



Università di Pisa

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

**“IL MONITORAGGIO NON INVASIVO DELLA CUTE
PERILESIONALE NELLE ULCERE CRONICHE
DELL’ARTO INFERIORE”**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Marco Romanelli

Candidato:

Shakka Pazzagli

Anno Accademico 2013/2014

INDICE

<i>Riassunto della tesi</i>	pag.1
<i>Capitolo 1 “Lesioni cutanee ulcerative croniche”</i>	pag.4
1.1 Definizione	pag.4
1.2 Cause	pag.5
1.3 Ulcere venose	pag.6
1.3.1 Epidemiologia	
1.3.2 Fisiopatologia	
1.3.3 Clinica	
1.3.4 Classificazioni	
1.3.5 Diagnosi	
1.4 Ulcere arteriose	pag.20
1.4.1 Epidemiologia	
1.4.2 Fisiopatologia	
1.4.3 Clinica	
1.4.4 Diagnosi	
1.5 Ulcere nel diabete	pag.25
1.5.1 Epidemiologia	
1.5.2 Fisiopatologia	
1.5.3 Clinica	
1.5.4 Classificazioni	
1.6 Ulcere da pressione	pag.30
1.6.1 Epidemiologia	
1.6.2 Fisiopatologia	
1.6.3 Clinica	
1.6.4 Classificazioni	
 <i>Capitolo 2</i>	
<i>“il monitoraggio del paziente con lesione cutanea ulcerativa cronica”</i>	pag.43
2.1 Tecniche di misurazione di area di volume	pag.43
2.1.1 Righello	
2.1.2 Transparency Surface Area : planimetria	
2.1.3 Fotografia digitale	

2.1.4 Stereofotogrammetria	
2.1.5 Luce strutturata	
2.1.6 Soluzioni saline e calchi di superficie	
2.1.7 Scanner ad ultrasuoni	
2.1.8 Scanner tridimensionale : laser scanner	
2.2 pH	pag.59
2.3 Temperatura	pag.61
2.4 Flussimetria laser doppler	pag.63
2.5 Ossimetria transcutanea	pag.64
2.6 TEWL : trans-epidermal water loss	pag.65
2.7 Colore	pag.67
<i>Capitolo 3 “ la cute perilesionale”</i>	pag.69
<i>Capitolo 4 Studio sperimentale</i>	pag.76
4.1 Obiettivi	pag.76
4.2 Materiali e metodi	pag.76
4.2.1 Popolazione di studio , criteri di inclusione ed esclusione	
4.2.2 Materiali	
4.2.3 Metodo	
4.3 Test statistici	pag.79
4.4 Risultati	pag.79
4.5 Discussione	pag.84
<i>Conclusioni</i>	pag.86
<i>Appendici</i>	pag.87
<i>Bibliografia</i>	pag.89

Riassunto

Le lesioni cutanee ulcerative croniche possono riconoscere molteplici cause, le più frequenti, sono quelle su base vascolare: venosa, arteriosa o mista.

Le ulcere croniche rappresentano inoltre una delle più significative e invalidanti complicanze del diabete, dove la loro comparsa può essere riconducibile a neuropatia periferica, arteriopatia ostruttiva o a entrambe le cause.

Le ulcere da pressione sono invece legate ad una prolungata immobilità ed interessano soprattutto pazienti anziani ma anche giovani oggetto di traumi spinali, affetti da sclerosi multipla o paralisi cerebrali.

La diagnosi eziologica, indispensabile per impostare un adeguato programma terapeutico, richiede una scrupolosa anamnesi seguita da un attento esame obiettivo. L'esame clinico rappresenta infatti ancora oggi il momento più importante nell'inquadramento di questo tipo di paziente ed una valutazione della sede, della morfologia della ferita nonché l'aspetto della cute perilesionale possono guidarci verso una corretta diagnosi eziologica.

La sospetta patologia di base può poi essere confermata o esclusa grazie a esami strumentali come eco-color doppler, doppler a onda continua, calcolo dell'ABI.

Le ulcere cutanee croniche sono lesioni difficili da gestire, richiedono un trattamento a lungo termine e spesso recidivano, proprio per questo una loro valutazione periodica, volta a monitorare il processo di guarigione, è indispensabile .

Il monitoraggio del paziente prevede la periodica misurazione della lesione , che può essere effettuata grazie numerose tecniche e dispositivi, classicamente suddivisi in due grandi gruppi: Tecniche di misurazione di Area o in due dimensioni (Wound Surface Area) e Tecniche di misurazione di Volume o in tre dimensioni (Volume Measurements) .

Sfortunatamente alcuni di questi dispositivi, nonostante la loro accuratezza e sensibilità, non possono essere utilizzati nella pratica clinica di routine a causa degli alti costi e sono limitati all'ambito della ricerca.

Le ulcere croniche possono essere schematicamente distinte in tre zone: fondo, bordo-margine e cute perilesionale.

Ciascuna di esse svolge un ruolo determinante nel processo di guarigione, tuttavia, mentre per fondo e margini esistono numerose classificazioni, poco spazio viene dedicato alla zona che circonda l'ulcera.

Il nostro studio prende in esame proprio questa ultima zona, la cute perilesionale, la cui integrità è essenziale ai fini della riparazione tissutale.

OBIETTIVO: Lo scopo dello studio è quello di dimostrare l'utilità della diagnostica non invasiva nell'approccio al paziente con lesioni cutanee ulcerative croniche su base vascolare, in modo tale da offrire al medico uno strumento di supporto alla valutazione clinica, che ancora oggi rappresenta il momento più importante nell'inquadramento di questo tipo di paziente.

Le indagini strumentali permettono infatti di superare il più importante limite dell'esame clinico, ovvero la soggettività della valutazione.

MATERIALI E METODI: Nello studio sono stati inclusi 30 pazienti, 9 maschi e 21 femmine, tutti affetti da ulcere croniche vascolari dell'arto inferiore e con cute perilesionale clinicamente integra. Idratazione, TEWL e pigmentazione sono state misurate rispettivamente con il corneometro, l'evaporimetro e il colorimetro in dotazione con il DermaLab Combo® (Cortex Technology).

I tre parametri sono stati valutati a 2 cm dal margine di lesione, nel punto più declive, mentre come controllo è stato scelto un punto di cute sana sulla superficie volare dell'avambraccio.

RISULTATI: L'analisi statistica dei dati ottenuti ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p < 0,0001$) tra la TEWL della cute perilesionale ($27,52 \pm 4,195 \text{ g/ m}^2 / \text{h}$) e quella della cute sana ($9,062 \pm 0,9147 \text{ g/ m}^2 / \text{h}$).

Per quanto riguarda l'analisi colorimetrica abbiamo utilizzato la scala CIEL*ab*, riscontrando una differenza statisticamente significativa tra cute sana e cute perilesionale esclusivamente per le variabili L* ($p = 0,0007$) e b* ($p < 0,0001$) ma non per a* ($p = 0,7192$).

Anche per la variabile idratazione non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa ($p = 0,1824$) tra cute sana ($108,1 \pm 6,683$ u.a.) e cute perilesionale ($151,4 \pm 31,39$ u.a.).

DISCUSSIONE : il risultato più importante che abbiamo ottenuto è quello di essere riusciti a evidenziare una differenza statisticamente significativa tra la TEWL della cute perilesionale e quella della cute sana, mettendo in luce un danno di barriera clinicamente non apprezzabile. Anche quando l'integrità di barriera sembra essere conservata infatti, l'analisi della TEWL può svelare una sua precoce alterazione.

L'analisi della variabile a^* (scala cromatica dal verde al rosso) con una media di 11,77 u.a. sulla cute perilesionale e 11,50 u.a. sulla cute sana di controllo sottolinea l'accuratezza con cui è stato scelto il campione in studio, escludendo pazienti con eritema, dermatiti irritative/allergiche da contatto, segni di infezione/inflammatione che inevitabilmente avrebbero portato ad un viraggio della *nuance* cutanea verso il rosso.

I più bassi valori di L^* (scala cromatica dal bianco al nero) e di b^* (scala cromatica dall'azzurro al giallo) sono stati da noi interpretati come un'iniziale processo di scleroatrofia a carico della cute che circonda la lesione non ancora apprezzabile clinicamente ma identificabile grazie all'accuratezza dello strumento.

Per quanto riguarda la variabile idratazione invece, i più elevati valori registrati sulla cute perilesionale ($151,4 \pm 31,39$ u.a.) rispetto alla cute sana ($108,1 \pm 6,683$ u.a.) possono essere legati alla presenza di una medicazione occlusiva.

CONCLUSIONI: nel capitolo 3 di questo lavoro di tesi abbiamo ricordato l'importanza della cute perilesionale ai fini della riparazione tessutale e con il nostro studio, condotto su pazienti con cute perilesionale apparentemente integra, evidenziato l'utilità di un monitoraggio strumentale associato all'esame clinico.

Possiamo quindi concludere che la diagnostica non invasiva rappresenta un importante strumento di supporto, permette di superare i limiti legati alla soggettività dell'esame obiettivo evidenziando precocemente modificazioni non ancora apprezzabili all'occhio umano e di intervenire tempestivamente.

Capitolo 1

“Lesioni cutanee ulcerative croniche”

1.1 Definizione

L'ulcera (Fig.1) è una soluzione di continuo della cute che può coinvolgere l'epidermide, il derma, l'ipoderma, i tendini, la fascia muscolare, il tessuto muscolare e le sottostanti strutture legamentose, ossee e/o cartilaginee.

Essa è sempre la conseguenza di una lesione della cute considerata primitiva, detta lesione pre-ulcerativa. Spesso la distanza temporale che separa la lesione pre-ulcerativa dall'ulcera è tanto esigua da palesarsi alla stregua di un evento unico.

Un'ulcera cronica, per definizione, mostra una scarsa tendenza alla guarigione spontanea e non procede attraverso un processo riparativo ordinato e tempestivo.¹

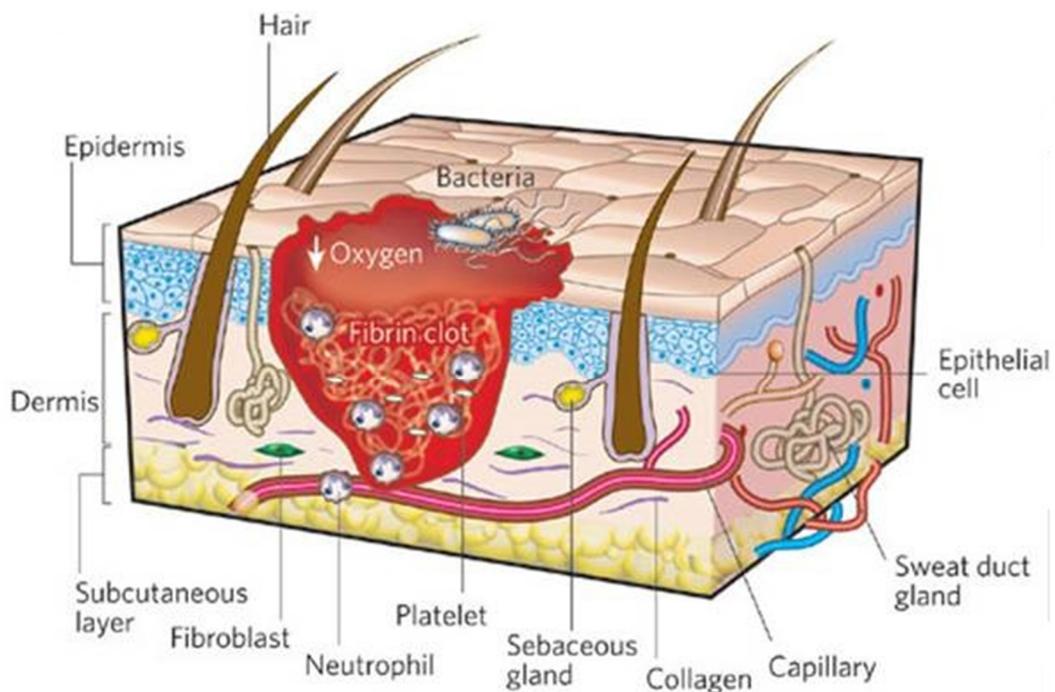


Fig.1: Ulcera cutanea

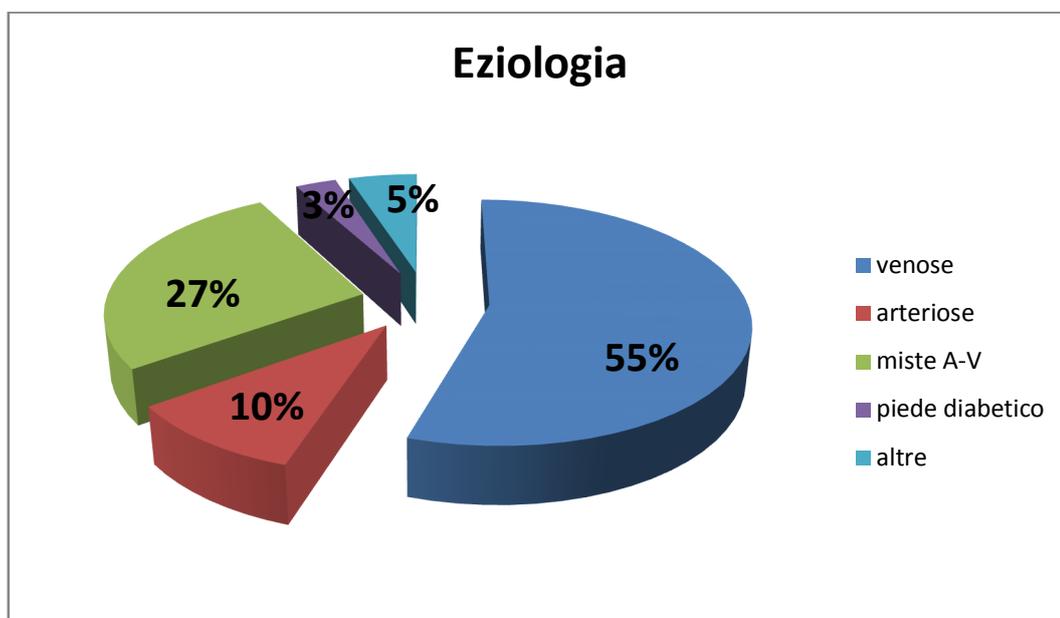
1.2 Cause

Le ulcere croniche degli arti inferiori possono riconoscere molteplici cause.

Nel mondo occidentale, la maggior parte delle ulcere sono dovute a malattia venosa, insufficienza arteriosa o neuropatia (principalmente nella popolazione diabetica), da sole o in combinazione.

Le ulcere venose sono di gran lunga le più comuni, rappresentano infatti il 55% di tutte le lesioni croniche dell'arto inferiore, le arteriose pesano un 10 % nella casistica.

Recenti studi hanno inoltre evidenziato un incremento delle lesioni ad eziologia mista atero-venosa (fino al 27 % di tutte le ulcere dell'arto inferiore)².



Possiamo fare un breve schema delle cause, andando a menzionare anche quelle più rare³.

- **Arteriose:** aterosclerosi, tromboangioite obliterante, malformazioni A-V, embolia
- **Linfatiche**
- **Vasculiti:** dei piccoli vasi (Artrite reumatoide, Lupus eritematoso Sistemico, Sclerodermia, Sindrome di Sjogren, Sindrome di Behcet); dei

vasi di medio e grande calibro (Poliarterite nodosa, Granulomatosi di Wegener)

- **Venose**
- **Neuropatiche** (Diabete, Tabe Dorsale, Siringomielia..)
- **Metaboliche** (Diabete, Gotta, Malattia di Gaucher)
- **Malattie ematologiche** (Crioglobulinemia, sferocitosi ereditaria, drapanocitosi, talassemia , policitemia vera rubra, leucemia)
- **Traumatiche** (Da pressione, iatrogena, da radiazioni)
- **Neoplastiche** (epitelioma spinocellulare, epitelioma basocellulare, melanoma, micosi fungoide, cheratoacantoma, angioma, sarcoma Kaposi)
- **Infezioni ed Infestazioni:** batteriche (ectima, difterite cutanea, linforeticolosi benigna), fungine (blastomicosi, micetoma), micobatteri (tubercolosi cutanea), punture d'insetto
- **Panniculiti**
- **Sarcoidosi**
- **Pioderma Gangrenoso**

1.3 Ulcere venose

1.3.1 Epidemiologia

L'insufficienza venosa cronica e le ulcere venose rappresentano un comune e importante problema medico, è stato infatti calcolato che il 5-8% della popolazione mondiale soffre di patologia venosa e un 1% sviluppa una soluzione di continuo cutanea ⁴.

Nei soli Stati Uniti 5 milioni di abitanti soffrono di patologia venosa e oltre 500.000 hanno un'ulcera cronica ⁵.

La patologia , data la sua alta prevalenza, incide negativamente sull'economia di un paese, sia in termini di giorni lavorativi persi sia sulla spesa sanitaria nazionale a causa degli alti costi ^{6,7}. Le ulcere venose sono difficili da gestire, richiedono un trattamento a lungo termine e spesso si ripresentano, con un tasso di recidiva compreso tra il 54% e il 78% ⁶, inoltre possono complicarsi e richiedere ospedalizzazione.

Questo tasso di recidiva così alto si accompagna inoltre ad una lunga durata della lesione, più di 1 anno nella metà dei pazienti⁸.

Un numero più limitato di pazienti (fino al 34%) ha ulcere addirittura da più di 5 anni ⁹.

I costi di trattamento, nei paesi europei, coprono l'1-2 % del budget destinato alla spesa sanitaria e negli Stati Uniti vengono spesi annualmente da 1,9 a 2,5 miliardi di dollari¹⁰.

Uno studio condotto in Europa, volto a calcolare i costi di medicazione ha concluso che, in un periodo di 4 mesi, la spesa poteva raggiungere i 2500 dollari a paziente ¹¹.

Olin et Coll. hanno eseguito uno studio su 78 pazienti, poi presentato alla Cleveland Clinic Foundation. La durata media del follow-up è stata di 119 giorni (mediana 84 giorni), il numero medio di visite per paziente è stato di 7 mentre un totale di 14 pazienti ha richiesto ospedalizzazione (18 %). Il costo totale medio per paziente è stato di 9.685 dollari (mediana 3.036 dollari), influenzato dalla durata della terapia, dimensioni dell'ulcera e presenza di almeno una comorbidità. L'assistenza domiciliare, i ricoveri, i cambi di medicazione hanno pesato rispettivamente un 48 % , 25 % e 21 % sulla spesa totale ¹².

La prevalenza nel sesso femminile è spesso sovrastimata, tuttavia, con le dovute correzioni per età, il rapporto femmina-maschio è di 1,6:1, quindi leggermente a sfavore delle donne .

L'incidenza aumenta con l'età, con picco tra i 60 e gli 80 anni ⁹. Per quanto riguarda l'età di comparsa della prima ulcera invece, il 72 % ha la prima lesione a 60 anni, 22 % a 40 anni e il 13 % prima dei 30 anni ^{6,13}.

1.3.2 Fisiopatologia

Le ulcere venose sono una importante manifestazione dell'insufficienza venosa cronica, responsabile di un aumento della pressione nelle venule e nei capillari, specialmente in stazione eretta.

Negli anni sono stati effettuati numerosi studi e proposte molteplici ipotesi, tuttavia il reale meccanismo che conduce allo sviluppo di un'ulcera venosa rimane ancora in larga parte sconosciuto.^{7,14}

Una delle prime ipotesi fu avanzata da Homans nel 1917 con la sua teoria della “*stasi venosa*“. Secondo Homans infatti, il sangue stagnante all’interno delle varici tortuose e dilatate era causa di ipossia, morte cellulare e conseguente ulcerazione. Nei suoi studi notò che il sangue prelevato dalle varici aveva uno scarso contenuto di ossigeno se confrontato con quello prelevato dalla vena cubitale del braccio. Tale studio tuttavia fu aspramente criticato proprio per la scelta di una vena dell’arto superiore come controllo, inoltre se la stessa indagine veniva condotta non più in stazione eretta ma in decubito supino il contenuto di ossigeno in safena diveniva superiore rispetto alla cubitale del braccio.

La teoria degli “*shunt atero-venosi*” nasce proprio dall’osservazione di elevati livelli di ossigeno nelle varici e dagli studi arteriografici di Piulachs e Vidal Barraquer¹⁵. Anche questa teoria fu successivamente confutata da Lindemayr et coll. grazie ad indagini condotte con microsferi radioattive, che dimostrarono l’assenza di congenite comunicazione atero-venose in pazienti con lesioni ulcerative croniche.¹⁶

Alla fine degli anni ’70 è stato dimostrato che un aumento della pressione all’interno dei capillari determina una distensione delle loro pareti e una dilatazione dei pori, con conseguente perdita di macromolecole (es. fibrinogeno) nel derma e nel tessuto sottocutaneo^{17 18}.

Secondo Browse e Burnard il fibrinogeno fuoriuscito polimerizza e forma un manicotto di fibrina peri-capillare nello spazio extravascolare che agisce come barriera impedendo lo scambio di nutrienti e ossigeno, che a sua volta provoca ischemia, morte cellulare e conseguenti ulcere nei tessuti. (*Teoria del “manicotto” o “cuffia di fibrina” pericapillare* (Browse e Burnard , 1982)¹⁹ (Fig.2)

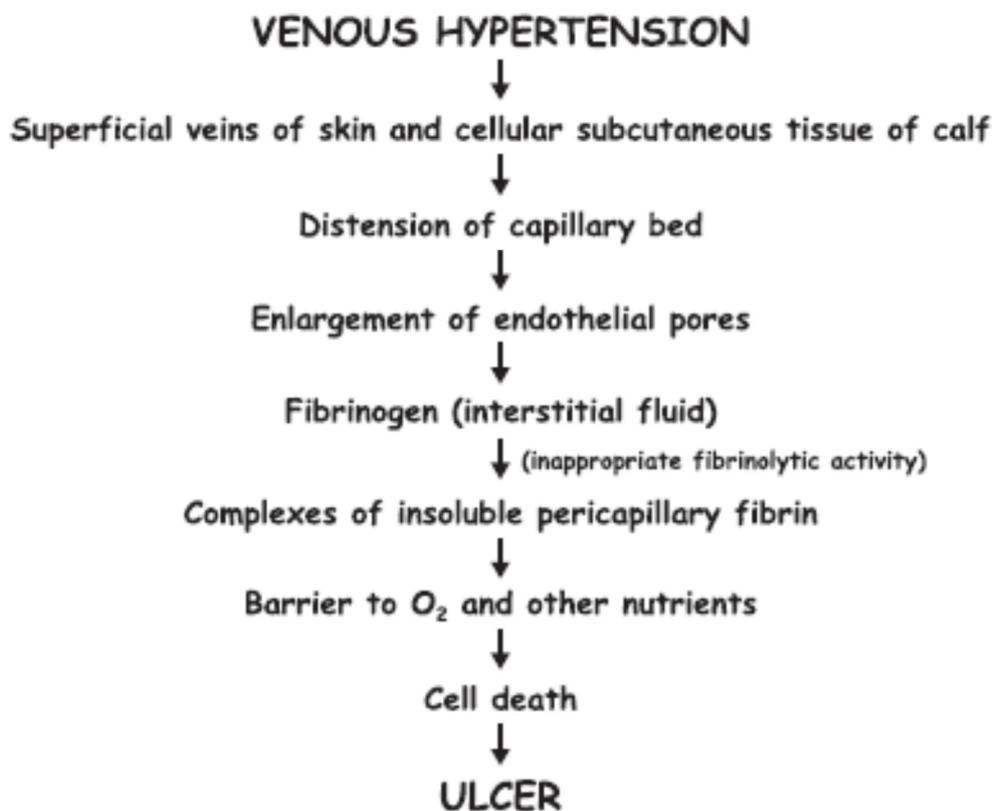


Fig.2: Teoria del “manicotto” o “cuffia di fibrina” pericapillare (Browse e Burnard, 1982)

Un dato a supporto di questa ipotesi è il riscontro, mediante immunofluorescenza, di depositi di fibrina peri-capillare in pazienti con lipodermatosclerosi ma senza lesione cutanea, ai bordi e nel letto delle ulcere venose²⁰.

Inoltre Burnand dimostrò, in vitro, che la fibrina è in grado di impedire la diffusione dell’ossigeno²¹.

Tuttavia altri dati non sono coerenti con questa ipotesi: non vi è alcuna relazione tra grado di insufficienza venosa, ossimetria transcutanea e entità dei depositi di fibrina, inoltre le ulcere guariscono senza una significativa riduzione dei depositi^{22, 23}.

Analogamente, la gravità della lipodermatosclerosi non correla con l’entità dei depositi di fibrina²⁴. Le “cuffie di fibrina” peri-capillari sono inoltre disposte in modo discontinuo e irregolare, ciò rende il loro ruolo come barriera fisica a ossigeno e nutrienti improbabile.^{25, 26}

Tuttavia, in pazienti con patologia venosa, la diffusione di macromolecole come il fibrinogeno nello spazio extravascolare è di fatto aumentata rispetto al normale ^{17, 27, 28}.

Al di là del ruolo di “barriera“, fibrina e frammenti di fibrinogeno possono giocare un ruolo importante nella patogenesi della lipodermatosclerosi e delle ulcere venose con altre modalità²⁹.

Pardes et coll. hanno dimostrato che fibrina e fibrinogeno sono in grado di down-regolare la sintesi di pro-collagene tipo I da parte di fibroblasti del derma in cultura e allo stesso modo, fibroblasti posti su gel di fibrina sintetizzano meno collagene, una possibile ipotesi è per tanto che la persistenza di fibrina possa inibire la capacità di queste cellule di produrre collagene ritardando così il processo di guarigione¹³.

In anni più recenti è stato dimostrato che il processo che conduce alla comparsa di ulcere venose è ben più complesso e non si limita ad una mancata cessione di ossigeno ai tessuti.

Nel 1988 infatti, Coleridge e Smith hanno proposto una nuova ipotesi chiamata “*teoria dell'intrappolamento dei leucociti* “ (Fig.3). Secondo questa teoria, in presenza di ipertensione venosa, il gradiente di pressione tra il sistema arterioso e il sistema venoso determina un rallentamento del flusso, favorendo l'aggregazione eritrocitaria e l'intrappolamento dei leucociti nei capillari²⁰.

I leucociti rilascerebbero mediatori come citochine, enzimi proteolitici e radicali liberi dell'ossigeno che andrebbero a danneggiare la struttura vascolare e ne aumenterebbero la permeabilità, causando la fuoriuscita di macromolecole come il fibrinogeno nei tessuti pericapillari ^{30, 31}.

