

UNIVERSITA' VITA-SALUTE SAN RAFFAELE

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Master di Primo Livello in Wound Care

IL RUOLO DEL MICROCIRCOLO NELL'INFEZIONE CUTANEA
CAUSATA DAL MYCOBACTERIUM ULCERANS

Relatore: Dr.ssa Maria Letizia Iabichella

Correlatore: Dr.ssa Ornella Forma

Materiali e Metodi

- **PIO:** «nei pazienti affetti da Ulcera di Buruli l'analisi del microcircolo svolge un ruolo nel percorso di guarigione della lesione?»»
- **Keywords:** Buruli Ulcer, microcirculation, mycolactone, wound care, therapy, immunosuppression.
- **Banche dati:** Pubmed, Google Scholar e Scopus.
- **Criteri di inclusione:** lingua inglese, articolo originali, review.
- **Criteri di esclusione:** possibile sovrapposizione con altri articoli trovati.

L'ulcera di Buruli e il TIME

- **T:** cute perilesionale **xerotica ed edematosa** con bordi a scalino, il fondo presenta fibrina e necrosi.
- **I:** **non presente** a causa del mycolactone.
- **M:** presenza di **essudato con macerazione** della cute perilesionale.
- **E:** avviene **correggendo** gli altri punti del **TIME**.



Parliamo dell'Ulcera di Buruli...

- Definita dall'OMS come »una **malattia cronica** spesso ad evoluzione invalidante che **colpisce** inizialmente la **pelle e talvolta l'osso**». ⁽¹⁾
- Colpisce soprattutto i **bambini sotto i 15 anni di età**. ⁽²⁾
- Causata da un bacillo Gram positivo: il **Mycobacterium Ulcerans**. ⁽²⁾
- Modalità di **trasmissione ancora non ben conosciuta**. ⁽³⁾

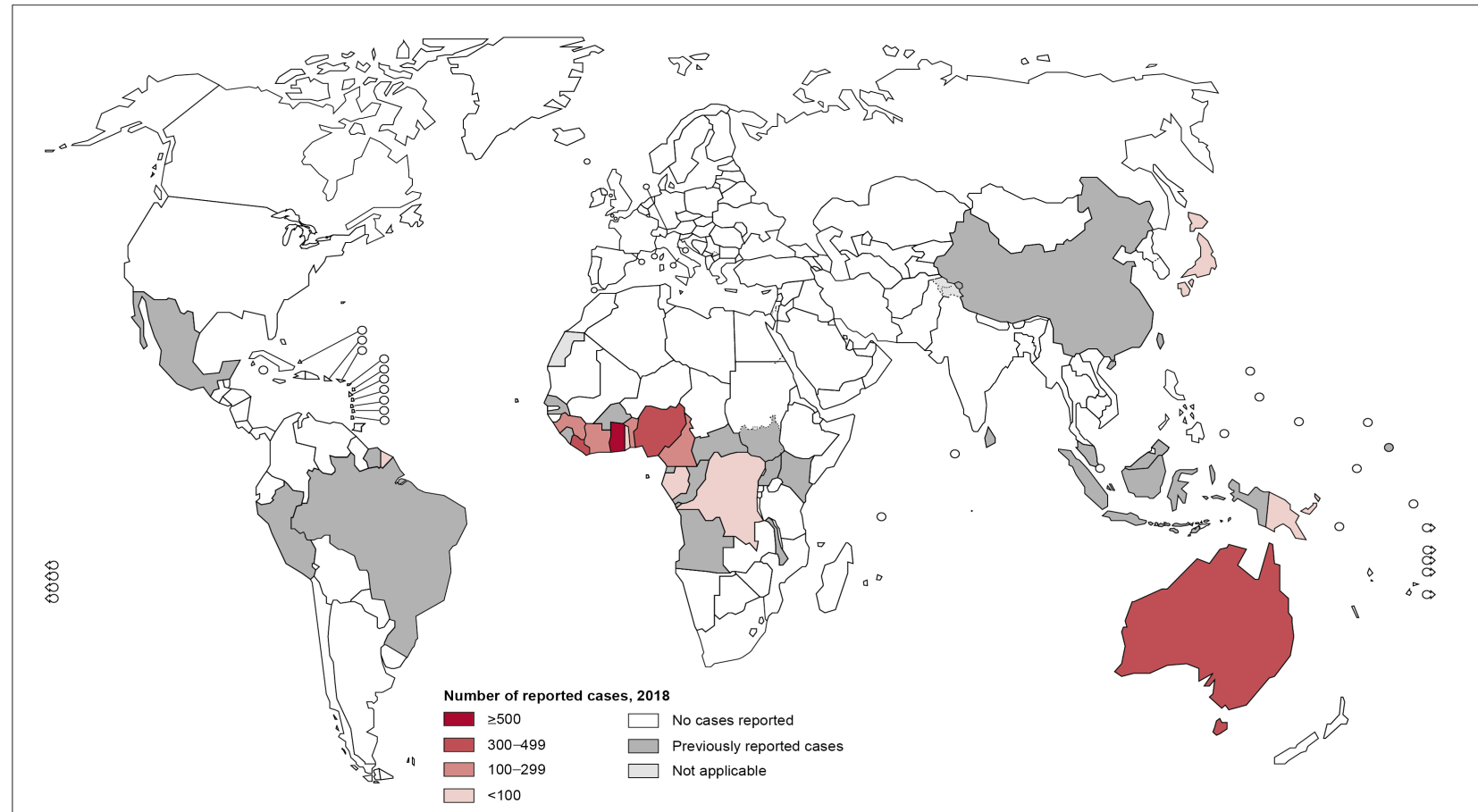
(1) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-\(mycobacterium-ulcerans-infection\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-(mycobacterium-ulcerans-infection))

