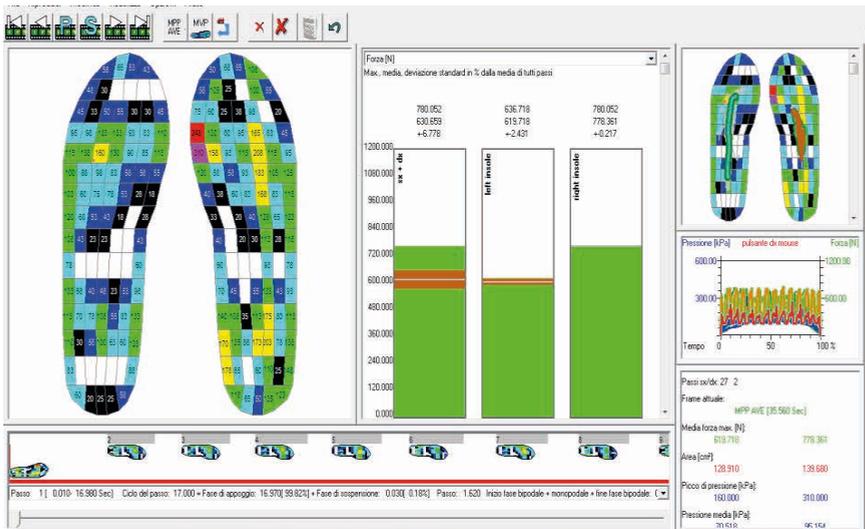
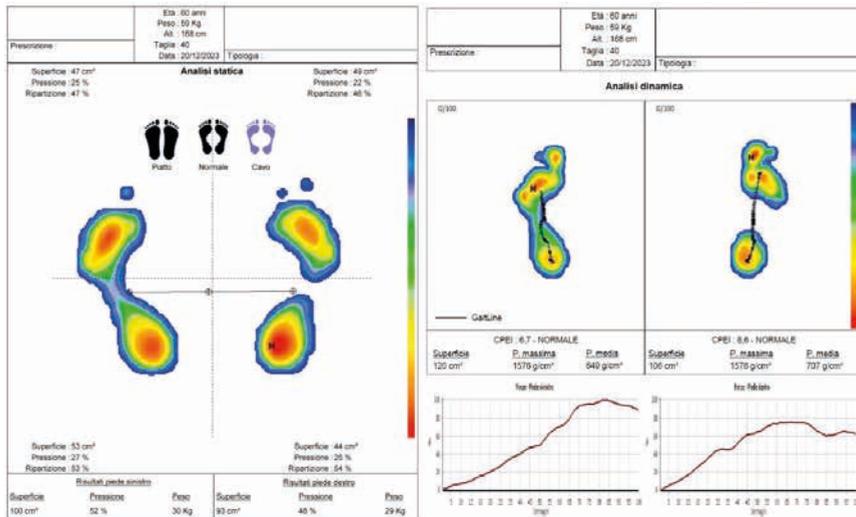


Figura 11.7. Schermata acquisizione esame in Dinamica con Novel Pedar-X



**Figura 11.8.** Schermata acquisizione esame in Statica e Dinamica (Piede cavo Destro)

Il sistema viene collegato al pc tramite un cavo in fibra ottica/USB, ma funziona anche in modalità wireless grazie alla tecnologia bluetooth, e grazie a quest'ultimo può essere utilizzato anche per monitoraggio a lungo termine.

Nel caso di pazienti diabetici suddividiamo la diagnosi con questi due sistemi in base alla prevenzione e al tipo di ortesi utilizzata dall'assistito al momento dell'esame.

Nel caso di prevenzione primaria quindi in assenza di deformità podaliche e con lievi cheratosi, si utilizza il Novel, mentre nel caso di prevenzione secondaria si utilizza l'Optima Sense in quanto grazie ai sensori mobili possiamo posizzarli a diretto contatto con ulcere plantari o a livello delle amputazioni.

### **Interventi di Allungamento**

Diversi studi hanno dettagliato l'effetto di vari interventi chirurgici di scarico della pressione plantare, suggerendo che l'allungamento del tendine di Achille (Fig.8) e MTH riducono la pressione nella parte anteriore.

Inoltre, la rimozione regolare del callo può avere un effetto benefico sulla riduzione della pressione plantare, mentre la presenza di callo

è associata ad un rischio relativo di 11 per lo sviluppo di un'ulcera plantare.

Tuttavia, le resezioni MTH (amputazioni trans-metatarsali) possono causare un aumento di pressione in altre zone del piede.

Apparecchi a contatto totale, quindi, sono molto efficaci nel ridurre la pressione plantare nei siti di ulcerazione e con alti picchi di pressione nel piede diabetico neuropatico.

Inoltre, l'allungamento del tendine di Achille sembra ridurre la pressione nei pazienti diabetici con ulcere neuropatiche plantari anteriori nell'immediato periodo post-operatorio, ma questa riduzione della pressione non persiste nel tempo, la resezione MTH sembra ridurre la pressione in ulcere neuropatiche in pazienti diabetici nell'immediato periodo post-operatorio, ma questo può causare un aumento di pressione in altre zone del piede, infine, la regolare rimozione del callo sembra avere un effetto benefico sulla riduzione della pressione plantare del piede diabetico neuropatico.



**Figura 11.9.** Allungamento a zeta del tendine di Achille.



## CAPITOLO XII

### L'EFFICACIA DEGLI INTERVENTI PER MIGLIORARE LA GUARIGIONE DELLE ULCERE

Le ulcere del piede nel diabetico sono fonte di grandi sofferenze e costi. Solo i due terzi di esse probabilmente guarirà e il tempo medio di guarigione di tutti i tipi di ulcere è approssimativamente di circa 6 mesi. Fino al 28% può portare a una qualche forma di amputazione. La sua gestione si basa sui semplici principi dell'eliminazione dell'infezione, del *debridement*, della pulizia, della selezione di medicazioni che lascino il letto della ferita umido ed una protezione dai traumi. Un gran numero di differenti agenti e di interventi sono stati proposti per accelerare il processo di guarigione e alcuni sono stati sottoposti a trials clinici.

Yan H. et al. hanno studiato negli anni scorsi (2013) l'effetto dei polifenoli della buccia di melograno (PPP gel) sulle ulcere sperimentali in ratti diabetici accelerandone la guarigione.

In un esame preliminare, non sistematico, effettuato dal nostro gruppo di lavoro, abbiamo rilevato anche piccole evidenze che sostenessero la scelta di un determinato agente o intervento.

Il ruolo centrale del *debridement* chirurgico nella guarigione delle ulcere del piede diabetico è ampiamente riconosciuto. La motivazione risiede nella rimozione necrotica, nel letto della ferita del tessuto devitalizzato anche del bordo che inibisce la guarigione per seconda intenzione.

Il termine *debridement* si riferisce, infatti, alla rimozione dei detriti dalla superficie del tessuto colliquo e dei materiali infetti, con lo

scopo di lasciare un tessuto pulito e vitale, che può guarire per seconda intenzione. Questo processo può essere ottenuto con metodo chirurgico (*debridement* di precisione), biologico (larve), biochimico (enzimi) o chimico (antisettici).

Il razionale per la resezione di un'ulcera cronica e del suo letto è che una ferita cronica sarà sostituita da una ferita acuta la quale procederà verso la guarigione più rapidamente. Inoltre, se il processo di resezione comprende la rimozione del tessuto osseo sottostante l'ulcera in una zona sottoposta a carico pressorio anomalo (ad esempio sotto le zone metatarsali), la guarigione potrà essere favorita dalla diminuzione di carico che ne consegue. Vi è la prova che una completa escissione di ulcere plantari neuropatiche e una completa rimozione di tutto il letto ulceroso ed eventualmente ogni prominenza ossea sottostante, è associata ad una più rapida guarigione delle ferite con un minor numero di recidive. Ciò è particolarmente vero per le ulcere sotto l'alluce, piuttosto che per la articolazione metatarsofalangea del 5° raggio. La prova è così evidente che una estesa resezione precoce potrebbe essere presa in considerazione più spesso nella gestione di questi tipi di ulcere.

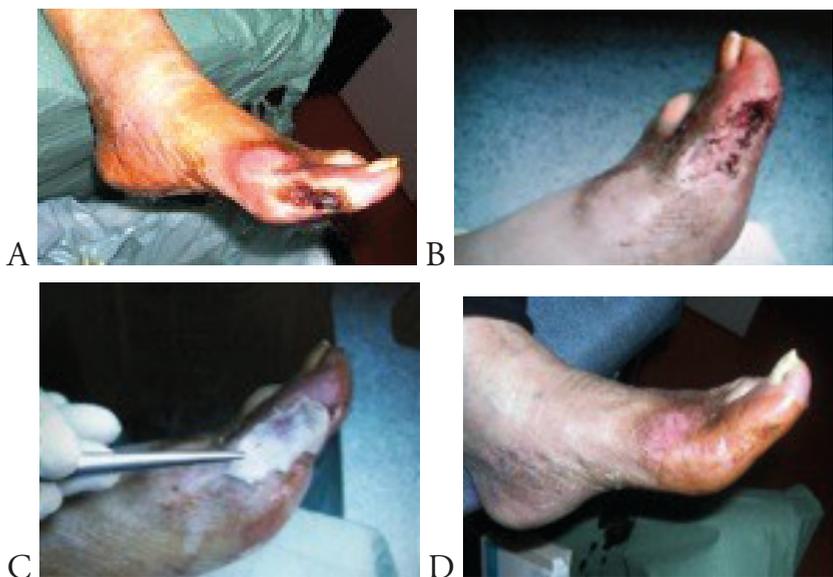
Le prove di tre studi e di uno studio di coorte suggeriscono che il Fattore di Crescita Epidermico (EGF) può accelerare la guarigione, in particolare nel piede neuropatico ulcerato, e ulteriori studi randomizzati sono urgentemente necessari per stabilire l'efficacia e il rapporto costi-benefici, del EGF nell'uso routinario. L'effetto del Fattore stimolante colonie di granulociti (G-CSF) è stato studiato principalmente per determinare se il suo utilizzo può contribuire a debellare l'infezione, e non vi è stato alcun effetto osservato sulla guarigione delle ulcere. La guarigione delle ulcere è stata, tuttavia, un esito secondario e gli studi pubblicati possono essere stati troppo piccoli o troppo a breve termine per dimostrarne l'efficacia. Nonostante questo una piccola meta-analisi ha suggerito che l'uso di G-CSF può essere associato ad una ridotta incidenza delle amputazioni maggiori in arti a rischio infetti (Cruciani et al. 2005). Ulteriori validi studi, in cieco, sono necessari prima che il potenziale ruolo di G-CSF possa essere stabilito.

Prodotti della bioingegneria cutanea, innesti cutanei e trapianti di cute da cadavere (Fimiani et al. 2005, Crisci et al. 2013) (Figg. 1) possono esercitare parte dei loro effetti attraverso il rilascio di citochine e

fattori di crescita e, anche se ampiamente utilizzate in alcuni settori, il loro ruolo non è stato chiaramente stabilito nella pratica clinica.

Un certo numero di studi ha recentemente riportato la gestione con successo in grandi difetti tissutali nei pazienti con ulcere diabetiche del piede con innesti microchirurgici (Tsourdi et al. 2013). Il processo di assunzione dell'innesto viene definito come l'adesione della pelle innestata alla zona ricevente ferita e la sua successiva vascolarizzazione. Questo processo è identico a quello della guarigione delle ferite. Dopo una fase iniziale nella procedura di innesto della pelle, in cui si verifica una massiccia infiammazione, inizia dopo 24/48 ore la sua rivascularizzazione. Inizialmente l'innesto è pallido e biancastro, ma successivamente assume un colore roseo che indica l'attecchimento al letto dell'ulcera. Oltre alla compatibilità immunitaria, le condizioni di base per l'assunzione dell'innesto comprendono la necessità per la neoangiogenesi di una buona aderenza dell'innesto e l'immobilizzazione accurata del trapianto. Un innesto può essere posizionato solo in dermi vitali esposti, capaci di produrre tessuto di granulazione.

L'area ricevente non deve essere contaminata o eccessivamente essudativa ed è necessaria un'accurata emostasi. In realtà, qualsiasi accumulo di essudato, di sangue o di fibrina sotto l'innesto mette a repentaglio la sua sopravvivenza in quanto impedisce l'adesione e la penetrazione di nuovi capillari. Negli ultimi anni molta attenzione è stata rivolta all'uso di equivalenti tissutali della pelle umana. I primi sostituti cutanei ingegnerizzati sono stati prodotti a base di matrici costituite da reticoli di collagene e glicosaminoglicani. La matrice subisce degradazione mentre le cellule dell'ospite simultaneamente invadono e proliferano all'interno di esso. Le matrici acellulari possono essere di derivazione animale o umana, in cui tutte le cellule vengono rimosse durante il processo produttivo, oppure sintetiche o composite, nelle quali le cellule sono assenti sin dall'inizio. Queste matrici o impalcature (scaffolds) tissutali garantiscono la formazione di una struttura di collagene per il rimodellamento tissutale, mentre la rimozione delle cellule vitali ha lo scopo di ridurre al minimo o di prevenire risposte infiammatorie o immunostimolanti (Nataraj C. et al., 2007).



**Figura 12.1.** A: ulcera diabetica; B: dopo debridement chirurgico; C: trapianto cutaneo da cadavere; D: risultato finale.

I prodotti di ingegneria tissutale possono essere cellulari (contenenti cellule viventi) (Figg. 2-4) o acellulari (inerti biologicamente) e provenire da:

1. tessuti biologici:
  - animali (ad esempio, equini/bovini/suini);
  - umani (ad esempio, cute da cadavere o membrane di PRF);
2. piante (contenenti ad esempio cellulosa/collagene ossidati e rigenerati);
3. materiali sintetici;
4. materiali compositi (contenenti due o più composti che possono essere di natura biologica o sintetica).

Mentre la maggior parte delle medicazioni necessitano di un cambio frequente, le matrici sono in grado di produrre un supporto per la riparazione del tessuto e quindi devono rimanere a contatto con la ferita per un periodo di tempo sufficiente.

I prodotti di origine umana, cioè provenienti dalla cute di un donatore cadavere (allotrapianti), vengono sottoposti a diversi processi per rimuovere le cellule e disattivare o distruggere i patogeni (Fimiani, Pianigiani et al., 2005).

Il processo di stabilizzazione del collagene (*crosslinking*) comporta la creazione di legami tra i singoli filamenti di collagene. Questo processo inibisce la degradazione del collagene da parte delle proteasi (metalloproteinasasi di matrice [MMPs]) e prolunga la durata della sua presenza nella ferita (Nataraj C. et al., 2007). La natura dei legami di *crosslinking* varia in base ai processi impiegati. Alcune metodiche tradizionali che utilizzano processi chimici (aldeidi) o meccanici, il calore o la radiazione possono consentire solo uno scarso controllo sul grado di *crosslinking*.

Questi processi possono produrre legami molto corti e rigidi che possono inibire la migrazione cellulare e la rigenerazione vascolare, mentre i residui chimici del prodotto possono indurre una risposta infiammatoria che causa un rapido riassorbimento della matrice (Nataraj C. et al., 2007).

Il tipo di *crosslinking* può pertanto avere un effetto diretto sulla durata del prodotto nella ferita e sull'esito del trattamento (Mulder G., Lee D.K., 2009). In uno studio di casistica pubblicato, è stato evidenziato che uno xenotrapianto stabilizzato può resistere all'attività enzimatica in un paziente con un'ulcera cronica, e un alto livello di infezione ed infiammazione (Mulder G., Lee D.K., 2009). In confronto, i prodotti senza *crosslinking* possono essere degradati più velocemente dalle proteasi e rimpiazzati da tessuto cicatriziale (Nataraj C. et al., 2007).

Tuttavia è stato dimostrato che alcuni prodotti di prossima generazione sono in grado di indurre, una volta impiantati, una rapida ri-vascularizzazione senza formare un tessuto cicatriziale ed una bassa risposta infiammatoria o immunologica, pur essendo privi di *crosslinking* (Sandor M., et al. 2008).

Dai dati della letteratura emerge che le ferite croniche o difficili da cicatrizzare sono caratterizzate da una ECM distrutta o danneggiata, che non è in grado di contribuire al processo di cicatrizzazione della ferita. Le strategie terapeutiche studiate per sostituire la ECM assente o alterata possono portare un beneficio clinico (Gibson et al. 2009). Di conseguenza, c'è un rinnovato interesse sui prodotti avanzati a base di collagene per la cura delle ferite.

Nelle ferite croniche, è presente un eccesso di MMP ed una ridotta attività dei fattori di crescita. Queste due circostanze provocano la degradazione della ECM. Per la cicatrizzazione delle ferite, è necessario regolare il bilancio tra attività proteasica e attività dei fattori di crescita (Gibson et al. 2009).

La ricerca ha dimostrato che l'applicazione topica di prodotti a base di collagene può favorire il processo di cicatrizzazione della ferita legandosi ed inattivando le proteasi dannose, e stimolando al tempo stesso l'angiogenesi e la formazione di tessuto di granulazione (Cullen et al. 2002).

La matrice acellulare può:

- agire da sostegno e supporto per la crescita cellulare e la formazione di tessuto di granulazione (Brown–Etris et al. 2002);
- avere recettori che consentono l'attacco dei fibroblasti alla struttura di sostegno (Voytik–Harbin et al. 1997);
- stimolare l'angiogenesi (Hodde et al. 2001);
- agire come un chemioattrattore per le cellule endoteliali (Li et al. 2004);
- trattenere e proteggere i fattori di crescita (Hodde et al. 2001).

Quando è usata come impianto, la matrice acellulare sembra completamente incorporata nella ferita. Invece, quando è usata in una ferita cronica, la matrice viene alla fine rimossa e non è pienamente incorporata. Quale sia il ruolo delle matrici acellulari nelle ferite croniche non è ancora del tutto chiaro. È stato suggerito che esse agiscano come copertura biologica che modula l'ambiente della ferita per favorire la normale cicatrizzazione della stessa (Wieglandi et al., 2008, Mulder G., Lee D.K., 2009).

Sono stati eseguiti numerosi studi in pazienti con ulcere diabetiche e degli arti inferiori (piede, caviglia o gamba) utilizzando collagene suino derivato dalla sottomucosa del piccolo intestino (SIS) ed una matrice dermica di derivazione umana.

Una casistica prospettica più recente ha valutato l'uso del pericardio equino nelle ulcere neuropatiche del piede diabetico (DFU) (Fleischli et al., 2009).

Questi studi sembrano indicare che le matrici acellulari possono favorire il processo di cicatrizzazione della ferita rispetto ai trattamenti

tradizionali. Non sono disponibili tuttavia studi di ampie dimensioni ed è difficile fare confronti diretti fra questi risultati. Tutti gli studi hanno mostrato che questi prodotti sono sicuri ed in grado di ottenere la chiusura completa della ferita, sia nelle ferite parziali che in quelle a tutto spessore, comprese quelle con esposizione di ossa e/o di tendini. Inoltre, possono essere impiegati con innesti cutanei a spessore parziale, che permettono la chiusura completa delle ferite profonde (Silverstein G., 2006). Sono necessari studi a lungo termine per valutare la qualità del tessuto rigenerato e la percentuale di riulcerazione in tutti i tipi di ferita (Brigido et al., 2004).