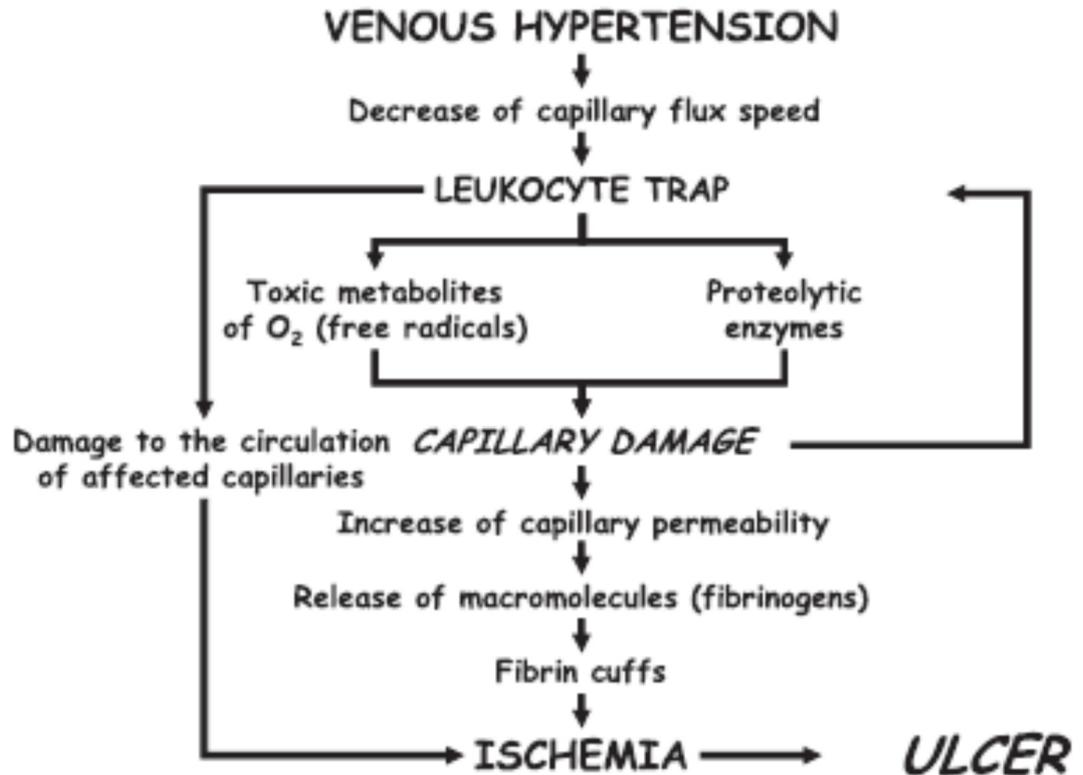


Fig.3: Teoria “ dell’intrappolamento dei leucociti” (Coleridge e Smith, 1988)

È datata 1993 invece la più recente ipotesi denominata “teoria dell’intrappolamento dei fattori di crescita” (Fig.4), proposta da Falanga ed Eaglestein.

Secondo questi due studiosi, macromolecole come fibrinogeno e alfa-macroglobuline una volta fuoriuscite nel derma e nei tessuti sottocutanei intrappolerebbero fattori di crescita e altre sostanze necessarie per ripristinare e mantenere l’integrità dei tessuti^{26 32}.

Questa teoria è supportata dal fatto che le ulcere venose contengono una grande quantità di fattori di crescita, specialmente TGF-beta all’interno della cuffia di fibrina peri-capillare e dal fatto che il loro fluido è in grado di inibire la crescita e la proliferazione di fibroblasti, cheratinociti e cellule endoteliali essenziali nel processo di guarigione.

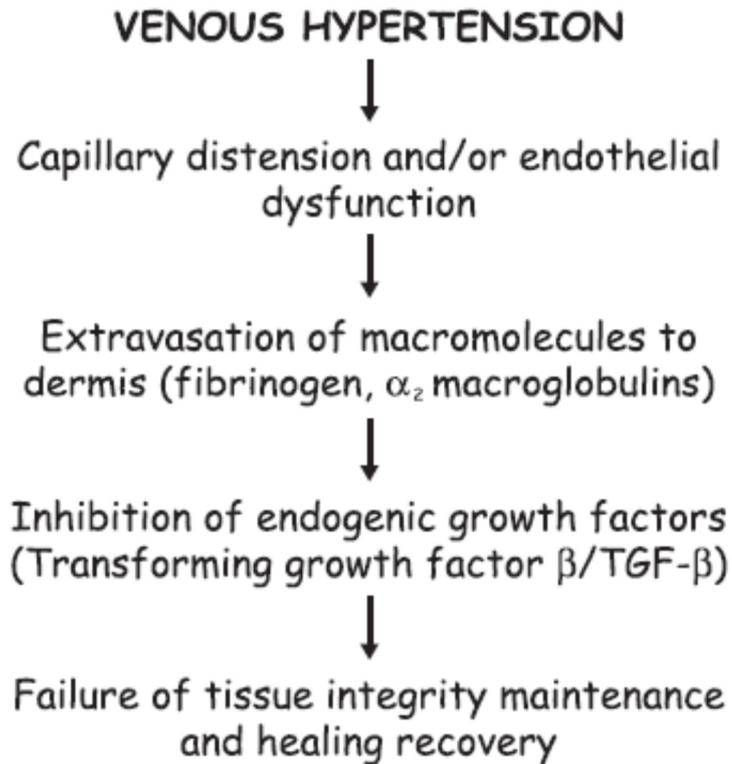


Fig.4: Teoria “dell’intrappolamento dei fattori di crescita” (Falanga e Eaglestein, 1993)

1.3.3 Clinica

È molto importante non limitarsi alla sola osservazione della lesione e delle sue caratteristiche ma procedere con un adeguato inquadramento clinico ed anamnestico del paziente.

Sono ormai ben noti i fattori predisponenti, la cui ricerca può essere d’aiuto nell’iter diagnostico ³³.

- *Familiarità.*
- *Obesità:* influisce negativamente sulla dinamica del circolo venoso.
- *Sedentarietà:* favorisce lo sviluppo di una insufficienza venosa.
- *caldo eccessivo:* determina una dilatazione delle vene, aumenta i disturbi e può favorire l’insorgenza di una insufficienza venosa.
- *età:* la frequenza della malattia aumenta all’aumentare dell’età.

- *lavoro*: Tutte quelle attività lavorative che costringono a stare molto in piedi o seduti favoriscono lo sviluppo di una insufficienza venosa o la aggravano se è già presente.
- *stipsi*: ostacola lo svuotamento venoso degli arti inferiori.
- *immobilità*: Essere costretti per molto tempo all'immobilità può favorire l'insorgenza di flebiti superficiali e trombosi venose, soprattutto se preesistono fattori di rischio come le varici.
- *gravidanza*: può determinare lo sviluppo o l'aggravamento dell'insufficienza venosa per motivi ormonali (aumento di estrogeni e progesterone), per l'aumento della pressione addominale a causa dell'utero gravido e per le modificazioni che il deflusso venoso subisce a livello della regione addominale inferiore; il numero di gravidanze aumenta la probabilità di sviluppare malattie venose.

Uno dei primi evidenti segni clinici di insufficienza venosa cronica è la presenza di varici, sebbene la lipodermatosclerosi acuta possa precederle.

Le dimensioni delle varici sono variabili, dal *flare* malleolare (corona flebectasica) a vari gradi di dilatazione (Fig. 5)³⁴.



Fig.5: *Flare* malleolare o corona flebectasica: Ventaglio di piccoli e numerosi vasi venosi intradermici sulla parte laterale o mediale della caviglia o del piede.

Si tratta di pazienti che spesso lamentano un senso di pesantezza e gonfiore alle gambe che si aggrava a fine giornata e migliora con l'elevazione dell'arto.

Per quanto riguarda la lesione, ha localizzazione caratteristica nella zona compresa tra la caviglia e la metà del polpaccio (Fig.6) chiamata "area della ghetta" mentre, le ulcere localizzate al di sopra di tale regione o sul piede, dovrebbero essere oggetto di ulteriori indagini per possibili altre eziologie.³⁵

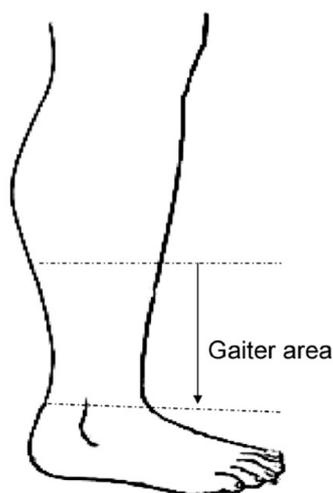


Fig.6: Le ulcere su base venosa sono più frequentemente localizzate nella zona compresa tra la caviglia e la metà del polpaccio chiamata "gaiter area" o "area della ghetta".

Le ulcere venose sono generalmente localizzate al di sopra del malleolo mediale, tuttavia possono essere situate anche lateralmente o in punti più prossimali.

Per quanto riguarda il numero possono essere lesioni singole o multiple, così come può variare la dimensione, da esigua a circonferenziale.

La forma è irregolare mentre, per quanto riguarda la profondità è spesso ridotta, raro è infatti un interessamento del muscolo, della fascia o addirittura dell'osso.

Per quanto riguarda il colore prevalgono il rosso del tessuto di granulazione, il giallo della fibrina e dell'essudato, più raramente il nero per la presenza di tessuto necrotico.

La cute perilesionale ha aspetto caratteristico, rosso-brunastro, dovuto a depositi di melanina ma soprattutto allo stravasamento dei globuli rossi dal circolo venoso

all'interstizio, ove il pigmento emosiderinico è oggetto di processi ossido-riduttivi responsabili di questa colorazione.^{36,37}

Eritema, prurito e desquamazione vengono spesso indicati con il termine "dermatite da stasi venosa", quadro analogo può essere causato dall'uso di preparati topici²⁰.

Con il termine "*Atrophie Blanche*" (Fig.7), indichiamo un quadro caratterizzato da cute liscia, color bianco-avorio, placche atrofiche punteggiate da teleangectasie, descritto in fino al 38 % dei pazienti con insufficienza venosa cronica. Le lesioni ulcerative in pazienti con atrofia bianca possono essere anche molto dolorose e inoltre guariscono più lentamente³⁸.



Fig.7: *Atrophie Blanche*, area biancastra, atrofica, circoscritta della cute spesso circolare, circondata da capillari dilatati e talvolta iperpigmentazione. Non deve essere confusa con una cicatrice di ulcera guarita.

Nella malattia di lunga data la cute può divenire fibrotica, indurita, ispessita con possibile coinvolgimento di tutto il terzo inferiore della gamba e aspetto a "bottiglia di champagne rovesciata"^{20,34,36}.

L'indurimento è marcato nella porzione mediale della gamba e prossimalmente nettamente delimitato da cute sana ^{39, 40} (Fig.8).

Questo aspetto viene indicato con il termine lipodermatosclerosi, precedentemente chiamata dermo-ipodermite sclerodermiforme da Huriez ⁴¹ et coll. e più tardi panniculite-sclerosante da Jorizzo et coll. ⁴².

Più autori concordano che la lipodermatosclerosi sia fortemente associata a insufficienza venosa cronica e che la sua gravità possa avere valore prognostico ^{43, 44}.

Una fase infiammatoria acuta, a cui avevamo inizialmente accennato, può precedere la fase cronica della lipodermatosclerosi e la comparsa dell'ulcera. Spesso questa fase iniziale non viene riconosciuta, è diffusa, non ben demarcata e localizzata in sede sopra-malleolare.

La cute si presenta calda, dolente, eritematosa e indurita senza evidenti segni clinici di malattia venosa e proprio per questo può condurre a diagnosi errate quali cellulite, panniculite, eritema nodoso e morfea ³⁴.



Fig.8: Aspetto a “ *bottiglia di champagne rovesciata* “.

1.3.4 Classificazioni

I flebologi, specialisti in materia, hanno sviluppato un sistema di classificazione (CEAP) per consentire la formulazione di una diagnosi e un confronto tra diverse popolazioni di pazienti.

Introdotta nel 1994 poi oggetto di modifiche negli anni successivi, rappresenta lo standard accettato per la classificazione delle malattie venose croniche.

I fondamenti della classificazione CEAP comprendono una descrizione della classe clinica (C) che si basa sui segni obiettivi, l'eziologia (E), la sede anatomica (A) del reflusso e/o dell'ostruzione e la fisiopatologia (P)^{45, 46}.

Si tratta di una classificazione apparentemente assai complessa ma, essendo destinata all'informatizzazione, può soddisfare efficacemente l'esigenza sempre più urgente di stimolare ogni operatore ad inserire correttamente le malattie venose (e le loro complicanze come le ulcere) in un contesto confrontabile a livello nazionale ed internazionale in ragione di un linguaggio e di una nomenclatura che ci si propone comune⁴⁷.

Classificazione CEAP:⁴⁵

(C) Clinica

C0: assenza di segni visibili o palpabili di malattia venosa

C1: teleangectasie o vene reticolari

C2: vene varicose

C3: edema

C4a: pigmentazione o eczema

C4b: lipodermatosclerosi o atrofia bianca

C5: ulcera guarita

C6: ulcera attiva

S: sintomatica, con presenza di sintomi come dolore continuo, dolore acuto, senso di tensione, irritazione cutanea, senso di pesantezza, crampi muscolari ed altri disturbi attribuibili alla disfunzione venosa.

A: asintomatica.

(E) Eziologia

Ec: congenita

Ep: primitiva

Es: secondaria

En: causa venosa non determinata

(A) Anatomia

As: sistema venoso superficiale

Ap: sistema delle vene perforanti

Ad: sistema venoso profondo

An: sede venosa non determinata

(P) Fisiopatologia

Pr: reflusso

Po: ostruzione

Pr,o: reflusso e ostruzione

Pn: assenza di fisiopatologia venosa identificabile

1.3.5 Diagnosi

Nel 76% dei casi la diagnosi è esclusivamente clinica⁴⁸, tuttavia, indagini non invasive, possono essere utili per una più accurata valutazione anatomica e funzionale del quadro⁴⁹.

La misura dell'ABI è necessaria per escludere una malattia arteriosa concomitante poiché la terapia compressiva in questi pazienti può portare ad un peggioramento dell'ulcera, gangrena e amputazione dell'arto⁵⁰.

L'ABI non è affidabile nella valutazione di pazienti con diabete mellito, anziani e in quadri di calcificazione dove l'arteria non è comprimibile.^{13, 51}

Un Doppler permette la valutazione sia del sistema venoso superficiale che profondo. Il ginocchio deve essere leggermente piegato e la gamba ruotata esternamente a questo punto la sonda può essere posizionata sopra la vena.

Alla compressione del polpaccio l'apparecchio registra un rapido flusso seguito poi da una seconda onda di flusso retrograda a distanza di un secondo se sono presenti valvole incompetenti.

In condizioni normali invece alla compressione segue la chiusura delle valvole e una brusca interruzione del flusso oppure, occasionalmente, può essere percepito un breve flusso retrogrado⁵².

La fotopletismografia e la pletismografia ad aria sono test non invasivi per misurare il grado di reflusso e l'efficienza della pompa del polpaccio. Escludendo il sistema venoso superficiale, queste indagini sono utili in caso di sospetta ostruzione del circolo profondo^{53,54}.

L'eco-color-Doppler (Fig.9) è attualmente il "gold standard" per la valutazione della anatomia e fisiologia del sistema venoso grazie alla sua natura non invasiva, accuratezza e riproducibilità.

Ha inoltre il vantaggio di permettere la visualizzazione di altre strutture anatomiche della gamba che possono causare gonfiore o dolore simulando una patologia venosa (ad esempio masse dei tessuti molli e aneurismi arteriosi).^{53,55}

Infine la flebografia, indagine invasiva, è indicata prima di un eventuale approccio chirurgico¹³.

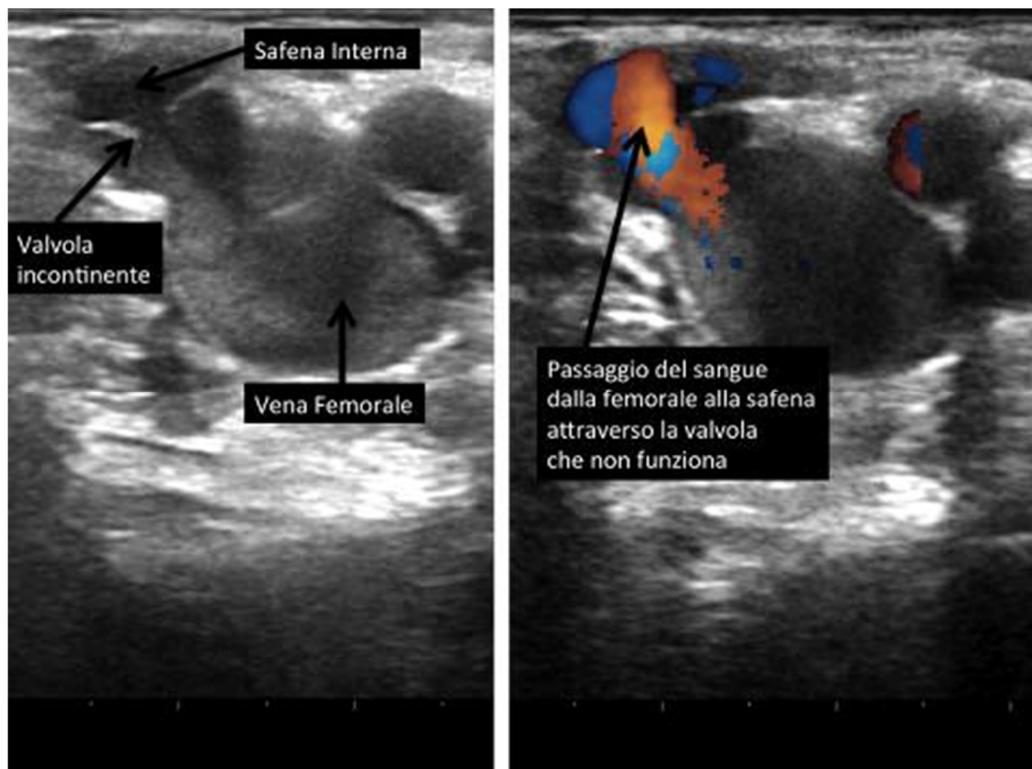


Fig.9: Esame eco-color-doppler, gold standard per la valutazione dell'anatomia e fisiologia del sistema venoso .

1.4 Ulcere arteriose

1.4.1 Epidemiologia

Le ulcere arteriose rappresentano il 10% delle lesioni ulcerative della gamba e riconoscono come prima causa l'arteriopatia obliterante periferica (AOP)⁵⁶. Purtroppo in molti casi questa condizione patologica non viene riconosciuta e la mancata diagnosi conduce a misure terapeutiche inadeguate⁵⁷⁻⁵⁹.

L'AOP interessa 8-12 milioni di Americani⁶⁰, colpisce il 12-14% della popolazione generale e la sua prevalenza aumenta con l'età, fino al 20 % in pazienti di età superiore ai 75 anni.^{61,62}

L'AOP è espressione di una aterosclerosi diffusa e rappresenta un importante marker di rischio per eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, con un aumento della mortalità a 5 anni del 30% e a 10 anni del 50 %⁶³.

Per quanto riguarda i fattori di rischio, sono i tipici fattori di rischio cardiovascolari, distinti in non modificabili (età, sesso, familiarità) e modificabili (diabete, obesità, fumo, ipertensione, dislipidemia)^{64,65}.

Fumo, età e diabete sono i fattori di rischio più importanti, associati ad una malattia più aggressiva e a più rapida progressione.

Il rischio relativo per un fumatore di sviluppare *claudicatio* è di 3,7 , 3 negli ex-fumatori⁶⁶ mentre il diabete aumenta il rischio di arteriopatia obliterante da 2 a 4 volte, con un rischio di amputazione da 5 a 10 volte superiore rispetto ai pazienti non diabetici⁶⁷.

1.4.2 Fisiopatologia

La storia naturale della malattia può essere descritta mediante la classificazione di *Leriche-Fontaine*, dove le lesioni trofiche dell'arto inferiore compaiono nello stadio finale.

STADI DI LERICHE-FONTAINE

	Sintomi	Segni
<i>I stadio , asintomatico</i>	La diagnosi è esclusivamente strumentale o retrospettiva	
<i>II stadio</i>	Caratterizzato dal sintomo <i>claudicatio intermittens</i> : <ul style="list-style-type: none"> • IIa: <i>claudicatio intermittens</i> sopra i 250 m • IIb: <i>claudicatio intermittens</i> sotto i 250 m 	
<i>III stadio</i>	Caratterizzato da dolore a riposo : <ul style="list-style-type: none"> • IIIa: pressione sistolica alla caviglia > 50 mmHg • IIIb: pressione sistolica alla caviglia <50 mmHg 	Ipotrofia della cute e dei muscoli annessi
<i>IV stadio</i>	Caratterizzato dalla comparsa di alterazioni trofiche	necrosi

Uno dei più importanti motivi per cui l'incidenza della AOP è sottostimata è l'esistenza di pazienti asintomatici (stadio I)⁶⁸, in questa fase precoce la malattia può essere diagnosticata esclusivamente mediante determinazione dell'ABI calcolato dividendo la pressione alla caviglia per la massima pressione rilevata al braccio.

L'ABI è diagnostico per valori <0,9⁵⁶.

Si calcola che solo il 22% dei pazienti sia sintomatico⁶⁹.

Lo stadio II è invece caratterizzato dal sintomo *claudicatio*, parola derivata dal latino che significa “zoppicare” espressione del disagio provocato da una ischemia muscolare reversibile. Il flusso sanguigno è di fatti condizionato dalla pressione arteriosa sistemica e dalle resistenze al flusso come rappresentato dalla formula:

$$\text{FLUSSO} = \text{PRESSIONE} / \text{RESISTENZA}$$

Nelle persone sane l'esercizio fisico provoca vasodilatazione, riduzione delle resistenze e aumento del flusso sanguigno atto a soddisfare le aumentate richieste. Nel paziente con AOP stadio II invece, il flusso è sufficiente ad assolvere le richieste a riposo ma una aumentata domanda di ossigeno non può essere ulteriormente soddisfatta a causa dell'ostruzione.

Il dolore è crampiforme, compare durante la marcia, si risolve con il riposo e la sua sede dipende dalla localizzazione dell'ostruzione (più frequente al polpaccio)⁷⁰.

Nello stadio III sono presenti dolori a riposo localizzati prevalentemente alle dita, piede e tallone. I dolori sono più forti di notte, quando il paziente è disteso.

Per questo, spesso, è costretto a mantenere l'arto pendente fuori dal letto o a compiere alcuni passi per alleviare il dolore.

Le lesioni trofiche compaiono infine nell'ultimo stadio, stadio IV.

1.4.3 Clinica

L'arto interessato ha spesso cute pallida, lucida, fredda e priva di peli anche se nella malattia avanzata può assumere un colorito rossastro indice di una grave ischemia.

Durante l'esame clinico il sollevamento dell'arto a 30 gradi induce pallore cutaneo seguito da iperemia quando nuovamente riportato alla posizione precedente (Segno di Burger) e il tempo di riempimento capillare, usualmente non superiore ai 5 secondi, è prolungato.

La palpazione dei polsi periferici (dorsale del piede, tibiale posteriore, popliteo, femorale) rappresenta un'altra importante manovra (Fig.10), utile per una valutazione semiquantitativa (polso presente, ridotto, assente).

Si tratta tuttavia di una valutazione soggettiva e soggetta a errori.^{71, 72}

Tra i pazienti con polso rilevabile, il 37% ha un ABI ridotto, mentre il 25% dei pazienti con polso assente ha ABI normale⁷¹. Come regola generale, se il polso pedidio è palpabile la pressione arteriosa sistolica è maggiore di 80 mmHg⁷³.

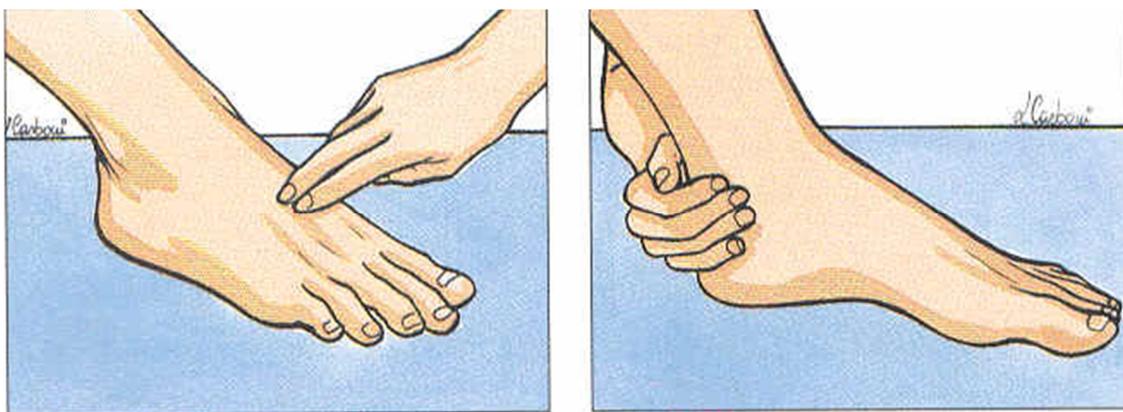


Fig.10: Esame obiettivo dei polsi arteriosi periferici.

Un ostacolo al flusso sanguigno comporta inoltre modificazioni a carico delle unghie, che appaiono ispessite, fragili, giallastre⁵².

Per quanto riguarda le lesioni trofiche invece, hanno caratteristiche peculiari, utili per la diagnosi differenziale con le ulcere di natura venosa.

Le ulcere arteriose sono dolorose, interessano la superficie antero-laterale della gamba o le dita dei piedi, spesso in corrispondenza di prominenze ossee tuttavia possono avere anche sede più prossimale in seguito a un piccolo trauma o un'infezione.

Hanno forma ovalare, a stampo, circondate da una reazione infiammatoria perilesionale, con tessuto di granulazione ed essudato scarso mentre il letto di ferita è scuro, grigio-nero a volte coperto da detriti necrotici.

Il danno, può interessare tendini, muscoli, ossa evento raro nelle ulcere a eziologia venosa.

1.4.4 Diagnosi

L'ABI (ankle-brachial index) o Indice di Winsor, come prima accennato, permette di identificare i pazienti con patologia periferica, anche se asintomatici.

Se l'indice di Winsor è inferiore a 1 vi è una ostruzione arteriosa che è tanto maggiore quanto minore è l'indice stesso⁷⁴.