(2) Kumar S., Basu S., Bhartiya K.S. et al. (2015). The Buruli Ulcer. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 14:3, 217-223.

(3) Guarner J. (2018). Buruli Ulcer: Review of a Neglected Skin Mycobacterial Disease. *Journal of Clinical Microbiology*, 56:4, 1-8.

Epidemiologia dell'Ulcera di Buruli

Distribution of Buruli ulcer, worldwide, 2018



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2019. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



La clinica dell'Ulcera di Buruli

- Lesioni principalmente sulle **gambe e sulle braccia**.⁽²⁾
- Solitamente **poco dolorose** a causa delle proprietà immunosoppressive del mycolactone.
- Classificate dall'OMS in **3 categorie** in base alla dimensione e alla presenza di lesioni satellite.⁽¹⁾

(1) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-\(mycobacterium-ulcerans-infection\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-(mycobacterium-ulcerans-infection))

(2) Kumar S., Basu S., Bhartiya K.S. et al. (2015). The Buruli Ulcer. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 14:3, 217-223.

Classificazione dell'Ulcera di Buruli



Categoria I: lesione singola di diametro inferiore a 5 cm

Classificazione dell'Ulcera di Buruli

Categoria II: lesione singola con un diametro tra i 5 e i 15 cm.

Categoria III: lesione singola con diametro maggiore di 15 cm (categoria 3 a);
presenza di lesioni multiple (categoria 3b);
presenza di una o più lesioni in aree corporee critiche (categoria 3c)



Diagnosi laboratoristica dell'Ulcera di Buruli

- La microscopia ⁽¹⁾
- **L'istopatologia** tramite la colorazione di Ziehl-Neelsen (*alta sensibilità circa 90%*)⁽¹⁾
- **La Polymerase Chain Reaction** (*gold standard con sensibilità del 95%*)⁽¹⁾

(1) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-\(mycobacterium-ulcerans-infection\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-(mycobacterium-ulcerans-infection))

La terapia dell'Ulcera di Buruli

- *Antibiotici: rifampicina e streptomicina VS rifampicina, claritromicina e amoxicillina/clavunato.*⁽³⁾
- *Terapia chirurgica: non più la prima scelta, usata per lesioni estese.*⁽¹⁾
- *Terapia vaccinale: proposta all'ultimo congresso di Ginevra dell'OMS.*⁽³⁾

(1) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-\(mycobacterium-ulcerans-infection\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/buruli-ulcer-(mycobacterium-ulcerans-infection))