Prima dell'applicazione, la rimozione chirurgica appropriata del tessuto non vitale è di fondamentale importanza per la cicatrizzazione ottimale della ferita.

Nel caso di ferite profonde, irregolari o che presentano tunnelizzazioni o sottominature, in queste ultime può essere applicata una matrice tissutale fluida (micronizzata) mediante una siringa (Brigido et al., 2009).

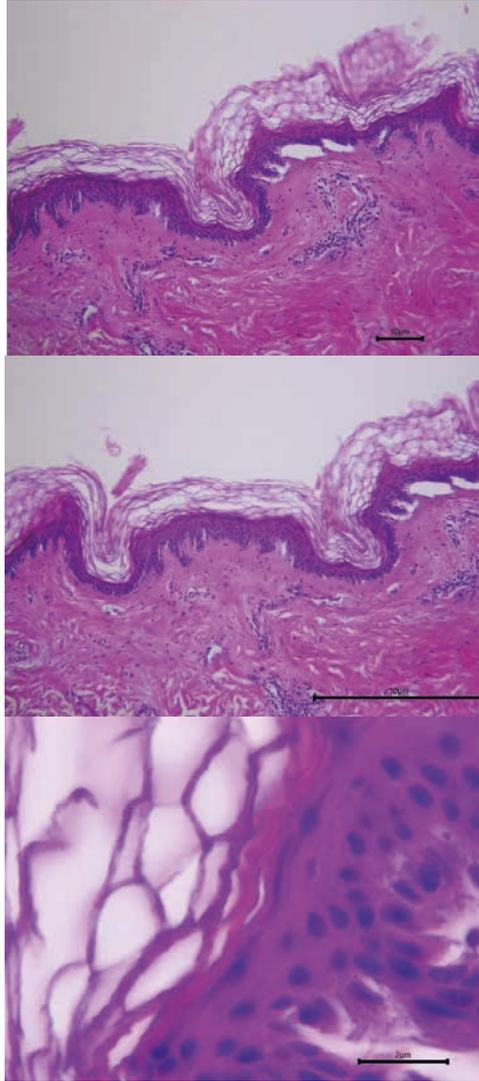
Utilizzando una matrice laminare, questa deve essere tagliata nelle esatte dimensioni, in modo tale che possa sovrapporsi ai margini della ferita. Inoltre, la NPWT può essere usata in associazione ad una matrice acellulare per favorire la cicatrizzazione nella gestione delle ulcere del piede diabetico non cicatrizzanti (Randall et al. 2008). È anche necessario un appropriato scarico della sede interessata per ottenere la cicatrizzazione della ferita (Reyzelman et al. 2009).



**Figura 12.2.** Ulcera diabetica della gamba con innesto di cute da cadavere criopreservata (-80°C) con spessore di 1-3 mm, a destra a 40 gg dall'intervento, passando da 3481 mm<sup>2</sup> a 1074,64 mm<sup>2</sup> di superficie.



**Figura 12.3.** Deiscenza di amputazione di gamba con innesto di cute da cadavere criopreservata (-80°C) con spessore di 1-3 mm, risultato a quattro mesi.



**Figura 12.4.** Aspetto istologico della cute da cadavere criopreservata (-80°C) con spessore di 1-3 mm, ingr. 10 x, 40 x, 100 x ad immersione.



## CAPITOLO XIII

### **APPLICAZIONE E PROGRESSO DELLA RICERCA DEI CONCENTRATI PIASTRINICI NEL TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO**

I concentrati piastrinici di nuova concezione che possono essere utilizzati nella terapia delle ulcere del piede diabetico (DF) sono il PRP e il PRF.

Il PRP (Plasma ricco di Piastrine) è una modificazione della colla di fibrina autologa, utilizzata in varie applicazioni, con successo clinico promettente (Chiaretti M. et al., 2014).

È una concentrazione autologa di piastrine umane di almeno 1.000.000 di piastrine per ml in un volume di 5 ml. Una concentrazione piastrinica di  $1000 \times 10^6$  piastrine/mL, misurata in un volume di 5 ml di plasma, può essere la “dose terapeutica” del PRP. Altri Autori hanno dimostrato che sia le alte concentrazioni di PRP, sia le basse concentrazioni (1-5%) attivate, sopprimono la vitalità e la proliferazione delle cellule. La concentrazione di piastrine nel PRP è correlata al numero di piastrine nel sangue prelevato dal donatore. È stata osservata anche una correlazione tra il sesso e la concentrazione piastrinica, ma non con l'età. In ogni caso tutto il processo di centrifugazione, necessario per la produzione di PRP, deve essere eseguito sempre in modo sterile, perché i fattori di crescita contenuti in esso stimolano la rigenerazione tissutale e quindi, anche quella dei batteri.

La medicazione in caso di ulcere del piede diabetico eseguita da Chiaretti M. ed al. 2014, prevede il curettage dopo disinfezione e debridement della piaga, l'inoculazione di 1-4 UI di insulina pronta alla base dell'ulcera e,

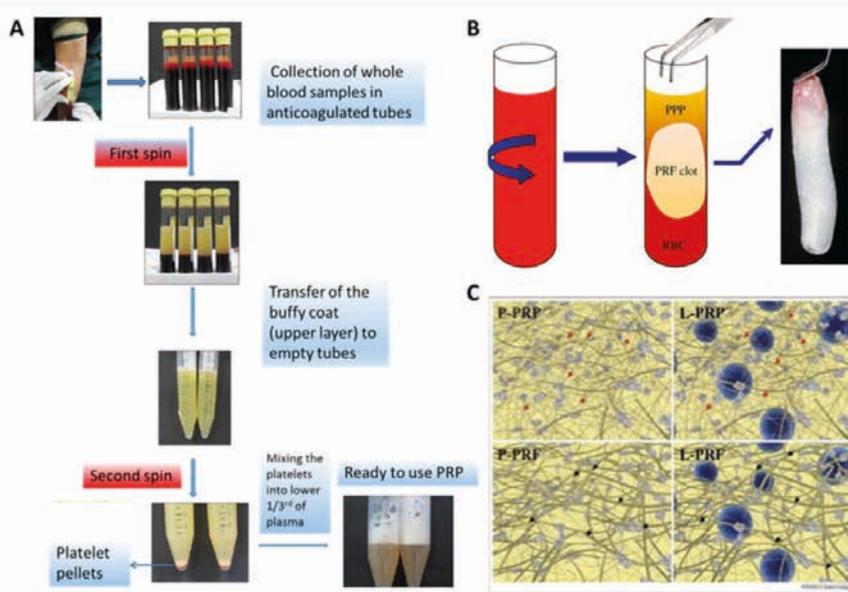
poi, l'applicazione di 5 ml di PRP gelificato con 1 ml di Trombina autologa attivata con soluzione di Calcio Fosfato al 20% in soluzione fisiologica. In questo modo i fattori di crescita (PGDF, TGF, EGF), attivano la stimolazione dei fibroblasti i quali aumentano di numero e depositano matrice connettivale formando un tessuto di granulazione.

Nel caso di paziente affetto da ulcerazione infetta, come spesso accade oppure nel caso di osteomielite, occorre un congruo periodo di terapia antibiotica parenterale, sulla base dell'esame colturale per germi comuni e miceti, valutata con antibiogramma.

È importante considerare, per questa metodica, il costo abbastanza elevato rispetto al beneficio. Il modesto successo nell'applicazione di PRP non giustifica il costo dell'attrezzatura e forse, neanche il costo per il paziente per questa azione terapeutica. In effetti non è chiaro in quale misura l'uso del PRP possa migliorare il processo di rigenerazione al confronto con altri metodi meno complicati.

La fibrina autologa ricca di piastrine (Platelet Rich Fibrin, PRF) è un concentrato di piastrine di seconda generazione ottenuto per centrifugazione e separazione dal sangue venoso periferico di un paziente (Figura 1). Il contenuto di piastrine è superiore alla normale quantità di contenuto di piastrine del plasma. Attualmente, si ritiene che la concentrazione di piastrine nel PRF sia almeno da 3 a 6 volte superiore a quella del sangue intero al fine di ottenere una concentrazione terapeutica efficace (Henning PR, Grear BJ., 2018). I componenti del PRF includono principalmente piastrine, fibrina, globuli bianchi, fattori di crescita e citochine, ecc. (Gonchar IV et al. 2018). Il PRF ha i seguenti effetti nel trattamento del piede diabetico: (1) Come medicazione locale per assicurare la guarigione umida della ferita e integrare i fattori di crescita della ferita; (2) Può stabilizzare l'endotelio vascolare, promuovere la proliferazione dei fibroblasti, promuovere la rigenerazione vascolare e ricostruire i vasi sanguigni locali; (3) Regolare la sintesi e la degradazione della matrice extracellulare; (4) Effetti antinfiammatori e antibatterici (del Pino-Sedeno T. et al 2019). Con la evoluzione della tecnologia PRF, il PRF può diventare uno dei trattamenti più promettenti nel campo del piede diabetico (Figure 2 e 3).

Tuttavia, poiché il meccanismo d'azione dei vari fattori di crescita nel PRF nel DF non è stato riassunto in dettaglio, ci sono differenze nei



**Figura 13.1.** Meccanismo di produzione del PRP e del PRF

metodi di preparazione del PRF, nei metodi di consegna e in altri metodi di trattamento, con conseguente trattamento del DF che non può raggiungere risultati soddisfacenti. In risposta a questo problema, questo capitolo discuterà in dettaglio i quattro aspetti di cui sopra e riassumerà lo stato attuale del PRF nel trattamento della DF.

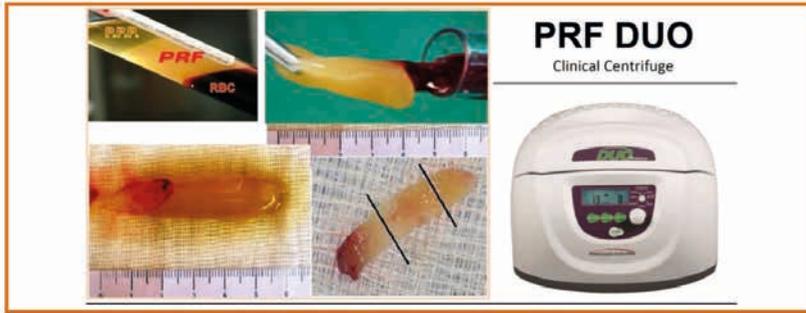
La normale guarigione delle ferite comprende generalmente l'infiammazione acuta, la proliferazione cellulare, la formazione di cicatrici e la rigenerazione epidermica e di altri tessuti (Gupta A. et al.2020). La fase infiammatoria acuta subentra entro poche ore dalla superficie della ferita. Essa si manifesta principalmente con l'iperemia dei tessuti circostanti e l'essudazione e l'infiltrazione di cellule infiammatorie, per cui appaiono spesso sintomi di rossore, gonfiore e dolore. Durante questo processo, le piastrine nel sangue si attivano, rilasciando citochine, cistochine e altre molecole di segnale per stimolare la divisione e la migrazione delle cellule infiammatorie. Pertanto, molte cellule infiammatorie (neutrofilo e monociti) vengono reclutate intorno alla ferita. Allo stesso tempo, i fattori di crescita promuovono anche la deposizione di fibre di collagene sulla superficie della ferita. I fattori di crescita sono una classe di molecole polipeptidiche biologicamente attive che svolgono un importante ruolo di regolazione nella chemiotassi cellulare,

nella migrazione, nella divisione e nella proliferazione e nelle interazioni cellula-cellula, e giocano un ruolo importante nel processo di guarigione delle lesioni (Singh SP et al., 2018). Successivamente, i fibroblasti e altre cellule secernono nuovi fattori di crescita per promuovere la proliferazione delle cellule epiteliali e l'angiogenesi, e forniscono condizioni favorevoli per la crescita del tessuto di granulazione nella zona della ferita. Infine, le cellule epiteliali nell'area della ferita vengono rimodellate ed entrano nella fase di formazione della cicatrice, e il processo di riparazione della ferita viene completato attraverso la continua migrazione e la copertura delle cellule epiteliali (Alamdari NM et al., 2021). I fattori di crescita giocano un ruolo importante in tutte le fasi della guarigione delle ferite DF. Inoltre, i fattori di crescita secreti dalle piastrine e da altre cellule pro-infiammatorie influenzano l'attività e la morfologia di fibroblasti, cheratinociti e cellule epiteliali, e aumentano la secrezione di fattori di crescita nei tessuti, prolungando così il tempo di sopravvivenza dei fattori di crescita sulla ferita. Molti studi hanno dimostrato che i fattori di crescita coinvolgono molteplici vie di segnalazione nella riparazione della ferita, e il meccanismo è molto complesso. Altri studi hanno dimostrato che i vari fattori di crescita prodotti dai pazienti diabetici sono ridotti, e l'area della ferita ha le caratteristiche di insufficiente perfusione vascolare e di un metabolismo cellulare anormale. Pertanto, la migrazione dei fibroblasti e dei cheratinociti durante il processo di guarigione della ferita è ridotta, e il tempo di guarigione è notevolmente prolungato. Pertanto, la mancanza di fattori di crescita è un'importante patogenesi della scarsa capacità di auto-riparazione delle ferite DFU e della loro lenta guarigione. Il PRF autologo è ricco di vari fattori di crescita, perché è derivato dal corpo senza rigetto immunitario, il che fornisce una nuova idea per il trattamento del DF.

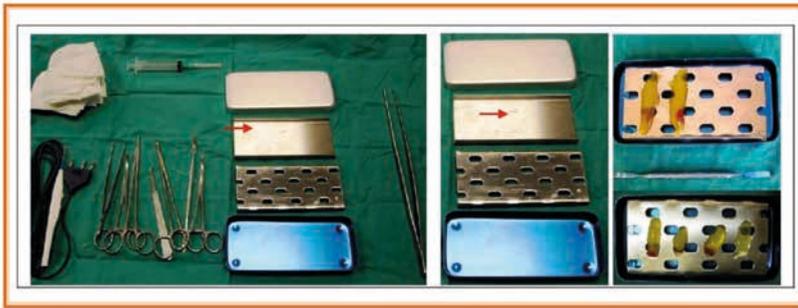
### **Fattori di crescita del PRF**

#### *Fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF)*

Il PDGF è un tipo di fattore di crescita prodotto da piastrine, macrofagi, cellule endoteliali vascolari, fibroblasti e cheratinociti. Gli studi hanno dimostrato che il PDGF è un fattore comune nella riparazione delle ferite acute, ma il suo contenuto è molto ridotto nella riparazione delle ferite croniche (Elsaid A, et al. 2020). PDGF può reclutare cellule staminali indifferenziate e stimolarle a proliferare selettivamente. Nella



**Figura 13.2.** Coagulo di PRF con Centrifuga ad angolo fisso



**Figura 13.3.** Wound L-PRF Box per la formazione di Membrane di PRF

fase di riparazione della ferita, PDGF può indurre la migrazione e la proliferazione delle cellule progenitrici endoteliali vascolari durante lo sviluppo dei vasi sanguigni, e indurre la differenziazione delle cellule mesenchimali in cellule vascolari, quindi ha un effetto diretto di angiogenesi. PDGF ha anche un effetto mitogeno, promuove la divisione e la proliferazione cellulare e aumenta la produzione di collagene. Allo stesso tempo, può anche stimolare la produzione di fibrina e acido ialuronico, che è il componente principale della matrice extracellulare (Gude W. Et al., 2019). Inoltre, il PDGF ha anche la chemiotassi, che può indurre alcune cellule (neutrofilo, monociti) ad accumularsi nell'area della ferita, il che è di grande importanza per la ferita contro le infezioni batteriche. Anche se il PDGF non influenza direttamente la cheratinizzazione, può aumentare l'epitelizzazione della ferita. Ci sono rapporti in letteratura che i livelli plasmatici di PDGF e del fattore di crescita epidermico (EGF) nei pazienti diabetici sono elevati.

*Fattore di crescita dell'endotelio vascolare, VEGF*

Come il PDGF, il VEGF è un fattore di crescita che promuove la formazione di vasi sanguigni. I membri della sua famiglia includono VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E e il fattore di crescita placentare (Kulkarni SR, Chawla A, 2019). Il VEGF è secreto dai cheratinociti e dalle cellule epiteliali in condizioni di ipossia ed è regolato dal fattore di crescita dei cheratinociti. Si lega ai recettori del VEGF sulla membrana delle cellule endoteliali, causando l'autofosforilazione del recettore, attivando così la protein-chinasi attivata da mitogeno, che realizza le proprietà mitogeniche del VEGF e induce la proliferazione delle cellule endoteliali. Allo stesso tempo, il VEGF può aumentare la funzione dell'attivatore del plasminogeno aumentando l'espressione dell'attivatore del plasminogeno e dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1-RNA-messaggero, promuovere la proteolisi extracellulare e promuovere la formazione di nuovi capillari. Anche se il VEGF può attivare i monociti, non influisce sui fibroblasti o sulle cellule muscolari lisce vascolari. Il VEGF-A è un importante fattore di crescita per la riparazione precoce delle ferite. Può promuovere la formazione di vasi sanguigni, specialmente la migrazione e la proliferazione delle cellule endoteliali vascolari. Pertanto, nella zona della ferita precoce di DFU, VEGF può non solo stimolare l'aumento della neovascolarizzazione e alleviare il microambiente ipossico della ferita, ma anche indurre l'attivatore della proteolisina del plasma e l'inibitore dell'attivatore del lisinogeno del plasma-1 e la collagenasi della matrice, induce l'espressione del fattore di tessuto e di altre cellule endoteliali, stimola il rilascio di citochine dalle cellule endoteliali, cambiando così la matrice extracellulare, rendendo più facile la crescita dei vasi sanguigni, promuovendo così la guarigione della ferita. I pazienti affetti da diabete soffrono di ipossia a causa di disturbi della microcircolazione e scarso trasporto del sangue, quindi il livello di VEGF nel loro sangue è notevolmente aumentato.

*Fattore di crescita epidermico (EGF)*

L'EGF è un polipeptide a catena singola resistente al calore e a basso peso molecolare composto da 53 residui di aminoacidi. Una serie di reazioni biochimiche si verificano dopo che i peptidi molecolari si legano specificamente al recettore EGF sulla cellula bersaglio, che può infine promuovere

la sintesi del DNA e la mitosi della cellula bersaglio. La parte senza zucchero dell'EGF è molto stabile, resistente al calore e agli acidi. Può essere trovato in diversi tessuti, tra cui reni, ghiandole salivari e pelle, ecc. È ampiamente presente in una varietà di ghiandole e fluidi corporei (Shao SY, et al., 2020). EGF può essere secreto da piastrine, fibroblasti e macrofagi, e stimolare fibroblasti, cheratinociti, cellule endoteliali vascolari, cellule muscolari lisce e cellule epiteliali in forma paracrina per promuovere la guarigione delle ferite. Esperimenti in vitro mostrano che la secrezione di EGF aumenta rapidamente nella fase iniziale della formazione della ferita, e aumenta la produzione di fibre di collagene sulla sua superficie, migliorando così la forza di riparazione. Inoltre, l'EGF può anche stimolare le cellule epiteliali ad essere esfoliate sulla superficie della lesione, migliorando la velocità della riparazione precoce e la capacità di riparazione cronica. Allo stesso tempo, l'espressione anormale di EGF e del suo recettore è anche di particolare importanza nella diagnosi dei tumori (cancro del polmone a piccole cellule e della vescica, ecc.) e di varie malattie, ed è strettamente legata alla metastatizzazione del tumore e alla prognosi del paziente.