Tuttavia questo calcolo non sempre è accurato, infatti nell' 80% dei pazienti diabetici e in un 10%-15% dei pazienti non diabetici, a causa delle calcificazioni della tonaca media delle arterie periferiche, i risultati possono essere inappropriatamente elevati per l'incomprimibilità dei vasi.

L'esame Doppler ad onda continua (Fig.11) è una indagine rapida, non invasiva, a basso costo che fornisce già, con un minimo di pratica, importanti informazioni.

Il flusso arterioso è normalmente trifasico, rappresentato da una prima onda positiva legata alla sistole arteriosa; un reflusso protodiastolico dovuto alla chiusura delle semilunari e legato all'elasticità parietale; una seconda onda positiva legata all'effetto Windkessel della parete arteriosa.

La possibilità di apprezzare la qualità trifasica del flusso depone per la normalità del circolo arterioso mentre la presenza di un flusso monofasico e continuo è indicativa di arteriopatìa.



Fig.11: Esame doppler a onda continua

L'eco-color-doppler, come precedentemente spiegato, fornisce informazioni sia sulla morfologia del vaso che sul flusso e rientra ancora nelle indagini non invasive utili per l'inquadramento del paziente.

L'arteriografia (Fig.12), indagine invasiva, rappresenta il gold-standard per la valutazione dell'intero sistema arterioso ed è indubbiamente vantaggiosa in caso

di pazienti obesi, con estese calcificazioni della media e in presenza di malattia diffusa e bilaterale⁵².



Fig.12: Arteriografia dell'arto inferiore

1.5 Ulcere nel diabete

1.5.1 Epidemiologia

Le lesioni trofiche dell'arto inferiore rappresentano una delle più significative e invalidanti complicanze del diabete.

Le ulcere possono essere dovute a neuropatia e/o arteriopatia ostruttiva periferica, hanno una prevalenza del 4%-10% e sono più frequenti nei pazienti anziani, con diabete di lunga data e mal controllato.^{75, 76}

Almeno il 5 % di tutti i pazienti ha una storia di ulcera cutanea, mentre il rischio di sviluppare questa complicanza nel corso della vita è del 15 %^{77, 78}.

La maggior parte delle ulcere (60-80 %) ha fortunatamente una evoluzione positiva, il 10-15% rimangono attive mentre, il 5-24% va incontro ad amputazione entro un periodo di 6-18 mesi dalla prima valutazione.

Le lesioni neuropatiche hanno maggiori probabilità di guarigione in un periodo di 20 settimane, mentre le neuro-ischemiche richiedono più tempo e più frequentemente necessitano di amputazione⁷⁹.

Il 40-70% di tutte le amputazioni da causa non traumatica interessano pazienti diabetici, inoltre molti studi hanno confermato che l'85% delle amputazioni in pazienti diabetici è giustificata dalla presenza di un'ulcera⁸⁰.

La prevenzione è fondamentale, considerando l'impatto negativo sulla qualità della vita del paziente e quello economico sulla spesa sanitaria nazionale⁸¹.

1.5.2 Fisiopatologia

Le lesioni possono essere dovute a neuropatia diabetica, arteriopatia ostruttiva periferica e piccoli traumi del piede.

La neuropatia diabetica è implicata in quasi il 90% delle ulcere e può essere sensitiva, motoria o autonoma^{82,83}.

La neuropatia motoria porta a debolezza, atrofia, paralisi muscolare, la sensitiva porta ad una diminuzione della sensibilità tattile, termica, dolorifica mentre la disfunzione autonoma provoca vasodilatazione e diminuzione della sudorazione⁸⁴.

Globalmente abbiamo una aumentata vulnerabilità cutanea e suscettibilità alle infezioni microbiche⁸⁵.

L'arteriopatia ostruttiva periferica è da 2 a 8 volte più frequente nei pazienti con diabete, ha esordio più precoce, decorso più rapido e andamento più severo⁸⁶.

Un trauma, anche minimo, specialmente se poi complicato da infezione aumenta le richieste di sangue e un insufficiente apporto può determinare la comparsa di un'ulcera⁸⁷.

La maggior parte delle ulcere diabetiche sono ad eziologia mista, neuro-ischemica, soprattutto nei pazienti anziani⁸⁸.

Anomalie strutturali e deformità del piede come piede piatto, alluce valgo, dita ad artiglio, neuro-artropatia di Charcot svolgono un ruolo importante nella patogenesi delle ulcere diabetiche poichè causa di pressioni plantari inusuali.

La neuropatia sensitiva periferica contribuisce allo sviluppo delle lesioni poiché il paziente non avverte gli stimoli nocicettivi che possono determinare sofferenza tissutale come calore, corpi estranei e traumatismi da calzature.

Altri fattori di rischio sono una precedente storia di ulcerazione del piede, inadeguato controllo glicemico, fumo di sigaretta, retinopatia e nefropatia diabetica.

Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che anche fattori sociali, come il basso status socio-economico, difficoltà nell'accesso ai servizi sanitari, bassa scolarizzazione correlano con un aumentato rischio di sviluppare ulcere⁸⁹.

1.5.3 Clinica

L'esame obiettivo del piede diabetico include una attenta valutazione sia della cute che dei sistemi muscolo-scheletrico, vascolare e neurologico.

È necessario procedere con una accurata ispezione della cute di gambe, piedi e delle unghie andando alla ricerca di eventuali segni di desquamazione, macerazione, fissurazione, anche negli spazi interdigitali.

L'ispezione può anche svelare i segni di una disfunzione autonoma con deficit di sudorazione⁹⁰.

Visto l'aumentato rischio di sviluppare arteriopatia ostruttiva, è essenziale procedere con una palpazione bilaterale dei polsi periferici, una perfusione inadeguata può infatti compromettere il processo di guarigione dell'ulcera⁸⁸.

Indispensabile è la valutazione dell'ABI : i valori normali sono compresi tra 1,0 e 1,3 , in quanto la pressione alla caviglia è superiore a quella al braccio . Valori superiori a 1,3 suggeriscono la presenza di calcificazioni che rendono il vaso incomprimibile. Un ABI inferiore a 0,9 è indicativo di arteriopatia ostruttiva periferica , tra 0,9 e 0,4 di arteriopatia sintomatica con *claudicatio* mentre un ABI inferiore a 0,4 è indicativo di arteriopatia ostruttiva avanzata⁹¹.

Il medico deve inoltre valutare la temperatura cutanea che può essere apprezzata con il dorso della mano⁹² oppure misurata con un termometro ad infrarossi.

Una temperatura elevata può essere spia di disfunzione della sudorazione, associata a un più alto rischio di ulcerazione^{93,94}.

La neuropatia periferica può essere riconosciuta grazie alla storia del paziente e all'esame fisico. Sintomi come bruciori, formicolii, dolori e crampi muscolari con peggioramento notturno, distribuzione simmetrica e bilaterale sono tipici della neuropatia diabetica.

Di estrema utilità è anche la Neuropathy Symptom Score (NSS), il cui punteggio ha un alto valore predittivo nello screening per neuropatia periferica^{95,96}.

Secondo la American Diabetes Association un piede che ha perso la sensibilità è un piede da considerare “a rischio“ ulcerazione.

La diagnosi di “piede a rischio“ è confermata dalla positività con test con monofilamento, più uno dei seguenti: prova con diapason o neurotensiometro (sensibilità vibratoria), riflesso achilleo , puntura con spillo⁹⁷.

Le ulcere diabetiche possono così essere classificate in:

- **neuropatiche**: in presenza di neuropatia periferica e assenza di arteriopatia ostruttiva periferica (35 %)⁹⁸;
- **ischemiche**: in presenza di arteriopatia ostruttiva periferica ma non neuropatia (15%)⁹⁸;
- **neuro-ischemiche**: a patogenesi mista (50 %)⁹⁸;

Le caratteristiche delle ulcere, quali sede (Fig.13), dimensione, profondità, aspetto devono essere valutate alla prima visita e ad ogni visita successiva.

Le ulcere ischemiche hanno sede acrale, dita e spazi interdigitali, sono dolorose e accompagnate da sanguinamento scarso/assente; spesso il loro sviluppo è preceduto da un piccolo trauma. Possono svilupparsi inoltre sul dorso del piede o a livello della prima e quinta testa metatarsale.

La comparsa di una ulcera al tallone può essere secondaria al carico o conseguenza di una prolungata immobilizzazione a letto.

Pazienti con lievi sintomi di insufficienza arteriosa possono sviluppare lesioni trofiche croniche, ciò non dovrebbe sorprendere in quanto l'apporto sanguigno necessario per una corretta guarigione è maggiore.

Le ulcere neuropatiche sono usualmente localizzate al tallone o a livello delle teste metatarsali nei punti di pressione ma possono avere anche altra sede.

Sono ulcere non dolorose, infatti la neuropatia periferica può favorire estesi processi distruttivi, minimamente apprezzati dal paziente⁹⁹.



Fig.13: Localizzazioni frequenti delle ulcere nel “ *piede diabetico* ”.

1.5.4 Classificazioni

La **classificazione di Wagner** viene utilizzata per definire la profondità e/o infezione della ferita ed è stata sviluppata per la diagnosi ed il trattamento delle ulcere su base vascolare. Viene comunemente usata per la valutazione delle ulcere diabetiche, sia neuropatiche che ischemiche, inquadrata in cinque gradi di severità¹⁰⁰.

GRADO 0	Assenza di ulcerazioni attive Eventuale edema Deformità Cellulite Lesioni pre-ulcerative
GRADO 1	Ulcera superficiale
GRADO 2	Ulcera profonda fino al tendine Fino alla capsula articolare Fino all'osso
GRADO 3	Ulcera profonda con ascesso Osteomielite

	Artrite settica
GRADO 4	Gangrena localizzata all'avampiede Gangrena localizzata al tallone
GRADO 5	Gangrena di tutto il piede

Poiché la classificazione di Wagner non teneva in considerazione le condizioni vascolari locali, quindi la presenza o meno di ischemia, fattore che maggiormente condiziona l'evoluzione della lesione, è stata recentemente sviluppata una nuova classificazione: *The University of Texas Wound Classification*¹⁰⁰.

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
<i>Stadio A</i>	Zona non ulcerata o zona completamente riepitelizzata	Ulcera superficiale che non coinvolge tendini capsule o ossa	Ulcera penetrante in tendini o capsule	Ulcera penetrante in ossa o articolazioni
<i>Stadio B</i>	Con infezione	Con infezione	Con infezione	Con infezione
<i>Stadio C</i>	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia	Con ischemia
<i>Stadio D</i>	Con ischemia e infezione	Con ischemia e infezione	Con ischemia e infezione	Con ischemia e infezione

1.6 Ulcere da pressione

1.6.1 Epidemiologia

Il termine “ulcera da pressione“ è diventato popolare nei primi anni '70^{101, 102}, precedentemente infatti si parlava di “piaga da decubito”¹⁰³ o “ulcera da decubito”^{104, 105}.

L'invecchiamento della popolazione ha determinato un incremento delle patologie croniche, degenerative e invalidanti; le lesioni cutanee sono conseguenza dell'immobilizzazione dovuta a questo stato di disabilità.

Sono infatti gli anziani i soggetti maggiormente a rischio, soprattutto quelli di età superiore a 70 anni¹⁰⁶.

Altro gruppo a rischio sono i pazienti con lesioni spinali, in cui la prevalenza delle ulcere da pressione arriva al 20%-30%; in questo caso si tratta spesso di pazienti più giovani, affetti da sclerosi multipla, paralisi cerebrali o oggetto di traumi spinali¹⁰⁷.

La maggior parte delle lesioni da decubito si sviluppa in ospedale, dove la prevalenza tra i pazienti interni è del 3%-14%, percentuale che può salire fino al 70 % se consideriamo esclusivamente pazienti anziani ricoverati per problemi ortopedici.

L'incidenza delle ulcere da pressione negli ospedali è dell'1%-5%, tale percentuale aumenta fino a un 8% nei pazienti costretti a letto o su una sedia a rotelle per più di una settimana.

Nelle case di riposo l'1,5%-25% sviluppa un'ulcera da pressione mentre quasi un quinto di tutte le lesioni interessa pazienti trattati in ambito domiciliare.

La mortalità per ulcere da decubito è tra il 25 e il 33% e sono inoltre responsabili del 50% delle morti per sepsi nei pazienti anziani¹⁰⁸.

1.6.2 Fisiopatologia

I quattro principali fattori implicati nello sviluppo delle ulcere da decubito sono la *pression*, *le forze di tagli*, *l'attrito*, *l'umidità*¹⁰⁸.

La relazione esistente tra una **pressione** di lunga durata e danno tissutale è ben nota^{105, 109-111}. In decubito supino o da seduti ad esempio, i tessuti vengono compressi tra la superficie sottostante e le prominenze ossee e questo spiega la comparsa di lesioni in specifici siti corporei.

Quattro sono le teorie proposte per spiegare la genesi del danno¹¹¹:

- *Ischemia*: quando un tessuto è sottoposto ad una pressione esterna più elevata della normale pressione del sangue capillare (circa 32 mmHg) per un periodo sufficientemente prolungato si ha una conseguente riduzione

di sangue in quell'area. La diminuita circolazione sanguigna porta ad un accumulo di prodotti metabolici tossici nel tessuto con successivo aumento della permeabilità capillare, dilatazione vasale, formazione di edema ed infiltrazione cellulare¹¹².

- *Danno da riperfusione*: durante il periodo ischemico i tessuti riducono il loro metabolismo al fine di proteggersi dall'insulto ipossico/ischemico. Quando ha luogo la riperfusione vengono rilasciati radicali liberi causa di reazioni infiammatorie e danno cellulare^{113, 114}.
- *Compromissione del drenaggio linfatico*: la compressione determina una riduzione dell'apporto sanguigno che conduce a ipossia. L'ipossia danneggia i vasi linfatici, ne compromette la motilità e la capacità di drenaggio con accumulo di prodotti di scarto e danno dei tessuti¹¹⁵. Piccoli incrementi pressori sembrerebbero però aumentare il drenaggio linfatico, tuttavia una volta superato un punto critico il flusso si riduce¹¹⁶.
- *Deformazione meccanica di cellule e tessuti*: la pressione porta a deformazioni di cellule e tessuti con conseguenti variazioni di volume e riorganizzazione del citoscheletro responsabili del danno iniziale¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Indipendentemente dalla rilevanza delle singole teorie, è molto probabile che tutti e quattro i processi contribuiscano allo sviluppo delle ulcere da pressione^{111, 117}.

Il danno è condizionato non solo dai distretti corporei interessati, ma anche dal tipo di tessuto coinvolto: muscolo e tessuto adiposo sono maggiormente sensibili alla compressione rispetto alla cute e alla fascia^{120, 121}. La cute (epidermide e derma) sopravvive a periodi di ischemia più lunghi senza danno rispetto al tessuto muscolare¹²². Pertanto la lesione inizia sempre dal muscolo e/o dal tessuto adiposo, solo successivamente diviene visibile a livello cutaneo^{120, 122}.

Le **forze di taglio** o **di scorrimento** conseguenza del movimento di strutture ossee e tessuto sottocutaneo rispetto alla pelle, trattenuta dalle forze di attrito, sono un altro importante fattore implicato nello sviluppo delle ulcere da pressione¹²³.

Ciò che si verifica è una trazione dei tessuti molli, ancorati alle fasce muscolari profonde con effetto di stiramento, possibile inginocchiamento, ostruzione e recisione dei piccoli vasi con conseguente trombosi del microcircolo causa di necrosi tessutale profonda¹²⁴.

Le “forze di scivolamento” che si producono in soggetti anziani alettati o costretti su sedia a rotelle, sono almeno tre volte superiori a quelle che si possono riscontrare in soggetti più giovani, a causa della quantità ridotta di elastina cutanea.

Le forze di stiramento agiscono parallelamente al piano interessato, unitamente alla compressione, e sono più intense ad esempio a livello sacrale nella posizione semiseduta (Fig.14) poichè se il paziente non è in grado di mantenere questa posizione tende a scivolare in avanti ed in basso fino a raggiungere la posizione supina: in tal modo la pelle tende ad aderire alla superficie del letto mentre lo scheletro continua a scivolare in avanti provocando zone di stiramento dei tessuti superficiali su quelli profondi¹²⁵.

Analogamente alle forze di pressione, anche in questo caso le strutture più sensibili sono il tessuto adiposo sottocutaneo e il muscolo poichè la cute contiene fibre elastiche e collagene che garantiscono una maggiore resistenza¹²⁶.

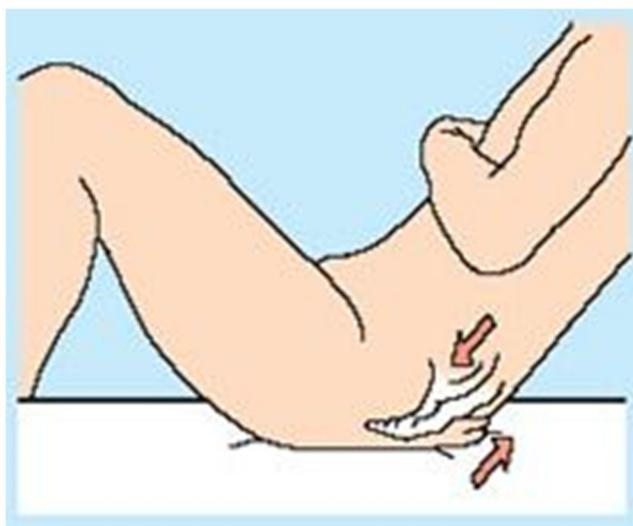


Fig.14: Forze di taglio o di scorrimento attive a livello sacrale in paziente in posizione semiseduta .

L'attrito è quella forza esercitata tra due superfici che si muovono l'una contro l'altra, non è un fattore determinante ma gioca un ruolo secondario nello sviluppo delle ulcere da pressione, rimuovendo gli strati più superficiali dell'epidermide e rendendo la cute più suscettibile agli eventi lesivi¹²³.

E' stato infatti dimostrato che la rimozione dello strato corneo diminuisce l'attività fibrinolitica del derma, rendendolo più suscettibile alla necrosi da compressione.

Il fenomeno attrito diventa particolarmente evidente quando si debba spostare un paziente nel letto: questa operazione deve essere eseguita sollevando il paziente o facendolo rotolare, ma mai trascinandolo¹²⁷.

L'eccessiva umidità può essere dovuta a incontinenza urinaria non adeguatamente corretta, diarrea, eccessiva sudorazione.

Il contatto prolungato della cute con urine e feci determina un danno diretto alle cellule epiteliali per effetto sia di agenti chimici che tossici, mentre invece la trasformazione dell'urea in ammoniaca determina una modificazione del pH cutaneo e alterazione della funzione di barriera. L'incontinenza è per tanto un importante fattore di rischio per lo sviluppo di ulcere da pressione¹²⁸.

Un **aumento della temperatura locale** può essere dovuto a cuscini e materassi, progettati per trattenere calore, ma che in questo caso aggravano l'ischemia aumentando il tasso metabolico cellulare. L'aumento della temperatura inoltre induce sudorazione con conseguente possibile macerazione cutanea anch'essa fattore favorente per l'insorgenza di lesioni da pressione¹⁰⁸.

Oltre ai fattori locali, nella genesi delle ulcere da pressione, intervengono anche fattori sistemici come **età, malnutrizione, riduzione della mobilità, malattie arteriose e ipotensione**.

Per quanto riguarda l'età, i pazienti anziani sono più suscettibili a causa delle modificazioni della cute dovute all'invecchiamento quali diminuzione del tessuto adiposo sottocutaneo e del contenuto idrico. Allo sviluppo delle lesioni concorrono anche la diminuita percezione del dolore, la ridotta risposta immunitaria cellulo-mediata, il rallentato processo di guarigione e le modificazioni delle proprietà di barriera legate all'età.

Le modificazioni più importanti della pelle legate all'invecchiamento includono una riduzione della attività proliferativa dell'epidermide, appiattimento della

giunzione dermo-epidermica, rarefazione del microcircolo, ridotta risposta infiammatoria locale, riduzione della sensibilità e dell'elasticità. Tutti questi eventi, fatta forse eccezione per la ridotta risposta infiammatoria locale, aumentano la vulnerabilità alle forze da taglio e da pressione¹²⁹.

Nei soggetti giovani gli effetti di una pressione prolungata (60 minuti) a livello del derma consistono in un aumento del flusso ematico come risultato di una vasodilatazione compensatoria a livello del microcircolo con lo scopo di ridurre al minimo il danno da compressione; nei soggetti anziani, pur riscontrando la persistenza di un tentativo di aumento del flusso ematico, il meccanismo è quantitativamente inferiore¹³⁰.

Qualsiasi patologia o condizione in grado di compromettere la **mobilità** del paziente aumenta il rischio di sviluppare lesioni da pressione¹³¹.

La compromissione dello stato mentale, patologie psichiatriche, neurologiche, la sedazione farmacologica, il dolore e le fratture ossee (in particolare la frattura di femore) sono tutti importanti fattori di rischio^{132, 133}.

La **malnutrizione** calorico-proteica è stata identificata come uno dei fattori di rischio sistemici più importanti . Lo stato nutrizionale può essere compromesso nei pazienti anziani, negli stati ipermetabolici, nella piressia prolungata e nella cachessia neoplastica^{131, 134}.

L'ipoalbuminemia, relativamente semplice da rilevare, è strettamente correlata allo sviluppo di ulcere da pressione¹³⁵.

L'infiammazione cronica e l'infezione che possono caratterizzare la lesione aggravano l'ipoproteinemica e l'anemia, solitamente refrattaria a trasfusioni e terapia con ferro¹³⁶.

Pazienti con **patologia arteriosa**, specialmente quelli con occlusioni prossimali, a carico delle iliache o dell'aorta, sono particolarmente a rischio per ulcere da pressione. È importante pertanto, in quei pazienti con lesioni sacrali o trocanteriche, oppure con polso femorale debole o assente provvedere ad una valutazione mediante tecniche Doppler¹³⁷.

Allo stesso modo, anche **l'ipotensione**, indipendentemente dalla causa è un importante fattore precipitante. Anche in sala operatoria si possono formare lesioni da pressione, per il tempo trascorso sul tavolo operatorio, in pazienti sottoposti a circolazione extracorporea o con ipotensione di lunga durata durante

l'intervento¹³⁸. Nei soggetti ipotesi infatti, la pressione necessaria per occludere i vasi capillari nei tessuti sovrastanti una prominenza ossea è inferiore¹³⁹.

1.6.3 Clinica

Le ulcere da pressione si sviluppano più comunemente nella metà inferiore del corpo, a livello sacrale (43%), grande trocantere (12%), tallone (10%), tuberosità ischiatiche (5%), malleolo laterale (6%), queste sono infatti le prominenze ossee che sostengono il peso corporeo nei vari decubiti.

Ovviamente la sede di lesione è condizionata dal tipo di posizione nella quale il paziente è forzatamente immobilizzato (Fig.15)¹³⁷.

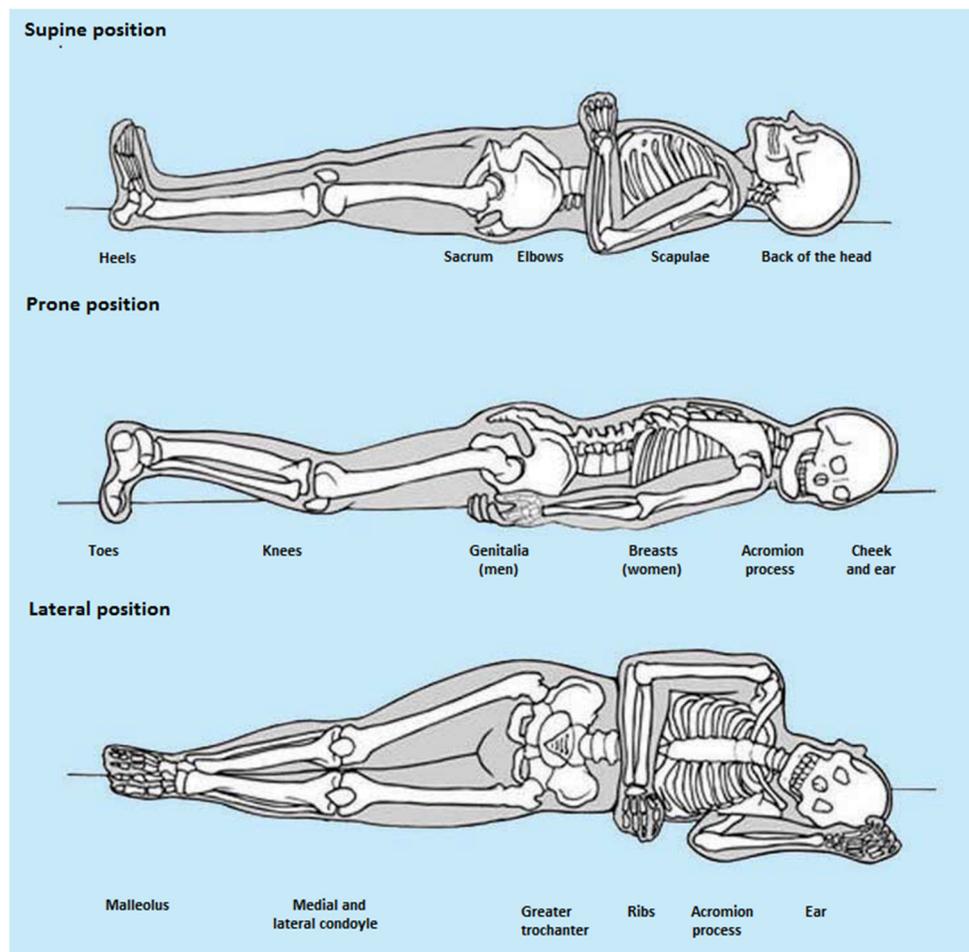


Fig.15: Sede delle ulcere da pressione in funzione del decubito assunto dal paziente.

Posizione supina: sacro, talloni, apofisi spinose vertebrali, spina della scapola, nuca.

Posizione laterale: trocantere, cresta iliaca, malleoli, bordo esterno del piede, ginocchio, spalla, regione della scapola, gomito, padiglione auricolare, zigomo.

Posizione prona: zigomo, regione temporale, padiglione auricolare, arcate costali anterolaterali, spina iliaca antero-superiore, ginocchia

I segni che precedono lo sviluppo di un'ulcera da pressione sono l'iperemia reattiva o l'eritema non persistente, secondari ad una dilatazione compensatoria di capillari e venule con formazione di un modesto edema.

L'iniziale vasodilatazione è verosimilmente di natura reattiva dovuta al rilascio di metaboliti tessutali come istamina.