(3) <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-NTD-IDM-2019.01>

L'ozonoterapia e il PARI Protocol⁽⁵⁾

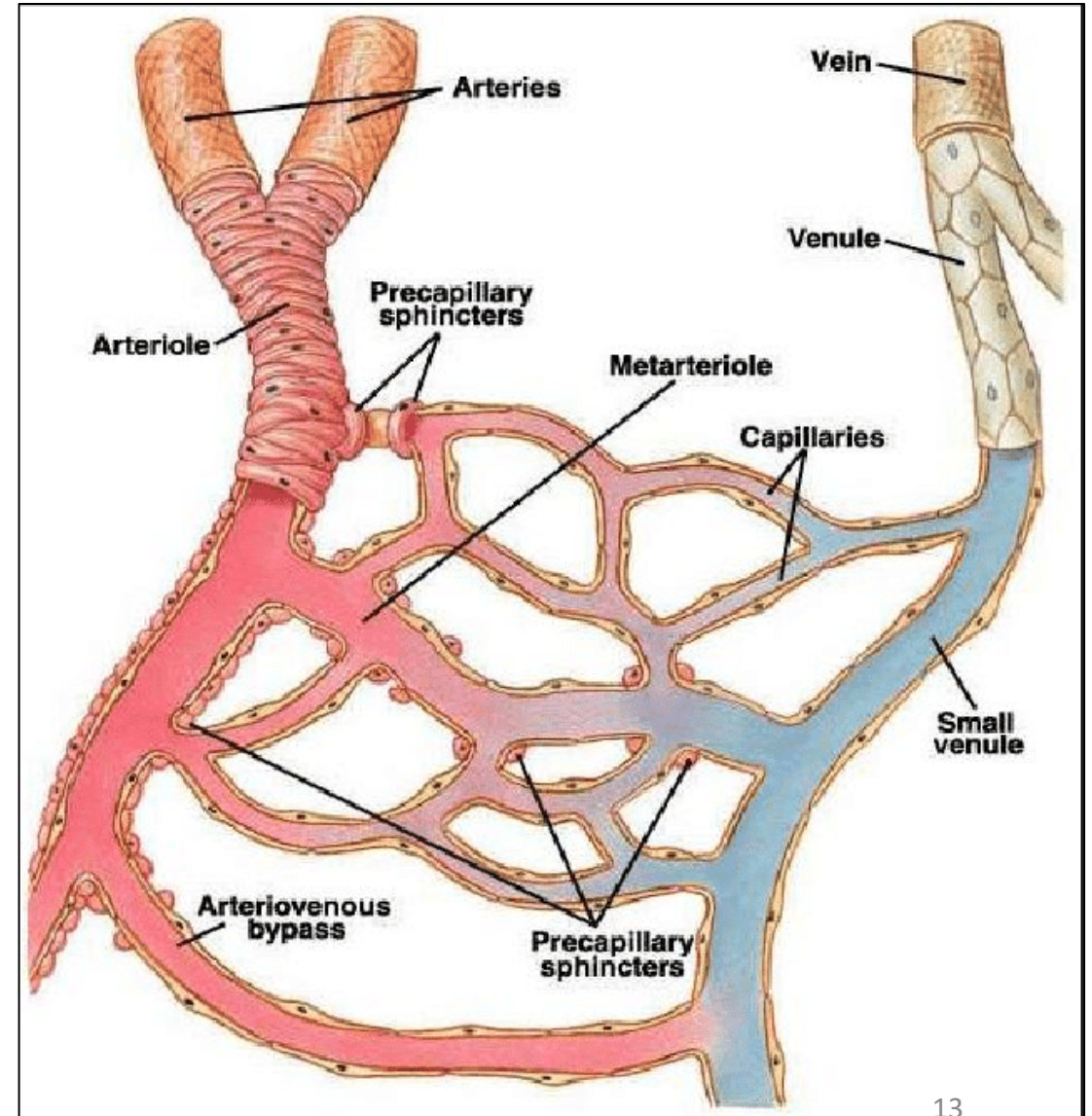
- Terapia **somministrata topicamente** alla concentrazione di 30µg/ml per circa 20 minuti.
- Medicazione con **garza sterile e bendaggio**.
- Somministrazione **4 volte a settimana per 2 settimane**.
- Stimolazione **debridement della lesione**.



E il microcircolo?