#### *Fattore di crescita trasformante- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )*

Il TGF è un tipo di fattore di crescita che colpisce una varietà di cellule. Può stimolare o inibire reversibilmente la crescita e la proliferazione cellulare nel processo di riparazione. Può stimolare direttamente la produzione di matrice extracellulare o la sintesi degli enzimi di degradazione della matrice per regolare la produzione e la degradazione della matrice extracellulare. Sulla superficie della ferita, macrofagi e cheratinociti secernono TGF- $\alpha$ . Il TGF- $\alpha$  può stimolare la proliferazione di fibroblasti e cheratinociti, e può anche stimolare la formazione di vasi sanguigni. Il TGF- $\beta$  può inibire reversibilmente la crescita delle cellule originate dall'ectoderma. È il tipo più studiato della famiglia TGF. Gioca anche il ruolo più importante nella riparazione delle ferite. Comprende il TGF- $\beta_{1-3}$ , la proteina morfogenetica ossea Kinetin (Zhang W, et al. 2021). I membri della famiglia TGF- $\beta$  sono sintetizzati da piastrine, macrofagi, fibroblasti, cheratinociti e linfociti. Tra questi, i TGF- $\beta_{1-3}$  sono fattori di crescita comuni nella riparazione della pelle dei mammiferi, ma il TGF- $\beta_1$  gioca il ruolo più importante in essa. Sono sintetizzati nella fase iniziale della guarigione della ferita, e la loro assenza prolunga il tempo di guarigione della ferita. Il TGF- $\beta_1$  gioca

un ruolo in più fasi della guarigione della ferita. Non solo può reclutare efficacemente neutrofili, macrofagi e fibroblasti nell'area della ferita, ma svolge un ruolo importante nell'infiammazione di questa. Può anche stimolare la produzione di collagene, promuovere la formazione di tessuto di granulazione e di nuovi vasi sanguigni, e accelerare la riepitelizzazione. Allo stesso tempo, il TGF- $\beta$ 1 è un fattore di crescita dose-dipendente, che può promuovere la proliferazione dei fibroblasti a bassi livelli e indurre la differenziazione ad alti livelli. Gli studi hanno scoperto che il TGF non solo gioca direttamente un ruolo nella riparazione delle ferite, ma regola anche la secrezione del fattore di crescita endoteliale vascolare.

#### *Fattori di crescita dei fibroblasti (FGF)*

La famiglia FGF comprende 23 membri. Anche se i membri di FGF variano in dimensioni da 17000 a 34000, sono tutte sequenze conservate composte da 120 aminoacidi, quindi mostrano un'omologia di sequenza dal 16% al 65%. Durante lo sviluppo embrionale, FGF gioca un ruolo importante nella morfogenesi regolando la proliferazione, la differenziazione e la migrazione cellulare (Hosseinzadeh A. et al. 2020). I suoi segnali sono coinvolti in una varietà di funzioni fisiologiche negli organi maturi, compresa la regolazione dell'angiogenesi e la riparazione delle ferite. I recettori FGF sono espressi su una varietà di tipi di cellule e svolgono un importante ruolo di regolazione in comportamenti chiave come la proliferazione cellulare, la differenziazione e la sopravvivenza. Rendono la via di segnalazione FGF facilmente invasa dalle cellule tumorali (Freiin von Hoevel F. et al. 2021). Nel processo di guarigione delle ferite, ci sono molti membri della famiglia FGF che partecipano insieme, i più importanti dei quali sono FGF-2, FGF-7, e FGF-10. FGF è sintetizzato e secreto da cheratinociti, fibroblasti, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce e condrociti. Può stimolare la proliferazione delle cellule endoteliali capillari e promuovere la formazione di nuovi vasi sanguigni. La secrezione di FGF-2 e FGF di base aumenta durante un trauma acuto, gioca un ruolo nel promuovere la crescita del tessuto di granulazione, il rimodellamento dei tessuti e l'epitelizzazione, e può migliorare la proliferazione, la differenziazione e la migrazione dei cheratinociti e dei fibroblasti. Studi in vitro hanno dimostrato che FGF-2 può regolare la sintesi e la deposizione di una varietà di componenti della matrice extracellulare, e migliorare la capacità di epitelizzazione dei cheratinociti.

Tuttavia, la secrezione di FGF-2 nelle ferite croniche diminuisce. Inoltre, il fattore di crescita dei cheratinociti è anche un membro della famiglia FGF. Può essere secreto solo dai fibroblasti, quindi influenza la proliferazione, la migrazione e la riepitelizzazione dei cheratinociti.

### **Influenza dei metodi di preparazione del PRF sull'effetto terapeutico del piede diabetico**

Come uno dei trattamenti adiuvanti per il piede diabetico, i preparati di concentrato di piastrine (PRF, PRP) sono stati generalmente accettati clinicamente. Tuttavia, le preparazioni di concentrato di piastrine hanno anche alcune limitazioni. La sua preparazione e il suo uso sono influenzati dalle operazioni umane: se l'operazione è rigorosa, se l'ambiente è sterile, e se la fase di centrifugazione è standardizzata, tutti influenzano i risultati; diverse provette di raccolta del sangue, attrezzature di centrifugazione, e parametri di centrifugazione producono diversi preparati di piastrine (Crisci et al., 2019). Pertanto, vale la pena studiare quale concentrazione di preparazione piastrinica è più adatta per il trattamento delle ferite del piede diabetico. Ci sono molti metodi per preparare il plasma ricco di piastrine e la fibrina ricca di piastrine, attualmente divisi in due categorie, una è la centrifugazione a gradiente di densità e l'altra è lo scambio di plasma. Il metodo della plasmaferesi è più avanzato e accurato, ma poiché è difficile da operare e costoso, non è stato promosso nella pratica clinica (Abdelaal AM, Alqahtani AS, 2020). Attualmente, il metodo più comunemente usato è quello di separare il plasma e i globuli rossi con una doppia centrifugazione e rimuovere il surnatante. In particolare, per il PRP esiste il metodo di preparazione Landersberg, il metodo di preparazione Aghaloo, il metodo di preparazione Sonnleitner, ecc. La composizione e la concentrazione della fibrina ricca di piastrine ottenuta con diversi metodi di preparazione sono diverse. Non ci sono standard quantitativi rilevanti e metodi di valutazione riconosciuti, quindi c'è ancora molto spazio per il miglioramento dei metodi di preparazione (Fig. 4).

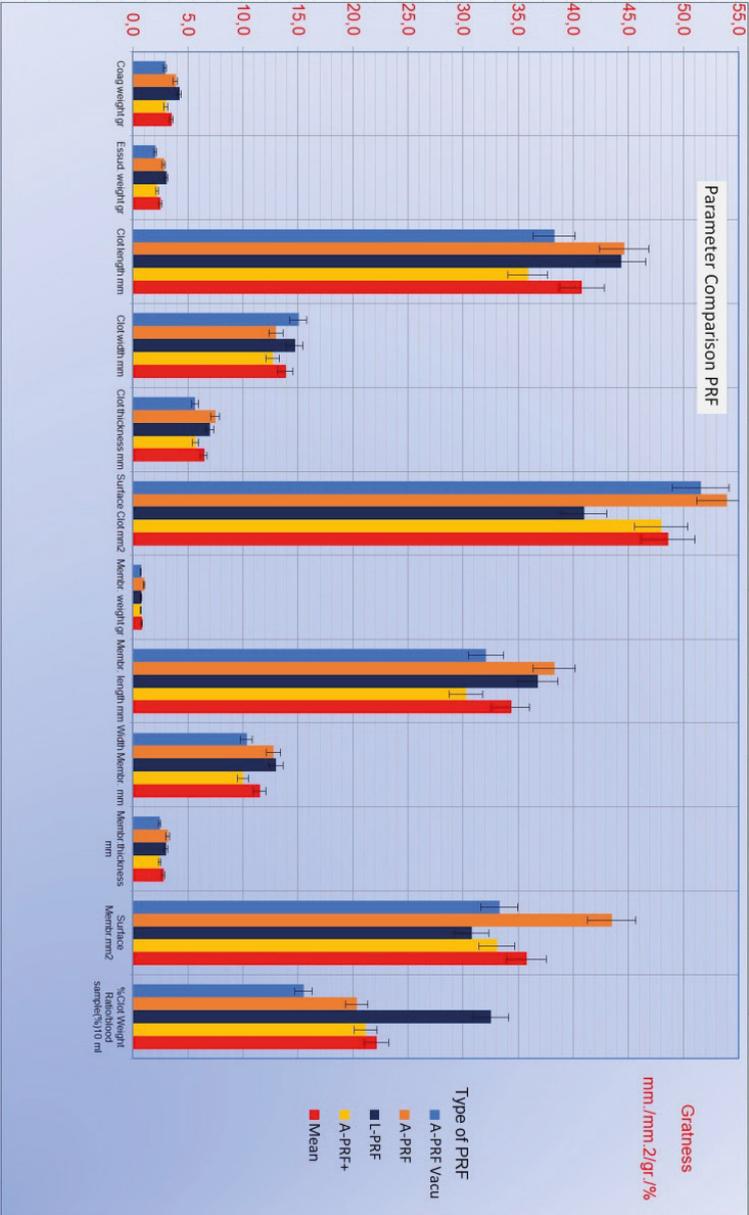


Figura 13.4. Vari tipi di Membrane di PRF e loro caratteristiche

## **L'effetto della differenza di consegna del PRF sull'effetto terapeutico nel DF**

Nella cura delle ulcere del piede diabetico, la pulizia e la medicazione della ferita sono essenziali. La preparazione di membrane in gel (L-PRF, A-PRF) aderisce maggiormente alla ferita, soprattutto nelle ferite più profonde, e può rilasciare fattori di crescita per un tempo più lungo (anche fino a 28 giorni). Tuttavia, frequenti cambi di medicazione rimuoveranno anche le sostanze attive prodotte localmente nella preparazione di gel piastrinico, riducendo così il corrispondente effetto curativo. Un altro metodo consiste nell'iniettare preparati liquidi (i-PRF) sul fondo della ferita e nel tessuto dermico intorno alla ferita per attivare le cellule attivate nei tessuti periferici e promuoverne la guarigione. Ma questo metodo è doloroso per i pazienti con piede diabetico con anomalie nervose non sensoriali (Rao SS. et al. 2020). Per le ferite del piede diabetico di grado 3 di Wagner, la PRF o una nuova generazione di CGF può essere considerata per far sì che le sostanze attive rilasciate entrino in contatto con l'area locale in modo più completo e per un tempo più lungo, e promuovere la guarigione dei tessuti molli dal profondo alla superficie; Per le ferite di grado 1 o 2 di Wagner più grandi, i preparati PRC liquidi come i-PRF possono essere iniettati localmente alla periferia della ferita per ridurre l'area della ferita più velocemente. I metodi di cui sopra hanno i loro vantaggi, e il metodo appropriato di utilizzo dovrebbe essere selezionato in base alla situazione reale della ferita.

A causa dei vari vantaggi della PRF (Fibrina ricca di Piastrine) sul PRP e la facilità di tecnica di preparazione, il PRF è preferito al PRP. Poiché la guarigione che si verifica con questa tecnica non è per prima, né per seconda intenzione, essa viene definita "guarigione per seconda intenzione modificata".

Da un punto di vista clinico, infatti, il L-PRF presenta eccellenti proprietà di manipolazione: i singoli coaguli di L-PRF vengono trasformati in membrane di opportune dimensioni e spessore grazie al nuovo "L-PRF Box" (Figura 3): più membrane unite tra loro serviranno a creare una membrana bioattiva di grandi dimensioni per ricoprire e proteggere ampi innesti. La membrana di L-PRF può essere tagliata su misura. Essendo abbastanza flessibile si adatta bene a differenti aree anatomiche (Figg. 5,6).

Da un punto di vista legale, inoltre, un medico essendo autorizzato

alle punture endovena è autorizzato anche al prelievo. Inoltre, da regolamento comunitario, quindi con legge valida in tutta Europa il L-PRF non avendo aggiunta di sostanze non è un emoderivato ma rientra nel caso di reinnesto di cellule autologhe. Quindi non è soggetto alla regolamentazione prevista dal Decreto Legislativo 20 Dicembre 2007, n°261.

Anche in Francia e negli USA non vi sono limitazioni nel suo uso



**Figura 13.5.** Innesto di Membrane di A-PRF in un'ulcera del piede



**Figura 13.6.** Innesto di Membrane di A-PRF in un'ulcera diabetica (prima e dopo)

## CAPITOLO XIV

### DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL PIEDE DIABETICO INFETTO

L'infezione è definita come l'invasione e la moltiplicazione di microrganismi nei tessuti del corpo associata con la distruzione di tessuto o con una risposta infiammatoria. L'infezione del piede nei pazienti diabetici di solito inizia in un zona di trauma cutaneo o di ulcerazione della pelle. Mentre la maggior parte resta superficiale alcune si diffondono per contiguità al tessuto sottocutaneo, compresi muscoli, articolazioni e ossa.

Poiché tutte le ferite della pelle ospitano microrganismi (compresi i potenziali patogeni) l'infezione deve essere diagnosticata clinicamente, piuttosto che microbiologicamente. Una volta che l'infezione è stata diagnosticata, la microbiologia è essenziale per determinare l'agente eziologico. La presenza di segni di infezione sistemica (ad esempio febbre, brividi, leucocitosi, elevati livelli di markers infiammatori), o le secrezioni purulente (pus), o due o più segni locali o sintomi di infiammazione (per esempio arrossamento, calore, indurimento, dolore o fluttuazione) suggeriscono che la ferita è infetta. In aggiunta, la presenza di cellulite, gangrena, necrosi o un odore fetido implica infezione, come l'incapacità di guarire dopo un altro trattamento appropriato della ferita.

Molti pazienti non riferiscono di dolore e più della metà, compresi quelli con infezioni gravi, non hanno febbre, non mostrano un aumento dei globuli bianchi, e non hanno un elevato tasso di sedimentazione eritrocitaria (VES) o proteina C-reattiva (PCR).

Ogni volta che si è in presenza d' infezione è opportuno perseguirla metodicamente e aggressivamente visto che tali infezioni possono peggiorare rapidamente. Tutte le ferite devono essere attentamente controllate, palpate e sondate; esami di *imaging* e di laboratorio possono essere opportuni. Le infezioni più spesso coinvolgono la parte anteriore dei piedi, in particolare le teste metatarsali e la superficie plantare. Non è possibile valutare l'entità della ferita fino a quando non è stata sbrigliata.

Mentre le infezioni lievi sono trattate in modo relativamente facile, un'infezione media può essere una minaccia per l'arto e una grave può essere una minaccia per la vita del paziente.

Selezionare una terapia antimicrobica appropriata per le infezioni del piede diabetico di solito richiede la conoscenza dei probabili agenti eziologici. Infezioni acute in pazienti precedentemente non trattati sono in genere causati da cocchi aerobi gram-positivi (definite infezioni monomicrobiche), ma le ferite profonde o croniche possono sviluppare una flora più complessa, compresi i gram-negativi e batteri anaerobici.

Una piccola asportazione di tessuto, o un raschiamento con un bisturi, dalla base di un'ulcera sbrigliata in genere fornisce risultati più precisi di un tampone sulle ferite. In talune circostanze il tampone può essere l'unico metodo a disposizione: in queste situazioni si dovrebbe ottenere solo dopo un *debridement* delicato e la pulizia della ferita.

Lo stafilococco aureo è il patogeno più frequentemente isolato e virulento in caso di infezioni del piede diabetico, anche quando non è l'unico, è di solito un componente di un'infezione mista. Anche gli streptococchi (beta-emolitici dei vari gruppi e altri) sono importanti agenti patogeni. Infezioni in pazienti ricoverati in ospedale sono spesso causati da 3–5 specie batteriche, tra cui sia aerobi sia anaerobi. Le specie *Pseudomonas* sono spesso isolate da ferite che sono state trattate con tamponi medicati o idroterapia. Le specie anaerobiche sono più frequenti nelle ferite con necrosi ischemica, o quelle che intaccano tessuti profondi. I patogeni anaerobi sono raramente gli unici e il più delle volte fanno parte di un' infezione mista con aerobici.

Una crescente preoccupazione deriva dall'osservazione che microrganismi multiresistenti e stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA) sono più frequentemente isolati in pazienti che hanno recentemente

ricevuto una terapia antibiotica; sono spesso (ma non sempre) acquisiti durante precedenti ricoveri o presso le strutture di assistenza cronica (ad esempio Case di Cura) e possono preannunciare un esito infausto. I funghi sono comunemente presenti in ferite dei piedi sia infette sia non infette, ma sono raramente patogeni che necessitano di terapia.

Le infezioni ossee (osteomielite) del piede si determinano, in genere, dal passaggio dei patogeni dai tessuti contigui attraverso la cute che sovrasta i tessuti molli. La distruzione ossea causata da neuroartropatia (malattia di Charcot) può essere difficile da distinguere da un' infezione ossea.

Le colture ossee rivelano generalmente un minor numero di patogeni isolati rispetto a quelli isolati dai tessuti molli sovrastanti.

La biopsia ossea è il “*gold standard*” diagnostico. Anche se la procedura espone teoricamente ad alcuni rischi, tra cui una possibile futura infezione, e si possono avere falsi-negativi, è generalmente molto sicura ed in grado di fornire informazioni utili in casi complessi. Anche se molti sono i casi di osteomielite monomicrobica, studi microbiologici di osteomielite del piede diabetico suggeriscono che la maggior parte dei casi sono polimicrobici; *S. aureo* è l'agente più comunemente isolato (~50%), lo *S. epidermidis* (~25%), gli streptococchi (~30%) ed Enterobatteri (~40%) sono anche essi frequentemente isolati.

I pazienti con una grave infezione dovrebbero di norma essere ricoverati in ospedale per eventuali interventi chirurgici, idratazione e controllo degli scompensi metabolici. La chirurgia è la pietra miliare del trattamento acuto delle infezioni profonde dei tessuti molli o di un ascesso accompagnato da una sindrome compartimentale o necrosi.

Un'infezione profonda in un arto ischemico è un'emergenza medica. Allo stesso modo, l'infezione accompagnata da sintomi sistemici come la sepsi, o locali come bolle, ecchimosi, dolore intenso, o inspiegabile insensibilità, richiede anch'essa interventi chirurgici esplorativi. In ogni paziente dovrebbe essere valutata attentamente la necessità di un intervento chirurgico, che va da un *debridement* minore o a un drenaggio fino ad ampie resezioni o all'amputazione.