Le ghiandole sudoripare e il tessuto adiposo sottocutaneo sono le strutture più sensibili all'ipossia e vanno precocemente incontro a necrosi rispetto ad altri tessuti.

Alla digitopressione si ottiene decolorazione, ma l'eritema ricompare quasi immediatamente. La zona è lievemente edematosa e calda: il paziente, già in questo stadio, può provare una sensazione di tensione e/o dolore. Se la causa viene rimossa, la cute torna alla normalità entro 24 ore senza alterazioni permanenti¹⁴⁰.

Se la compressione continua l'eritema diviene persistente. Nei vasi sanguigni iniziano a comparire aggregati piastrinici e ingorgo di emazie nel derma papillare, seguito da una estesa fuoriuscita di eritrociti dai vasi. Simultaneamente inizia la degenerazione delle ghiandole sebacee e comparsa di un infiltrato infiammatorio.

In questa fase le modificazioni strutturali sono più marcate rispetto a quelle precedenti: i margini della lesione sono ben definiti, la forma è generalmente quella della prominente ossea sovrastante, o dell'oggetto sottostante, che ha provocato la compressione.

Il colore della lesione varia dal rosso intenso al cianotico. Alla compressione con un dito non si verificano modificazioni dell'intensità dell'eritema.

Se l'innervazione è integra e non vi sono disturbi della sensibilità, il paziente lamenta dolore e senso di tensione; se si rimuove la compressione e si consente la riperfusione con la conseguente rimozione dei prodotti tossici che si sono accumulati, le alterazioni sono ancora completamente reversibili¹⁴¹.

La fase successiva è la dermatite da decubito, in cui si verifica una progressiva degenerazione dei tessuti con:

- eosinofilia diffusa con paracheratosi ed accumulo di leucociti polimorfonucleati e di siero;
- eosinofilia locale e necrosi dell'epidermide;
- formazione di bolle subepidermiche e/o
- atrofia diffusa dell'epidermide ed aggravamento delle alterazioni descritte nelle due fasi precedenti.

Compaiono inoltre vescicole e croste emorragiche e sierose, indicative di un interessamento dei tessuti subepidermici. Per la guarigione, che può ancora avvenire senza alterazioni permanenti qualora vengano rimosse le cause della compressione, occorrono dalle due alle quattro settimane¹⁴².

Si forma infine la lesione da decubito vera e propria che si distingue per l'assenza di epidermide e la presenza nel derma di infiltrati diffusi di linfociti e di leucociti polimorfonucleati. Sono presenti edema papillare con ingorgo dei capillari e delle venule e stravasi eritrocitari; tutte le strutture ghiandolari sono necrotiche.

Gli infiltrati di cellule polimorfonucleate possono essere una risposta all'assenza di epidermide, alla contaminazione batterica o una reazione alla necrosi. Le vescicole e le bolle si rompono lasciando esposto il derma; i margini dell'ulcera non sono ben delineati ed i bordi sono irregolari.

L'ulcera può essere circondata da una zona di eritema.

Le lesioni appena formate hanno un fondo lucido ed edematoso, quelle più vecchie sono coperte da una membrana giallastra ed aderente.

La lesione che tende alla guarigione si riconosce per la presenza di capillari neoformati e la proliferazione di fibroblasti. La maggioranza dei nuovi vasi è orientata perpendicolarmente al piano del letto dell'ulcera, scompaiono progressivamente gli infiltrati cellulari e vengono riassorbite le cellule necrotiche.

La lesione che tende a cronicizzare è invece caratterizzata da un aspetto calloso, con fibrosi diffusa dei margini e del fondo; aree di tessuto connettivo fibroso circondano la rete di capillari¹⁴³.

La permanenza della compressione, il ripetersi di insulti locali di qualsiasi natura o le superinfezioni batteriche impediscono la guarigione, aggravano la necrosi e l'estensione della lesione¹⁴⁴.

1.6.4 Classificazioni

Le ulcere da pressione possono essere classificate in base al loro aspetto clinico^{145,}
146.

Tra i diversi sistemi di classificazione ricordiamo quello della **American Geriatric Society**¹⁴⁶:

Grado 1:

Area di eritema ben definita con indurimento cutaneo, generalmente associata ad aumentato calore al termotatto. Può anche esservi una limitata lesione dell'epidermide, simile ad un'abrasione, ma il derma non è interessato. Se adeguatamente trattata, può guarire in 5 – 10 giorni.

Grado 2:

E' una lesione a tutto spessore che si estende fino al grasso sottocutaneo, ben delineata, con un'area di indurimento circostante, eritematosa, calda ed edematosa. Il tessuto è danneggiato ma non necrotico e non è necessario eseguire un curettage. Le modificazioni della postura, il miglioramento della perfusione locale, la correzione dell'eventuale ipoalbuminemia ed una adeguata terapia intensiva possono portare alla risoluzione della lesione.

Grado 3:

La lesione si estende oltre il grasso sottocutaneo fino alla fascia muscolare con necrosi del tessuto circostante e margini sottominati. Il muscolo è irritato e può presentare fenomeni di spasticità e/o contrattura. Questa lesione indica una diminuita omeostasi dell'organismo con incapacità di riparazione locale. E' necessario verificare l'esistenza di complicanze infettive periostiali od ossee: può guarire solo per seconda intenzione.

Grado 4:

Lesione estesa oltre il muscolo fino all'osso, con pericolo di osteomielite e/o fino agli organi viscerali: in genere si associa a contratture articolari. E' necessario

intervenire chirurgicamente con rimozione del materiale necrotico, lavaggio, drenaggio ed eventuale sutura o plastica.

Lesione chiusa:

Area di tessuto colliquato subepidermico, con una piccola lesione superficiale, apparentemente di scarso significato clinico. E' necessario eseguire un'indagine radiologica ed ecografica per una corretta valutazione dell'estensione e dei rapporti con gli altri tessuti, per il pericolo di infezioni sistemiche.

La classificazione più utilizzata è la **EPUAP/NPUAP**¹⁴⁷ (European Pressure Ulcer Advisory Panel e American National Pressure Ulcer Advisory Panel).

Categoria I: Eritema non sbiancabile

Cute intatta con rossore non sbiancabile di un'area localizzata solitamente su una prominenza ossea. Nelle persone di colore la cute può non sbiancarsi in modo visibile; il suo colore può differire dall'area circostante. L'area può essere dolorosa, fissa, molle, calda o fredda comparata al tessuto adiacente. La Categoria I può essere difficile da individuare negli individui con cute dai toni scuri. Può indicare le persone "a rischio".

Categoria II: Spessore parziale

Perdita di spessore parziale del derma che si presenta come un'ulcera aperta e poco profonda con un letto di ferita colore rosso/rosa senza slough. Può presentarsi anche come vescicola intatta o aperta/rotta piena di siero o di sangue. Si presenta come un'ulcera lucida o asciutta, poco profonda senza slough o ecchimosi.

Categoria III: Perdita di cute a spessore totale

Perdita di cute a spessore totale. Il grasso sottocutaneo può essere visibile ma le ossa i tendini o i muscoli non sono esposti. Lo slough può essere presente ma non oscura la profondità della perdita di tessuto. Può includere sottominature e tunnelizzazioni. La profondità della Categoria/Stadio III delle ulcere da pressione varia dalla localizzazione anatomica. Il ponte del naso, l'orecchio, l'occipite e i malleoli non hanno (adipe) tessuto sottocutaneo e le ulcere di III Categoria/Stadio

possono essere poco profonde. In contrasto, aree di significativa adiposità possono sviluppare ulcere da pressione di III Categoria/Stadio estremamente profonde.

Ossa/tendini non sono visibili o direttamente palpabili.

Categoria IV: Perdita di tessuto a spessore totale

Perdita di tessuto a spessore totale con ossa esposte, tendini o muscoli. Può essere presente slough o escare. Spesso include sottominature e tunnellizzazioni. La profondità della Categoria/Stadio IV delle ulcere da pressione varia dall'ubicazione anatomica. Il ponte del naso, l'orecchio, l'occipite e i malleoli non hanno (adipe) tessuto sottocutaneo e le ulcere di IV Categoria/Stadio possono essere poco profonde. Le Ulcere di Categoria/Stadio IV possono estendersi nel muscolo e/o nelle strutture di supporto (es. fascia, tendine o capsula articolare) provocando probabili osteomieliti od osteiti.

Ossa/muscoli esposte sono visibili o direttamente palpabili.

Categorie supplementari per gli Stati Uniti:

Non stadiabili/Non classificabili: Perdita di cute a spessore totale o perdita di tessuto - profondità sconosciuta.

Perdita di tessuto a spessore totale in cui la profondità attuale dell'ulcera è completamente oscurata da slough (giallo, marrone chiaro, grigio, verde o marrone) e/o dall'escara (marrone chiaro, marrone o nero) sul letto della ferita. Fino a che lo slough e/o l'escara non vengono rimossi esponendo la base della ferita, la profondità reale non può essere determinata ma sarà di Categoria/Stadio III o IV. L'escara stabile (asciutta, aderente, intatta senza eritema o fluttuante) sui talloni serve come “corpo naturale (biologico) di copertura” e non dovrebbe essere rimossa.

Sospetto Danno Tessutale Profondo - profondità sconosciuta .

Un'area localizzata violacea o marrone di cute intatta e scolorita o con vescicola piena di sangue a causa di un danno dei tessuti molli sottostanti causato dalla pressione e/o forze di taglio. L'area può essere preceduta da un tessuto che è doloroso, compatto, cedevole, umido, caldo o più fresco comparato al tessuto adiacente. Il danno del tessuto profondo può essere difficile da individuare in

individui con cute nera. La ferita può evolvere ulteriormente e coprirsi di un'escara sottile.

L'evoluzione può essere rapida con la sovrapposizione di strati supplementari di tessuto dopo un trattamento ottimale.

Capitolo 2

“Il monitoraggio del paziente con lesione cutanea ulcerativa cronica”

2.1 Tecniche di misurazione di area e di volume

La misurazione della ferita ha un ruolo centrale nella gestione del paziente.

La valutazione periodica della lesione permette di monitorare il processo di guarigione, fornisce informazioni utili al trattamento e facilita la comunicazione tra operatori sanitari.

Numerosi sono i metodi e i dispositivi disponibili, ciascuno con i propri punti di forza e debolezza; le migliori tecniche sono quelle accurate, sensibili, imparziali, riproducibili, di facile utilizzo, non invasive ed economiche, sia in termini di tempo che di materiali¹⁴⁸.

I metodi adottati possono essere divisi in due grandi gruppi:

- Tecniche di misurazione di Area o in due dimensioni: Wound Surface Area (WSA);
- Tecniche di misurazione di Volume o in tre dimensioni: Volume Measurements (VM) .

Una ulteriore classificazione è invece basata sulla modalità di esecuzione dell'esame e prevede una distinzione in “Misurazioni a contatto” e in “Misurazioni non a contatto”, questa suddivisione è di estrema importanza clinica in quanto, le tecniche appartenenti al primo gruppo aumentano il rischio di contaminazione della ferita¹⁴⁹.

2.1.1 Righello

Il metodo più semplice, economico e rapido da eseguire prevede l'utilizzo di un righello sterile (Fig.16).

L'area della ferita può essere ottenuta semplicemente moltiplicando la lunghezza (L= length) per la larghezza (W= width) prendendo come punto di riferimento i due punti più distanti per ciascuna misurazione.

$$\text{Area (mm}^2\text{)} = \text{Length (mm)} \times \text{Width (mm)}$$

Il risultato ottenuto è tuttavia una approssimazione, poiché presume che la lesione sia di forma quadrata o rettangolare; l'accuratezza può essere migliorata applicando la formula per l'area di una ellisse:

$$\text{Area (mm}^2\text{)} = \text{Length (mm)} \times \text{Width (mm)} \times 0.25 \times \pi$$



Fig.16: Righello per la misurazione delle lesioni cutanee .

I risultati ottenuti con queste formule sovrastimano sempre l'area reale della ferita, di un 44% con la prima formula e di un 13% con la seconda¹⁵⁰ inoltre l'accuratezza di questa tecnica si riduce all'aumentare delle dimensioni della ferita^{151, 152}.

Questo metodo non è per tanto indicato nelle lesioni di grandi dimensioni, di forma irregolare e profonde¹⁵³.

Altra modalità di calcolo dell'area mediante righello prende il nome di “metodo dell'orologio”, trova un più limitato utilizzo nella pratica clinica, ma può risultare più accurato del precedente, superando quel limite dovuto ai continui cambiamenti di diametro e forma della lesione nel tempo.

In questa tecnica la ferita viene considerata come un immaginario quadrante di orologio dove le ore 12.00 corrispondono al punto più vicino alla testa del paziente. In questo modo ad ogni visita le misure verranno sempre prese negli stessi punti, ovvero dalle ore 12.00 alle ore 6.00 e dalle ore 3.00 alle ore 9.00, e questi assi tra loro moltiplicati con la formula precedente¹⁵⁴.

Il righello può essere utilizzato non solo per il calcolo dell'area della ferita con le formule prima ricordate ma anche per il calcolo del volume, grazie ad un apparecchio sviluppato da Kundin chiamato “Kundin Gauge”. Si tratta di uno strumento prodotto in plastica, monouso, basato su un sistema di coordinate cartesiane con il quale è possibile misurare lunghezza, larghezza, profondità della ferita .

Il volume può essere ottenuto facendo il prodotto della lunghezza per la larghezza per la profondità, poi moltiplicato per un fattore di correzione di 0,327.

Si tratta di un metodo semplice, economico ma che sottostima il volume reale delle ferite a causa della loro forma irregolare¹⁵⁵.

2.1.2 Transparency Surface Area : planimetria

Altro metodo, più accurato del precedente, soprattutto quando ci troviamo di fronte ad una lesione dalla forma irregolare è quello del tracciato manuale.

Questa tecnica prevede l'utilizzo di un foglio trasparente di acetato che è molto flessibile e può seguire le angolazioni della superficie del nostro corpo; la pellicola viene applicata sopra l'ulcera, l'operatore a questo punto, utilizzando un pennarello indelebile andrà a ricalcare il contorno.

L'area dell'ulcera può poi essere calcolata mediante planimetria manuale o digitale.

Nella planimetria manuale il foglio di acetato viene posizionato su una griglia millimetrata e l'area calcolata contando e sommando il numero dei quadratini del valore di 1 cm² compresi all'interno del perimetro disegnato¹⁵⁶.

Si tratta sicuramente di una procedura intuitiva ma dispendiosa in termini di tempo e inoltre non priva di errori, che possono insorgere, ad esempio, durante il calcolo a causa della possibile presenza di frazioni di quadrato¹⁵³.

La planimetria digitale invece, consente il calcolo automatico dell'area dell'ulcera; in questo caso il foglio di acetato viene posizionato su un tablet digitale su cui viene nuovamente ridisegnato il perimetro.

L'innegabile vantaggio di questa procedura è sicuramente la rapidità e la precisione di calcolo nonché la possibilità di ottenere la misura della circonferenza, tuttavia aggiunge un nuovo motivo di errore, dovuto al fatto che il perimetro deve essere ricalcato una seconda volta.

Il Sistema Visitrak (Smith&Nephew Wound Management, Inc, Largo, Florida) è un esempio di sistema di planimetria digitale sviluppato in risposta alla necessità di un facile, veloce e affidabile strumento per gli specialisti in WoundCare (Fig.17).



Fig.17: Esempio di planimetria digitale , il Tablet Visitrak .

Il perimetro della ferita viene tracciato su un foglio griglia Visitrak, poi ripassato sul pad digitale che completa automaticamente i calcoli. Il sistema è in grado di calcolare non solo la lunghezza, larghezza e area della ferita ma offre informazioni anche circa cambiamenti dell'area e la percentuale dei tessuti vitali e non vitali.

Il tablet Visitrak è di piccole dimensioni, ciò rappresenta un vantaggio in termini di maneggevolezza ma può rappresentare un ostacolo nella corretta valutazione di

ulcere di grandi dimensioni, questo problema può essere superato dividendo in porzioni più piccole la ferita e sommando successivamente le singole parti¹⁴⁹.

La Smith & Nephew ha inoltre introdotto una medicazione sterile in poliuretano che presenta incorporato un sistema di monitoraggio unico nel suo genere, perché consente una valutazione semplice ed accurata del processo di cicatrizzazione in atto. Dopo aver tracciato i margini della ferita, la griglia di monitoraggio può essere rimossa e riposta nella cartella clinica del paziente.

Diversi studi hanno dimostrato che l'accuratezza della misura dipende maggiormente dalla corretta identificazione dei margini della ferita piuttosto che dal processo di calcolo^{152, 157}.

Majeske nel 1992 portò avanti uno studio comparativo tra le due tecniche fino ad ora descritte, righello e planimetria.

Le misurazioni furono eseguite su 31 pazienti da tre diversi operatori e con entrambe le tecniche, i risultati confrontati: con il righello furono ottenuti in media valori compresi 7.9-10.2 cm² (differenza di 2.3cm²), con la planimetria invece tra 6,1-7,2 cm² (differenza di 1,1 cm²), questa differenza può diventare clinicamente significativa soprattutto per lesioni più piccole, di dimensioni <10cm².

Schutz et Coll. nel 2005 nei loro studi dimostrarono l'esistenza di un gap significativo nel calcolo dell'area eseguito con righello, planimetria manuale e digitale: la stessa ferita aveva dimensioni rispettivamente di 35,5 cm², 25 cm² e 22,2cm², ciò dimostra una differenza del 31% tra righello e planimetria¹⁵⁸.

2.1.3 Fotografia digitale

La fotografia digitale ha un ruolo centrale nel monitoraggio del paziente con ulcera cronica, tale procedura evita il contatto con la lesione azzerando il rischio di contaminazione e permette la creazione di un archivio su computer a cui poter attingere per valutare il processo di guarigione.

La fotografia digitale ha comunque alcuni importanti limiti dovuti alla naturale curvatura della superficie corporea o al fatto che alcune ulcere, per le loro dimensioni o per la loro sede non possono essere completamente incluse all'interno del campo fotografico¹⁵⁹.

La modalità di misurazione più semplice ed economica è quella manuale, che prevede l'applicazione di un adesivo con scala metrica vicino alla ferita.

Negli ultimi anni il progresso tecnologico ha permesso lo sviluppo di nuovi sistemi di misurazione che associano la fotografia digitale alla planimetria computerizzata, si tratta di dispositivi costosi, limitati all'ambito della ricerca; il sistema Verge Videometer VeV ne è un esempio (Fig.18)

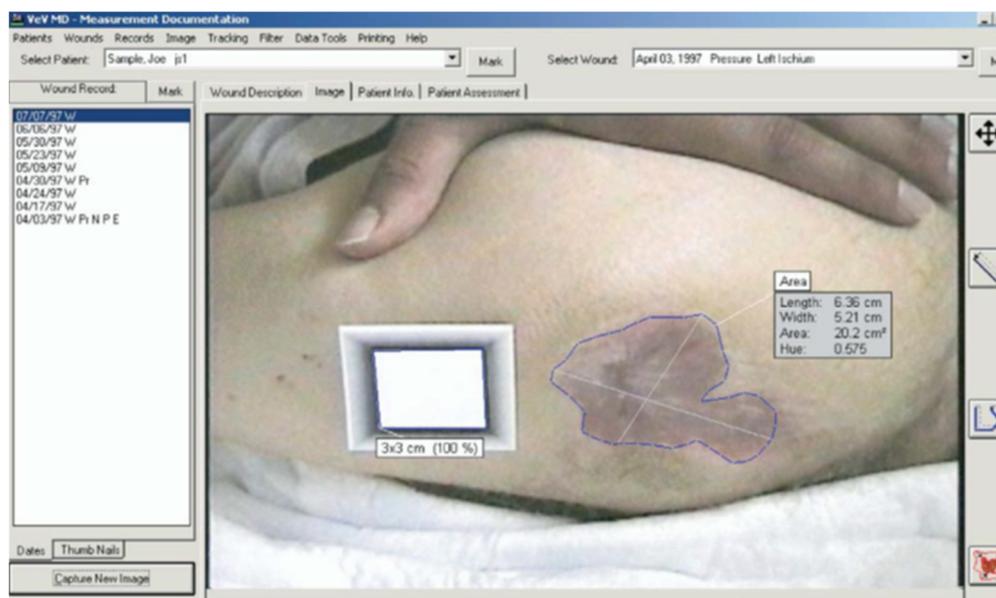


Fig.18: Esempio di fotografia digitale con planimetria computerizzata.

Il sistema VeV consiste in una fotocamera digitale ed un software, che mediante un algoritmo permette il calcolo della misura della ferita. Una volta scattata la foto quest'ultima viene trasferita su pc, il perimetro tracciato con il mouse e l'immagine analizzata. L'accuratezza della misura può essere condizionata dalla abilità dell'operatore nel definire il perimetro, dall'irregolarità della ferita e dall'errore di parallasse tipico della fotografia¹⁵³.

Altri aspetti che devono essere valutati quando si sceglie questa tecnica di misurazione sono la qualità della macchina fotografica, l'illuminazione e l'angolazione della telecamera che può portare ad una sottostima dell'area fino ad un 10%¹⁵⁹.

Thawer et. Coll. eseguirono uno studio volto a comparare l'accuratezza del sistema Vev rispetto alla planimetria manuale e computerizzata. Lo studio fu

condotto su 45 ferite croniche umane e 38 ferite chirurgiche su animali. Gli autori riscontrarono una maggiore precisione con il sistema Vev¹⁶⁰.

2.1.4 Stereofotogrammetria

La stereofotogrammetria è una tecnica di misurazione che utilizza l'immagine fotografica di un oggetto per ricavarne le dimensioni. Il principio di base è il medesimo della visione binoculare, o stereoscopia: grazie alla fusione di due diverse immagini provenienti da ciascun occhio, il nostro cervello è in grado di ricostruire l'immagine tridimensionale degli oggetti che sta osservando.

E' basata su delle regole (parametri di orientamento) che stabiliscono i rapporti fra lo spazio reale, tridimensionale, e lo spazio-immagine, bidimensionale.

La fotogrammetria passa attraverso due momenti che vedono coinvolti l'oggetto da rappresentare attraverso le coordinate (X, Y, Z) dei suoi punti in un opportuno sistema di riferimento cartesiano e le coordinate (x, y) dei corrispondenti punti immagine. Il primo momento è quello della presa fotografica, il secondo è quello della restituzione, durante la quale, note le coordinate dei punti immagine, si ricavano quelle dei punti-oggetto. In realtà esiste anche un terzo fondamentale momento: l'orientamento. L'orientamento consiste nel ricavare il set di parametri che individuano la posizione della fotocamera nello spazio tridimensionale (orientamento esterno) e le caratteristiche della presa (focale e centro della proiezione). Lo spazio-oggetto dà luogo allo spazio-immagine, ma lo spazio-immagine non può ricostruire lo spazio-oggetto che l'ha generato: tutti i punti-oggetto che si trovano su una stessa retta proiettiva danno luogo al medesimo punto-immagine. Per ricostruire lo spazio tridimensionale sono necessarie quindi due immagini dello stesso spazio-oggetto: si parla quindi di stereofotogrammetria. La stereofotogrammetria può essere utilizzata in diversi campi, tra cui la medicina, nel nostro caso per il calcolo delle dimensioni di una ferita.

La procedura prevede l'esecuzione di due immagini fotografiche della lesione da angolazioni diverse, le immagini saranno poi trasferite al computer. L'operatore con il mouse andrà a evidenziare il perimetro dell'ulcera e il software calcolerà area e volume¹⁶¹.

Si tratta di una tecnica estremamente accurata ma dispendiosa sia economicamente che in termini di tempo, richiede inoltre un particolare training del personale; tutto questo la rende inadatta alla valutazione clinica di routine con un uso limitato all'ambito della ricerca¹⁵⁶.

Bulstrode et Coll. eseguirono uno studio comparativo tra tre tecniche: stereofotogrammetria, planimetria manuale e fotografia semplice. Utilizzarono modelli di ulcera costruiti con calchi in gesso e 10 ulcere reali alle gambe.

Le misurazioni ottenute con la stereofotogrammetria avevano una accuratezza >99% con una precisione < 2 % tra le aree effettive e quelle misurate sui modelli di ulcera . La fotografia semplice e la planimetria manuale mostrarono invece una minore accuratezza e precisione: l'errore medio per la fotografia è stato dell'11,4%, con una precisione del 21,0%, mentre l' errore medio per il tracciamento manuale è stato del 11,7% con una precisione del 18,2 % .

Bulstrode et Coll. affermarono inoltre che la stereofotogrammetria era anche 10 volte più precisa nella pratica clinica¹⁶².

2.1.5 Luce strutturata

Uno scanner 3D a luce strutturata basa il suo funzionamento sulla proiezione di luce strutturata, cioè uno schema di luce noto, spesso a righe orizzontali o verticali, su un oggetto. La deformazione del fascio indotta dalla superficie corporea viene acquisita tramite una telecamera e sfruttata per il calcolo delle coordinate tridimensionali. Questi sistemi sono detti anche a "campo intero" perché per ogni punto sensibile del CCD (Charge-Coupled Device) o CMOS (Complementary Metal-Oxide-Semiconductor) del sistema di acquisizione si ricava una tripletta di punti (x,y,z) nello spazio. Un sistema di questo tipo consente la digitalizzazione non di un solo punto alla volta, bensì di parecchie centinaia di migliaia di punti.

Proiettando una stretta banda di luce su un oggetto tridimensionale si produce una linea di illuminazione che appare distorta da punti di osservazione diversi dal proiettore e può essere usata per una ricostruzione geometrica esatta della forma della superficie illuminata (sezione luminosa). Il procedimento con cui è possibile ricostruire la forma dell'oggetto colpito è detto triangolazione.

L'utilizzo della luce strutturata nell'ambito delle ferite difficili è stato testato per la prima volta nel Regno Unito¹⁶³. La sperimentazione fu condotta su modelli in gesso e dimostrò che questa modalità di valutazione forniva una misura più precisa del volume rispetto a tecniche di riempimento con alginato o soluzione salina oltre a fornire informazioni aggiuntive quali circonferenza e profondità¹⁶⁴.

2.1.6 Soluzioni saline e calchi di superficie

La prima tecnica introdotta per la misura del volume fu quella del riempimento. Tale procedura prevede il riempimento della ferita con sostanze quali soluzioni saline, alginato, pasta di idrogel o idrocolloide.

Queste tecniche vengono raramente utilizzate nella pratica clinica poiché invasive, potenzialmente dolorose per il paziente e inoltre aumentano il rischio di infezione, irritazione e allergia¹⁵⁵.

L'accuratezza non è elevata, con deviazioni standard tra il 10% e il 20% del volume effettivo, migliore la misurazione con materiali per impronte dentali¹⁵⁵,
¹⁶⁵.