Struttura del microcircolo

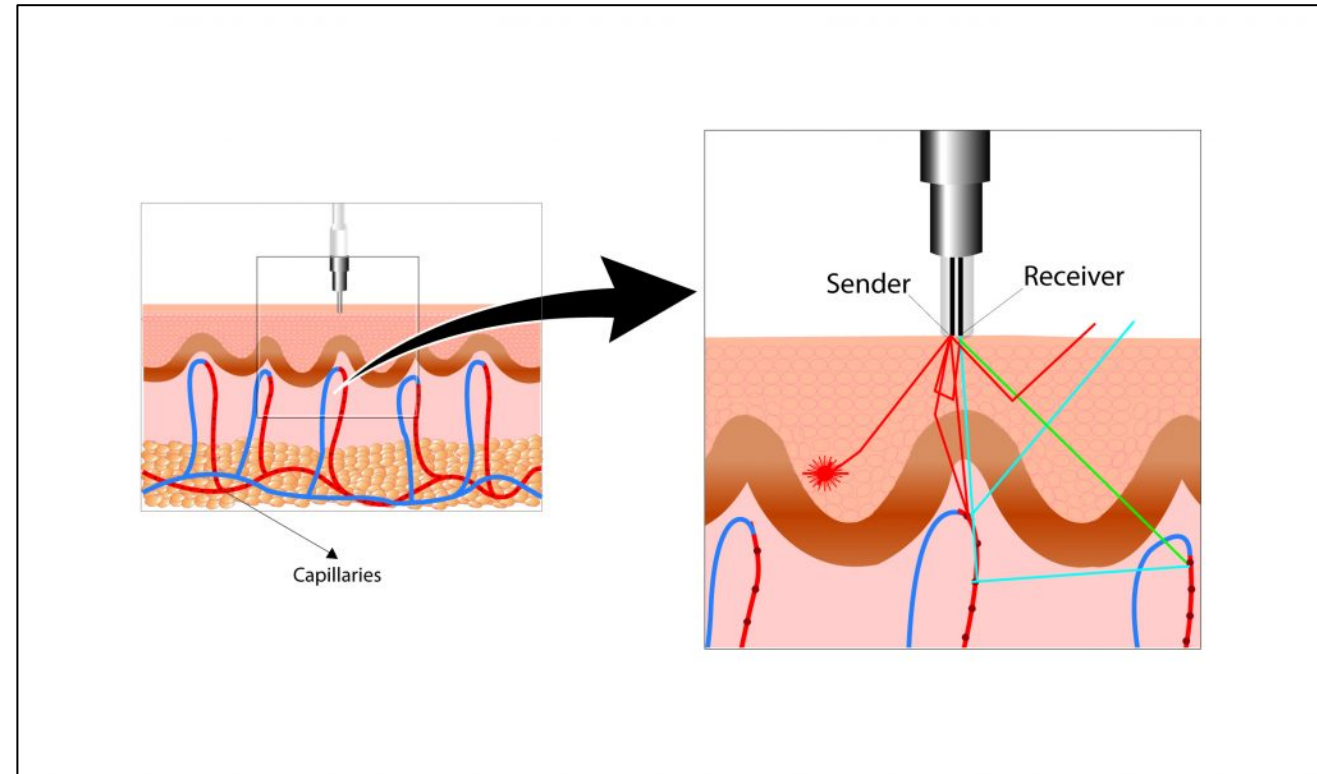
- Formato da **arteriole** e **venule** che creano due plessi nel derma.
- Contenuto **per la maggior parte nel derma papillare**.
- Le arteriole sono **connesse ad «ombrello»** con le venule creando l'ansa capillare.
- **Nella zona apicale** dell'ansa capillare avvengono gli **scambi di molecole** con i tessuti circostanti.