In un piede ischemico, si dovrebbe procedere ad un drenaggio e una terapia antibiotica il più presto possibile. Una volta che l'infezione è stata aggredita, può essere considerata la rivascolarizzazione. I dati disponibili suggeriscono che circa il 40%–60% dei pazienti diabetici che sono trattati

per un'ulcera al piede riceve una terapia antibiotica. Il concetto che riducendo il "carico biologico" delle ulcere cutanee clinicamente non infette con la terapia antimicrobica possa migliorare la guarigione, è plausibile e sostenuto da alcuni dati sperimentali sugli animali e da studi su gravi ferite, ustioni e innesti di pelle. Come questo sia applicabile a ulcere croniche deve ancora essere dimostrato. Non c'è dubbio però che le ulcere infette del piede diabetico richiedano una terapia antibiotica (Tab.1).

Per far sì che un antibiotico raggiunga una concentrazione ottimale nel sito di infezione è prima necessario ottenerne adeguati livelli sierici. Antibiotici per via parenterale (di solito per via endovenosa, ma anche intramuscolare) sono indicati per i pazienti che sono sistematicamente malati, che presentano una compromissione sistemica, che hanno un'infezione severa, che non sono in grado di tollerare gli agenti orali, o per i pazienti dei quali si conosce o si sospetta che siano colpiti da agenti patogeni che non sono sensibili a trattamenti per via orale. Dopo che il paziente si è stabilizzato e l'infezione risponde chiaramente alla terapia, nella maggior parte dei pazienti si può passare alla terapia orale.

La preoccupazione principale è la biodisponibilità di agenti somministrati per via orale. L'assorbimento gastrointestinale di antibiotici per via orale, sebbene variabile, è sufficiente per molti patogeni. La malattia vascolare periferica può precludere il raggiungimento nei tessuti infetti delle concentrazioni terapeutiche di antibiotici, anche se i livelli sierici sono adeguati.

Un recente grande studio randomizzato ha dimostrato che la terapia topica (con un antibiotico peptidico sperimentale, pexiganan acetato) potrebbe essere efficace quanto una terapia orale (con Ofloxacin) per ulcere mediamente infette (Lipsky et al. 1997). Sulfadiazina, neomicina, polimixina B, gentamicina, metronidazolo e mupirocina sono stati utilizzati per le infezioni dei tessuti molli in altri siti.

Poiché gli studi comparativi sulla malattia del piede diabetico e sui diversi agenti sono carenti, non può essere espressa una raccomandazione generale. In teoria, i vantaggi della terapia antibiotica locale comprendono alte concentrazioni di farmaco, evitando effetti avversi sistemici e la possibilità di utilizzare nuovi agenti che non sono disponibili per uso sistemico.

**Tabella 14.1.** I vari tipi di antibiotici e il loro effetto.

Denominazione	Origine	Meccanismo d'azione	Attività
Amikacina	Semisintetico	Inibizione dell'unità ribosomiale 30S	Gram-
Acido azelaico	Sintetico	Inibizione sintesi proteica	Gram+
Bacitracina	Bacillus subtilis	Inibizione della parete cellulare	Gram+
Cloramfenicolo	Streptomyces venezuelae	Inibizione dell'unità ribosomiale 50S	Gram±
Clindamicina	Semisintetico	Inibizione dell'unità ribosomiale 50S	Gram±
Eritromicina	Saccharopolysp. erythraea	Inibizione dell'unità ribosomiale 50S	Gram±
Acido fusidico	Fusidium coccineum	Interferenza con EF-G*	Gram+
Gentamicina	Micromonosp. purpurea	Inibizione dell'unità ribosomiale 30S	Gram-
Gramicidina	Bacillus brevis	Permeabilità della parete cellulare	Gram+
Menafide acetato	Sintetico	Inibizione enzimatica	Gram±
Meclociclina	Semisintetico	Inibizione dell'unità ribosomiale 30S	Gram±
Metronidazolo	Sintetico	Inibizione della sintesi di DNA	Anaerobi
Mupirocina	Pseudomonas fluorescens	Inibizione di RNA trasfer	Gram+
Nadifloxacina	Semisintetico	Inibizione enzimatica	Gram±
Neomicina	Streptomyces fradiae	Inibizione dell'unità ribosomiale 30S	Gram-
Polymyxina B	Bacillus polymyxa	Detergente	Gram-
Retapamulina	Semisintetico	Inibizione dell'unità ribosomiale 50S	Gram+
Rifamixina	Semisintetico	Inibizione della sintesi di RNA	A largo spettro
Tetraciclina	Semisintetico	Inibizione dell'unità ribosomiale 30S	Gram±

Quando la coltura e i risultati della sensibilità agli antibiotici sono disponibili è d'obbligo prendere in considerazione terapie mirate. Agenti a spettro stretto vengono preferiti, ma è importante valutare in che modo l'infezione risponde alla terapia empirica. Molti agenti, per esempio quelli penicillino-resistenti (ad esempio, dicloxacillina, nafcillina), cefazolina e vancomicina, e in alcuni paesi rifampicina, acido fusidico e pristinamicina sono stati utilizzati in queste infezioni per decenni. Con i nuovi agenti sono importanti considerazioni teoriche e farmacocinetiche, ma la prova di efficacia di un antibiotico è la sperimentazione clinica.

Gli agenti che hanno dimostrato efficacia clinica, da soli o in combinazione, in studi prospettici sulle infezioni del piede diabetico sono i seguenti:

- cefalosporine (cefalexina orale; cefoxitina e ceftizoxime parenterale);
- con generi inibitori della penicillina/ $\beta$ -lattamasi (amoxicillina/clavulanico per via orale; ampicillina/sulbactam, piperacillina/tazobactam, e ticarcillina/clavulanato parenterale);
- fluorochinoloni (ciprofloxacina per via orale e parenterale; ofloxacina per via orale e parenterale; levofloxacina per via orale e parenterale);
- altri agenti:
- clindamicina (per via orale e parenterale);
- imipenem/cilastatina (per via parenterale);
- amdinocillina (per via parenterale);
- linezolid (per via orale e parenterale).

Per le infezioni da lievi a moderate 1–2 settimane di terapia sono state ritenute efficaci (Lipsky et al. 1990), mentre per il trattamento delle infezioni più gravi di solito è stato prescritto un periodo di 2–4 settimane.

La mupirocina è attiva nei confronti di infezioni sostenute da germi gram-positivi, compresi MRSA. Il suo impiego è limitato a 10 giorni e non deve essere utilizzata nella profilassi delle infezioni.

Una più lunga durata può essere necessaria per i pazienti immunocompromessi, scarsamente perfusi, con ferite profonde di grandi dimensioni o necrotiche o con osteomielite. Un adeguato *debridement*, una resezione o una rimozione di tessuti infetti possono ridurre la durata della terapia necessaria. In quei pochi pazienti con infezioni del piede

diabetico che sviluppano batteriemia, è prudente effettuare una terapia per un periodo minimo di due settimane. La terapia antibiotica può essere interrotta quando in generale tutti i segni e i sintomi di infezione sono risolti, anche se la ferita non è ancora completamente cicatrizzata. In alcuni casi di infezione estesa, e di ampie zone di gangrena o tessuto necrotico scarsamente vascolarizzati è necessaria una terapia più prolungata. Alcuni pazienti che non possono, o non vogliono, essere sottoposti a resezione chirurgica, o che hanno un corpo estraneo impiantato nel sito di infezione, possono richiedere una terapia antibiotica prolungata o intermittente.

È difficile sapere quando un'osteomielite è completamente risolta; utili elementi di prova comprendono una diminuzione del tasso di sedimentazione eritrocitaria o proteina C-reattiva, se queste erano elevate, la ricostituzione del tessuto osseo precedentemente distrutto su radiografia o la perdita di una captazione precedentemente elevata alla scintigrafia con leucociti. I fattori che predicono la guarigione includono l'assenza di osso esposto, un polso popliteo palpabile, una pressione all'alluce del piede  $>45$  mm/Hg o una pressione alla caviglia  $>80$  mm/Hg, una conta periferica dei globuli bianchi  $<12000$   $\text{mm}^3$  ed una tensione transcutanea di ossigeno  $>40$  mmHg.



## CAPITOLO XV

### LA GESTIONE DELL'OSTEOMIELITE NEL PIEDE DIABETICO

L'osteomielite è una condizione comune nel piede diabetico, che aumenta notevolmente il rischio di amputazione dell'arto inferiore. Il trattamento richiede spesso una prolungata terapia antibiotica, continui trattamenti podologici e uno o più interventi chirurgici. Diversi studi suggeriscono che l'osteomielite è presente in circa il 20% dei pazienti diabetici che si presentano con un piede infetto, ma può anche essere presente in alcuni pazienti in ulcere senza evidenza clinica di infiammazione.

L'osteomielite è quindi più comune nei siti in cui l'ulcerazione è più presente:

- le piccole ossa delle dita dei piedi (p.es. le falangi) direttamente o attraverso una articolazione interfalangea ulcerata che conduce all'artrite settica cronica e all'osteomielite;
- le teste metatarsali, direttamente o tramite l'articolazione metatarso-falangea;
- il calcagno;
- il mesopiede è coinvolto meno frequentemente, e di solito nel contesto di una deformità a dondolo da neuro artropatia di Charcot che conduce all'ulcerazione plantare.

Una complicanza associata all'osteomielite cronica è il Carcinoma a cellule Squamose (SCC). I risultati, pubblicati nel 2022 su *The Surgeon*:

*Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, hanno rivelato che l'osteomielite cronica era presente per una media di 31 anni (con un intervallo di 3-67) prima della diagnosi di SCC. L'approccio terapeutico più comune per l'SCC è risultato essere l'amputazione (81%). È emerso che un peggior esito si verificava nei pazienti con malattia metastatica ( $p = 0,006$  a un anno;  $p = 0,032$  a cinque anni), con una diagnosi incidentale durante un intervento chirurgico per osteomielite ( $p = 0,052$ ;  $p = 0,021$ ) e nei casi di SCC dopo osteomielite pelvica ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ) (Figure 1-3).

La degenerazione maligna è però una complicanza rara e tardiva, che si sviluppa da 20 a 40 anni dopo l'insorgenza dell'infezione frequentemente si tratta di SCC, più raramente di sarcoma, linfoma, rhabdomyosarcoma, angiosarcoma o istiocitoma fibroso maligno (Kurihara e al., 2019). L'SCC dovrebbe essere considerato in tutti i casi di osteomielite cronica che presentano cambiamenti cutanei, soprattutto se la durata del drenaggio sinusale supera i tre anni. In quattro pazienti su sei è stata necessaria l'amputazione dell'arto (Scanferla et al. 2022). Il meccanismo fisiopatologico di questa degenerazione è dibattuto e poco conosciuto. L'irritazione cronica della pelle o l'esposizione dei tessuti molli a diversi fattori di crescita svolgono un ruolo importante (Wijendra et al. 2023).

L'osteomielite inizia quando i tessuti periostali che ricoprono e vascolarizzano la superficie dell'osso, sono compromessi da ulcerazioni o infezioni. La perdita di una barriera anatomica e fisiologica all'accesso dei microrganismi, e la devitalizzazione della corticale superficiale forniscono un ambiente favorevole per l'insorgenza di infezione nell'osso sottostante l'ulcera o adiacente ad un focolaio di tessuti molli infetti. Ferite da puntura possono inoculare direttamente agenti patogeni nell'osso o nelle articolazioni.

I microrganismi responsabili sono simili a quelli isolati da infezioni complicate della pelle o delle strutture cutanee. Così, cocchi aerobi Gram-positivi sono i patogeni predominanti, soprattutto in pazienti affetti da infezioni relativamente recenti e non ancora trattati con antibiotici. Gli stafilococchi, in particolare lo *Staphylococcus aureus*, ma anche le specie coagulasi-negative, sono quelli più frequentemente isolati. Il MRSA è sempre più riportato come causa di osteomielite del piede

diabetico. Molti casi sono polimicrobici, in particolare quelli che si verificano in ferite cronicamente infette o in arti ischemici.

L'estensione di un'infezione attraverso il sistema Haversiano porta successivamente al coinvolgimento della sostanza midollare e dell'osso spugnoso in cui l'infezione può diffondersi rapidamente. Seguendo il tragitto dell'infezione sotto il periostio si arriva alla rimozione periostale, conseguente alla morte dell'osso, e ciò induce una reazione periostale con formazione di nuovo osso (l'involucro).



**Fig. 15.1** Aspetto clinico e radiologico di osteomielite cronica con SCC

La presentazione clinica di un'osteomielite nel piede diabetico può quindi presentarsi con un discreto numero di importanti varianti in base a:

- il sito di infezione;
- l'estensione del tessuto osseo che è stato infettato;
- l'estensione del tessuto osseo che è morto;
- l'estensione dell'infezione dei tessuti molli di accompagnamento inclusa la presenza o l'assenza di ascesso;
- l'estensione della perdita dei tessuti molli di accompagnamento in forma di ulcerazione, necrosi o gangrena;

- la presenza o l'assenza di ischemia di un arto;
- il grado di neuropatia e, in particolare, di neuro-osteartropatia;
- i patogeni causali.

Nonostante la necessità, non esiste ancora un protocollo concordato che garantisca criteri standardizzati da utilizzare per diagnosticare le osteomieliti del piede diabetico.

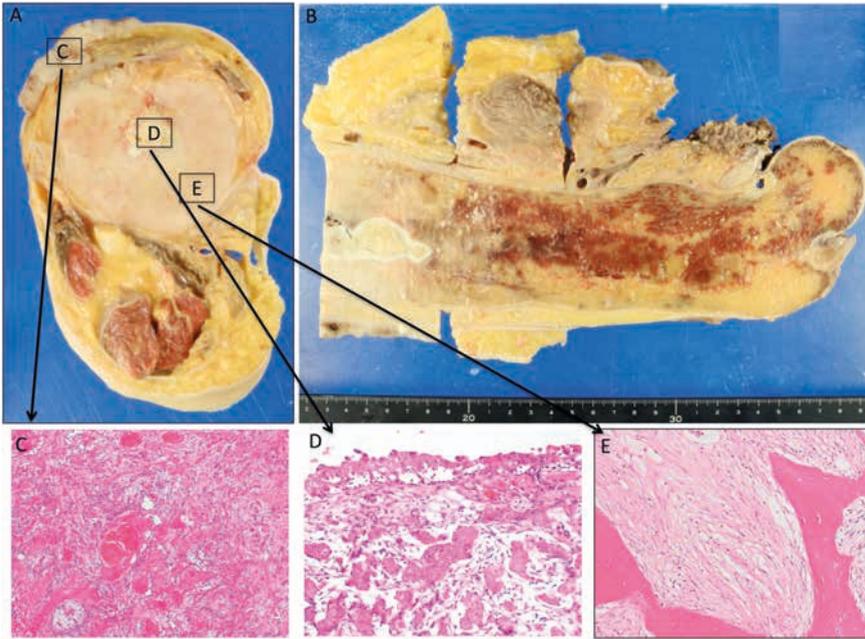
Se vi è disponibilità di osso per un esame, la presenza di osteomielite è dimostrata se si sviluppano germi patogeni da colture su campioni correttamente prelevati che all'esame istologico mostrano osso in necrosi, infiammazione ed anche risposte riparative. Questo livello di certezza diagnostica non è sempre disponibile e non è sempre stato utilizzato come criterio standard per testare altri esami diagnostici o per definire i casi negli studi sull'esito di un trattamento.

Ulcere profonde o che sono associate a grande perdita di tessuti molli sono con più probabilità connesse ad osteomielite rispetto ad ulcere superficiali. Ossa o articolazioni esposte o palpabili rendono l'osteomielite probabile. Le valutazioni del test "*probe to bone*" hanno mostrato alcune variazioni di sensibilità e specificità, e inevitabili differenze nei valori predittivi positivi o negativi a seconda della prevalenza di osteomielite nella popolazione sotto indagine.

Nel complesso, un esito negativo al test "*probe to bone*" riduce notevolmente la probabilità di osteomielite, mentre un esito positivo rende la diagnosi molto probabile. Il test tuttavia non dovrebbe essere usato come unica diagnosi, per affermare o escludere l'osteomielite. Ulteriori vantaggi nel sondare la ferita includono il riconoscimento che un'ulcera può essere molto più profonda rispetto a quanto sospettato, permettono di individuare elementi estranei nella ferita, e/o dimostrano che la capsula articolare o i tendini sono esposti.

Semplici radiografie possono mostrare cambiamenti tipici dell'infezione, quali la trasparenza ossea, la distruzione corticale, la sclerosi, la reazione periostale e la formazione di nuovo tessuto osseo. Su una singola determinazione questi riscontri sono di maggior valore quando è improbabile una neuro-osteartropatia di Charcot, ma a causa dell'elevata prevalenza di una sottostante neuropatia questo, spesso, non è il caso.

Una scansione TC è uno strumento eccellente per la stadiazione sistemica e la valutazione dell'entità del coinvolgimento osseo. Rappresenta



**Fig. 15.2.** A, B: Esame microscopico della superficie tagliata del campione asportato mostra tumori che si estendono dall'ulcera cutanea al midollo osseo, nonché l'osteomielite. C-E: riportano ingrandimenti maggiori rispetto a A e B, con perle squamose (C), fistola nel femore (D), fibrosi massiva con infiammazione cronica (E).

la tecnica migliore per valutare le alterazioni ossee caratteristiche dell'osteomielite cronica, comprese le aree necrotiche, il sequestro e i seni drenanti. La Risonanza Magnetica è utile per rilevare le alterazioni croniche legate alla trasformazione maligna. Un campione di tessuto osseo può essere ottenuto al momento del *debridement* chirurgico o per via percutanea, attraverso cute non coinvolta. Quest'ultimo metodo richiede l'esecuzione da parte di un medico esperto nel prelevare tessuti ossei per via percutanea (di solito un chirurgo o un radiologo interventista).

Le colture ossee sono più accurate se al paziente è stata sospesa la terapia antibiotica da almeno due giorni (fino a due settimane se è il caso, sebbene non sia noto il tempo di sospensione ottimale della terapia al fine di massimizzare la resa delle colture). L'esame istologico richiede l'opera di un patologo con esperienza in istopatologia ossea. Se non possono essere ottenuti frammenti ossei è importante sapere che le

culture dei tessuti molli spesso danno risultati diversi da quelli ottenuti dalle analisi ossee e, in particolare, i tamponi possono sovrastimare il numero dei diversi agenti patogeni nell'osso. Se un campione di tessuto osseo non è ottenibile, sono preferibili un prelievo con agoaspirato profondo o una biopsia profonda dei tessuti molli rispetto ad un tampone. l'esame citologico da lavaggio del midollo osseo, potrebbe essere necessaria ed utile per la diagnosi precoce di neoplasie maligne derivanti da osteomielite, sebbene spesso non venga eseguita.

È difficile superare questa barriera e gli antibiotici e i disinfettanti fanno del loro meglio per uccidere queste colonie batteriche protette. Inoltre, le colonie batteriche entrano in uno stato semidormiente che prolunga gli effetti farmacodinamici delle chemioterapie e del sistema immunitario, sia specifici che non specifici (Caruso et al. 2016).