Pories nel lontano 1966 pensò di misurare il volume delle ulcere utilizzando un materiale per impronte dentali, alginato idrocolloide a presa rapida.

Il materiale veniva introdotto all'interno della lesione ricreandone un calco fedele, quest'ultimo veniva poi immerso in un cilindro graduato riempito d'acqua ed in base al livello raggiunto era possibile avere una stima del volume¹⁶⁶.

Altra possibilità è quella di pesare il calco in alginato e dividere il peso per la densità, anche con questa formula possiamo ottenere il volume¹⁵⁶.

Berg nel 1990 ideò la misurazione del volume mediante uso di soluzione salina. La soluzione salina viene iniettata mediante una siringa all'interno dell'ulcera precedentemente coperta con una medicazione in film trasparente tesa tra i margini della ferita¹⁶⁷. La quantità di fisiologica utilizzata corrisponde al volume della lesione.

La difficoltà di questa procedura, come evidenziò Plassmann nel 1995, risiede nella abilità dell'operatore ad iniettare esattamente la quantità di fisiologica utile al riempimento della lesione, che non deve essere né eccessiva, in modo da non andare a deformare il film trasparente, né esigua rispetto alla reale profondità.

Altro evento che può condizionare l'accuratezza della misurazione è la possibilità che l'ulcera assorba in parte la fisiologica¹⁶⁸.

Covington sottolineò un'ulteriore problematica di questa tecnica riscontrabile in pazienti allettati con decubito obbligato. Alcune posizioni rendono infatti impossibile l'introduzione della soluzione¹⁶⁹.

Plassman fece uno studio comparativo tra tre tecniche di misurazione di volume : riempimento con soluzione salina, alginato e luce strutturata. Lo studio fu condotto su sei modelli di ulcera plastificati e le misurazioni eseguite da sei operatori. Egli concluse che il metodo della soluzione salina comportava una deviazione standard tra il 9% e il 18% del volume reale, più accurato risultò invece il metodo di riempimento con alginato con una deviazione standard tra il 5% e il 16% .

La tecnica più precisa risultò ovviamente quella della luce strutturata, con deviazione standard compresa tra il 3% e il 15 % ¹⁶⁸.

2.1.7 Scanner ad ultrasuoni

L'ecografia trova applicazione anche in campo dermatologico, può essere utilizzata per lo studio di diverse patologie come psoriasi, sclerodermia, neoplasie nonché per il monitoraggio del processo di guarigione delle ferite¹⁷⁰.

L'esame viene condotto utilizzando ecografi con sonde da 20 Mhz in B-mode, frequenza che consente l'applicazione specifica degli ultrasuoni allo studio ultrastrutturale delle ulcere e della cute perilesionale¹⁷¹ .

Le sonde ad alta frequenza permettono infatti di distinguere i tre strati che costituiscono la cute (Fig.19)¹⁷²:

- Epidermide, con uno spessore compreso tra 0.3 e 0.6 mm a seconda della sede corporea analizzata;
- il derma, con uno spessore variabile tra 1 e 4 mm, distinto in uno strato superficiale (derma papillare) e da uno strato profondo (derma reticolare);
- il tessuto sottocutaneo con uno spessore ampiamente variabile tra 5 e 20mm; la sua eco-struttura è caratterizzata dalla ipoecogenicità dei lobuli

adiposi, intervallati da tralci connettivali iperecogeni, con conseguente aspetto reticolare;

- La fascia superficiale, posta tra il sottocutaneo ed il tessuto muscolare, si presenta come una struttura lineare iperecogena, parallela al piano cutaneo di appoggio della sonda¹⁷².

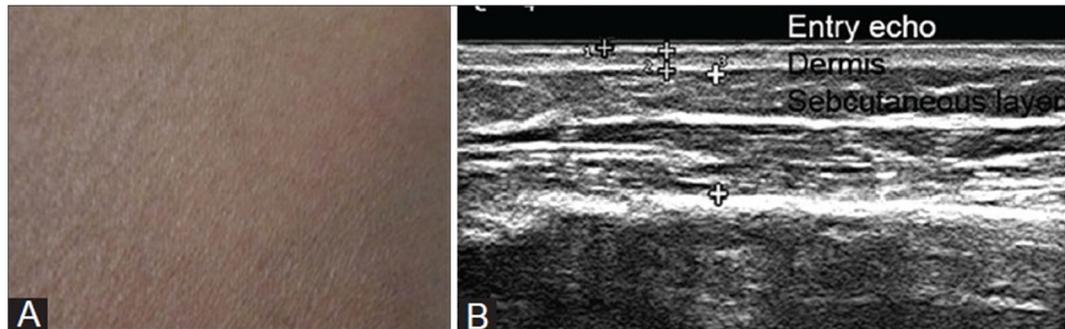


Fig.19: (A) Cute sana (B) immagine ecografica di cute sana con sonda ad alta frequenza .

Prima di posizionare la sonda è necessario pulire la ferita con soluzione fisiologica, in quanto qualsiasi corpo estraneo potrebbe alterare la qualità dell'immagine, poi viene applicato un gel acquoso di trasmissione sull'ulcera e sulla cute sana circostante ad una distanza di circa 2 cm ed infine applicata una pellicola di uretano di 0,5 mm in modo tale da sigillare la ferita ed evitare il contatto diretto con la sonda.

I parametri che possono essere analizzati sono la profondità e la densità dei tessuti. La profondità, espressa in millimetri, può essere valutata calcolando la distanza tra la superficie cutanea e il limite più interno.

L'ecogenicità delle strutture è invece espressione della loro densità: le strutture dermiche contrastano nettamente con la marcata ipoecogenicità del sottocute¹⁷³.

Dyson et Coll. realizzarono uno studio comparando due tecniche: fotografia e scansione ad ultrasuoni. Le rilevazioni furono eseguite a 3,7,14,21 giorni in modo tale da monitorare il processo di guarigione che procede, fisiologicamente, attraverso quattro fasi successive: emostasi (iniziale vasocostrizione, aggregazione piastrinica, coagulazione), infiammazione (infiltrazione di macrofagi,

polimorfonucleati, neutrofili), proliferazione (sviluppo di tessuto di granulazione) e rimodellamento (formazione di tessuto cicatriziale).

Gli autori conclusero che lo scanner a ultrasuoni permetteva una valutazione quantitativa delle modificazioni a carico delle strutture profonde e l'identificazione di eventuali anomalie, come l'edema prima che diventi evidente sulla superficie della pelle¹⁷⁴.

2.1.8 Scanner tridimensionale : laser scanner

I sistemi laser-scanner 3D permettono un monitoraggio ancora più accurato del paziente grazie all'acquisizione di misure precise, oggettive e riproducibili. Ci sono due principali campi di applicazione di queste apparecchiature: medico, per migliorare l'efficacia dei trattamenti e l'altro è quello della ricerca scientifica, per valutare i risultati ottenuti con nuove procedure cliniche o nuovi agenti chimici¹⁷⁵.

Il funzionamento di uno scanner tridimensionale è molto complesso, basato sul principio fisico della triangolazione ottica: un raggio laser luminoso viene indirizzato sul bersaglio, la sua immagine viene captata da un dispositivo ad immagine CCD (Charge Coupled Device) formante un angolo noto con la sorgente.

Il CCD è un circuito composto da una griglia di elementi semiconduttori, capaci di immagazzinare una carica elettrica proporzionale all'intensità della radiazione elettromagnetica che li colpisce.

Dal circuito viene ricavato un segnale elettrico in uscita con il quale viene ricostruita la matrice dei pixel che compongono l'immagine. La posizione spaziale dei punti campionati viene ricavata in base ai parametri geometrici di misura (posizioni relative del laser , del dispositivo CCD e della lesione) .

La procedura viene ripetuta scannerizzando il fascio verticalmente sul bersaglio utilizzando uno specchio di Galvano per ricavare la ricostruzione tridimensionale.

Molti degli attuali scanner tridimensionali permettono, oltre ad una misurazione accurata della geometria della lesione anche una sua analisi colorimetrica, scannerizzando la CCD attraverso un filtro RGB mentre non viene emesso il fascio di luce.

La precisione diagnostica di questa procedura è innegabile , visto che nel calcolo del perimetro l'errore è sempre inferiore ai 2 cm , nel calcolo di area $< 3\%$ e nel calcolo del volume $< 5\%$.

Progetto DERMA

Questa tecnica fa parte di un progetto di misurazione di area e volume sviluppato dalla Clinica Dermatologica Dell'Università di Pisa, chiamato "*Progetto DERMA*".

Il sistema DERMA comprende una macchina fotografica Minolta Vivid 900 (Fig.20) a scansione laser, utilizzata per calcolare forma e colore della lesione.

Le interfacce (scanner, hardware e software) sono state progettate appositamente per questo studio, in modo da rendere più semplice l'utilizzo dell'attrezzatura.

La fase di progettazione è stata lunga e complessa, ma ha permesso lo sviluppo di una apparecchiatura di facile utilizzo.

Quindi in definitiva abbiamo un solo software che intuitivamente comanda sia le funzioni dello scanner sia le funzioni di acquisizione e management dei dati.



Fig.20: Macchina fotografica Minolta Vivid 900.

Il margine della ferita viene definito con una procedura semiautomatica: l'operatore disegna con lo scanner, che è l'interfaccia visualizzatrice della superficie, il perimetro della lesione; il sistema DERMA, attraverso algoritmi, elabora i dati acquisiti e trasforma il perimetro ottenuto in una immagine digitale. Una volta che il perimetro è stato definito a livello digitale, è possibile calcolare la superficie interna della ferita utilizzando i dati tridimensionali acquisiti. Dato che questa misurazione è stata condotta sulla superficie reale della ferita, prende in considerazione anche l'interno della ferita stessa.

Proprio per questo motivo la misurazione dell'area può cambiare da una scansione all'altra nonostante il perimetro sia esattamente lo stesso. Questa aberrazione può essere considerata come un nuovo parametro di cui tenere conto e che deve essere definito numericamente.

In sintesi è necessario prima valutare la forma originale del tessuto, non ancora lesionato, poi creare il volume mancante nell'immagine digitale ottenuta. Tuttavia, l'informazione circa l'aspetto della cute prima dell'inizio della patologia è un dato che non può essere acquisito, è necessario quindi ricostruire virtualmente la superficie originaria della ferita.

Il sistema DERMA ovvia a questo inconveniente ricostruendo una superficie interposta sulla ferita che è in diretta continuità con la superficie sana adiacente alla lesione stessa.

Dopo aver definito il perimetro, l'area e il volume della lesione il sistema DERMA ci fornisce anche una valutazione del colore. L'operatore seleziona un punto all'interno dei margini della ferita che corrisponda al colore da classificare. Automaticamente un algoritmo di classificazione cromatica delimita l'area corrispondente al punto scelto; il sistema poi calcola automaticamente il perimetro, l'area e la percentuale di area con quel determinato colore.

Sul monitor, alle diverse aree, vengono assegnati dei colori artificiali che aiutano a differenziarle meglio, mentre la cute sana assume automaticamente un colore neutro.

Inoltre il progetto DERMA permette di archiviare i dati relativi ai pazienti analizzati: con una semplice selezione è possibile visualizzare tutte le informazioni memorizzate sul singolo paziente, confrontare le diverse immagini della lesione nel tempo e quindi valutarne la progressione o il miglioramento, nonché se la lesione ha subito delle variazioni cromatiche.

Scanner tridimensionale portatile

Un altro progetto portato avanti dalla Clinica Dermatologica dell'Università di Pisa prevede l'utilizzo di uno scanner tridimensionale portatile, molto più piccolo e maneggevole rispetto al precedente.

Questo apparecchio, prodotto dalla Aranz Medical, prende il nome di Silhouette Mobile (Fig.21) e grazie alle sue ridotte dimensioni permette al medico di valutare la lesione al letto del paziente.

Le dimensioni della ferita e le informazioni riguardo la sua progressione possono essere ottenute senza alcun contatto con il paziente e successivamente memorizzate sul dispositivo.

La videocamera incorporata prende il nome di SilhouetteCamera ed è una camera digitale ad alta risoluzione collegata ad un processore di calcolo che permette di ottenere in tempi molto brevi le informazioni dimensionali.



Fig.21: Silhouette Mobile, scanner tridimensionale portatile.

Silhouette Star

L'ambulatorio specializzato in *WoundCare* della Clinica Dermatologica dell'Università di Pisa è dotato di un sistema scanner tridimensionale prodotto dalla Aranz Medical che prende il nome di Silhouette (Fig.22), costituito da tre componenti:

- SilhouetteStar, una particolare fotocamera per l'acquisizione dell'immagine;
- SilhouetteConnect, il software necessario per l'elaborazione delle immagini 3-D;
- SilhouetteCentral, database per la gestione e organizzazione dei dati raccolti.



Fig.22: SilhouetteStar , fotocamera

La prima fase prevede l'acquisizione dell'immagine mediante la camera, facendo prima convergere al centro della lesione i fasci luminosi, una volta terminata l'acquisizione il software del computer la elabora in formato digitale e il risultato è reso disponibile sull'interfaccia grafica del processore.

A questo punto l'operatore dovrà definire con il mouse il profilo dell'ulcera, il software calcolerà automaticamente le dimensioni della lesione: area, perimetro, profondità e volume.

I dati acquisiti possono poi essere registrati nel database, all'interno della cartella del paziente, in modo tale da poter monitorare l'evoluzione della lesione nel tempo.

Davis et Coll. hanno condotto uno studio volto a confrontare, in termini di accuratezza, quattro tecniche di misurazione di volume e profondità.

Lo studio fu condotto su 12 modelli di ferita di diversa dimensione e profondità, ottenuti mediante scarificazione di cavie suine. Le misurazioni furono eseguite con righello, fotografia digitale con software National Institutes of Health ImageJ, calchi in materiale per protesi dentarie e tecnica laser assistita con Silhouette Star. Davis et Coll. conclusero che la tecnica laser assistita permetteva la raccolta di misure estremamente precise, con una percentuale di errore molto bassa rispetto agli altri sistemi¹⁷⁶.

2.2 pH

La guarigione di una ferita, così come tutti i processi biochimici del nostro corpo sono influenzati dal pH¹⁷⁷.

I valori fisiologici di pH sulla cute integra variano da 4,8 a 6,0 a causa del “mantello acido“ di superficie, una barriera naturale con cui la pelle si protegge dagli insulti esterni¹⁷⁸.

Il secolo scorso ha portato significativi miglioramenti nella tecnica e nella strumentazione per la misurazione del pH cutaneo.

I due metodi ad oggi attualmente più utilizzati sono il metodo colorimetrico con cartina al tornasole e la misurazione mediante elettrodi in vetro¹⁷⁹.

Lo strumento più comune, in uso dal 1972, è costituito da un elettrodo in vetro, piano, applicato sulla pelle con l'interposizione di una o due gocce di acqua distillata. La forma piana dell'elettrodo garantisce un ottimo contatto con la pelle e misurazioni estremamente precise. Si tratta di una procedura non invasiva in cui la corrente elettrica, costante ma bassa, non causa danni alla cute.

L'indagine con metodo colorimetrico, al contrario, è meno precisa, per l'interferenza di molteplici fattori¹⁸⁰.

L'elettrodo viene applicato sulla pelle per un periodo di almeno 10 secondi, fino alla stabilizzazione della lettura.

Le misurazioni dovrebbero essere eseguite a temperatura ambiente (inferiore ai 23° C) e ad una umidità relativa inferiore al 65 %, questo perché il sudore può influenzare i risultati.

Il rilievo dovrebbe inoltre essere eseguito dopo almeno 12 ore dall'applicazione di creme o detergenti¹⁸¹.

Alcuni studiosi si sono concentrati sulle modificazioni dei valori di pH sia nelle ferite acute che croniche (Fig.23).

Schneider et Coll. (2007) dimostrarono che in seguito ad un insulto acuto ha luogo una fase infiammatoria caratterizzata da pH acido, seguita poi da una fase di granulazione a pH basico ed infine il pH ritorna in range durante la fase di riepitelizzazione.

Diverso e più complesso è invece l'andamento del pH in una ferita cronica dove il pH rimane stabile a valori più elevati (in media pH 7-8) e la lesione non riesce a guarire^{177, 182}.

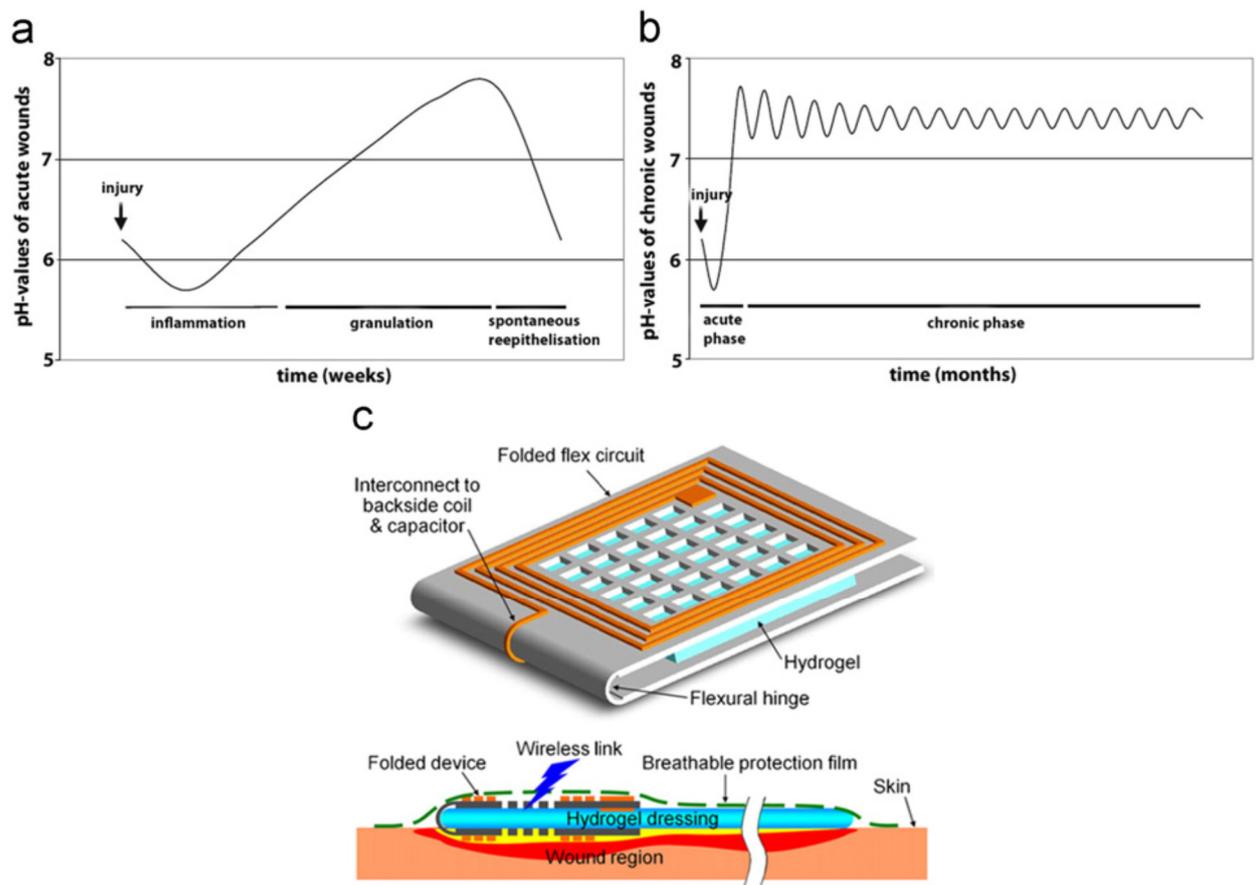


Fig.23: Modificazioni del pH nelle ferite acute e nelle ferite croniche

Glibbery e Mani, dimostrarono la relazione esistente tra acidità del letto di ferita e il processo di guarigione conducendo uno studio che prevedeva la misurazione del pH in due punti: ulcera e cute integra di controllo. I due studiosi osservarono che le ferite con scarsa tendenza alla guarigione avevano un pH neutro o addirittura alcalino rispetto alla cute di controllo.

Sayeg et Coll. utilizzarono il pH in uno studio sperimentale dimostrando la sua utilità come parametro predittivo dell'efficacia di un innesto di pelle su pazienti ustionati o portatori di ulcere croniche¹⁸³.

Il valore di pH del letto di ferita gioca quindi un ruolo determinante nel processo di guarigione: una acidificazione prolungata favorisce infatti la cessione di ossigeno ai tessuti e riduce la tossicità batterica¹⁸⁴.

2.3 Temperatura

La pelle rappresenta una interfaccia termica tra il corpo e l'ambiente.

La sua temperatura è influenzata sia da fattori interni che esterni e il legame tra temperatura e malattia è stato osservato da secoli.

Lo studio della temperatura corporea può essere eseguito grazie a numerose tecniche e dispositivi, il cui funzionamento è basato sulle tre modalità di trasmissione del calore: conduzione (termometri di vetro a mercurio, display elettronici collegati con termocoppie o termistori), convezione e irraggiamento (termografia ad infrarossi).

La tecnica di misurazione ideale non dovrebbe influenzare in alcun modo lo scambio termico tra pelle e ambiente, dovrebbe essere accurata, riproducibile e non dovrebbe prevedere contatto, al fine di limitare il rischio di contaminazione. Tutte le caratteristiche precedentemente citate sono proprie della termografia ad infrarossi (Fig.24).

L'informazione termica rilevata dallo strumento è espressione del metabolismo dei tessuti e della circolazione sanguigna ed il funzionamento del dispositivo si basa sulla rilevazione senza contatto dell'energia termica emessa dal bersaglio, grazie a detector aventi proprietà piroelettriche. Questa energia viene poi convertita attraverso circuiti in un segnale elettronico, successivamente elaborato da software specifici in grado di produrre immagini digitali e realizzare il calcolo della temperatura.

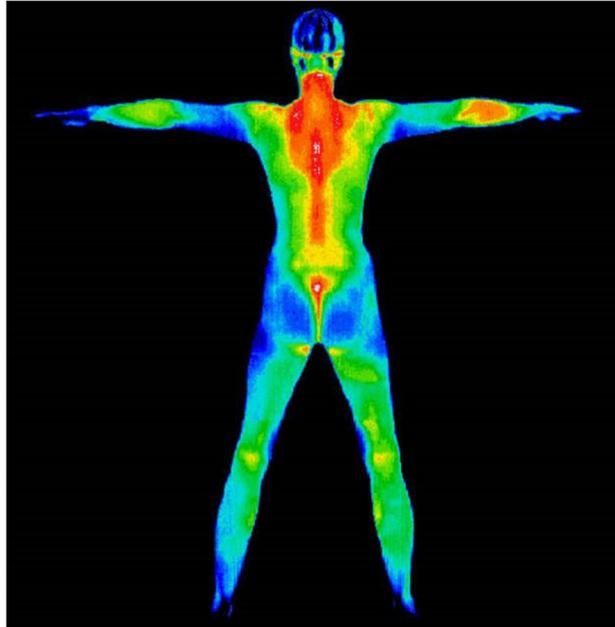


Fig.24: Esempio di Termografia ad infrarossi .

Le immagini ad infrarosso, sono composte da diverse colorazioni in scala per mettere in evidenza i punti caldi, quelli freddi e le differenze di calore esistenti tra le varie parti della superficie in esame^{185, 186}.

La termografia può essere utilizzata per monitorare molteplici condizioni cliniche. Come è ormai noto da molto tempo l'infezione si associa ad un aumento della temperatura cutanea, per tanto, questo tipo di indagine, potrebbe rappresentare un valido strumento per monitorare il processo di guarigione delle lesioni croniche complicate.

L'inflammatione, accompagnata da un aumento della perfusione locale, può essere identificata in modo rapido grazie alla precisa relazione esistente tra perfusione cutanea e temperatura¹⁸⁷.

La riduzione della temperatura corporea può essere invece utilizzata per valutare l'efficacia di farmaci analgesici e anti-infiammatori¹⁸⁸.

È stato inoltre dimostrato che una bassa temperatura tissutale nel letto di ferita è in grado di rallentare il processo di guarigione a causa della scarsa disponibilità di ossigeno.

Una zona scarsamente vascolarizzata apparirà in termografia come punto freddo e con molta probabilità andrà incontro ad un processo di guarigione alterato o ritardato rispetto ad una zona calda ben irrorata.

2.4 Flussimetria laser doppler

Una adeguata perfusione del letto di ferita è essenziale nel processo di guarigione: garantisce infatti un buon apporto di ossigeno e nutrienti, indispensabili per la formazione del tessuto di granulazione, inoltre contiene elementi del sistema immunitario capaci di combattere i microbi presenti.

La perfusione cutanea può essere valutata grazie a numerose tecniche tra cui ossimetria, videomicroscopia a fluorescenza, capillaroscopia dinamica, fotopleetismografia e la termografia¹⁸⁹.

Altra importante indagine per la valutazione del microcircolo è la flussimetria laser-doppler, la quale rappresenta un importante passo avanti nel campo della diagnostica emodinamica. Il suo funzionamento segue i principi dell'effetto Doppler: un fascio di luce monocromatica generata da un laser a bassa potenza viene trasportato mediante una sonda alla porzione di tessuto in esame. La luce viene diffusamente riflessa e in parte assorbita dal bersaglio e, colpendo le cellule ematiche in movimento, subirà un effetto Doppler (variazione della lunghezza d'onda), mentre la porzione di fascio di luce che invece colpirà le strutture statiche non subirà alcuna variazione. La sonda di misurazione incorpora due gruppi di fibre ottiche, che trasportano la parte di raggio luminoso riflesso ai fotorilevatori ove è convertito in un segnale elettronico. La luce riflessa è composta da lunghezze d'onda differenti e variate o meno per effetto doppler; solo quelle che hanno subito effetto Doppler sono captate dai sensori, pertanto il segnale di fondo è soppresso.

La frequenza e l'ampiezza dell'effetto doppler sono proporzionali al numero e alla velocità delle emazie, indipendentemente dalla direzione del movimento.

Questa indagine è in grado di monitorare la perfusione del letto di ferita e della cute sana adiacente; i due parametri utilizzati sono il flusso basale e il potenziale di guarigione, il quale rappresenta il rapporto tra flusso basale nell'ulcera e l'adiacente cute sana (HPI, healing potential index = ml di sangue / 100 g di tessuto / minuti)¹⁹⁰.

Tuttavia la flussimetria laser-doppler mostra alcuni limiti: la sonda a fibre ottiche deve essere applicata sulla superficie in esame, aumentando il rischio di infezione, inoltre può essere una indagine un po' dolorosa.