La valutazione del microcircolo

Laser Doppler

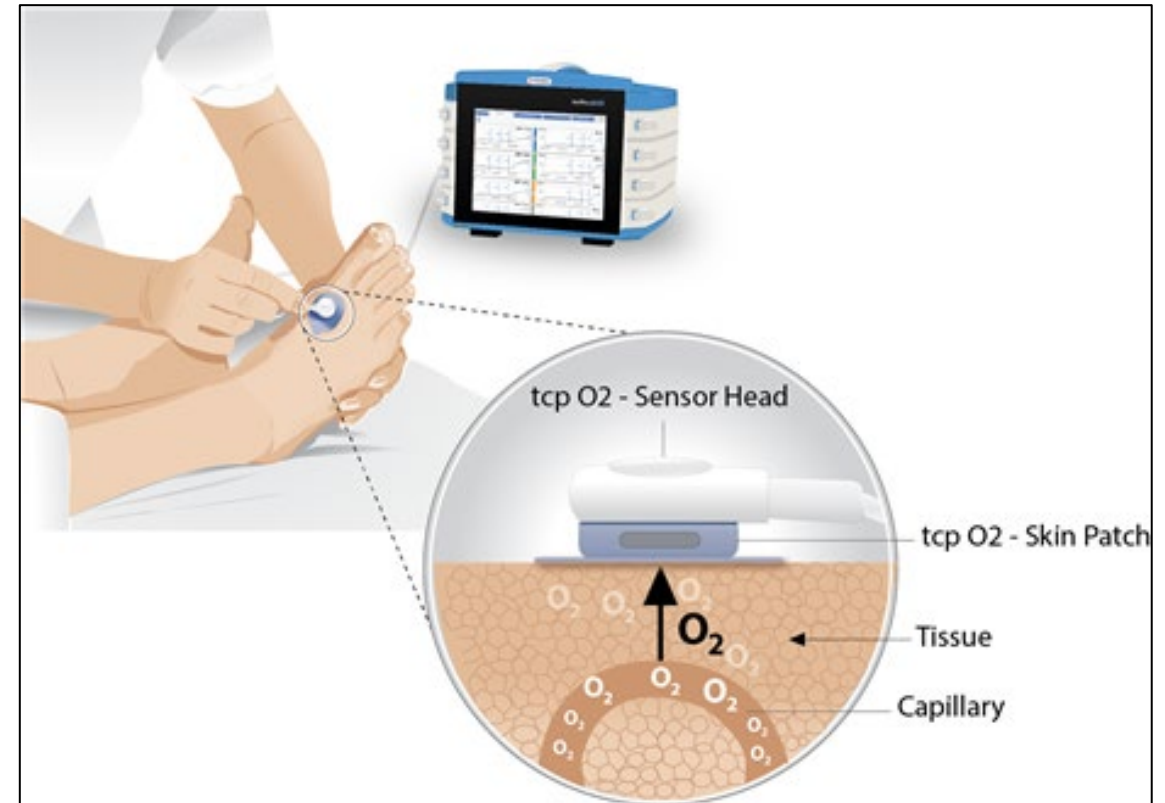
- Misurazione **semi-quantitativa**
- Principio della **rifrazione**
- **Heating test** per completezza diagnostica



La valutazione del microcircolo

Tensiometria transcutanea

- Misurazione del **metabolismo tissutale**
- Metodica più **comune**
- Misura la «**tensione cutanea**» dei gas



La valutazione del microcircolo

BioMicroscopia

- Fornisce un'immagine dei capillari
- Esplorazione **morfo-emodinamica e quantitativa** della densità capillare, dell'integrità capillare e tissutale perivasale
- **Poco utilizzata**