L'arresto dell'infezione dovrebbe essere atteso in oltre il 60% dei casi, sia se trattate con terapia chirurgica che medica. Escludendo i casi non adatti per la gestione conservativa e che necessitano di un precoce intervento chirurgico salvavita, le amputazioni sono necessarie solo nel 5–10% dei casi selezionati per la terapia medica. La maggior parte dovrebbero essere amputazioni minori (sotto la caviglia), per quanto potrebbero rendersi necessarie amputazioni maggiori. È particolarmente importante ottenere una completa guarigione dei tessuti molli per prevenire una ricaduta o il riproporsi dell'infezione. Ciò richiede l'attenta compliance all'uso di adeguate calzature, al mantenimento di una corretta igiene del piede e ai regolari controlli ambulatoriali dello stesso.

Sono stati descritti una varietà di interventi chirurgici finalizzati al salvataggio del piede, e sembrano aver prodotto risultati comparabili. Questi includono il *debridement* del midollo osseo sanguinante con sottile graffiatura epidermica, *debridement* in due fasi con chiusura secondaria, amputazione delle dita, amputazione trans-metatarsica e la amputazione di Syme.

Secondo uno studio di Garcia-Morales del 2012 su 46 pazienti diabetici affetti da ulcere con osteomielite la chiusura chirurgica primaria non è associata ad un aumento delle complicanze rispetto alla chiusura per seconda intenzione.

L'osteomielite comunemente porta a cambiamenti nella struttura e nelle proprietà di carico e di quelle ammortizzanti del piede, sia direttamente

attraverso i suoi effetti sulle ossa, o a causa di un intervento chirurgico o podologico. Ciò si verifica sia se l'infezione viene arrestata sia che rimanga attiva. I cambiamenti della biomeccanica e dei tessuti molli espone il piede al rischio di ulteriori ulcerazioni e a nuovi episodi di osteomielite.

Le seguenti procedure possono, quindi, essere utili per valutare la presenza di una osteomielite:

- anormalità alla Radiografia;
- Probing to bone;
- scintigrafia con isotopi radioattivi ha buone sensibilità, ma bassa o modesta specificità dipendente dal tipo di apparecchiatura; scan con leucociti o immunoglobuline marcate ha maggiore specificità che lo scan osseo;
- RMN ha mostrato buona sensibilità e specificità in alcuni studi, ma falsi positivi possono capitare, e la qualità dipende dall'esperienza dei tecnici e dei radiologi;
- la biopsia ossea con esame istologico e colturale è considerato il gold standard, ma lavori pubblicati nel piede diabetico sono scarsi. Inoltre risultati non accurati si verificano in pazienti che hanno assunto antibiotici, quando viene utilizzata una tecnica non corretta o dovuti a semplici errori.

Secondo l'opinione degli autori, la RM con mezzo di contrasto dovrebbe essere eseguita annualmente durante il periodo di follow-up per i pazienti con CO, in particolare nei pazienti con una lunga storia di malattia.

I pazienti affetti da osteomielite cronica con riacutizzazioni ricorrenti sono sottoposti a frequenti ricoveri ospedalieri, terapie farmacologiche e procedure chirurgiche nel corso della loro vita. Diversi autori hanno suggerito che l'amputazione sia il trattamento definitivo. Ansia per l'immagine corporea, disagio sociale e depressione sono conseguenze frequenti dell'amputazione degli arti inferiori. È una scelta difficile che coinvolge sia problemi fisici che psicologici.

Il carcinoma a cellule squamose associato all'osteomielite cronica ha un basso grado di malignità, ma non dovrebbero essere escluse implicazioni di coinvolgimento linfonodulare e metastasi d'organo.



## CAPITOLO XVI

### LA NEURO-OSTEOARTROPIA DI CHARCOT

La neuro-osteotropatia, indicata anche come piede di Charcot acuto, è tra le più devastanti complicanze del piede nelle persone con diabete. È una condizione rara, che complica la neuropatia diabetica. Lo Charcot acuto di solito si presenta con calore, infiammazione, gonfiore e talvolta dolore al piede, senza alcuna ferita sulla pelle. Anche se la radiografia può essere normale alla presentazione dello Charcot acuto, vi è spesso una rapida progressione, con la frammentazione ossea e la distruzione delle articolazioni, accompagnata da esuberante reazione periostale. Il crollo dell'arco longitudinale mediale del piede è comune, e conduce ad una tipica deformità detta "rocker bottom", a causa della quale grandi ulcere tendono a formarsi. Circa un terzo dei casi sono complicati da una seconda ulcerazione (Fig.1).

È stato riferito che lo Charcot colpisce tra lo 0,1% e lo 0,9% delle persone con diabete. Si stima che il 63% dei pazienti affetti da osteoartropatia neuropatica di Charcot svilupperà un'ulcerazione del piede. McEwen et al. hanno trovato un'associazione significativa tra indice di massa corporea elevato e artropatia di Charcot.

Esistono due teorie comunemente accettate per descrivere la patogenesi di Charcot: neuro-traumatica e neurovascolare. La teoria neuro-traumatica propone la neuropatia e micro-traumi ripetuti producono la distruzione articolare. La teoria neurovascolare suggerisce

che l'aumento del flusso sanguigno periferico provoca osteolisi e demineralizzazione.

L'eziologia di questo processo quindi, non è chiaramente comprensibile. Le cause possono essere diverse ma sicuramente che è sempre presente una neuropatia diabetica e quindi il piede di Charcot lo si trova solo nei diabetici. Non sappiamo perché non lo troviamo in tutti i diabetici ma senza il diabete non è presente. Tale patologia non è frequente e quindi non vi è una ampia letteratura come per il piede diabetico. L'esordio acuto del piede di Charcot è caratterizzato dai segni tipici dell'infiammazione come arrossamento, dolore e aumento della temperatura della cute del piede.

Vi possono già essere interessanti ossei con fratture e modeste alterazioni litiche. Spesso il paziente e il medico di base confondono questi sintomi per sintomi caratteristici di una distorsione e trattata come tale il paziente, non mettendo il piede a riposo e aggrava la patologia. Se la terapia e le misure vengono messe in atto precocemente si può fermare o almeno rallentare il processo di degenerazione ossea tentando di impedire che il piede diventi deforme (Figg. I, 2).

Istologicamente, i campioni appariranno simili a malattie degenerative delle articolazioni, inclusi condrociti fantasma, cisti subcondrali, osso sclerotico, assottigliamento della cartilagine frammentata e irregolare. L'istologia e le biopsie ossee sono importanti per differenziare l'articolazione di Charcot acuta dall'osteomielite. Dal punto di vista istologico, le caratteristiche dell'osteomielite comprendono plasmacellule, linfociti e neutrofilo con formazione reattiva di nuovo osso e necrosi ossea. Possono essere presenti anche fibrosi e proliferazione capillare.

La classificazione di Eichenholtz descrive le tre fasi della progressione della malattia sulla base dei risultati clinici e radiografici.

#### *Stadio o Pre-Charcot/Prodromico*

- *Clinicamente: piede rosso, caldo e gonfio. Nessuna deformità.*
- *Radiograficamente: non si vedono ancora cambiamenti. Radiografia normale*

#### *Fase I Sviluppo/Distruzione*

- *Clinicamente: eritema, edema del piede, temperatura elevata, nessun dolore*

- *Radiograficamente: detriti ossei alle articolazioni, frammentazione dell'osso subcondrale, sublussazione articolare e/o frattura-lussazione*

*Fase II Coalescenza*

- *Clinicamente: diminuzione dei segni di infiammazione*
- *Radiograficamente: peggioramento delle caratteristiche dello stadio I. Assorbimento dei detriti ossei con formazione di nuovo osso. Coalescenza di grandi frammenti con sclerosi delle estremità ossee. Alcuni hanno aumentato la stabilità*

*Consolidamento della fase III*

- *Clinicamente: risoluzione dell'infiammazione. Cambiamenti nell'architettura complessiva del piede dovuti al rimodellamento osseo finale sottostante che può portare a nuovi punti di pressione a rischio di ulcerazione*
- *Radiograficamente: rimodellamento delle ossa e delle articolazioni colpite*

La diagnosi differenziale più importante di Charcot è con l'osteomielite poiché entrambe possono apparire clinicamente e radiograficamente simili (Greco et al. 2022). Anche la cellulite, l'artrite settica, la gotta, la pseudogotta, la distorsione o la frattura del piede/caviglia e la trombosi venosa profonda sono importanti differenziali. Charcot viene diagnosticato erroneamente nel 25% dei casi, il che può causare un ritardo di 7 mesi nella vera diagnosi.

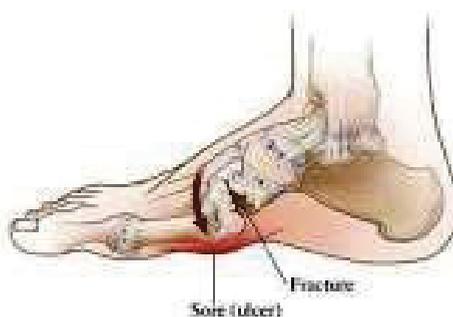
Radiografie dorsoplantari e laterali del piede in carico dimostrano :

- lussazione laterale delle articolazioni tarso-metatarsali dalla 2<sup>a</sup> alla 5<sup>a</sup>.
- frammentazione ossea e collasso del mesopiede con deformità a fondo oscillante.
- grave artropatia delle ossa tarsali e distruzione articolare.
- Sclerosi ossea diffusa e rimodellamento;
- aumento dello spessore dei tessuti molli attorno al piede e alla caviglia.

Tutti questi risultati sono coerenti con l'articolazione di Charcot cronica (artropatia neuropatica).



**Figura 16.1.** Neuroartropatia di Charcot.



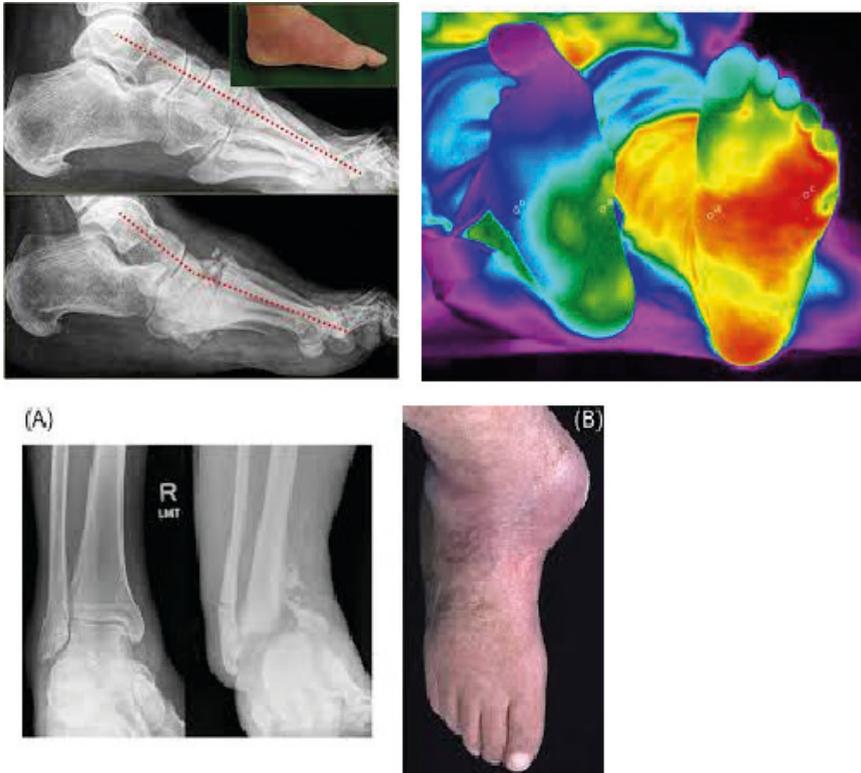
**Figura 16.2.** Deformità ossea del piede di Charcot.

La terapia è empirica e si basa sul riposo e sulla rigorosa limitazione del peso che porta il piede, di solito, con una calzatura personalizzata a contatto totale. Tutori rimovibili e ingessature sono sempre raccomandati. Si dovrà da subito immobilizzare con stivaletto rigido in modo che il piede non appoggi mai per terra perché il carico contribuisce al procedere del sovvertimento osseo. Questo stivaletto deve essere tenuto per molti mesi aggiungendo una terapia medica con difosfonati. Quando la fase acuta viene ritenuta superata e viene confrontata con radiografie, con esame obiettivo e parametri ematici possiamo concludere che siamo arrivati ad una stabilizzazione della malattia e si dovrà fare indossare al paziente una scarpa su misura e un plantare su calco che contenga alla perfezione il piede e la caviglia provvedendo il più possibile a stabilizzarlo durante il passo (Tab.1).

Anche se la prova conclusiva ancora manca, alcuni studi controllati hanno suggerito che il trattamento con bifosfonati può essere utile.

**Tabella 16.1.** Durata di Casting Therapy in pazienti affetti da artropatia acuta di Charcot.

Studio	Pazienti / soggetti Piede Charcot	Durata ingessatura
Pinzur et al.	10 pazienti	In media 9,2 settimane (intervallo 8–16 settimane)
De Souza	27 pazienti/34 soggetti piede Charcot	In media 14 settimane (intervallo 4–20 settimane)
Armstrong et al.	55 pazienti	In media 18,5 +/-10,6 settimane (intervallo 4–56 settimane)
Game et al.	219 pazienti	In media 10 mesi (intervallo 2–29 mesi)
Bates et al.	46 pazienti	In media 11 mesi (intervallo 8–17 mesi)



**Figura 16.3.** Rx-grafia e Termografia nel piede di Charcot.

Ci può anche essere un posto per l'uso di calcitonina, o di calcio e vitamina D, ma questo non è stato ancora accertato (Tab. 2).

La durata dell'impossibilità del carico potrebbe protrarsi, ma va continuata fino a quando la mancanza di differenza di temperatura tra i due piedi suggerisce che la fase infiammatoria della malattia, è in remissione, e il paziente può iniziare lentamente a caricare il peso sul piede. Un piccolo numero di chirurghi consiglia un dispositivo di stabilizzazione in fase acuta, ma l'intervento è di solito riservato per la ricostruzione una volta che il processo acuto diminuisce. I casi di sospetta neuroosteoartropatia richiedono un'immediata valutazione specialistica e un intervento immediato e si deve sempre far riferimento ad un servizio specialistico per il piede diabetico, dato che un ritardo nel trattamento può portare ad una progressiva e grave deformità del piede.

A volte anche in assenza di flogosi acuta o di osteomielite in atto, si arriva ad un intervento chirurgico demolitivo. Tale intervento si richiede quando la deformazione non permette una buona deambulazione per correggere la deformità e poter riprendere una deambulazione buona o sufficiente. Vi sono interventi demolitivi e vi sono interventi non demolitivi o parzialmente demolitivi con osteotomia e con mezzi di sintesi (viti e fili) per dare stabilità ad un'architettura che possa permettere ancora una buona deambulazione. Tali interventi devono essere eseguiti solo in mani esperte e sono di competenza ortopedica. Non sono semplici e spesso non danno il risultato atteso.

**Tabella 16.2.** Agenti antiassorbimento per la terapia dell'artropatia di Charcot N/A=non disponibile.

Principio attivo	Bifosfonati			Calcitonina
	Pamidronato	Zolendronato	Alendronato	
Disegno dello studio	Studio randomizzato doppio cieco controllato	Studio randomizzato doppio cieco controllato	Studio randomizzato controllato	Studio randomizzato controllato
Numero di soggetti	39 di cui 21 terapia e 18 placebo	39 di cui 18 terapia e 17 placebo	20 di cui 11 terapia e 9 controllo	32 di cui 16 terapia e 16 controllo
Terapia / gruppo di controllo	90mg pamidronato in soluzione salina / soluzione salina placebo	4 mg soluzione acido zalendronico / placebo	70 mg / soggetti controllo senza terapia	200UI calcitonina da salmone + supplemento di calcio / supplemento di calcio
Modo somministrazione	Ev. / ev.	Ev. / ev.	Somministrazione orale 1 volta a settimana / nessun farmaco	Spray nasale + somministrazione orale / somministrazione orale
Posologia	Infusione lenta in 4 ore di singola dose	3 infusioni ad intervalli di 1 mese	Somministrazione settimanale per 6 mesi	Somministrazione giornaliera per 6 mesi
Riduzione temperatura cutanea piede	Non significativa	N / A	Non significativa	Non significativa
Riduzione turnover osseo	Significativo	N / A	Significativo	Significativo
Riduzione sintomatologia	Significativo	N / A	Significativo	N / A
Media tempo immobilizzazione totale	N / A	Significativa differenza	N / A	N / A



## CAPITOLO XVII

### AMPUTAZIONI IN PERSONE CON DIABETE

L'85% di tutte le amputazioni è preceduto da un'ulcera del piede. Pertanto, un precoce e adeguato trattamento di queste ulcere è necessario per evitare le amputazioni. In generale più distale è un'amputazione, minore è la perdita di carico, di stabilità e di mobilità, e più si riduce lo stress cardiopolmonare (Fig.1).

Tuttavia, questa procedura deve essere eseguita in modo tale che la parte residua permetta di portare il peso, e che possa consentire, se necessario, l'uso di una protesi, ortesi, o calzature speciali.

Dovrebbe essere scelto un livello di amputazione il cui post-operatorio presenti buone possibilità di guarigione, ma anche le condizioni generali del paziente devono essere tenute in considerazione.

Una adeguata perfusione del tessuto è la migliore condizione per la cicatrizzazione della ferita nel post operatorio, va eseguita pertanto una valutazione pre-operatoria sullo stato vascolare (si veda il capitolo sulla malattia vascolare periferica), anche se il livello di amputazione è determinato, in larga misura, dall'estensione dei tessuti danneggiati.

Se la pressione alla caviglia è  $<50\text{mmHg}$  o la pressione all'alluce (o la  $\text{TcPO}_2$ ) è  $<30\text{ mmHg}$ , conseguentemente è fortemente ridotta la probabilità di guarigione di un'amputazione di un dito o dell'avampiede. Le amputazioni minori (transmetatarsali o amputazioni distali) (Fig.2) possono essere utilizzate per rimuovere la gangrena, dopo

la rivascolarizzazione per ischemia, come parte del *debridement* di infezione al piede, o per la correzione di deformità del piede che verosimilmente possono provocare le ulcere. I principali fattori di rischio per l'amputazione minore sono: profondità dell'ulcera, malattia arteriosa periferica, e infezioni.

Una ferita da amputazione viene chiusa per prima intenzione quando i tessuti sono privi di infezione e ben perfusi. Sono necessarie amputazioni aperte quando i tessuti sono infetti e necrotici.

Spesso è possibile risparmiare importanti aree di carico utilizzando una limitata resezione con la gestione di un'ulcera aperta. Nel caso di ulcere grandi o profonde, si possono considerare innesti cutanei o la chirurgia plastica ricostruttiva con i trapianti di tessuto. Durante la prima fase post-operatoria, la terapia antibiotica ed evitare di caricare sull'arto giocano un ruolo importante.