Tali limiti sono stati superati grazie all'introduzione, nel 1993, di una nuova indagine chiamata Laser Doppler Imaging (LDI), tecnica che combina la tecnologia laser doppler e le indagini di scansione¹⁹¹.

In questo dispositivo non è infatti presente una sonda a fibre ottiche, per tanto l'indagine può essere condotta a distanza (dai 15 ai 50 cm), evitando il contatto con il target analizzato. Il raggio laser effettua una scansione del bersaglio, la luce riflessa viene captata da un fotorilevatore posto nel dispositivo di scansione. L'elaborazione dei dati raccolti, in particolare della componente che ha subito l'effetto Doppler, produce una mappa colorata che rappresenta la distribuzione della perfusione del tessuto scansionato¹⁹².

Per quanto riguarda i colori, i toni del blu-viola sono espressione di un cattivo flusso, mentre il verde, il giallo e il rosso rappresentano, progressivamente, aree con flusso più elevato. Il grigio indica invece zone dove il flusso non può essere rilevato.

Anche se alcuni autori non raccomandano l'uso di questi esami nelle indagini di routine, la flussimetria laser Doppler e la laser Doppler perfusion imaging possono essere utili negli studi per definire zone di ischemia, infiammazione, riperfusione e per studiare il processo di guarigione¹⁹³.

2.5 Ossimetria transcutanea

Le prime osservazioni circa uno scambio di O₂ e CO₂ tra cute e ambiente esterno furono fatte da Gerlach nel 1851, un secolo più tardi Clark sviluppò un elettrodo riscaldabile per la rilevazione della pO₂, ancora oggi punto di riferimento per l'assemblaggio degli strumenti più moderni¹⁹⁴.

Le moderne apparecchiature utilizzate per la misurazione della TcpO₂ sono infatti costituite da un monitor, su cui possono essere letti i valori di PCO₂ e pO₂, collegato ad un elettrodo che può essere riscaldato fino a temperature comprese tra i 37C° e i 45C°¹⁹⁵.

L'elettrodo è di piccole dimensioni e al suo interno è presente la così detta "camera di Clark", formata da un catodo di platino al centro rivestito da un anodo in argento a forma anulare al quale è collegata una resistenza riscaldabile, che consente di variare la temperatura dell'elettrodo.

Una volta applicato l'elettrodo riscaldato sulla cute, questo induce una iperemia locale e una diffusione di gas attraverso la cute, l'O₂ che raggiunge il sensore determina una riduzione della corrente nella camera di Clark . La riduzione della corrente è direttamente proporzionale alla pressione arteriosa di O₂ e viene definita tensione transcutanea di O₂.

È bene ricordare che ci sono alcuni fattori che possono influenzare la misurazione, come l'età, numerosi studi evidenziano infatti una riduzione della TcPO₂ nel soggetto anziano, evento che è stato messo in relazione alla densità dei capillari per mm² e alle modificazioni strutturali delle papille in relazione all'età, oppure altro fattore condizionante è la regione anatomica oggetto dell'indagine.

I valori di TcPO₂ e TcCO₂ sono stati misurati in un gran numero di patologie cutanee , tra cui le ulcere dell'arto inferiore⁴⁴, dove è stato notato che bassi valori di TcPO₂ correlano con una scarsa tendenza alla guarigione della ferita¹⁹⁶, e che in corso di infiammazione, il drammatico aumento del metabolismo locale e l'infiltrazione da parte di cellule, determina un aumento del consumo di O₂ con riduzione della TcPO₂.

2.6 TEWL : trans-epidermal water loss

La trans-epidermal water loss (TEWL) è uno dei più importanti parametri biofisici utilizzati per la valutazione della funzione di barriera della cute.

La barriera cutanea è rappresentata dallo strato corneo dell'epidermide, il più superficiale , organizzato in due compartimenti, quello dei corneociti e quello dei lipidi intercellulari¹⁹⁷.

Il corneocita è ricco in proteine, mentre i lipidi, idrofobi, sono contenuti all'interno degli spazi extracellulari, organizzati in lamelle circolari circondanti i corneociti. Questa architettura è determinante nella funzione di barriera.

Attraverso questo strato ha luogo una diffusione passiva di acqua e questo flusso, che è diverso dalla secrezione delle ghiandole sudoripare, prende il nome di TEWL , trans-epidermal water-loss¹⁹⁸.

Anche le più sottili modificazioni dell'integrità della barriera cutanea possono essere rilevate misurando la TEWL, la quale aumenta quando la barriera è danneggiata¹⁹⁹.

Lo strumento più utilizzato nelle indagini volte a misurare la TEWL è il Tewameter, costituito da un sistema a camera aperta in grado di determinare il gradiente di pressione dell'acqua esistente tra superficie cutanea e aria, in funzione della legge di Fick (Fig.25)¹⁹⁷. Tale metodica può essere influenzata da molteplici fattori, come la sede indagata, la sudorazione, la temperatura cutanea, l'umidità e la temperatura ambiente, ciò nonostante numerosi studi hanno dimostrato che le misurazioni con tewameter sono riproducibili in vivo e in vitro¹⁹⁹.

Un nuovo sistema di misurazione è il Vapometer (Fig.26), a camera chiusa e non ventilata; questo strumento, a differenza del tewameter, non è influenzato da fattori ambientali o relativi al soggetto in analisi²⁰⁰.

Uno studio condotto nella Clinica Dermatologica Universitaria Pisana da Romanelli, Dini et Coll., ha evidenziato la relazione esistente tra TEWL e macerazione della cute perilesionale in pazienti con ulcere venose. Lo studio ha coinvolto 6 pazienti con macerazione assente , 8 con macerazione minima, 26 moderata e 10 severa e ha dimostrato che all'aumentare della macerazione aumenta anche la TEWL²⁰¹.



Fig.25: Tewameter



Fig. 26: Vapometer

2.7 Colore

Il colore di un'ulcera può fornire importanti informazioni. La valutazione è essenzialmente clinica, anche se, ad oggi, grazie al progresso tecnologico sono disponibili apparecchiature in grado di fornire una valutazione obiettiva.

La classificazione di Marion, basata su tre colori (rosso, giallo e nero), è ancora oggi molto popolare per la sua semplicità e per il suo facile utilizzo²⁰².

Il sistema a tre colori è stato originariamente concepito come uno strumento per indirizzare il trattamento, ogni colore corrisponde infatti a specifiche esigenze terapeutiche. Il colore rosso è tipico di una ferita con una buona percentuale di tessuto di granulazione, pulita, in guarigione.

Il giallo è espressione di una possibile infezione mentre il nero è dovuto alla presenza di tessuto necrotico e necessita di pulizia e debridement¹⁵⁴.

Il colore più desiderabile è per tanto il rosso: la formazione di tessuto di granulazione, costituito principalmente da collagene, fibroblasti e vasi sanguigni neo-formati, ha un ruolo centrale nel processo di guarigione della ferita^{203, 204}.

Si tratta tuttavia di una valutazione estremamente soggettiva, poco affidabile²⁰⁵ e condizionata dall'esperienza dell'operatore ; il colore infatti è un qualcosa di complesso, risultato della combinazione tra tonalità , saturazione e luminosità²⁰⁶.

L'evoluzione della ferita nel tempo da un punto di vista cromatico può essere monitorata grazie ad immagini fotografiche, ma anche in questo caso la valutazione può essere condizionata da alcune variabili come il tipo di macchina

fotografica utilizzata, l'illuminazione della stanza, la distanza tra macchina fotografica e lesione e l'eventuale uso del flesh.

Una valutazione obiettiva può essere eseguita mediante un colorimetro a tre stimoli dove, il sistema CIE (Commissione Internazionale de l'Eclairage) L^*a^*b viene utilizzato per la caratterizzazione del colore della pelle .

La L^* corrisponde alla luminosità , che varia dal nero ($L=0$) al bianco ($L=100$), la a^* le tonalità di colore dal rosso (risultati positivi) al verde (risultati negativi) mentre la b^* dall'azzurro (risultati negativi) al giallo (risultati positivi).

Capitolo 3

“La cute perilesionale”

Le lesioni cutanee possono essere schematicamente distinte in tre zone: fondo, bordo-margine e cute perilesionale (Fig.27).

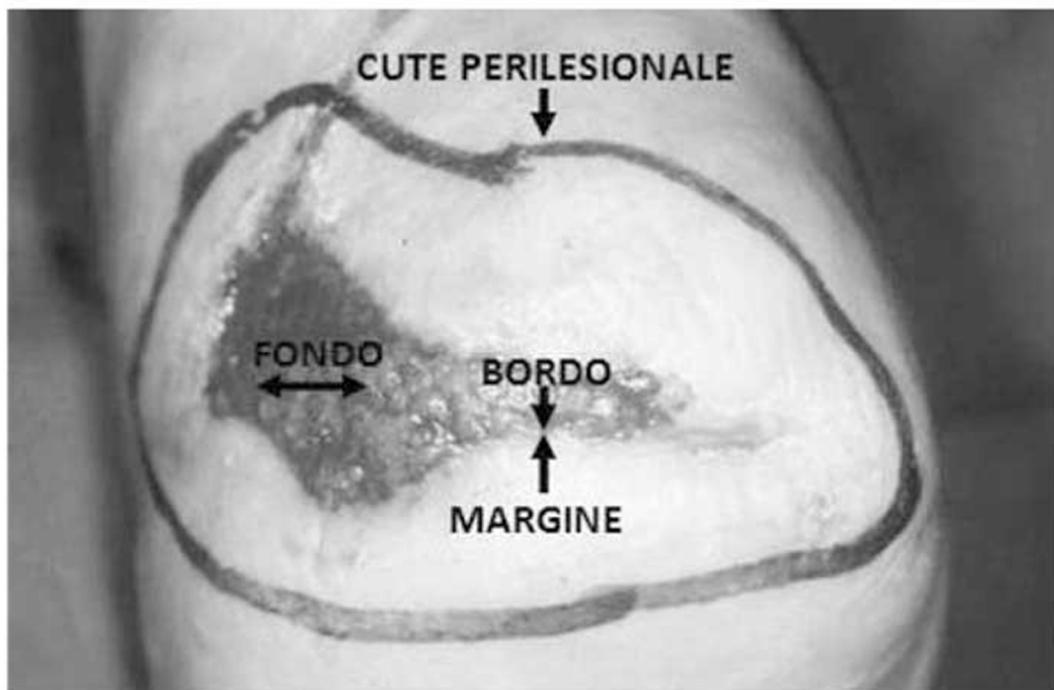


Fig.27 Fondo, bordo-margine e cute perilesionale di ulcera cutanea.

Ciascuna di esse gioca un ruolo determinante nelle dinamiche del processo di guarigione, tuttavia, mentre per fondo e margini esistono numerose classificazioni, poco spazio viene invece dedicato alla zona che circonda l'ulcera²⁰⁷⁻²⁰⁹.

Con il termine cute perilesionale indichiamo quella zona che si estende per circa 2 cm oltre il margine della lesione cutanea la cui valutazione può fornire informazioni utili per risalire alla causa, guidare il trattamento e ipotizzare i tempi di guarigione.

Una valutazione della cute perilesionale può essere effettuata grazie ad indagini strumentali non invasive:

- Evaporimetro: trans epidermal water loss TEWL ($\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$);
- Corneometro: per l'idratazione cutanea (u.a);
- Termometro: temperatura (°C);
- Durometro: sclerosi (u.a.);
- Ecografia ad alta risoluzione 20 MHz;
- Mexametro: eritema (u.a.);

Per quanto riguarda invece le condizioni che possono alterare la cute perilesionale, compromettere il processo di guarigione o addirittura aggravare la lesione ricordiamo²¹⁰:

- Alterato bilancio dei fluidi ;
- Contatto con feci e urine ;
- Contatto con medicazioni irritanti ;
- Decubito obbligato ;
- Complicanze infettive ;

La cute perilesionale, a causa di tali condizioni, può assumere molteplici aspetti^{10, 211}:

- *Distrofia/Atrofia*: con il termine atrofia cutanea indichiamo un assottigliamento della cute, processo che può coinvolgere la sola epidermide oppure anche il derma sottostante . La cute atrofica ha aspetto caratteristico, si presenta infatti depressa, secca, fredda al termotatto,

biancastra e priva di annessi piliferi, spesso desquamata e talvolta fessurata.

Deficit nutrizionali e/o vascolari sono spesso causa di questo tipo di lesione. Il deficit vascolare può essere modificato solo in alcuni casi mentre il deficit nutrizionale deve essere, quando possibile, sempre modificato.

- *Xerosi cutanea*: cute secca, arida, di aspetto squamoso spesso accompagnata da lesioni da grattamento dovute al prurito. In questo tipo di manifestazione diminuiscono la migrazione cellulare e il deposito di matrice extracellulare, alterando il processo riparativo.

- *Cambiamenti di colore*: i cambiamenti cromatici avvengono o per deposito di emosiderina nel derma dopo degradazione dei globuli rossi da parte dei macrofagi o per cambiamenti dello stato dell'emoglobina circolante nei vasi cutanei. Nel primo caso abbiamo inizialmente un caratteristico colore giallo ocra, prima a punti poi in chiazze, espressione di uno stravasamento delle emazie dai vasi dermici tipici di uno stato ipertensivo del ritorno venoso come si osserva nei pazienti con varici. L'intensità del colore è proporzionale alla durata del processo. L'osservazione invece di un colore violaceo, simil livido, deve far sospettare uno stato ipossico del tessuto come è possibile apprezzare in caso di embolizzazione o nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi. Anche modificazioni del collagene, come avvengono nella necrobiosi lipidica, possono produrre modificazioni di colore, in questo caso la cute appare giallastra.

- *Dermatiti*: la presenza di una dermatite perilesionale offre informazioni sia riguardo lo stato dell'ulcera sia sulla sua possibile causa. Se l'ulcera è infetta, la cute perilesionale oltre ad essere eritemato-edematosa può presentarsi con un quadro caratteristico di eczema microbico con vescicolazione ed essudazione importanti. La dermatite da stasi può invece svilupparsi in modo acuto, dopo uno stato edematoso, oppure

lentamente andando a disegnare esattamente la mappa del disturbo vascolare.

- *Edema*: accumulo di liquido interstiziale, si esprime come turgore palpabile e comprimibile e può essere svelato all'esame obiettivo mediante segno della fovea. La severità è variabile, da un semplice edema perilesionale fino a quadri di elefantiasi^{212,213}.
- *Sclerosi*: processi infettivi, infiammatori, fattori sclerotici possono portare ad un riassorbimento con conseguente riduzione del pannicolo adiposo, accompagnato da un indurimento del collagene dermico. Queste modificazioni possono favorire la comparsa di recidive ed ostacolare il processo di guarigione. La lipodermatosclerosi è il quadro più noto. Di fronte ad una cute perilesionale particolarmente sclerotica è lecito considerare una possibile trasformazione neoplastica della lesione²¹⁴.
- *Macerazione*: una cute perilesionale macerata si presenta di colorito biancastro, eccessivamente umida e molle, con aree di disepitelizzazione. La macerazione può essere dovuta ad una eccessiva produzione di trasudato (da stasi) o di essudato (di origine infiammatoria), andranno per tanto considerati il tipo di essudato (sieroso, fibrinoso, purulento, emopurulento, emorragico), la quantità di essudato (scarso, lieve, moderato, severo) e la causa²¹⁵⁻²¹⁷.

La cute perilesionale deve essere trattata con la stessa cura e attenzione dedicata alla lesione con lo scopo di conservare la barriera cutanea, il film idrolipidico e l'epitelio neoformato.

L'integrità della cute perilesionale è infatti essenziale ai fini della riparazione tessutale.

L'obiettivo sarà quello di garantire una adeguata idratazione, controllare l'essudato e risolvere le lesioni eritematose e infettive²¹⁸.

Una adeguata idratazione è indispensabile per ripristinare l'integrità cutanea, sia l'eccessiva secchezza che una eccessiva umidità possono compromettere il processo di guarigione²¹⁶.

La xerosi cutanea, riconducibile a diverse cause, come una insufficienza arteriosa o una inadeguata medicazione, ostacola infatti la migrazione cellulare, il deposito di collagene extracellulare e conduce inevitabilmente a morte cellulare. Al fine di evitare tale condizione è necessario intervenire con alcuni presidi: scegliere una medicazione idonea, applicare prodotti emollienti ed idratanti sulla cute perilesionale ed aumentare, per quanto possibile, l'idratazione sistemica del paziente.

L'eccessiva umidità può essere dovuta invece ad una abbondante produzione di essudato, di origine infiammatoria, o di trasudato, espressione invece della malattia che spesso causa e sostiene la lesione²¹⁹.

Sicuramente l'essudato è espressione diretta della lesione, dovuto a flogosi, infezione, necrosi, allergie ma non bisogna mai trascurare tutte quelle condizioni che conducono alla produzione di trasudato, come insufficienza venosa cronica, scompenso cardiaco destro o, più in generale, l'ipoproteinemia, da insufficiente apporto alimentare o da patologica perdita, che trovano nell'ulcera una via di fuga per i liquidi in eccesso.

All'essudato può quindi andarsi a sommare questa componente trasudatizia, spostando l'ago della bilancia dei fluidi verso un eccesso.

L'essudato è un liquido infiammatorio extravascolare connotato da proprietà chimico-fisiche specifiche le quali permettono una chiara distinzione con i liquidi trasudatizi.

Esso è costituito da una frazione liquida e una organica ricca in proteine (peso specifico > 1,02), cellule di provenienza ematica (granulociti neutrofili ed eosinofili, linfociti, plasmacellule e globuli rossi) e sostanze provenienti dalla distruzione o dall'attività metabolica del tessuto infiammatorio.

Il trasudato invece ha alta fluidità, ridotto contenuto proteico, cellule scarse o assenti²²⁰.

Nelle ferite acute l'essudato stimola la proliferazione cellulare aumentando l'attività mitotica, riducendo la concentrazione di citochine pro-infiammatorie e fornendo fattori di crescita; nelle ferite croniche invece sembra ritardare il processo di guarigione, inibendo la proliferazione cellulare e favorendo la distruzione della matrice extracellulare per la presenza di metalloproteinasi attive.

Quando l'essudato è molto abbondante può favorire la colonizzazione batterica, portare alla perdita di proteine ed elettroliti e causare macerazione dei bordi e della cute perilesionale^{221, 222}.

In questa situazione il trattamento deve essere sia locale che sistemico. L'intervento locale consiste nel mantenimento di una posizione antideclive dell'arto, l'elastocompressione, protezione della cute perilesionale con prodotti barriera e nell'applicazione di medicazioni assorbenti.

La terapia sistemica invece ha l'obiettivo di ristabilire un adeguato equilibrio idro-elettrolitico e correggere eventuali dismetabolismi²²³⁻²²⁵.

Le ferite croniche contaminate, essudanti, con importante edema perilesionale, possono giovare della *VAC-therapy* (*Vacuum Assisted Closure*).

L'apparecchio consiste in una unità motore con funzione di aspirazione, un sistema di tubi di raccordo che termina in un serbatoio per la raccolta dell'essudato in eccesso, una medicazione in poliuretano inerte fissata alla cute perilesionale con una pellicola adesiva e con funzione isolante (Fig 28)^{219, 226}.

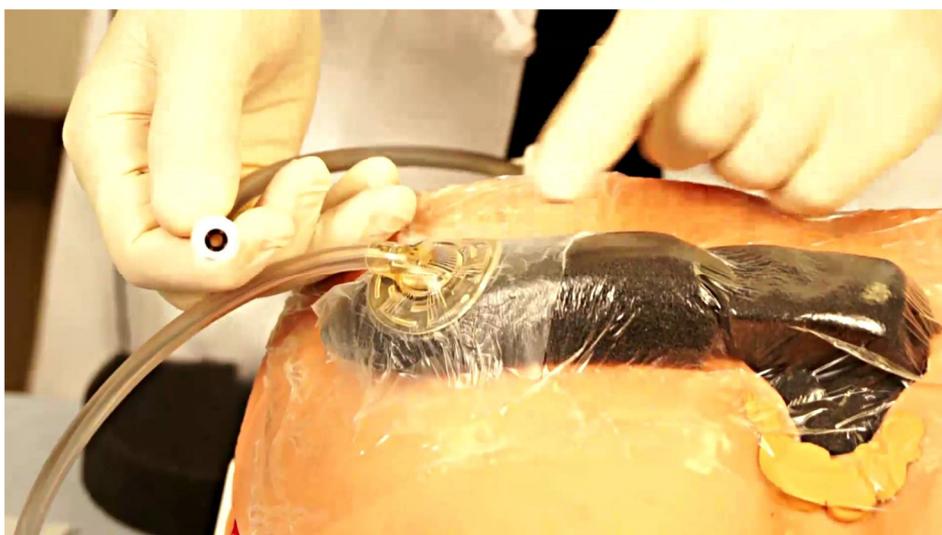


Fig 28: VAC –therapy (Vacuum Assisted Closure)

Una cute perilesionale eritematosa può essere dovuta a una dermatite irritativa da contatto (DIC), dermatite allergica da contatto (DAC) oppure a processi infettivi e infiammatori²¹⁹.

La DIC è caratterizzata da un notevole polimorfismo delle lesioni : possibile è la presenza di macule, papule, vescicole, bolle che insorgono entro 48 ore dall'esposizione nella sede del contatto.

Nelle forme croniche la cute può assumere aspetto eritemato-squamoso con xerosi, fissurazioni ragadiformi.

Il prurito e/o il bruciore sono riferiti da lieve a moderato.

La DAC invece si manifesta con la comparsa di macule, vescicole con essudazione sierosa e successiva formazione di squamo-croste.

Può insorgere tardivamente anche dopo giorni dal contatto e ripresentarsi anche a distanza con prurito da moderato a severo.

Per poter differenziare le due condizioni è necessario considerare alcuni aspetti:

in una dermatite allergica da contatto (DAC) le lesioni compaiono esclusivamente in seguito a una precedente esposizione (sensibilizzazione) mentre la dermatite irritativa da contatto si manifesta già alla prima esposizione.

Anche per quanto riguarda la localizzazione delle lesioni ci sono aspetti che ci possono aiutare nella diagnosi differenziale, infatti, nella dermatite allergica da contatto (DAC) le lesioni sono localizzate esclusivamente nella sede di contatto mentre nella dermatite irritativa da contatto (DIC) le lesioni possono comparire anche in zone non esposte.

Per quanto riguarda invece i processi infettivi, bordi desquamati con piccole lesioni satellite potrebbero far pensare a lesioni micotiche mentre, i bordi sfumati, a colonizzazione batterica fino a vera e propria infezione.

In tutti questi casi è importante considerare l'eventuale presenza di sostanze irritanti nella medicazione in uso ed in tal caso sostituirla, mentre nei processi infettivi procedere con l'utilizzo di antibiotici topici, cortisonici topici o terapie sistemiche nelle forme più gravi²²⁷.

Capitolo 4

Studio sperimentale

4.1 Obiettivi

Lo scopo della tesi è dimostrare l'utilità della diagnostica non invasiva nell'approccio al paziente con lesioni cutanee ulcerative croniche su base vascolare, in modo tale da offrire al medico uno strumento di supporto alla valutazione clinica, che ancora oggi rappresenta il momento più importante nell'inquadramento di questo tipo di paziente.

A tal fine abbiamo scelto una popolazione di studio con cute perilesionale apparentemente integra, ipotizzando la presenza di eventuali modificazioni precoci e impercettibili da un punto di vista clinico ma svelabili mediante indagine strumentale.

Come controllo è stata utilizzata una zona di cute sana sulla superficie volare dell'avambraccio del paziente stesso.

Le indagini strumentali permettono infatti di superare il più importante limite dell'esame clinico ovvero la soggettività della valutazione.

4.2. Materiali e metodi

4.2.1 Popolazione di studio, criteri di inclusione ed esclusione

Abbiamo incluso nello studio un gruppo di 30 pazienti caucasici in cura presso l'U.O. di Dermatologia e Venereologia, di cui 9 maschi e 21 femmine, di età compresa tra i 36 e gli 89 anni (media 73,43), tutti affetti da ulcere croniche vascolari dell'arto inferiore (Tab.1).

paziente	sexso	età
1	<u>M</u>	79
2	F	88

3	<u>M</u>	36
4	F	78
5	F	66
6	F	89
7	F	79
8	F	68
9	F	89
10	<u>M</u>	82
11	F	85
12	F	84
13	F	73
14	F	88
15	F	77
16	<u>M</u>	45
17	F	77
18	F	85
19	<u>M</u>	74
20	<u>M</u>	54
21	<u>M</u>	42
22	<u>M</u>	82
23	F	77
24	F	70
25	F	51
26	<u>M</u>	72
27	F	84
28	F	81
29	F	81
30	F	67

Tab.1: Età e sesso dei pazienti coinvolti nello studio.

Tutti i pazienti inclusi nello studio presentavano una cute perilesionale clinicamente integra, pertanto, sono stati esclusi dal campione pazienti con

patologie sistemiche e/o dermatologiche che potessero influenzare le caratteristiche della cute perilesionale nonché pazienti con dermatite allergica e irritativa da contatto, macerazione correlata ad eccessiva essudazione ed eritema perilesionale da infezione/infiemmazione.

Le misurazioni non sono inoltre state eseguite su pazienti in cui la rimozione della medicazione ha richiesto l'applicazione di soluzione fisiologica.

4.2.3 Materiali

Le misurazioni dei parametri idratazione, pigmentazione, TEWL sono state eseguite utilizzando lo strumento DermaLab Combo® (Cortex Technology), composto da una unità centrale per la registrazione dei dati, collegata, mediante cavo flessibile, ad un corneometro, colorimetro e ad un evaporimetro.

- La **TEWL** è stata misurata grazie ad una sonda a camera aperta mediante una coppia di sensori posti all'interno della camera stessa, in grado di rilevare il flusso di vapore acqueo attraverso una determinata unità di superficie.

La sonda, che copre un'area cutanea di 10 mm di diametro, misura umidità e temperatura.

Lo strumento calcola dapprima la pressione di vapore acqueo a ciascuna delle due distanze dalla superficie ed il relativo gradiente e da questo, infine, ricava il tasso di evaporazione espresso in grammi/metro²/ora .

- Il grado di **idratazione** cutanea è stato misurato con un corneometro, connesso mediante cavo flessibile all'unità centrale .

La sonda, il cui funzionamento è basato sul principio della conduttanza, è in grado di misurare la capacità dello strato corneo di legare l'acqua.

Una volta posizionata la sonda sulla zona in esame è sufficiente esercitare una lieve pressione per avviare automaticamente l'analisi.

- La **pigmentazione** cutanea è stata invece misurata mediante il colorimetro DSM II in dotazione con il DermaLab®, utilizzando la scala cromatica CIE L*a*b.