Le alterazioni del microcircolo

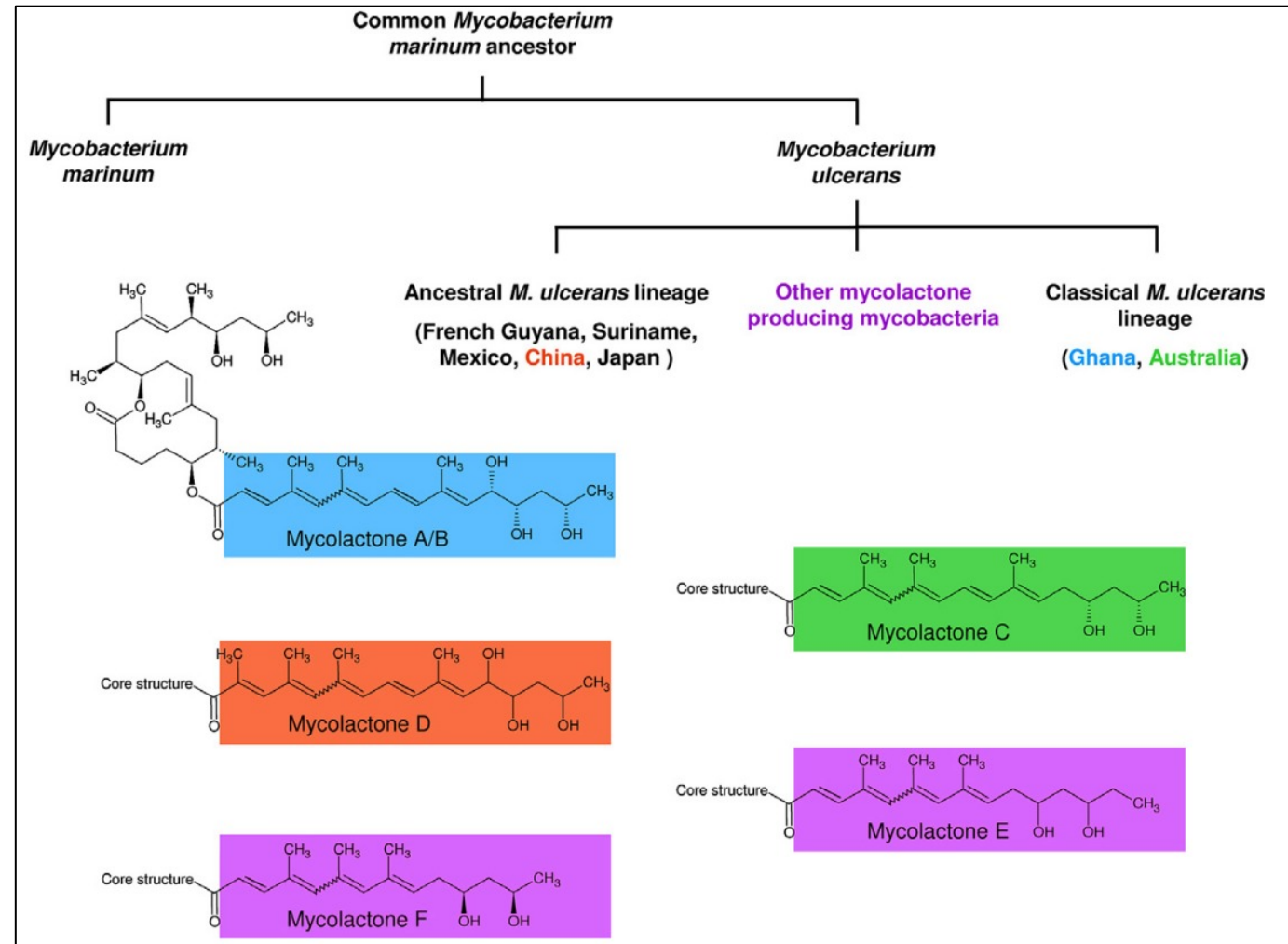
- Studiate principalmente nelle **vasculiti e nel piede diabetico**.
- Presenza nei vetrini di infiltrati **infiammatori e depositi di fibrina**.
- Un valore di **TcPO₂ > 0 = a 20mmHg** è predittivo nell'80% dei casi di **guarigione della lesione**.⁽⁷⁾
- Verosimile **aumento della perfusione** cutanea locale.

(6) Ichioka S, Yokogawa H., Sekiya N. et al. (2009). Determinants of wound healing in bone marrow-impregnated collagen matrix treatment: impact of microcirculatory response to surgical debridement. *Wound Rep Reg*, 17 492-497.

Cosa succede al microcircolo nell'Ulcera di Buruli?