L'amputazione per gangrena da demarcazione spontanea (auto-amputazione) nelle persone con diabete spesso richiede diversi mesi, con un costante rischio di infezione invasiva della zona di delimitazione.

L'opinione degli esperti è favorevole alla resezione chirurgica della gangrena ogni volta che un'articolazione o un tendine sono coinvolti, a condizione che l'apporto arterioso sia sufficiente per la guarigione. Una volta mobilizzato, il paziente può camminare con una scarpa terapeutica o un tutore fino a guarigione completa. Anche se la guarigione può richiedere diversi mesi, le amputazioni minori non compromettono in maniera significativa la capacità di camminare, ma può verificarsi una progressiva deformità, con un aumento del rischio di ulcerazione e nuove amputazioni.

In base all'esperienza di vari esperti, in particolare l'amputazione dell'alluce può essere associata a progressiva deformità e/o ricorrenti ulcerazioni plantari dei piedi.

Grave ischemia della gamba che non può essere rivascolarizzata è il principale motivo di amputazione della parte inferiore della gamba. Prima che si proceda ad un'amputazione va sempre considerato un tentativo di rivascolarizzazione.

Le amputazioni maggiori (qualsiasi resezione prossimale a livello del metatarso) (Fig.2) sono associate ad un elevato tasso di mortalità e ad un notevole rischio di perdita della capacità di camminare, e alla perdita

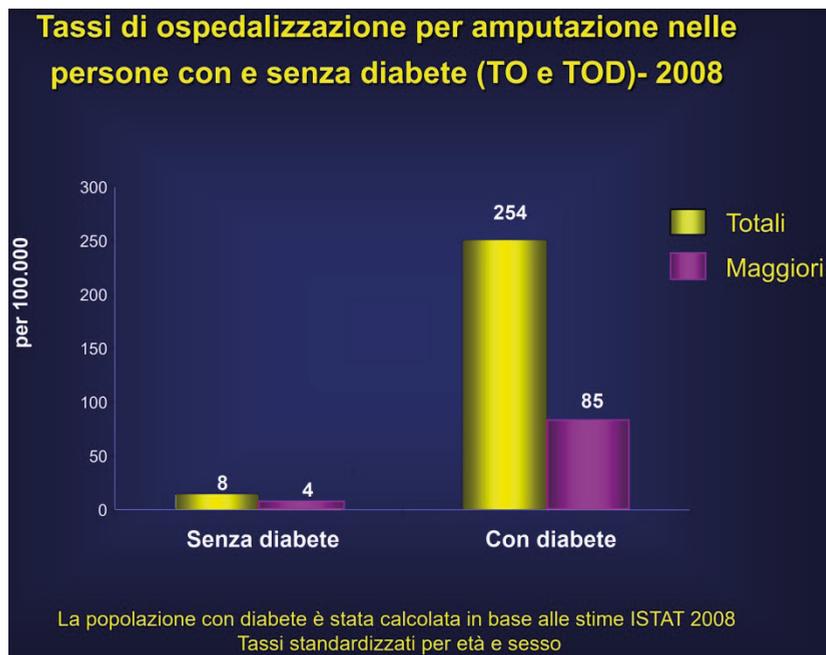
di indipendenza. Risultati a lungo termine indicano anche un elevato rischio di seconda amputazione.

Va sottolineato che una mancata guarigione dell'ulcera non è una indicazione per un'amputazione maggiore.

L'amputazione maggiore è indicata per il trattamento di progressiva necrosi ischemica o di grave dolore a riposo, che per qualche motivo non possono essere trattati con rivascolarizzazione, controllati con farmaci o risolti con un'amputazione minore. Altre indicazioni sono le infezioni gravi e progressive del piede diabetico in una gamba senza significativa malattia arteriosa, con o senza sepsi, che non può essere controllata da *debridement* e da un ottimale trattamento conservativo, compresi gli antibiotici attivi contro i microrganismi che ne causano l'infezione.

Occasionalmente, gravi deformità neuro-osteotropatiche possono richiedere amputazioni maggiori. Così come l'assenza di ischemia critica non esclude il rischio di amputazione.

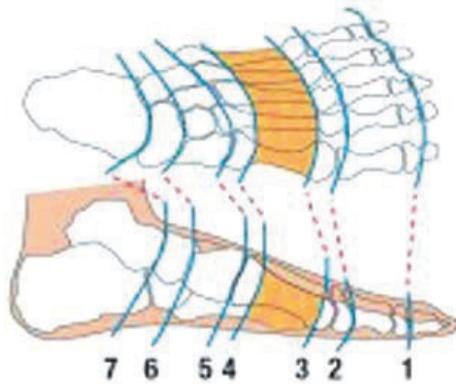
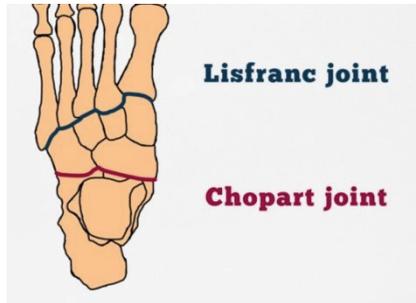
Per facilitare la riabilitazione, è molto importante conservare il ginocchio. Amputazioni primarie transfemorali sono indicate in pazienti nei quali grandi ferite con complicanze non possono essere tollerate. Un'amputazione transfemorale o una disarticolazione del ginocchio dovrebbero essere considerati anche in quei pazienti con una anchilosi del ginocchio, o che sono allettati o comunque gravemente disabili. Per tali pazienti è meglio rimanere con un lungo moncone che facilita i movimenti sia seduti sia a letto.



**Fig. 17.1.** Tassi di ospedalizzazione per amputazione nel 2008.

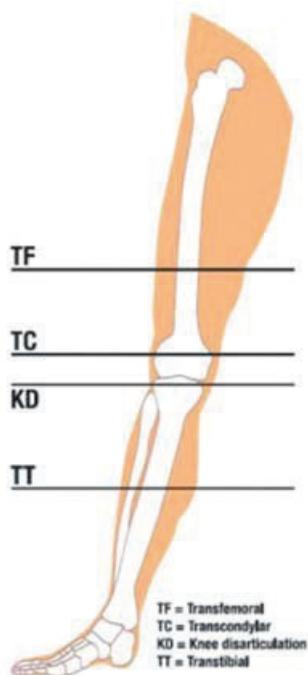
Il livello di amputazione (Figg. 2, 3, 4) con una ragionevole possibilità di guarigione post-operatoria, può essere definito utilizzando tecniche come la misurazione della pressione di perfusione cutanea di ossigeno ( $TcPO_2$ ), il Doppler popliteo per la pressione arteriosa sistolica, ed il flusso di sangue cutaneo con isotopi radioattivi o laser-Doppler.

La mortalità post-operatoria è significativamente più alta nelle amputazioni transfemorali (10-40%) rispetto ad amputazioni transtibiali (5-20%), probabilmente perché i pazienti selezionati per l'amputazione transfemorale sono più fragili. Pazienti in età avanzata (>80 anni), che vivono da soli e la presenza di altre malattie croniche riducono notevolmente la possibilità di camminare autonomamente dopo un'amputazione maggiore. Poiché i pazienti che hanno subito una amputazione maggiore hanno un alto rischio di successiva amputazione controlaterale, è strategico un programma di sorveglianza del piede residuo (Cascini et al. 2020).



- 1 Toe amputation
- 2 Toe disarticulation
- 3 Distal transmetatarsal amputation
- 4 Proximal transmetatarsal amputation
- 5 Tarso metatarsal disarticulation
- 6 Midtarsal disarticulation
- 7 Intertarsal disarticulation

**Figura 17.2.** Livelli di amputazione del piede.



**Figura 17.3.** Livelli di amputazione di arto inferiore.

Oltre ad amputazioni degli arti inferiori per diabete mellito, si ritrovano in clinica anche le amputazioni della mano diabetica (Crisci A., 2018).

Di solito la mano è in una condizione avanzata di sepsi palmare profonda e/o di infezione dei tessuti molli. Spesso è necessario eseguire un'amputazione parziale e tuttavia il tasso di mortalità è significativo. Si riporta a questo proposito un caso clinico:

Il signor F., 58 anni, è un piccolo imprenditore con una lunga storia di malattia. Si ammalò di diabete mellito di tipo 2 a 31 anni e a 48 iniziò l'emodialisi per complicazioni renali. Nel 1989 furono rilevati valori elevati di glicemia (500 mg/dl), trigliceridi (1500 mg/dl), colesterolo (700 mg/dl). Nel 1999, con valori di creatinina >9 mg/dL iniziarono l'emodialisi 3 volte a settimana. Da allora inizia l'insufficienza arteriosa con ulcere agli arti inferiori e amputazioni delle dita di entrambi i piedi. Nel 2012 è stata resa obbligatoria l'amputazione transtibiale della gamba destra e nel 2014 sono state eseguite diverse amputazioni delle

dita della mano destra. Nel nostro paziente, oltre alle tecniche diagnostiche funzionali ed angiografiche, una semplice radiografia della mano ha evidenziato che i vasi della mano erano completamente racchiusi in un ampio guscio calcico che arrivava fino ai vasi delle piccole falangi (Figura 4) (sclerosi di Monckeberg, frequente intorno le arterie degli arti inferiori, rare intorno a quelle delle mani. Quindi decidiamo di eseguire uno sbrigliamento dei tessuti. Il trattamento chirurgico è molto delicato in quanto la malattia dei piccoli vasi è davvero brutta ed irreversibile, intrattabile, il che condiziona una perfusione comunque ridotta, per cui è fondamentale evitare zone tissutali ad alta pressione (punti stretti, lembi piegati...) che potrebbero essere la causa scatenante della necrosi ischemica. L'uso del sostituto dermico a base di acido ialuronico (HMPA®) (Figura 5). Consente un intervento ricostruttivo con conservazione funzionale della mano (07.01.2015).



**Figura 17.4.** (A) radiografia della mano sinistra (B) mano destra.



**Figura 17.5.** Resezione parziale del dito a V con innesto dermico bioconduttivo (HMPA®) (07.01.2015)

Alla mano destra, inoltre, eseguiamo una resezione parziale del dito IV (01.03.2017) (Figure 6,7) che mostra alla risonanza magnetica il sistema vascolare e situazione ossea con evidenza di calcificazione dei vasi (sclerosi di Monckeberg). Un mese dopo inizia la necrosi ischemica del I dito (Figura 7) per cui viene eseguita una resezione dell'articolazione metacarpofalangea (5.4.2017) (Figura 8) con resezione diafisaria del I metacarpo e chiusura mediante lembo scorrevole. Due mesi dopo eseguiamo una revisione chirurgica del II dito (Figura 9) e una resezione parziale delle falangi prossimali (21.6.2017). La situazione finale è mostrata nella (Figura 10).



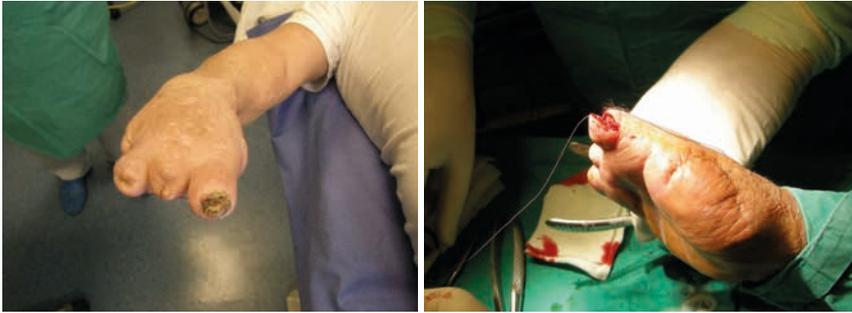
**Figura 17.6.** Resezione parziale del dito IV (01.03.2017).



**Figura 17.7.** MRI della mano con calcificazione dei vasi; Necrosi ischemica del I dito (sclerosi di Monckeberg)



**Figura 17.8.** Resezione dell'articolazione metacarpo-falangea del I dito (5.4.2017)



**Figura 17.9.** Resezione parziale delle falangi prossimali II dito (21.6.2017).



**Figura 17.10** Situazione finale MRI 05/10/2017.

In conclusione i fattori associati alla sindrome della mano diabetica sono simili ai fattori associati alla sindrome degli arti inferiori:

1. Alti livelli di glicemia.
2. Neuropatia dovuta all'iperglicemia, via metabolica che porta ad un aumento del livello di sorbitolo intraneurale. La glicazione proteica non zimotica determina deplezione dei livelli di mioinositolo e diminuzione dei livelli di ATP e degenerazione neuronale, velocità di conduzione più lenta e più alta emoglobina glicata, evidenziando livelli di glicemia medio-alti nelle ultime sei-otto settimane.
3. La teoria vascolare: l'iperglicemia provoca modifiche reologiche con conseguente aumento delle resistenze vascolari endoneurali, riduzione del flusso sanguigno e ipossiemia neurale.
4. Il diabete mellito è un fattore di rischio per la compromissione arteriolare e il processo di formazione dell'ateroma, progressione e complicanze (stenosi, obliterazione) con diminuzione del flusso sanguigno, della pressione di perfusione e dell'ischemia.
5. Traumi meccanici, chimici, fisici, termici o biologici sono fattori di rischio.

In caso di amputazione o perdita di funzione dell'arto inferiore o della mano, dopo l'intervento chirurgico, si dovrebbe sempre prendere in considerazione la terapia riabilitativa.

## CAPITOLO XVIII

### COME PREVENIRE IL PIEDE DIABETICO

Alcuni studi hanno mostrato che programmi di cura del piede che comprendano l'educazione, l'esame regolare dei piedi, e la stratificazione del rischio possono ridurre la comparsa delle lesioni del piede in oltre il 50% dei pazienti. Ci sono cinque pietre miliari della prevenzione:

- Ispezione regolare ed esame dei piedi a rischio;
- Identificazione dei piedi a rischio;
- Educazione dei pazienti, delle famiglie e degli operatori sanitari;
- Calzature appropriate;
- Trattamento delle patologie non-ulcerative;

Le persone con diabete dovrebbero essere esaminate per i potenziali problemi ai piedi almeno una volta l'anno, mentre i pazienti con fattori di rischio accertati dovrebbero essere esaminati con maggiore frequenza.

Studi di intervento e osservazionali hanno delineato una serie di fattori di rischio che possono essere facilmente individuati attraverso la storia e l'esame clinico.

I fattori di rischio che possono essere identificati attraverso l'anamnesi e l'esame clinico sono i seguenti:

- precedenti ulcere/amputazioni;
- mancanza di rapporti sociali;
- carenza di educazione;

- compromissione della sensazione di protezione (monofilamento);
- compromissione della percezione vibratoria;
- assenza del riflesso achilleo;
- callosità;
- deformità;
- scarpe inappropriate.

Dopo l'esame clinico, il paziente può essere inserito in una categoria di rischio in accordo con il sistema di classificazione del rischio. Sfortunatamente non c'è uniformità di classificazione del rischio per predire future ulcerazioni. Tuttavia gli esperti coinvolti nella stesura del "Consensus sul piede diabetico" suggeriscono l'adozione del sistema di classificazione del rischio seguente (Tabella 1).

Si raccomanda che, come parte di un programma di cura dei piedi, l'educazione dovrebbe essere destinata a categorie di pazienti ad alto rischio, in particolare quando le risorse sono scarse. La formazione deve essere rivolta a professionisti e pazienti. La più importante responsabilità dei professionisti sanitari è il riconoscimento di piedi a rischio e di lesioni precoci.

Purtroppo, l'esame dei piedi è spesso trascurato, nonostante vi siano chiare linee guida e raccomandazioni. Esami incompleti dei piedi sono riportati in una percentuale fino al 50% in pazienti che vanno incontro ad amputazione. Inoltre, in uno studio, 22 su 23 persone con amputazione al di sotto del ginocchio non erano mai stati informati sulle misure di prevenzione o sul trattamento precoce.

**Tabella 18.1.** Classificazione del rischio di piede diabetico.

Categoria	Profilo di rischio	Frequenza del controllo
1	Assenza di neuropatia sensitiva	Ogni anno
2	Neuropatia sensitiva	Ogni 6 mesi
3	Neuropatia sensitiva, segni di arteriopatia periferica e/o deformità ai piedi	Ogni 3 mesi
4	Precedente ulcera	Ogni 1–3 mesi

L'obiettivo dell'educazione è quello di modificare il comportamento di auto-cura della persona con diabete e di migliorare l'aderenza ai consigli per la cura dei piedi (per esempio le scarpe prescritte). Inoltre, le persone con diabete dovrebbero riconoscere potenziali problemi ai piedi e poi prendere i provvedimenti opportuni (per esempio cercare un aiuto specialistico). L'educazione deve essere semplice, pertinente, coerente e ripetuta più volte. Inoltre, i medici e altri operatori sanitari devono ricevere una formazione periodica per il rafforzamento delle capacità di gestione del diabete e per migliorare la cura di persone ad alto rischio.

Programmi volti ad aumentare la motivazione e le competenze, in cui la formazione è fruibile in diverse sessioni nel corso di un periodo di tempo, sembrano promettenti.

La formazione dovrebbe essere parte integrante in ogni incontro con il paziente diabetico, in particolare il paziente ad alto rischio.

Anche se vi è una varietà di tecniche educative, è probabile che l'approccio più efficace comporti una combinazione di metodi—audiovisivi, apprendimento attivo, letture. Inoltre, la formazione può essere effettuata sia in incontri singoli sia in sessioni di gruppo.

Le informazioni scritte dovrebbero essere rinforzate con la parola. Volantini devono essere utilizzati in aggiunta alle istruzioni personali.

L'educazione deve essere diretta a specifici gruppi di destinatari e, se le risorse sono limitate, in particolare deve essere destinata a pazienti ad alto rischio. Approcci speciali sono necessari per i pazienti anziani che, a causa della visione scarsa e di una mobilità ridotta, non possono essere fisicamente in grado di esaminare i propri piedi ogni giorno. In questo caso, dovrebbe essere possibile chiedere aiuto ai familiari o agli operatori sanitari.

Fattori socio-economici e culturali devono essere presi in considerazione anche quando, per esempio, si invita all'uso delle scarpe che sono state prescritte. Va sottolineato che è essenziale valutare se il paziente ha capito ogni messaggio, è motivato ad agire, e ha sufficiente capacità di autocura.

La scarpa protegge il piede diabetico dai traumi, dalle temperature estreme e dalla contaminazione. I pazienti senza perdita di sensibilità possono scegliere da soli calzature standard. Per i pazienti con

neuropatia e/o ischemia, devono essere soddisfatte esigenze extra nella realizzazione di scarpe, soprattutto se sono presenti malformazioni.

Apparentemente lesioni minori possono portare ad un'ulcera e fornire un punto di ingresso per un'infezione rapidamente ingravescente; essa non dovrebbe mai essere sottovalutata. I pazienti classificati come ad alto rischio dovrebbero essere trattati regolarmente da uno specialista per la cura dei piedi. Calli, patologia delle unghie e patologia cutanea devono essere trattate in particolar modo. Quando le persone non sono in grado di tagliarsi le unghie in sicurezza, il taglio deve essere effettuato da specialisti per la cura dei piedi. È fondamentale che i pazienti abbiano accesso ad un'adeguata cura preventiva dei piedi, a prescindere dalla condizione socioeconomica.