La misurazione viene effettuata applicando la sonda sulla zona in esame e l'analisi colorimetrica avviata premendo l'apposito tasto sul monitor.

4.2.4 Metodo

Tutte le misurazioni sono state effettuate in una stanza a temperatura e umidità standard (25°C e 55% RH) dopo aver permesso al paziente di acclimatarsi.

Una volta rimossa la precedente medicazione abbiamo valutato da un punto di vista clinico l'aspetto della cute perilesionale, in modo tale da includere nello studio esclusivamente quei pazienti con cute perilesionale integra.

Una volta stabilita l'idoneità del paziente abbiamo misurato con l'evaporimetro, il corneometro e il colorimetro rispettivamente la TEWL, l'idratazione e la pigmentazione.

Abbiamo scelto di eseguire le misurazioni sempre entro 2 cm dal margine di lesione e nel punto più declive, questo perché abbiamo ipotizzato che, l'essudato, per una questione gravitazionale, potesse determinare proprio in tale zona quelle modificazioni riscontrabili mediante indagine strumentale ma non mediante esame clinico.

Come sito di controllo è stata invece scelta la superficie volare dell'avambraccio; una volta terminata la valutazione strumentale della cute perilesionale abbiamo quindi eseguito su ciascun paziente gli stessi tre esami ma questa volta nel punto di controllo.

Infine abbiamo scattato una foto dell'ulcera con fotocamera digitale, in modo tale da avere, al termine dello studio, una immagine della lesione da confrontare con i risultati strumentali ottenuti.

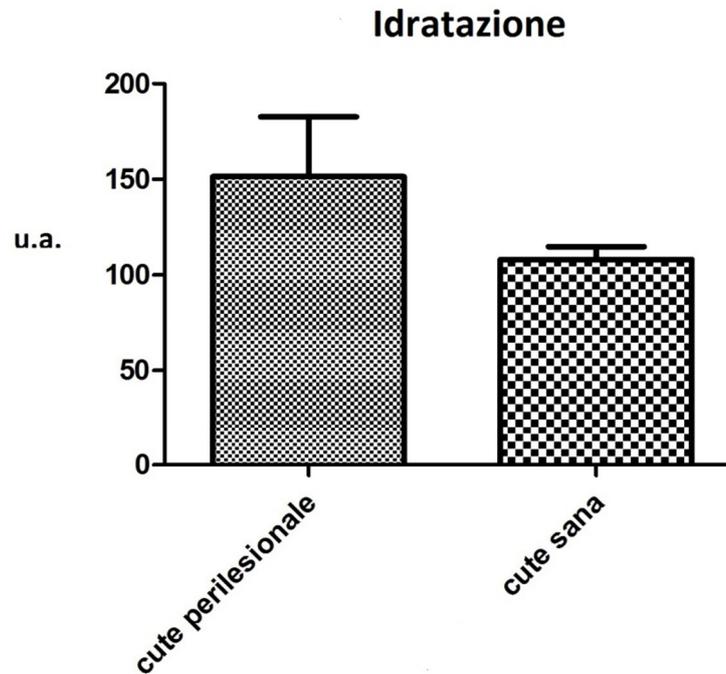
4.3 Test Statistici

Per l'analisi statistica dei risultati ottenuti abbiamo utilizzato il T-Test, mediante il software GraphPad Prism®.

4.4 Risultati

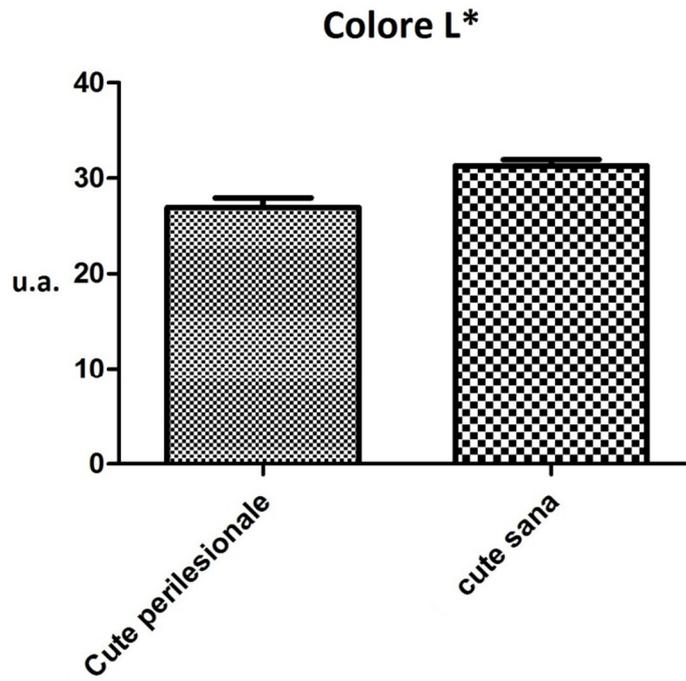
L'analisi statistica dei dati ha portato ai seguenti risultati:

- Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa ($p = 0,1824$) tra i valori del parametro **idratazione** tra cute sana ($108,1 \pm 6,683$ u.a.) e cute perilesionale ($151,4 \pm 31,39$ u.a.).

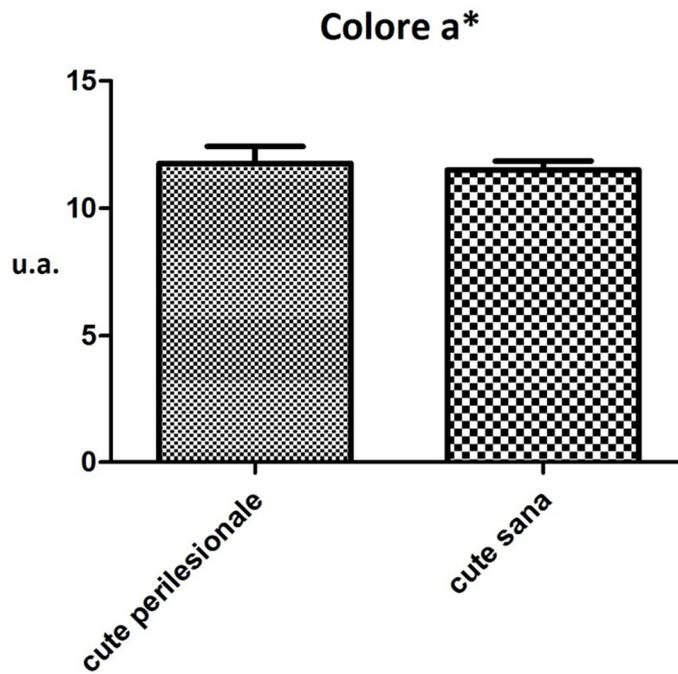


- Per quanto riguarda l'indagine colorimetrica, come ricordato precedentemente, abbiamo utilizzato la scala CIEL*a*b , riscontrando una differenza statisticamente significativa tra cute sana e cute perilesionale esclusivamente per il parametro L* ($p = 0,0007$) e b* ($p < 0,0001$) ma non per il parametro a* ($p = 0,7192$).

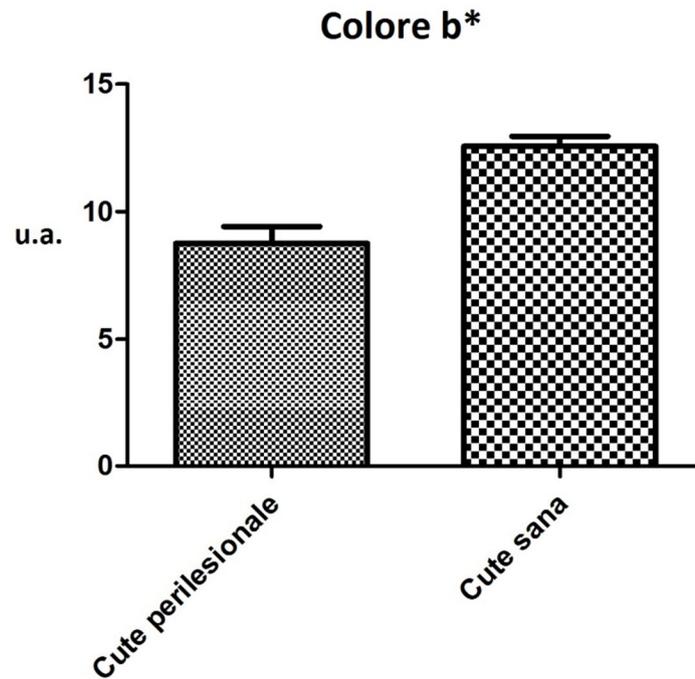
Per il parametro L* (scala dal bianco al nero) abbiamo ottenuto una media di $26,94 \pm 1,030$ u.a. sulla cute perilesionale e una media di $31,31 \pm 0,6533$ u.a. sulla cute sana.



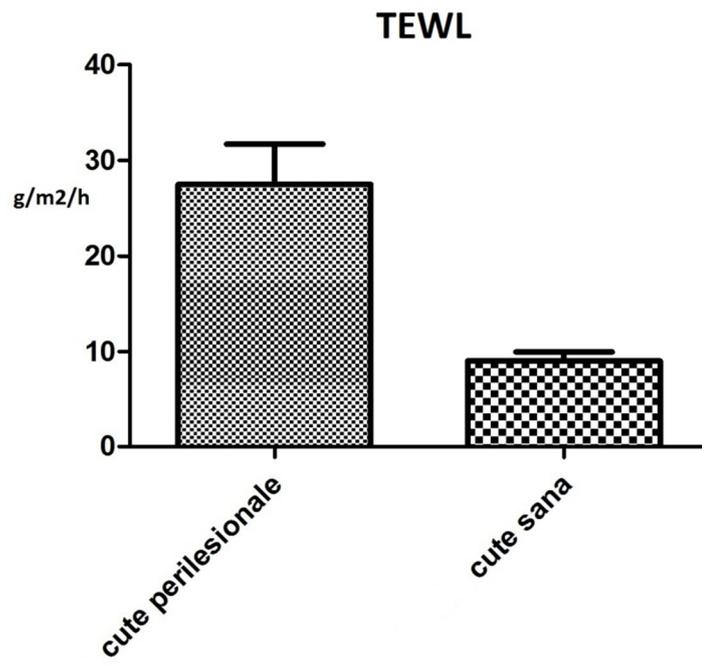
La media dei valori di a* (scala dal rosso al verde) è stata di $11,77 \pm 0,6579$ u.a. sulla cute perilesionale e di $11,50 \pm 0,3547$ u.a. su cute sana.



La media dei valori di b^* (scala dall'azzurro al giallo) è stata di $8,757 \pm 0,6573$ u.a. sulla cute perilesionale e di $12,57 \pm 0,3871$ u.a. sulla cute sana.



- Per quanto riguarda invece la TEWL è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa ($p < 0,0001$) tra cute perilesionale e cute sana con una media rispettivamente di $27,52 \pm 4,195$ g/m²/h e $9,062 \pm 0,9147$ g/m²/h.



Per i dati riferiti ai singoli pazienti vedi capitolo "Appendici".

4.5 Discussione

Il risultato più importante che abbiamo ottenuto è sicuramente quello di essere riusciti a mettere in luce una differenza statisticamente significativa tra la TEWL della cute perilesionale e quella della cute sana.

La TEWL infatti è uno dei più importanti parametri biofisici utilizzati per valutare la funzione di barriera cutanea ed un suo incremento, registrato su una cute perilesionale integra, svela un danno di barriera clinicamente non apprezzabile.

Questa osservazione apre le porte a prospettive future, come quella di poter affiancare alla valutazione clinica, che nel suo essere è inevitabilmente soggettiva, una indagine non invasiva, accurata e riproducibile in grado fornire allo specialista un dato oggettivo.

Anche quando l'integrità di barriera sembra essere conservata infatti, l'analisi della TEWL può evidenziare una sua precoce alterazione, guidando il clinico nelle scelte terapeutiche future.

Una adeguata funzione di barriera è indispensabile per favorire il processo di guarigione, i valori della TEWL possono così essere utilizzati per una valutazione della lesione nel tempo nonché come indice prognostico.

Per quanto riguarda il parametro idratazione, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa, abbiamo comunque cercato di analizzare e interpretare i dati ottenuti: la media dei risultati ottenuti sulla cute perilesionale (151,4 u.a.) è più elevata rispetto a quella della cute sana di controllo (108,1 u.a.), ciò può essere legato alla presenza di una medicazione occlusiva.

Per quanto riguarda invece l'analisi dei dati relativi alla pigmentazione cutanea il parametro a^* , con una media di 11,77 u.a. sulla cute perilesionale e di 11,50 u.a. sulla cute sana di controllo, evidenzia l'accuratezza con cui è stato scelto il campione in studio; ricordiamo infatti che i pazienti in esame dovevano avere una cute perilesionale clinicamente integra, escludendo quindi pazienti con eritema, dermatiti irritative/allergiche da contatto, segni di infezione/inflammatione che inevitabilmente avrebbero portato ad un viraggio della *nuance* cutanea verso il rosso.

L'analisi colorimetrica e in particolar modo i risultati ottenuti sulla scala cromatica a^* , dal verde al rosso, può essere un valido supporto clinico: l'indagine può infatti mettere in evidenza quelle minime variazioni cromatiche impercettibili

all'occhio umano ma svelabili grazie lo strumento, una modificazione di a^* nel tempo può quindi essere considerata un indice precoce di infezione/infiemmazione.

La media dei valori di L^* (scala cromatica dal bianco al nero) e di b^* (scala cromatica dall'azzurro al giallo) è più bassa sulla cute perilesionale rispetto alla cute sana, ciò è stato da noi interpretato come un' iniziale processo di scleroatrofia a carico della cute che circonda la lesione non ancora apprezzabile da un punto di vista clinico ma identificabile grazie all'accuratezza dello strumento.

Conclusioni

Nel capitolo 3 di questo lavoro di tesi abbiamo ricordato l'importanza della cute perilesionale ai fini della riparazione tessutale e con il nostro studio, condotto su pazienti con cute perilesionale apparentemente integra, evidenziato l'utilità di un monitoraggio strumentale associato all'esame clinico.

Possiamo quindi concludere che la diagnostica non invasiva rappresenta un importante strumento di supporto, permette di superare i limiti legati alla soggettività dell'esame obiettivo evidenziando precocemente modificazioni non ancora apprezzabili all'occhio umano.

Sulla base di un dato oggettivo lo specialista può quindi modificare il piano terapeutico, monitorare l'evoluzione della lesione nel tempo e fare una valutazione prognostica.

Paziente	TEWL	CIE-L	CIE-a	CIE-b	Idratazione
1	11,020334	19,3	10,8	8,1	64,458599
2	12,288954	29,2	9	7,5	11,867089
3	72,344239	34,7	10,6	7,7	636,104174
4	23,525366	23,1	15,5	6,3	141,632017
5	5,275653	22,4	9,5	10,4	34,445928
6	74,902313	31,9	8,5	6,1	112,239444
7	37,815352	22,3	10,5	8,5	246,627091
8	27,96525	31,8	10	8,1	97,048657
9	13,691184	22,9	14,5	4,2	14,312218
10	68,012164	30	11,1	9,8	639,007483
11	26,558279	37,3	14,4	10,4	29,131356
12	15,373461	23,2	11,2	7,7	25,126971
13	8,589782	26	9	8	126,84061
14	21,832631	28	14,6	5,2	29,663282
15	10,141777	40,9	3,6	23	8,672799
16	4,898891	25,5	12,3	8,2	22,486772
17	63,236689	21,3	14,4	5,8	250,296912
18	77,813131	29,4	9	3,8	445,201238
19	32,261804	22	15,2	9	154,718927
20	21,846741	28,9	11,7	10,7	19,566919
21	4,6	29,8	11,5	11,7	92
22	52,322867	26,9	10,3	8,2	398,566532
23	5,044463	34,1	9,2	13,1	43,247546
24	25,627338	22,2	20,9	7,8	183,716075
25	4,594588	26,7	11,4	9,3	78,603784
26	8,40713	26,5	8,7	9,9	89,572193
27	23,620821	22	21,5	4,1	87,985114
28	33,158371	21,5	11,2	8,5	265,197992
29	28,765076	32,2	9,2	13,7	45,770878
30	10,020646	16,1	13,9	7,9	148,32664
media	27,51850983	26,93667	11,77333	8,756667	151,414508

Tab. 1 : valori registrati nei singoli pazienti a livello della cute perilesionale

Paziente	TEWL	CIE-L	CIE-a	CIE-b	Idratazione
----------	------	-------	-------	-------	-------------

1	7,544084	29,4	10,8	12,5	131,224066
2	6,45035	32,7	10,6	8,3	88,006231
3	21,082812	33,5	13,4	14,4	90,029562
4	10,485335	29,4	14	8,1	96,103896
5	5,383156	28,1	9,3	14,2	84,476729
6	10,239506	34,1	12,3	13,4	44,752683
7	16,731269	35,7	9,2	12,4	101,619645
8	6,678284	31,7	14	11,3	74,025974
9	6,211529	32,5	10,2	11	85,601057
10	16,282378	30,9	10,2	11,7	120,106525
11	6,254478	34,3	11,2	12,4	105,109876
12	5,672139	33,7	8,6	12,9	65,245988
13	11,659042	33,1	10,5	13,1	140,616832
14	8,946885	32,7	10,5	13	132,826362
15	7,141067	38,4	9,2	16,5	85,81991
16	6,015818	24,9	13,4	10,2	107,199576
17	25,078271	26,2	12,3	12,3	194,475138
18	8,719581	26,3	11,4	9,2	113,399374
19	8,031737	30,5	11,4	16,7	136,305406
20	12,02768	27,3	14,8	12,7	96,629805
21	9,2	30,1	14,8	11,2	88
22	4,377974	36,6	9,8	12,6	83,798883
23	6,75102	23,8	13,9	12,1	68,692206
24	11,889663	27,9	11,1	15,3	110,127571
25	6,402577	32	11,7	14	125,065825
26	3,1244	30,7	11,3	12,8	233,149751
27	5,92562	34,8	10,7	15,2	111,404435
28	7,65087	29,6	15,7	14,1	109,925293
29	3,579129	32,2	9,2	13,7	102,564103
30	6,329432	36,3	9,6	9,7	116,855143
media	9,062202867	31,31333	11,50333	12,56667	108,1052615

Tab. 2 : valori registrati nei singoli pazienti su cute sana di controllo

BIBLIOGRAFIA

1. Werdin F, Tennenhaus M, Schaller HE, Rennekampff HO. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. *Eplasty*. 2009; 9: e19.
2. Gohel MS, Poskitt KR. Chronic ulceration of the leg. *Surgery (Oxford)*. 2010; 28(6): 273-6.
3. Ouahes N, Phillips TJ. *Leg Ulcers*: Mosby; 1995.
4. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology*. 1997; 48(1): 67-9.
5. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *British medical journal*. 1985; 290(6485): 1855-6.
6. Bergqvist D, Lindholm C, Nelzen O. Chronic leg ulcers: the impact of venous disease. *Journal of vascular surgery*. 1999; 29(4): 752-5.
7. Abbade LP, Lastoria S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment. *International journal of dermatology*. 2005; 44(6): 449-56.
8. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *The British journal of surgery*. 1994; 81(2): 182-7.
9. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Chronic ulcer of the leg: clinical history. *British medical journal*. 1987; 294(6584): 1389-91.
10. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Archives of dermatology*. 1994; 130(4): 489-93.
11. DePalma RG, Kowallek DL. Venous ulceration: a cross-over study from nonoperative to operative treatment. *Journal of vascular surgery*. 1996; 24(5): 788-92.
12. Olin JW, Beusterien KM, Childs MB, Seavey C, McHugh L, Griffiths RI. Medical costs of treating venous stasis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. *Vascular medicine*. 1999; 4(1): 1-7.

13. Valencia IC, Falabella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 44(3): 401-21; quiz 22-4.
14. Chant A. The biomechanics of leg ulceration. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1999; 81(2): 80-5.
15. Piulachs P, Vidal-Barraquer F. Pathogenic study of varicose veins. *Angiology*. 1953; 4(1): 59-99.
16. Lindemayr W, Lofferer O, Mostbeck A, Partsch H. Arteriovenous shunts in primary varicosis? A critical essay. *Vascular surgery*. 1972; 6(1): 9-13.
17. Burnand KG, Clemenson G, Whimster I, Gaunt J, Browse NL. The effect of sustained venous hypertension on the skin capillaries of the canine hind limb. *The British journal of surgery*. 1982; 69(1): 41-4.
18. Browse NL, Jarrett PE. Fibrinolytic activity in health and vascular disease. *British medical journal*. 1977; 1(6067): 1028-9.
19. Browse NL, Burnand KG. The cause of venous ulceration. *Lancet*. 1982; 2(8292): 243-5.
20. Falanga V. Venous ulceration. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1993; 19(8): 764-71.
21. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *British medical journal*. 1982; 285(6348): 1071-2.
22. Falanga V, Kirsner R, Katz MH, Gould E, Eaglstein WH, McFalls S. Pericapillary fibrin cuffs in venous ulceration. Persistence with treatment and during ulcer healing. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1992; 18(5): 409-14.
23. Neumann HA, van Leeuwen M, van den Broek MJ, Berretty PJ. Transcutaneous oxygen tension in chronic venous insufficiency syndrome. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 1984; 13(3): 213-9.
24. Mani R, White JE, Barrett DF, Weaver PW. Tissue oxygenation, venous ulcers and fibrin cuffs. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989; 82(6): 345-6.
25. Falanga V, Moosa HH, Nemeth AJ, Alstadt SP, Eaglstein WH. Dermal pericapillary fibrin in venous disease and venous ulceration. *Archives of dermatology*. 1987; 123(5): 620-3.

26. Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, Katz MH, Harris B, Carson P. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1992; 18(7): 604-6.
27. Speiser DE, Bollinger A. Microangiopathy in mild chronic venous incompetence (CVI): morphological alterations and increased transcapillary diffusion detected by fluorescence videomicroscopy. *International journal of microcirculation, clinical and experimental / sponsored by the European Society for Microcirculation*. 1991; 10(1): 55-66.
28. Bollinger A, Jager K, Geser A, Sgier F, Seglias J. Transcapillary and interstitial diffusion of Na-fluorescein in chronic venous insufficiency with white atrophy. *International journal of microcirculation, clinical and experimental / sponsored by the European Society for Microcirculation*. 1982; 1(1): 5-17.
29. Van de Scheur M, Falanga V. Pericapillary fibrin cuffs in venous disease. A reappraisal. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 1997; 23(10): 955-9.
30. Coleridge Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *British medical journal*. 1988; 296(6638): 1726-7.
31. Scott HJ, Coleridge Smith PD, Scurr JH. Histological study of white blood cells and their association with lipodermatosclerosis and venous ulceration. *The British journal of surgery*. 1991; 78(2): 210-1.
32. Falanga V, Eaglstein WH. The "trap" hypothesis of venous ulceration. *Lancet*. 1993; 341(8851): 1006-8.
33. Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. *Journal of vascular surgery*. 1995; 22(5): 622-8.
34. Kirsner RS, Pardes JB, Eaglstein WH, Falanga V. The clinical spectrum of lipodermatosclerosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993; 28(4): 623-7.
35. Sibbald RG. An approach to leg and foot ulcers: a brief overview. *Ostomy/wound management*. 1998; 44(9): 28-32, 4-5.
36. Phillips TJ, Dover JS. Leg ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991; 25(6 Pt 1): 965-87.
37. Phillips TJ. Successful methods of treating leg ulcers. The tried and true, plus the novel and new. *Postgraduate medicine*. 1999; 105(5): 159-61, 65-6, 73-4 passim.

38. Maessen-Visch MB. Atrophie blanche. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2000; 90(1): 1-2.
39. Burnand KG, Clemenson G, Whimpster I, Browse NL. Proceedings: Extravascular fibrin deposition in response to venous hypertension-the cause of venous ulcers. *The British journal of surgery*. 1976; 63(8): 660-1.
40. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg: the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1982; 285(6348): 1071-2.
41. Huriez, Lagache, Desmons, Pelce. [Leg ulcers and trophic disorders of venous origin; data from the study of one thousand hospitalized patients with ulcers]. *La Revue du praticien*. 1955; 5(26): 2703-21.
42. Jorizzo JL, White WL, Zanolli MD, Greer KE, Solomon AR, Jetton RL. Sclerosing panniculitis. A clinicopathologic assessment. *Archives of dermatology*. 1991; 127(4): 554-8.
43. Greenberg AS, Hasan A, Montalvo BM, Falabella A, Falanga V. Acute lipodermatosclerosis is associated with venous insufficiency. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996; 35(4): 566-8.
44. Nemeth AJ, Eaglstein WH, Falanga V. Clinical parameters and transcutaneous oxygen measurements for the prognosis of venous ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989; 20(2 Pt 1): 186-90.
45. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *Journal of vascular surgery*. 2004; 40(6): 1248-52.
46. Beebe HG, Bergan JJ, Bergqvist D, Eklof B, Eriksson I, Goldman MP, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1996; 12(4): 487-91; discussion 91-2.
47. Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the "CEAP" classification. *Mayo Clinic proceedings*. 1996; 71(4): 338-45.
48. Scriven JM, Hartshorne T, Bell PR, Naylor AR, London NJ. Single-visit venous ulcer assessment clinic: the first year. *The British journal of surgery*. 1997; 84(3): 334-6.
49. Etufugh CN, Phillips TJ. Venous ulcers. *Clinics in dermatology*. 2007; 25(1): 121-30.

50. Callam MJ, Ruckley CV, Dale JJ, Harper DR. Hazards of compression treatment of the leg: an estimate from Scottish surgeons. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1987; 295(6610): 1382.
51. McGuckin M, Stineman M, Goin J, Williams S. Draft guideline: diagnosis and treatment of venous leg ulcers. *Ostomy/wound management*. 1996; 42(4): 48, 50-2, 4 passim.
52. Romanelli M, SDini V, Williamson D, Paterson DM, Pope M, Sibbald G. Measurement: lower leg ulcer vascular and wound assessment. In: Krasner D, Rodeheaver GT, Sibbald RG, editors. *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals*. 4th ed: HMP Communications; 2007. p. 453-70.
53. Labropoulos N, Leon M, Geroulakos G, Volteas N, Chan P, Nicolaides AN. Venous hemodynamic abnormalities in patients with leg ulceration. *American journal of surgery*. 1995; 169(6): 572-4.
54. Consensus paper on venous leg ulcer. The Alexander House Group. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*. 1992; 18(7): 592-602.
55. Thibault PK. Duplex examination. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 1995; 21(1): 77-82.
56. Derler S, Rotaru GM, Ke W, El Issawi-Frischknecht L, Kellenberger P, Scheel-Sailer A, et al. Microscopic contact area and friction between medical textiles and skin. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2014; 38: 114-25.
57. Konradsen L, Wounlund J, Holstein P. Chronic critical leg ischaemia must include leg ulcers. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1996; 11(1): 74-7.
58. Akesson H, Bjellerup M. Leg ulcers: report on a multidisciplinary approach. *Acta dermato-venereologica*. 1995; 75(2): 133-5.
59. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Arterial disease in chronic leg ulceration: an underestimated hazard? Lothian and Forth Valley leg ulcer study. *British medical journal*. 1987; 294(6577): 929-31.
60. Spentzouris G, Labropoulos N. The evaluation of lower-extremity ulcers. *Seminars in interventional radiology*. 2009; 26(4): 286-95.
61. Hiatt WR, Hirsch AT, Regensteiner JG, Brass EP. Clinical trials for claudication. Assessment of exercise performance, functional status, and clinical end points. *Vascular Clinical Trialists. Circulation*. 1995; 92(3): 614-21.

62. Shamma NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vascular health and risk management*. 2007; 3(2): 229-34.
63. Alzamora MT, Fores R, Baena-Diez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC public health*. 2010; 10: 38.
64. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004; 110(6): 738-43.
65. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*. 2007; 45 Suppl S: S5-67.
66. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *International journal of epidemiology*. 1991; 20(2): 384-92.
67. Hoyt RE. Peripheral arterial disease in people with diabetes: response to consensus statement. *Diabetes care*. 2004; 27(8): 2095; author reply
68. Ham WH, Schoonhoven L, Schuurmans MJ, Veugelers R, Leenen LP. Pressure Ulcer Education Improves Interrater Reliability, Identification, and Classification Skills by Emergency Nurses and Physicians. *Journal of emergency nursing: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association*. 2014.
69. Whitlock J. SSKIN bundle: preventing pressure damage across the health-care community. *British journal of community nursing*. 2013; Suppl: S32, S4-6, S8-9.
70. Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT, van den Brink A, Koelemay MJ. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2014; 47(6): 647-55.
71. Moffatt C, O'Hare L. Ankle pulses are not sufficient to detect impaired arterial circulation in patients with leg ulcers. *Journal of wound care*. 1995; 4(3): 134-8.
72. Magee TR, Stanley PR, al Mufti R, Simpson L, Campbell WB. Should we palpate foot pulses? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1992; 74(3): 166-8.

73. Holloway GA, Jr. Arterial ulcers: assessment and diagnosis. *Ostomy/wound management*. 1996; 42(3): 46-8, 50-1.
74. Stoffers HE, Kester AD, Kaiser V, Rinkens PE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care. *Journal of clinical epidemiology*. 1996; 49(12): 1401-5.
75. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, Quebedeaux TL, Fleischli JG. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Archives of internal medicine*. 1998; 158(2): 157-62.
76. Malgrange D, Richard JL, Leymarie F. Screening diabetic patients at risk for foot ulceration. A multi-centre hospital-based study in France. *Diabetes & metabolism*. 2003; 29(3): 261-8.
77. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2002; 19(5): 377-84.
78. Lauterbach S, Kostev K, Kohlmann T. Prevalence of diabetic foot syndrome and its risk factors in the UK. *Journal of wound care*. 2010; 19(8): 333-7.
79. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2012; 3(1): 4.
80. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, et al. Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2011; 28(10): 1144-53.
81. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiab Study. *Diabetologia*. 2008; 51(10): 1826-34.
82. Kumar S, Ashe HA, Parnell LN, Fernando DJ, Tsigos C, Young RJ, et al. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1994; 11(5): 480-4.
83. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996; 39(11): 1377-84.

84. Brem H, Sheehan P, Boulton AJ. Protocol for treatment of diabetic foot ulcers. *American journal of surgery*. 2004; 187(5A): 1S-10S.
85. Bowering CK. Diabetic foot ulcers. Pathophysiology, assessment, and therapy. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2001; 47: 1007-16.
86. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2000; 19 Suppl A: Si-xxviii, S1-250.
87. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007; 50(1): 18-25.
88. Boulton AJ. The diabetic foot--an update. *Foot and ankle surgery : official journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons*. 2008; 14(3): 120-4.
89. Benotmane A, Mohammedi F, Ayad F, Kadi K, Azzouz A. Diabetic foot lesions: etiologic and prognostic factors. *Diabetes & metabolism*. 2000; 26(2): 113-7.
90. Hoffman AF. Evaluation of arterial blood flow in the lower extremity. *Clinics in podiatric medicine and surgery*. 1992; 9(1): 19-56.
91. Puttemans T, Nemery C. Diabetes: the use of color Doppler sonography for the assessment of vascular complications. *European journal of ultrasound : official journal of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology*. 1998; 7(1): 15-22.
92. Kravitz SR, McGuire J, Shanahan SD. Physical assessment of the diabetic foot. *Advances in skin & wound care*. 2003; 16(2): 68-75; quiz A022-3.
93. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. Association between foot temperature and sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. 2010; 4(4): 803-7.
94. Armstrong DG, Holtz-Neiderer K, Wendel C, Mohler MJ, Kimbriel HR, Lavery LA. Skin temperature monitoring reduces the risk for diabetic foot ulceration in high-risk patients. *The American journal of medicine*. 2007; 120(12): 1042-6.
95. Meijer JW, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2002; 19(11): 962-5.

96. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2004; 21(9): 976-82.
97. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes care*. 2008; 31(8): 1679-85.
98. Armstrong DG, Cohen K, Courric S, Bharara M, Marston W. Diabetic foot ulcers and vascular insufficiency: our population has changed, but our methods have not. *Journal of diabetes science and technology*. 2011; 5(6): 1591-5.
99. Sumpio BE. Contemporary evaluation and management of the diabetic foot. *Scientifica*. 2012; 2012: 435487.
100. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems. *Diabetes care*. 2001; 24(1): 84-8.
101. Lowthian P. Pressure sores: a search for definition. *Nursing standard*. 1994; 9(11): 30-2.
102. Lowthian P. The distinction between superficial pressure ulcers and moisture lesions. *Skinmed*. 2007; 6(3): 111-2.
103. Collins EM, Solowinski H. Bedsores; their prevention and treatment. *The American journal of nursing*. 1949; 49(11): 688-90.
104. Conway H, Griffith BH. Plastic surgery for closure of decubitus ulcers in patients with paraplegia; based on experience with 1,000 cases. *American journal of surgery*. 1956; 91(6): 946-75.
105. Kosiak M. Etiology of decubitus ulcers. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1961; 42: 19-29.
106. Young JB, Dobrzanski S. Pressure sores. *Epidemiology and current management concepts*. *Drugs & aging*. 1992; 2(1): 42-57.
107. Barbenel JC, Jordan MM, Nicol SM, Clark MO. Incidence of pressure-sores in the Greater Glasgow Health Board area. *Lancet*. 1977; 2(8037): 548-50.
108. Grey JE, Harding KG, Enoch S. Pressure ulcers. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006; 332(7539): 472-5.

109. Daniel RK, Priest DL, Wheatley DC. Etiologic factors in pressure sores: an experimental model. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1981; 62(10): 492-8.
110. Defloor T. The risk of pressure sores: a conceptual scheme. *Journal of clinical nursing*. 1999; 8(2): 206-16.
111. Berlowitz DR, Brienza DM. Are all pressure ulcers the result of deep tissue injury? A review of the literature. *Ostomy/wound management*. 2007; 53(10): 34-8.
112. Kottner J, Balzer K, Dassen T, Heinze S. Pressure ulcers: a critical review of definitions and classifications. *Ostomy/wound management*. 2009; 55(9): 22-9.
113. Salcido R, Donofrio JC, Fisher SB, LeGrand EK, Dickey K, Carney JM, et al. Histopathology of pressure ulcers as a result of sequential computer-controlled pressure sessions in a fuzzy rat model. *Advances in wound care : the journal for prevention and healing*. 1994; 7(5): 23-4, 6, 8 passim.
114. Salcido R, Popescu A, Ahn C. Animal models in pressure ulcer research. *The journal of spinal cord medicine*. 2007; 30(2): 107-16.
115. Krouskop TA. A synthesis of the factors that contribute to pressure sore formation. *Medical hypotheses*. 1983; 11(2): 255-67.
116. Miller GE, Seale J. Lymphatic clearance during compressive loading. *Lymphology*. 1981; 14(4): 161-6.
117. Bouten CV, Oomens CW, Baaijens FP, Bader DL. The etiology of pressure ulcers: skin deep or muscle bound? *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2003; 84(4): 616-9.
118. Stekelenburg A, Oomens CW, Strijkers GJ, Nicolay K, Bader DL. Compression-induced deep tissue injury examined with magnetic resonance imaging and histology. *Journal of applied physiology*. 2006; 100(6): 1946-54.
119. Stekelenburg A, Strijkers GJ, Parusel H, Bader DL, Nicolay K, Oomens CW. Role of ischemia and deformation in the onset of compression-induced deep tissue injury: MRI-based studies in a rat model. *Journal of applied physiology*. 2007; 102(5): 2002-11.
120. Berecek KH. Etiology of decubitus ulcers. *The Nursing clinics of North America*. 1975; 10(1): 157-70.
121. Edsberg LE. Pressure ulcer tissue histology: an appraisal of current knowledge. *Ostomy/wound management*. 2007; 53(10): 40-9.

122. Willms-Kretschmer K, Majno G. Ischemia of the skin. Electron microscopic study of vascular injury. *The American journal of pathology*. 1969; 54(3): 327-53.
123. Witkowski JA, Parish LC. The decubitus ulcer. *International journal of dermatology*. 1982; 21(5): 259.
124. Cooney TG, Reuler JB. Pressure sores. *The Western journal of medicine*. 1984; 140(4): 622-4.
125. Reichel SM. Shearing force as a factor in decubitus ulcers in paraplegics. *Journal of the American Medical Association*. 1958; 166(7): 762-3.
126. Maklebust J. Pressure ulcer assessment. *Clinics in geriatric medicine*. 1997; 13(3): 455-81.
127. Ayello EA. Assessment of pressure ulcer healing. *Advances in wound care : the journal for prevention and healing*. 1997; 10(5): 10.
128. Dealey C. Pressure sores and incontinence: a study evaluating the use of topical agents in skin care. *Journal of wound care*. 1995; 4(3): 103-5.
129. Bennett G. Ageing skin and pressure sores. *The Practitioner*. 1987; 231(1431): 834, 7-40.
130. Levine JM, Simpson M, McDonald RJ. Pressure sores: a plan for primary care prevention. *Geriatrics*. 1989; 44(4): 75-6, 83-7, 90.
131. Low AW. Prevention of pressure sores in patients with cancer. *Oncology nursing forum*. 1990; 17(2): 179-84.
132. Levine JM, Ayello EA, Zulkowski KM, Fogel J. Pressure ulcer knowledge in medical residents: an opportunity for improvement. *Advances in skin & wound care*. 2012; 25(3): 115-7.
133. Hibbs P. Pressure sores: a system of prevention. *Nursing mirror*. 1982; 155(5): 25-9.
134. Waltman NL, Bergstrom N, Armstrong N, Norvell K, Braden B. Nutritional status, pressure sores, and mortality in elderly patients with cancer. *Oncology nursing forum*. 1991; 18(5): 867-73.
135. Berlowitz DR, Wilking SV. Risk factors for pressure sores. A comparison of cross-sectional and cohort-derived data. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1989; 37(11): 1043-50.
136. Turba RM, Lewis VL, Green D. Pressure sore anemia: response to erythropoietin. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1992; 73(5): 498-500.

137. Vohra RK, McCollum CN. Pressure sores. *BMJ (Clinical research ed)*. 1994; 309(6958): 853-7.
138. Kemp MG, Keithley JK, Smith DW, Morreale B. Factors that contribute to pressure sores in surgical patients. *Research in nursing & health*. 1990; 13(5): 293-301.
139. Schubert V. Hypotension as a risk factor for the development of pressure sores in elderly subjects. *Age and ageing*. 1991; 20(4): 255-61.
140. Schubert V, Perbeck L, Schubert PA. Skin microcirculatory and thermal changes in elderly subjects with early stage of pressure sores. *Clinical physiology*. 1994; 14(1): 1-13.
141. Russell L. Physiology of the skin and prevention of pressure sores. *British journal of nursing*. 1998; 7(18): 1084, 8-92, 96 passim.
142. Dolinger RD. Pressure sores and optimum skin care. *Journal of palliative care*. 1990; 6(1): 50-4.
143. Hunter SM, Langemo DK, Olson B, Hanson D, Cathcart-Silberberg T, Burd C, et al. The effectiveness of skin care protocols for pressure ulcers. *Rehabilitation nursing : the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses*. 1995; 20(5): 250-5.
144. Lindholm C. Pressure ulcers and infection--understanding clinical features. *Ostomy/wound management*. 2003; 49(5A Suppl): 4-7.
145. Shea JD. Pressure sores: classification and management. *Clinical orthopaedics and related research*. 1975; (112): 89-100.
146. Banks V. The classification of pressure sores. *Journal of wound care*. 1998; 7(1): 21-3.
147. Pressure ulcer classification: an introduction to the literature. *Journal of tissue viability*. 2005; 15(2): 26-8.
148. Bowling FL, King L, Fadavi H, Paterson JA, Preece K, Daniel RW, et al. An assessment of the accuracy and usability of a novel optical wound measurement system. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009; 26(1): 93-6.
149. Haghpanah S, Bogie K, Wang X, Banks PG, Ho CH. Reliability of electronic versus manual wound measurement techniques. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2006; 87(10): 1396-402.
150. Kantor J, Margolis DJ. Efficacy and prognostic value of simple wound measurements. *Archives of dermatology*. 1998; 134(12): 1571-4.

151. Majeske C. Reliability of wound surface area measurements. *Physical therapy*. 1992; 72(2): 138-41.
152. van Rijswijk L, Polansky M. Predictors of time to healing deep pressure ulcers. *Ostomy/wound management*. 1994; 40(8): 40-2, 4, 6-8 passim.
153. Chang AC, Dearman B, Greenwood JE. A comparison of wound area measurement techniques: visitrak versus photography. *Eplasty*. 2011; 11: e18.
154. Sussman C. Assessment of the skin and wound. In: Sussman C, Bates-Jensen BM, editors. *Wound Care: A Collaborative Practice Manual*: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 85-118.
155. Treuillet S, Albouy B, Lucas Y. Three-dimensional assessment of skin wounds using a standard digital camera. *IEEE transactions on medical imaging*. 2009; 28(5): 752-62.
156. Apostoli A, Caula C. *Cura e assistenza al paziente con ferite acute e ulcere croniche*: Maggioli Editore; 2010.
157. Lucas C, Classen J, Harrison D, De H. Pressure ulcer surface area measurement using instant full-scale photography and transparency tracings. *Advances in skin & wound care*. 2002; 15(1): 17-23.
158. Gethin G, Cowman S. Wound measurement comparing the use of acetate tracings and Visitrak digital planimetry. *Journal of clinical nursing*. 2006; 15(4): 422-7.
159. Langemo D, Hanson D, Anderson J, Thompson P, Hunter S. Digital wound photography: points to practice. *Advances in skin & wound care*. 2006; 19(7): 386-7.
160. Keast DH, Bowering CK, Evans AW, Mackean GL, Burrows C, D'Souza L. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2004; 12(3 Suppl): S1-17.
161. Johnson M, Miller R. Measuring healing in leg ulcers: practice considerations. *Applied nursing research : ANR*. 1996; 9(4): 204-8.
162. Nemeth M, Sprigle S, Gajjala A. *Clinical usability of awoundmeasurementd evice*. Georgia Institute of Technology. Center for Assistive Technology and Environmental Access; 2010.
163. Herbin M, Bon FX, Venot A, Jeanlouis F, Dubertret ML, Dubertret L, et al. Assessment of healing kinetics through true color image processing. *IEEE transactions on medical imaging*. 1993; 12(1): 39-43.

164. Krouskop TA, Baker R, Wilson MS. A noncontact wound measurement system. *Journal of rehabilitation research and development*. 2002; 39(3): 337-45.
165. Resch CS, Kerner E, Robson MC, Hegggers JP, Scherer M, Boertman JA, et al. Pressure sore volume measurement. A technique to document and record wound healing. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1988; 36(5): 444-6.
166. Pories WJ, Schear EW, Jordan DR, Chase J, Parkinson G, Whittaker R, et al. The measurement of human wound healing. *Surgery*. 1966; 59(5): 821-4.
167. Berg W, Tranerorth C, Gunnarsson A, Lossing C. A method for measuring pressure sores. *Lancet*. 1990; 335(8703): 1445-6.
168. Plassmann P. Measuring wounds. *Journal of wound care*. 1995; 4(6): 269-72.
169. Covington JS, Griffin JW, Mendius RK, Tooms RE, Clifft JK. Measurement of pressure ulcer volume using dental impression materials: suggestion from the field. *Physical therapy*. 1989; 69(8): 690-4.
170. Echeverria-Garcia B, Borbujo J, Alfageme F. The Use of Ultrasound Imaging in Dermatology. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2014; 105(10): 887-90.
171. Cammarota T, Pinto F, Magliaro A, Sarno A. Current uses of diagnostic high-frequency US in dermatology. *European journal of radiology*. 1998; 27 Suppl 2: S215-23.
172. Fornage BD, Deshayes JL. Ultrasound of normal skin. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 1986; 14(8): 619-22.
173. Romanelli M, Dini V, Bianchi T, Romanelli P. Wound assessment by 3-dimensional laser scanning. *Archives of dermatology*. 2007; 143(10): 1333-4.
174. Kuhn C, Angehrn F. Use of high-resolution ultrasound to monitor the healing of leg ulcers: a prospective single-center study. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*. 2009; 15(2): 161-7.
175. Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. *The British journal of dermatology*. 2000; 142(5): 960-4.
176. Davis KE, Constantine FC, Macaslan EC, Bills JD, Noble DL, Lavery LA. Validation of a laser-assisted wound measurement device for measuring wound volume. *Journal of diabetes science and technology*. 2013; 7(5): 1161-6.

177. Dargaville TR, Farrugia BL, Broadbent JA, Pace S, Upton Z, Voelcker NH. Sensors and imaging for wound healing: a review. *Biosensors & bioelectronics*. 2013; 41: 30-42.
178. Dikstein S, Zlotogorski A. Measurement of skin pH. *Acta dermato-venereologica Supplementum*. 1994; 185: 18-20.
179. Chikakane K, Takahashi H. Measurement of skin pH and its significance in cutaneous diseases. *Clinics in dermatology*. 1995; 13(4): 299-306.
180. Peker J, Wohlrab W. [Technic of pH measurement of the skin surface]. *Dermatologische Monatschrift*. 1972; 158(8): 572-5.
181. Meehan SE, Walker WF. Measurement of tissue pH in skin by glass microelectrodes. *Lancet*. 1979; 2(8133): 70-1.
182. Schneider LA, Korber A, Grabbe S, Dissemond J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Archives of dermatological research*. 2007; 298(9): 413-20.
183. Sayegh N, Dawson J, Bloom N, Stahl W. Wound pH as a predictor of skin graft survival. *Current surgery*. 1988; 45(1): 23-4.
184. Wilson IA, Henry M, Quill RD, Byrne PJ. The pH of varicose ulcer surfaces and its relationship to healing. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 1979; 8(4): 339-42.
185. Draper JW, Boag JW. The calculation of skin temperature distributions in thermography. *Physics in medicine and biology*. 1971; 16(2): 201-11.
186. Ring EF, Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiological measurement*. 2012; 33(3): R33-46.
187. Collins AJ, Ring EF. Measurement of inflammation in man and animals by radiometry. *British journal of pharmacology*. 1972; 44(1): 145-52.
188. Ring EF. Thermal imaging and therapeutic drugs. *Progress in clinical and biological research*. 1982; 107: 463-74.
189. Bongard O, Bounameaux H. Clinical investigation of skin microcirculation. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1993; 186(1): 6-11.
190. Timar-Banu O, Beauregard H, Tousignant J, Lassonde M, Harris P, Viau G, et al. Development of noninvasive and quantitative methodologies for the assessment of chronic ulcers and scars in humans. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2001; 9(2): 123-32.

191. Wardell K, Jakobsson A, Nilsson GE. Laser Doppler perfusion imaging by dynamic light scattering. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 1993; 40(4): 309-16.
192. Gschwandtner ME, Ambrozy E, Schneider B, Fasching S, Willfort A, Ehringer H. Laser Doppler imaging and capillary microscopy in ischemic ulcers. *Atherosclerosis*. 1999; 142(1): 225-32.
193. Graham JS, Schomacker KT, Glatter RD, Briscoe CM, Braue EH, Jr., Squibb KS. Bioengineering methods employed in the study of wound healing of sulphur mustard burns. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin*. 2002; 8(1): 57-69.
194. Clark LC, Jr. Measurement of oxygen tension: a historical perspective. *Critical care medicine*. 1981; 9(10): 690-2.
195. Romanelli M, Barachini P. Ossimetria transcutanea. Applicazioni cliniche e sperimentali in dermatologia. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 1997; 132: 169-75.
196. Rooke TW. The use of transcutaneous oximetry in the noninvasive vascular laboratory. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 1992; 11(1): 36-40.
197. De Paepe K, Houben E, Adam R, Wiesemann F, Rogiers V. Validation of the VapoMeter, a closed unventilated chamber system to assess transepidermal water loss vs. the open chamber Tewameter. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin*. 2005; 11(1): 61-9.
198. Rogiers V. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin pharmacology and applied skin physiology*. 2001; 14(2): 117-28.
199. Fluhr JW, Feingold KR, Elias PM. Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent in vivo and ex vivo models. *Experimental dermatology*. 2006; 15(7): 483-92.
200. Nuutinen J, Alanen E, Autio P, Lahtinen MR, Harvima I, Lahtinen T. A closed unventilated chamber for the measurement of transepidermal water loss. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin*. 2003; 9(2): 85-9.
201. Dini V, Barbanera S, Romanelli M. Quantitative Evaluation of Maceration in Venous Leg Ulcers by Transepidermal Water Loss (TEWL) Measurement. *The international journal of lower extremity wounds*. 2014; 13(2): 116-9.

202. Krasner D. Wound care: how to use the red-yellow-black system. *The American journal of nursing*. 1995; 95(5): 44-7.
203. Flanagan M. The characteristics and formation of granulation tissue. *Journal of wound care*. 1998; 7(10): 508-10.
204. Iizaka S, Kaitani T, Sugama J, Nakagami G, Naito A, Koyanagi H, et al. Predictive validity of granulation tissue color measured by digital image analysis for deep pressure ulcer healing: a multicenter prospective cohort study. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2013; 21(1): 25-34.
205. Stremitzer S, Wild T, Hoelzenbein T. How precise is the evaluation of chronic wounds by health care professionals? *International wound journal*. 2007; 4(2): 156-61.
206. Iizaka S, Sugama J, Nakagami G, Kaitani T, Naito A, Koyanagi H, et al. Concurrent validation and reliability of digital image analysis of granulation tissue color for clinical pressure ulcers. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2011; 19(4): 455-63.
207. Falanga V, Saap LJ, Ozonoff A. Wound bed score and its correlation with healing of chronic wounds. *Dermatologic therapy*. 2006; 19(6): 383-90.
208. Strauss MB, Aksenov IV. Evaluation of diabetic wound classifications and a new wound score. *Clinical orthopaedics and related research*. 2005; 439: 79-86.
209. Lipsky BA, Polis AB, Lantz KC, Norquist JM, Abramson MA. The value of a wound score for diabetic foot infections in predicting treatment outcome: a prospective analysis from the SIDESTEP trial. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2009; 17(5): 671-7.
210. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *The Journal of international medical research*. 2009; 37(5): 1528-42.
211. Hess CT, Kirsner RS. Orchestrating wound healing: assessing and preparing the wound bed. *Advances in skin & wound care*. 2003; 16(5): 246-57; quiz 58-9.
212. Sisto K, Khachemoune A. Elephantiasis nostras verrucosa: a review. *American journal of clinical dermatology*. 2008; 9(3): 141-6.
213. Driuk NF, Dombrovskii DB. [Method of surgical treatment of "elephantiasis" of the limb: old philosophy, new approach]. *Klinichna khirurhiia /*

Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, Naukove tovarystvo khirurhiv Ukrainy. 2006; (1): 38-43.

214. Trent JT, Kirsner RS. Wounds and malignancy. *Advances in skin & wound care*. 2003; 16(1): 31-4.

215. Landis SJ. Chronic wound infection and antimicrobial use. *Advances in skin & wound care*. 2008; 21(11): 531-40; quiz 41-2.

216. Okan D, Woo K, Ayello EA, Sibbald G. The role of moisture balance in wound healing. *Advances in skin & wound care*. 2007; 20(1): 39-53; quiz -5.

217. Bishop SM, Walker M, Rogers AA, Chen WY. Importance of moisture balance at the wound-dressing interface. *Journal of wound care*. 2003; 12(4): 125-8.

218. Hollinworth H. Challenges in protecting peri-wound skin. *Nursing standard*. 2009; 24(7): 53-4, 6, 8 passim.

219. Onesti MG, Fioramonti P, Carella S, Maruccia M. [The importance of periwound skin in the treatment of "difficult wound"]. *Il Giornale di chirurgia*. 2011; 32(1-2): 83-8.

220. Fletcher J. Exudate theory and the clinical management of exuding wounds. *Professional nurse*. 2002; 17(8): 475-8.

221. White RJ, Cutting KF. Interventions to avoid maceration of the skin and wound bed. *British journal of nursing*. 2003; 12(20): 1186-201.

222. Cutting KF, White RJ. Avoidance and management of peri-wound maceration of the skin. *Professional nurse*. 2002; 18(1): 33, 5-6.

223. Cameron J. Exudate and care of the peri-wound skin. *Nursing standard*. 2004; 19(7): 62, 4, 6 passim.

224. Macdonald JM, Sims N, Mayrovitz HN. Lymphedema, lipedema, and the open wound: the role of compression therapy. *The Surgical clinics of North America*. 2003; 83(3): 639-58.

225. Moues CM, van Toorenenbergen AW, Heule F, Hop WC, Hovius SE. The role of topical negative pressure in wound repair: expression of biochemical markers in wound fluid during wound healing. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2008; 16(4): 488-94.

226. Dzieciuchowicz L, Espinosa G, Grochowicz L. [Vacuum assisted closure (VAC) in the treatment of advanced diabetic foot]. *Cirurgia espanola*. 2009; 86(4): 213-8.

227. Hirschmann JV. Topical and oral antibiotics in wound care. *Cutis*. 2008; 82(2 Suppl 2): 18-20.