Gli esperti considerano molto importanti i punti qui di seguito riportati.

### **Ipercheratosi (zone cornee e calli)**

Questi si verificano sui luoghi di pressione e di attrito, e sono spesso associati con calzature inadatte. Se trascurati o trattati impropriamente, si può sviluppare l'ulcerazione. Regolare courretage va eseguito con un bisturi. Gli esperti sconsigliano vivamente l'uso di agenti cheratolitici e rimedi fai da te.

Qualsiasi callo mostri segni di sanguinamento, modifiche del colore o una formazione di bolle deve essere considerata come una emergenza clinica. Dovrebbero essere affrontati i problemi con le scarpe.

### **Infezioni fungine (*tinea pedis*)**

Infezioni fungine della pelle possono fornire un punto di ingresso per le infezioni più gravi. La *Tinea pedis* presenta numerose, piccole, vescicole pruriginose (il prurito può essere assente in soggetti neuropatici), come ipercheratosi macerata associata a ragadi interdigitali, o una distribuzione a mocassino dell'ipercheratosi. Il trattamento topico di solito riesce con successo.

### **Infezioni fungine delle unghie (onicomicosi).**

La tecnica KOH (Idrossido di potassio al 10%) può essere usata per diagnosticare le infezioni fungine delle unghie.

Tali infezioni sono recalcitranti al trattamento topico e l'uso per via sistemica di antimicotici va considerato.

### ***Verruca pedis***

Queste non necessitano di un trattamento finché non provocano dolore o si estendono in quanto di solito guariscono entro circa due anni, dopo di che il paziente avrà sviluppato immunità. Ci sono diverse opzioni terapeutiche (crioterapia con azoto liquido, applicazione topica di acido salicilico, asportazione chirurgica, lo scarico della pressione). Lo stato vascolare deve sempre essere controllato prima di eseguire la crioterapia o l'intervento chirurgico, e sarà bene evitare rimedi quali la causticazione. La conseguente riparazione dei tessuti deve essere trattata come un'ulcera superficiale, trattata con lo scarico della pressione.

### **Bolle**

La causa di una bolla deve sempre essere accertata per evitare recidive. Piccole bolle possono essere eliminate con antisettico diluito e protette con una medicazione sterile o drenate. Grandi bolle in tensione devono essere drenate. Con il taglio a croce sul tetto della bolla, il contenuto può essere drenato e la base della lesione ispezionata.

La bolla può quindi essere svuotata e la lesione protetta con medicazione sterile.

Ulcere ischemiche, piaghe da decubito e corpi estranei possono spesso presentarsi come una bolla. Se bolle molto grandi diventano, in un secondo momento, infette, possono costituire un importante problema di gestione.

### **Deformità delle unghie**

#### *Unghie incarnite dell'alluce (onicocriptosi)*

Le unghie incarnite dell'alluce sono generalmente il risultato di una inadeguata tecnica di taglio delle unghie, e una scheggia di unghia, se lasciata al bordo, può penetrare successivamente nel solco. Scavando lungo il lato del solco per rimuovere detriti è un'altra causa comune. L'accurata rimozione del frammento di unghia e la tutela del solco con un antisettico per unghie può aiutare a risolvere il problema, ma molti casi richiedono un intervento chirurgico. Se la rimozione parziale

delle unghie è necessaria va allora eseguito un attento controllo vascolare, nonché il controllo delle infezioni nel periodo di *follow-up*. La Matricectomia parziale o totale del letto ungueale impedisce la ricrescita delle unghie.

*Ispessimento delle unghie (onicogrifosi) e deformità delle unghie (onychauxis)*  
Qualsiasi ispessimento del letto dell'unghia, con o senza deformità dell'unghia, ha bisogno di una regolare riduzione con un bisturi elettrico o con lima, altrimenti la scarpa farà pressione sull'unghia ispessita che potrebbe causare un'ulcera sub-ungueale. Tale ispessimento è spesso associato con infezioni fungine. Le unghie trascurate possono provocare gravi traumi alle dita adiacenti.

L'obiettivo finale di questo testo è di migliorare la cura del diabete, di ridurre l'impatto del diabete sui singoli individui e sulla società. La realizzazione di questo obiettivo si traduce nel migliorare i risultati, che possono essere valutati in termini di risultati specifici per il diabete e di miglioramento della qualità della vita del paziente. La misura del risultato potrebbe includere la prevalenza e l'incidenza di ulcerazione e amputazione dell'estremità inferiore. Realistici obiettivi basati sulla tempistica dovrebbero essere fissati.

## CONCLUSIONI

La perdita di cute nel piede diabetico rimarrà una sfida terapeutica per i medici, dal momento che la perdita di cute totale richiede un trapianto cutaneo o una generazione con sostituti cutanei bioartificiali. È necessario avere a volte una maggiore audacia terapeutica e una delle responsabilità dei medici è quella di riconoscere il momento di utilizzare nuovi interventi terapeutici per accelerare la guarigione.

Sono stati compiuti considerevoli progressi nel campo della terapia delle lesioni cutanee e la ricerca propone continuamente nuovi prodotti. La speranza è che queste continue innovazioni, unite ad un trattamento efficace delle ferite, contribuiscano a un sempre maggior successo nella guarigione delle ferite croniche.

Tre principali problemi devono essere risolti in futuro per ottimizzare l'ingegneria dei tessuti cutanei e la rigenerazione dei tessuti:

- la creazione di uno stabile incrocio epidermo–dermico tra i due principali comparti (derma ed epidermide);
- l'attuazione di un apporto vascolare nello strato dermico;
- sostenere la costruzione delle sue cellule funzionali e degli annessi (melanociti, ghiandole sudoripare e sebacee, follicoli piliferi).

In conclusione possiamo sperare che l'articolazione del programma e dei contenuti trattati sia stata sufficiente a raggiungere gli obiettivi definiti in partenza.

I contenuti anatomici e fisiologici progressivamente illustrati avranno potuto suscitare qualche impressione di aridità, ma a mio parere risultano fondamentali per meglio comprendere le patologie e i relativi trattamenti.

La nostra modesta intenzione è stata quella di scoraggiare ogni approccio fatto di superficialità e di improvvisazione; poiché la materia è delicata e l'indice di sofferenza dei pazienti è notevole; è necessario che l'operatore del settore si dimostri capace non solamente di possedere una solida consapevolezza teorica ma anche di applicare una tecnologia adeguata; soprattutto dovrà servirsene non per una conoscenza in astratto ma allo scopo di circoscrivere il singolo caso per coglierlo in tutte le sue componenti.

Concludo prendendo a prestito una citazione di Mager: «se non sapete con certezza dove volete andare... rischiate di ritrovarvi altrove e di non accorgevene!»



I miei collaboratori.

## ABBREVIAZIONI

ECM: Matrice extracellulare; MMP: Matrix metallo proteasi;  
EGF: Fattore di crescita epidermico;  
PDGF: Fattore di crescita derivato dalle piastrine; TGF- $\beta$ : Trasformare il  
fattore di crescita beta; IGF-1: Insulin-like growth factor 1;  
VEGF: Fattore di crescita vascolare endoteliale; FGF: Fattore di crescita dei  
fibroblasti;  
IL-6: Interleuchina 6;  
G-CSF: Fattore stimolante le colonie di granulociti; TNF- $\beta$ : Fattore di ne-  
crosi tumorale  $\beta$ ;  
EPO: Eritropoietina;  
FN: Fibronectina;  
PM: Matrice Provvisoria; PAD: Arteriopatia Periferica;  
PTA: Angioplastica Percutanea Transluminale;  
PRF: Fibrina Ricca di Piastrine;  
PRP: Plasma Ricco di Piastrine;  
CLI: Lesione Ischemica Cutanea;  
CO: Osteomielite Cronica.



## BIBLIOGRAFIA

- ABDELAAL A.M., ALQAHTANI A.S., *Mode of Delivery in the Setting of Repeated Vitreous Hemorrhages in Proliferative Diabetic Retinopathy: A Case Report and Review of the Literature*. *Cureus* 2020;12(10). DOI: 10.7759/cureus.11239.
- ABOUAESHA F., VAN SCHIE C.H., GRIFFITHS G.D., YOUNG R.J., BOULTON A.J., *Plantar tissue thickness is related to peak plantar pressure in the high-risk diabetic foot*, «*Diabetes Care*», 24; 1270–1274, 2001.
- ADLER A.I., STEVENS R.J., NEIL A., STRATTON I.M., BOULTON A.J., HOLMAN R.R., *UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes*, «*Diabetes*», 25; 894–899, 2002.
- ALAMDARI N.M., SHA A., MIRMOHSENI A., BESHARAT S., *Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma on healing of clean diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial in Tehran, Iran*. *Diabetes Metab Syndr-Clin Res Rev* 2021;15(2):621-626. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.03.005.
- ARMSTRONG D.G., PERALES T.A., MURFF R.T., EDELSON G.W., WELCHON J.G., *Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection*. «*J. Am. Podiatr. Med. Assoc.*», 86; 224–227, 1996.
- BAMBERG D., STARK K., *Come prevenire le complicanze più gravi nel piede diabetico*, «*Stampa Medica*», 448, 47–58, 1988.
- BIRKE J.A., NOVICK A., PATOUT C.A., COLEMAN W.C., *Healing rates of plantar ulcers in leprosy and diabetes*. «*Leprosy Review*» 63; 365–374, 1992.

- BIRKE J.A., PATOUT J.R., C.A., FOTO J.G., *Factors associated with ulceration and amputation in the neuropathic foot*, «Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy», 30; 91–97, 2000.
- BIRKE J.A., PAVICH M.A., PATOUT JR C.A., HORSWELL R., *Comparison of fore-foot ulcer healing using alternative off-loading methods in patients with diabetes mellitus*. «Adv. Skin Wound Care» 15, 210–215, 2002.
- BONHAM P., *A critical review of the literature: part I: diagnosing osteomyelitis in patients with diabetes and foot ulcers*, «Journal of Wound, Ostomy and Continence Nurses Society», 28; 73–88, 2001.
- BRIGIDO S.A., BOC S.F., LOPEZ R.C., *Effective management of major lower extremity wounds using an acellular regenerative tissue matrix: a pilot study*, «Orthopedics», 27 (1); S145–149, 2004.
- BRIGIDO S.A., SCHWARTZ E., MCCARROLL R., HARDIN–YOUNG J., *Use of an acellular flowable dermal replacement scaffold on lower extremity sinus tract wounds. A retrospective series*, «Foot Ankle Spec»; 2 (2); 67–72, 2009.
- BROWN–ETRIS M., CUTSHALL W.D., HILES M.C., *A new biomaterial derived from small intestine submucosa and developed into a wound matrix device*, «Wounds» 141, 50–66, 2002.
- CAPUTO G.M., CAVANAGH P.R., ULBRECHT J.S., GIBBONS G.W., KRACHMER A.W., *Assessment and management of foot disease in patients with diabetes*, «New England Journal of Medicine», 331; 854–860, 1994.
- CARUSO G., GERACE E., LORUSSO V., CULTRERA R., MORETTI L., MASSARI L., *Squamous cell carcinoma in chronic osteomyelitis: a case report and review of the literature*, Journal of Medical Case Reports, 10:215 2016; DOI 10.1186/s13256-016-1002-8
- CASCINI S., AGABITI N., DAVOLI M., UCCIOLI L., MELONI M., GIURATO L., MARINO C., BARGAGLI A.M., *Survival and factors predicting mortality after major and minor lower-extremity amputations among patients with diabetes: a population-based study using health information systems*. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Jul;8(1):e001355. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001355.
- CASELLI A., PHAM H., GIURINI J.M., ARMSTRONG D.G., VEVEA A., *The fore-foot-to-rearfoot plantar pressure ratio is increased in severe diabetic neuropathy and can predict foot ulceration*, «Diabetes Care», 25; 1066–1071, 2002.
- CHIARETTI M., CARRU G.A., CECCARELLI G., CHIARETTI A.I., CHIARETTI A.M., PROCACCIANTE F., *PRP nel trattamento del piede diabetico e dell'osteomielite*

- fistolizzata. Revisione della letteratura e nostra esperienza.*, La medicina Estetica, 38(4), 113-122, 2014.
- CRISCI A., *Il Piede Diabetico: Nuove prospettive di prevenzione e cure*, Aracne Ed. Roma, 2015.
- CRISCI A., MOCCIA G., MALINCONICO F.A., FORONI F., AGRESTI E., GALIETTA G., VILLACCIO G., ESPOSITO F., FALZARANO A., COLELLA C., GAETANO F., CASUCCI G., AGRESTI M., *Preliminary results of experimental research on a technique for measuring skin ulcer lesions*, «Acta Vuln.», 9 (2): 53-63, Giugno 2011.
- CRISCI A., PIANIGIANI E., SPARACO A., CAPUANO P., SEPOLVERE G., GOFFREDI L., COSTAGLIOLA G., RUOTOLO M.O., *Usò degli alloinnesti cutanei da cadavere nell'ulcera ipertensiva di Martorell: descrizione del caso*, «Journal of Plastic Dermatology», Vol. 9, n°3, 197-201, 2013.
- CRISCI A., LERRO G., BOCCALONE E., CRISCI M., *Assessment of a correlation between serum hypotransferrin and chronic skin ulcers*, «Acta Vuln.», 3, 13-22, 2014.
- CRISCI A., CRISCI M., BOCCALONE E., *Risultati definitivi di una ricerca sperimentale su una tecnica di misurazione delle lesioni cutanee*, «Esperienze Dermatologiche», 16, 1-6, 2014.
- CRISCI A., MAROTTA G., LICITO A., SERRA E., BENINCASA G., CRISCI M., *Use of leukocyte platelet (L-PRF) rich fibrin in diabetic foot ulcer with osteomyelitis (three clinical cases report)*, Diseases, 2018, 6, 30; doi:10.3390/diseases6020030;
- CRISCI A., MAROTTA G., BENINCASA G., CRISCI M., *L-PRF (fibrina ricca in leucociti e piastrine): uso in tre casi di ulcera diabetica con osteomielite cronica*, Journal A.M.D., 2018, 21(3): 197-203;
- CRISCI A., RESCIGNO C., CRISCI M., *La membrana L-PRF e suoi derivati utili nella chirurgia del wound care*, Italian Journal of Wound Care 2019; 3(1):19-26; DOI:10.4081/ijwc.2019.46
- CRISCI A., MANFREDI S., CRISCI M., *The L-PRF Membrane (Fibrin Rich in Platelets and Leukocytes) And Its Derivatives Useful as a Source of Stem Cells in Wound Surgery*. J Stem Cell Rep. 2019; 1: 1-11.
- CRISCI A., CRISCI F., CRISCI M., *Second-Generation Platelet Concentrates (L-PRF, A-PRF, i-PRF, i-PRF M, i-PRF+) in Cutaneous Wound Surgery of the Foot*. Adv Res Foot Ankle 2019 2: 111. DOI: 10.29011/ARFA-111.1000011.
- CRISCI A., KAWASE T., D'ADAMO R., CRISCI M., *Utilità dei derivati del sangue di seconda generazione nella terapia rigenerativa delle ferite complesse*

- delle estremità. *Med Chir Caviglia Piede* 2020;44:3-13. DOI: 10.23736/S2284-2993.20.01811-7
- CRISCI A., D'ADAMO R., CRISCI M., *Clinical Trial on Solid Second-Generation Platelet-Concentrates in the Management of the Chronic Osteomyelitis: Advanced Bioregenerative Surgeries*, *The Intern. Journal of Lower Extremity Wounds* 2021, 1-11; <https://doi.org/10.1177/15347346211003732>
- CRISCI A., *La rigenerazione dei tessuti con Fibrina Ricca di Piastrine, I Nuovi Concentrati Piastrinici*, Aracne Ed. Roma, 2021;
- CRISCI A., KAWASE T., D'ADAMO R., CRISCI M., *Experimental research on a technique for quantification of platelets and leukocytes in second-generation platelet concentrates*, *International Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research*, 2019, 05(12), pp. 4792-4799, <https://doi.org/10.24327/23956429.ijcmpr201912804>.
- CRISCI A., *Clinical Assessment On Solid Second-Generation Platelet Concentrates (Platelets Rich Fibrin) In The Management Of The Chronic Osteomyelitis Of Diabetic Origin (T2DM): Superior Bioregenerative Surgeries*. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 2023, Vol.22 (9), 44-54. <https://doi.org/10.9790/0853-2209044454>
- CRISCI A., BOCCALONE E., CRISCI M., BOSCO A., *Comparison between HMPA treatment and homologous cadaver skin in chronic ulcerative lesions*, *Acta Vulnol.*, 2016, 3, 44-49;
- CRUCIANI M., LIPSKY B.A., MENGOLI C., DE LALLA F., *Are granulocyte colony-stimulating actors beneficial in treating diabetic foot infections?: A meta-analysis*, «*Diab. Care*», 28, 454-460, 2005.
- CULLEN B., WATT P.W., LUNDQVIST C., et al., *The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action*, «*Int. J. Biochem. Cell. Biol.*», 34 (12), 1544-1556, 2002.
- CUTTING K.F., HARDING K.G., *Criteria for identifying wound infection*, «*Journal Of Wound Care*», 3; 198-201, 1994.
- DEL PINO-SEDENO T., TRUJILLO-MARTIN M.M., ANDIA I., et al. *Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis*. *Wound Repair Regen* 2019;27(2):170-182. (Review) (In English). DOI: 10.1111/wrr.12690.
- EDELSON G.W., ARMSTRONG D.G., LAVERY L.A., CAICCO G., *The acutely infected diabetic foot is not adequately evaluated in an inpatient setting*, «*Arch. Intern. Med.*», 156;2373-2378, 1996.

- EGGERS P.W., GOHDES D., PUGH J., *Non-traumatic lower extremity amputations. The Medicare end-stage renal disease population*, «Kidney International», 56; 1524-1533, 1999.
- ELSAID A., EL-SAID M., EMILE S., YOUSSEF M., KHAFAGY W., ELSHOBAKY A., *Randomized Controlled Trial on Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Saline Dressing in Treatment of Non-healing Diabetic Foot Ulcers*. World JSurg 2020;44(4):1294-1301. (Article) (In English). DOI: 10.1007/s00268-019-05316-0.
- FAGLIA E., CLERICI G., CAMINITI M. et al. *Predictive values recorded of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia*. «Eur. J. Vasc. Endovascolare Surg.» 33, 731-736, 2007.
- FIMIANI M., PIANIGIANI E., CHERUBINI DI SIMPLICIO F., SBANO P., CUCCIA A., POMPELLA G., DE ALOE G., PETRAGLIA F., *Other uses of homologous skin grafts and skin bank bioproducts*, «Clinics in Dermatology», 23; 396-402, 2005.
- FLEISCHLI J.G., LAUGHLIN T.J., FLEISCHLI J.W., *Equine pericardium collagen wound dressing in the treatment of the neuropathic diabetic foot wound: a pilot study*, «J. Am. Podiatr. Med. Assoc.» 99; 301-305, 2009.
- FREIIN VON HOEVEL F., KEFALAKES E., GROTHE C., *What Can We Learn from FGF-2 Isoform-Specific Mouse Mutants? Differential Insights into FGF-2 Physiology In Vivo*. International Journal of Molecular Sciences 2021;22(1). DOI: 10.3390/ijms22010390.
- FRYKBERG R.G., ARMSTRONG D.G., GIURINI J., EDWARDS A., KRAVETTE M., KRAVITZ S. et al., *Diabetic foot disorders: A clinical practice guideline*. «American College of Foot and Ankle Surgeons» [Electronic version], 2000; Available: <http://www.acfas.org/diabeticcpq.html>.
- GABRIELLI L. et al., *Terapia chirurgica dell'arteriopatia diabetica e del piede diabetico*, «Atti III Congr.Naz.Coll.Flebologia», 117, 1999.
- GARDNER S.E., FRANTZ R.A., DOEBBLING B.N., *The validity of the clinical signs and symptoms used to identify localized chronic wound infection*, «Wound Repair and Regeneration», 9; 178-186, 2001.
- GARCIA-MORALES E., LÁZARO-MARTINEZ J.L., ARAGÓN-SANCHEZ J., et al., *Surgical complications associated with primary closure in patients with diabetic foot osteomyelitis*, Diabetic Foot & Ankle, 2012, 3: 19000; <https://dx.doi.org/10.3402/dfa.v3i0.19000>:

- GIBSON D., CULLEN B., LEGERSTEE R., et al., *MMPs Made Easy*, «Wounds International» 2009; 1 (1): Available from <http://www.woundsinternational.com>.
- GIULIANO G., CRISCI M., D'ADAMO R., CRISCI A., *I concentrati piastrinici di seconda generazione nella terapia dell'osteomielite cronica: una chirurgia rigenerativa moderna*, *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2020;46:1-12; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-271>
- GONCHAR I.V., LIPUNOV A.R., AFANASOV I.M., LARINA V., FALLER A.P., KIBARDIN A.V., *Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers treatment: State of art developments and future prospects*. *Diabetes Metab Syndr-Clin Res Rev* 2018;12(2):189-194. (Review) (In English). DOI: 10.1016/j.dsx.2017.09.007.
- GRAYSON M.L., GIBBONS G.W., BALOGH K., LEVIN E., KARCHMER A.B., *Probing to bone in infected pedal ulcers: A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients*, «JAMA», 273 (9) ; 721-723, 1995.
- GRECO T., MASCIO A., COMISI C., POLICHETTI C., CARAVELLI S., MOSCA M., MONDANELLI N., TROIANO E., MACCAURO G., PERISANO C. *RANKL-RANK-OPG Pathway in Charcot Diabetic Foot: Pathophysiology and Clinical Therapeutic Implications*. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 3014. <https://doi.org/10.3390/ijms24033014>
- GUDE W., HAGAN D., ABOOD F., CLAUSEN P., *Aurix Gel Is an Effective Intervention for Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Pragmatic Randomized Controlled Trial*. *Adv Skin Wound Care* 2019; 32(9): 416-426. DOI: 10.1097/01.ASW.0000577140.19174.9e.
- GUNTHER C.I., MACHENS H.G., *New strategies in clinical care of skin wound healing*, «European Surgical Research», 49; 1 , 16-23, 2012.
- GUPTA A., CHANNAVEERA C., SETHI S., RANGA S., ANAND V., *Efficacy of Intra-Lesional Platelet Rich Plasma in Diabetic Foot Ulcer*. *Journal of the American Podiatric Medical Association* 2020. DOI: 10.7547/19-149.
- HAMED S., ULLMANN Y., MASOUD M., HELLOU E., KHAMAYSI Z., TEOT. L., *Topical EPO promotes wound repair in diabetic rats*, «J.Invest.Dermatol.», 130 (1); 287-294, 2010.
- HAMED S., ULLMANN Y., EGOZI D., DAOD E., HELLOU E., ASHKAR M., GILHAR A., TEOT. L., *Fibronectin potentiates topical Erythropoietin-induced wound repair in diabetic mice*, «J.Invest.Dermatol.», 131 1365-1374, 2011.

- HARDING H.P., RON D., *Endoplasmatic reticulum stress and the development of diabetes. A review*, «Diabetes», 51, suppl. 3, 455–461, 2002.
- HENNING P.R., GREAR B.J., *Platelet-rich plasma in the foot and ankle*. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018;11(4):616-623. (Article) (In English), DOI: 10.1007/s12178-018-9522-z.
- HODDE J.P., RECORD R.D., LIANG H.A., BADYLAK S.F., *Vascular endothelial growth factor in porcine-derived extracellular matrix*, «Endothelium» 8 (1);11–24, 2001.
- HODDE J.P., HILES M.C., *Bioactive FGF-2 in sterilized extracellular matrix*, «Wounds», 13 (5): 195–201, 2001.
- HOSSEINZADEH A., ROEVER L., ALIZADEH S., *Surgery-Induced Weight Loss and Changes in Hormonally Active Fibroblast Growth Factors: a Systematic Review and Meta-Analysis*. *Obesity Surgery* 2020;30(10):4046-4060. DOI: 10.1007/s11695-020-04807-7.
- KURIHARA T., SUEHARA Y., AKAIKE K., HAYASHI T., OKUBO T., KIM Y., TAKAGI T., KANEKO K., YAO T., SAITO T., *Squamous cell carcinoma arising from chronic osteomyelitis massively expanding into the medullary cavity: A case report*, *Human Pathology: Case Report*, 16, 2019, 100289; <https://doi.org/10.1016/j.ehpc.2019.01.008>
- KULKARNI S.R., CHAWLA A., *Study of efficacy of platelet rich plasma dressing in management of chronic non-healing leg ulcers*. *J Evol Med Dent Sci-JEMDS* 2019;8(16):1307-1310. (Article) (In English). DOI: 10.14260/jemds/2019/291.
- LAVERY L.A., ARMSTRONG D.G., PETERS E.J.G., LIPSKY B.A., *Probe-to-Bone test for diagnosis diabetic foot osteomyelitis. Reliable or relic?*, «Diabetes Care», vol. 30, n°2, 270–274, 2007.
- LAVERY L.A., ARMSTRONG D.G., WUNDERLICH R.P., TREDWELL J., BOULTON A.J.M., *Predictive value of foot pressure assessment as part of a population-based diabetes disease management program*, «Diabetes Care», 26: 1069–1073, 2003.
- LI F., LI W., JOHNSON S., et al., *Low-molecular-weight peptides derived from extracellular matrix as chemoattractants for primary endothelial cells*, «Endothelium», 11 (3–4): 199–206, 2004.
- LIPSKY B.A., PECORARO R.E., LARSON S.A., AHRONI J.H., *Outpatient management of uncomplicated lower-extremity infections in diabetic patients*, «Arch. Intern. Med.» 150;790–797, 1990.

- LIPSKY B.A., *Osteomyelitis of the foot in diabetic patients*, «Clin. Infect. Dis.», 25: 1318–1326, 1997.
- LIPSKY B.A., MCDONALD D., LITKA P.A., *Treatment of infected diabetic foot ulcers: topical MSt-78 vs. oral ofloxacin (abstract)*. «Diabetologia», 40 (Suppl 1): 482, 1997.
- MA H., LI Y., CHEN H., KANG M., CHENG-YI LIU T., *Effects of low-intensity laser irradiation on wound healing in diabetic rats*, «Int. Jou. Photoenergy», doi: 10.1155/2012/838496, 2012.
- MARGOLIS D.J., KANTOR J., SANTANNA J., STROM B.L., BERLIN J.A., *Risk factors for delayed healing of neuropathic diabetic foot ulcers: a pooled analysis*, «Arch. Dermatol.», 136: 1531–1535, 2000.
- MOHAMMED B., DWEIK A., AL-JOBORY O., MCMASTER K., *Elevated Procalcitonin Levels in a Patient With Diabetic Ketoacidosis in the Absence of Infection*. *Cureus*. 2022 Apr 15;14(4):e24154. <https://doi.org/10.7759/cureus.24154>
- MULDER G., LEE D.K., *Case presentation: xenograft resistance to protease degradation in a vasculitic ulcer*, «Int. J. Low Extrem Wounds», 8: 157, 2009.
- NATARAJ C., RITTER G., DUMAS S. et al., *Extracellular wound matrices: novel stabilisation and sterilisation method for collagen-based biologic wound dressings*, «Wounds» 19 (6): 148–156, 2007.
- OHKUBO Y., KISHIKAWA H., ARAKI E., MIYATA T., ISAMI S., MOTOYOSHI S., et al. *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: A randomized prospective 6-years study*, «Diabetes Research and Clinical Practice», 28: 103–117, 1995.
- PETRASSI C., D'ADAMO R., ACCROCCA F., MASTROMARINO A., *Arteriopatia ostruttiva cronica degli arti inferiori*, Aracne Editrice, 2007.
- PERRY C.R., PEARSON R.L., MILLER G.A., *Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the perioperative assessment of osteomyelitis*, «Journal of Bone and Joint Surgery», 73: 745–749, 1991.
- PHAM H., ARMSTRONG D.G., HARVEY C., HARKLESS L.B., GIURINI J.M., VEVES A., *Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial*, «Diabetes Care», 23; (5), 606–611, 2000.
- RAGNARSON TENNVALL G., APELQVIST J., ENEROTH M., *Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus*, «Pharmaco Economics» ,18: 225–238, 2000.

- RAMSEY S.D., NEWTON K., BLOUGH D., MCCULLOUGH D.K., SANDHU N., REIBER G.E., WAGNER E.H., *Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes*, «Diabetes Care», 22; 382–87, 1999.
- RANDALL K.L., BOOTH B.A., MILLER A.J., et al., *Use of an acellular regenerative tissue matrix in combination with vacuum-assisted closure therapy for treatment of a diabetic foot wound*, «J. Foot Ankle Surg.», 47(5); 430–433, 2008.
- RAO S.S., VENKATESAN J., PRABHU A., REKHA P.D., *Natural polymeric biomaterials in growth factor delivery for treating diabetic foot ulcers*. J Drug Deliv Sci Technol 2020;55. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.101385.
- REHAK L. et al., *The Immune-Centric Revolution in the Diabetic Foot: Monocytes and Lymphocytes Role in Wound Healing and Tissue Regeneration — A Narrative Review*. J Clin Med 11, 889 (2022).
- REIBER G.E., BOYKO E.J., SMITH D.G., *Lower extremity foot ulcers and amputations in diabetes*. In «National Diabetes Data Group (US)(Ed), Diabetes in America», 409–428, 1995.
- REYZELMAN A., CREWS R.T., MOORE J.C. et al., *Clinical effectiveness of an acellular dermal regenerative tissue matrix compared to standard wound management in diabetic foot ulcers: a prospective, randomised multicentre study*, «Int. Wound J.», 6; 196–208, 2009.
- RICCI L. et al., *Piede diabetico: un caso di salvataggio d'arto*, «G.Ital.Cardiol.», 10, 448–449, 2009.
- SALDALAMACCHIA G., LAPICE E., CUOMO V., DE FEO M.E., et al., *Uso del gel di piastrine autologo per la cura delle ulcere del piede diabetico*, «G.I.D.M.», 24, 103–105, 2004.
- SALDALAMACCHIA G., *Il piede diabetico: prevenzione, diagnosi e terapia*, «G.I.D.M.», 38, 12–24, 2018.
- SANDOR M., XI H., CONNOR J., et al., *Host Response to implanted porcine-derived biologic materials in a primate model of abdominal wall repair*, «Tissue Eng.», Part A 14(12); 2021–2031, 2008.
- SCANFERLA R., ROSELLI G., SCOCCIANI G., BARTOLINI M., MURATORI F., CAMPANACCI D.A., *Management of Squamous Cell Carcinoma in Chronic Osteomyelitis: Our Experience*, Review of the Literature and Role of MRI in Differential Diagnosis. Diagnostics 2022, 12, 2062. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092062>
- SCHUBERT V., ZANDER M., *Analysis of the measurement of four wound variables in elderly patients with pressure ulcers*, «Adv. Wound Care», 9 (4), 29–36, 1996.

- SHAO S.Y., PAN R.P., CHEN Y., *Autologous Platelet-Rich Plasma for Diabetic Foot Ulcer*. Trends Endocrinol Metab 2020;31(12):885-890. (Editorial Material) (In English). DOI: 10.1016/j.tem.2020.10.003.
- SILVERSTEING., *Dermal regeneration template in the surgical management of diabetic foot ulcers: a series of five cases*, «J. Foot Ankle Surg.», 45(1); 28-33, 2006.
- SINACORE D.R., MUELLER M.J., DIAMOND J.E., BLAIR V.P., III, DRURY D., ROSE S.J., *Diabetic plantar ulcers treated by total contact casting. A clinical report*. «Phys. Ther.» 67,1543-1549, 1987.
- SINGH S.P., KUMAR V., PANDEY A., PANDEY P., GUPTA V., VERMA R., *Role of platelet-rich plasma in healing diabetic foot ulcers: a prospective study*. J Wound Care 2018;27(9):550-556. (Article) (In English). DOI: 10.12968/jowc.2018.27.9.550.
- TOPORCER T., LAKIOVÁ L. RADONAK J., *Venous ulcer—present view on aetiology, diagnostics and therapy*, «Cas Lek Cesck», 147, 4; 199-205, 2008.
- TSOURDI E., BARTHEL A., RIETZSCH H., REICHEL A., BORNSTEIN S.R., *Current aspects in the pathophysiology and treatment of chronic wounds in diabetes mellitus*, «BioMed. Res. Intern.», 2013; 385641, 2013.
- TYRRELL W., *The causes and management of foot ulceration*, «Nursing Standard», 16; 52-62, 2002.
- UCCIOLI L. et al., *Il piede diabetico*, «Aggiornamento medico», 9, 325-340, 2000.
- VOYTIK-HARBIN S.L., BRIGHTMAN A.O., KRAINE M.R., et al., *Identification of extractable growth factors from small intestine submucosa*, «J. Cell. Biochem.», 57; 478-491, 1997.
- WALKER S.C., HELM P.A., PULLIUM G., *Total contact casting and chronic diabetic neuropathic foot ulcerations: healing rates by wound location*. «Arch. Phys. Med. Rehabil.» 68: 217-221, 1987.
- WIEGLAND C., ABEL M., RUTH P., HIPLER U.C., *Influence of the collagen origin on the binding affinity for neutrophil elastase*, Abstract presented at: «18th Conference of the European Wound Management Association (EWMA)», May 14-16, 2008.
- Wijendra A., Ramsden A., McNally M., *A natural history of untreated chronic osteomyelitis of the tibia over 20 years, with evolving squamous cell carcinoma: a case report*, J. Bone Joint Infect., 8, 183-188, 2023. <https://doi.org/10.5194/jbji-8-183-2023>.
- YAN H., PENG K., WANG Q., GU Z., LU Y., ZHAO J., XU F., LIU Y., TANG Y., DENG F., ZHOU P., JIN J., WANG X., *Effect of pomegranate peel polyphenol*

- gel on cutaneous wound healing in alloxan-induced diabetic rats*, «Chin. Med. J.», 126 (9); 1700–1706, 2013.
- YANG M., SHENG L., ZHANG T.R., LI Q., *Stem cell therapy lower extremity diabetic ulcers: where do we stand?*, «BioMed. Res. Intern.», doi: 10.1155/2013/462179, 2013.
- ZHANG W., ZHAO G., FAN W., ZHAO T., *Panretinal photocoagulation after or prior to intravitreal conbercept injection for diabetic macular edema: a retrospective study*. *Bmc Ophthalmology* 2021;21(1). DOI: 10.1186/s12886-021-01920-8.



SALUS  
COLLANA DI SCIENZE DELLA SALUTE

1. Rossana Alloni  
*Il tutor clinico nel corso di laurea in Medicina e Chirurgia. Spunti per la riflessione e per la formazione dei tutor*  
ISBN 978-88-548-5865-7, formato 17 × 24 cm, 160 pagine, 12 euro
  
2. Pietro Genova, Nello Grassi, Mario Adelfio Latteri  
*L'impiego del linfonodo sentinella nel carcinoma del colon-retto. Considerazioni e proposta di tecnica*  
ISBN 978-88-548-4760-6, formato 17 × 24 cm, 92 pagine, 8 euro
  
3. Giuseppe Modica, Carmelo Sciumè, Massimo Cajozzo, Girolamo Geraci, Antonio Sciuto, Chiara Lo Nigro  
*Il drenaggio pleurico*  
ISBN 978-88-548-6220-3, formato 17 × 24 cm, 84 pagine, 8 euro
  
4. Rossana Alloni, Daniela Tartaglini (a cura di)  
*Aggiornamenti di chirurgia generale e specialistica 2013. Evidence based nursing ed evidence based surgery*  
ISBN 978-88-548-6484-9, formato 17 × 24 cm, 108 pagine, 8 euro
  
5. Nicola Picardi  
*Chirurgia sperimentale e dei trapianti di organo. Storia, metodologie e conquiste tecnologiche*  
ISBN 978-88-548-6033-9, formato 17 × 24 cm, 588 pagine, 38 euro
  
6. Ornella Piazza, Walter Santaniello, Geremia Zito Marinosci  
*Diagnosi e terapia dell'addome critico*  
ISBN 978-88-548-7327-8, formato 17 × 24 cm, 352 pagine, 19 euro
  
7. Paola Berni, Massimo Olina, Gabriele Olina  
*Il defibrillatore nelle società sportive*  
ISBN 978-88-548-7684-2, formato 17 × 24 cm, 72 pagine, 8 euro
  
8. Rossana Alloni  
*Qualità e sicurezza nel lavoro clinico*  
ISBN 978-88-548-8096-2, formato 17 × 24 cm, 192 pagine, 12 euro

9. Alessandro Crisci  
*Il piede diabetico*  
ISBN 978-88-548-8137-2, formato 17 × 24 cm, 161 pagine, 13 euro
10. Paolo Lantieri, Giulia Cavatassi  
*L'infermiere di famiglia*  
ISBN 978-88-548-9121-0, formato 17 × 24 cm, 144 pagine, 12 euro
11. Rossana Alloni, Modesto D'Aprile (a cura di)  
*Guida pratica per lo sperimentatore clinico*  
ISBN 978-88-548-9825-7, formato 17 × 24 cm, 152 pagine, 15 euro
12. Daniela Francesca Nestola, Massimo Olina  
*Principi di fisiopatologia dell'orecchio*  
ISBN 978-88-548-9484-6, formato 17 × 24 cm, 188 pagine, 16 euro
13. Mariolina Rossi  
*Musicoterapia in ematologia e TMO adulti. Metodologia di lavoro e valutazione dei risultati*  
ISBN 978-88-255-1817-7, formato 17 × 24 cm, 124 pagine, 12 euro
14. Alessandro Crisci  
*La rigenerazione dei tessuti con fibrina ricca di piastrine. I nuovi concentrati piastrinici*  
ISBN 979-12-5994-529-7, formato 17 × 24 cm, 124 pagine, 12 euro