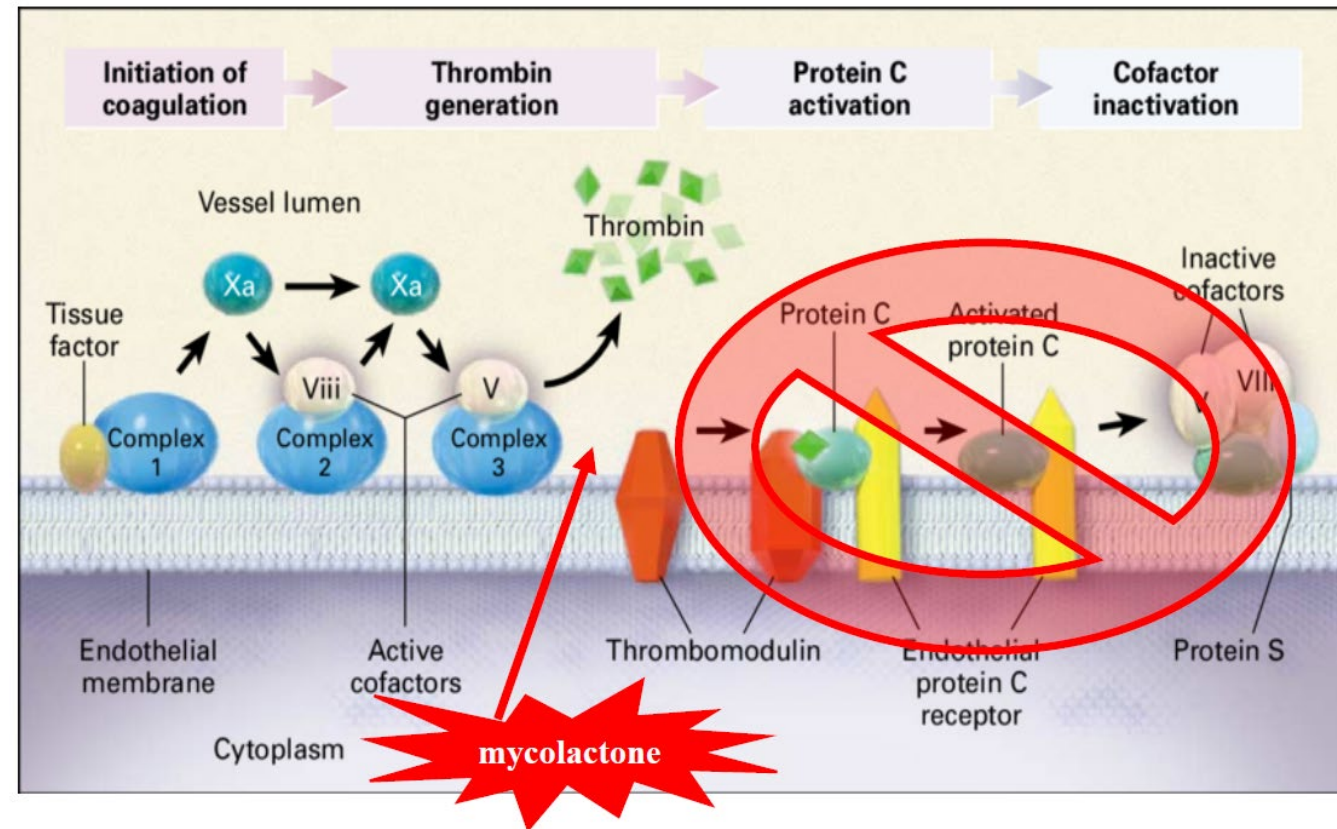
Il Mycolactone

- Più varietà espresse dal MU.
- Evade il meccanismo di immunità dell'ospite.
- Soppressione selettiva dei Linfociti T.



Il mycolactone e i suoi effetti sulle cellule endoteliali

- **Inibisce** l'espressione della **Trombomodulina (TM)** e della **EPCR**
- La ridotta produzione di TM fa **aumentare i depositi di fibrina**.
- Depositi **maggiormente presenti nel sottocute** dove ci sono i processi **necrotici**.



Il microcircolo nell'Ulcera di Buruli

- Unico studio **presentato a Ginevra** durante l'incontro dell'OMS nel **marzo 2019**.
- Valutazione eseguita con il **Laser Doppler (LD)** e la **BioMicroscopia (BM)** su 5 pazienti.
- Il **LD documenta anomalie** a livello dei margini di lesione anche **dopo l'Heating Test**.
- La **BM** mostra un **basso loop di capillari**, **edema pre-capillare** e **fragilità capillare** con presenza o di trombosi o di emorragia.
- **Necessità di ulteriori studi** per valutare i cambiamenti del microcircolo quando si avvia il processo di guarigione.

Discussione

- Il **mycolactone** **media** i **depositi di fibrina** come nelle vasculiti.
- **Sovvertimento dell'anatomia** del microcircolo con conseguente malfunzionamento.
- Importanza della **valutazione del microcircolo** nell'UB per valutare l'esecuzione di un **intervento chirurgico**.
- Il **mycolactone** **inibisce** i **linfociti T** con conseguente fallimento della terapia antibiotica.



Conclusione

- Importanza di **implementare la terapia dell'UB** sulla base delle scoperte fatte sulla tossina del mycolactone.
- **Implementare una corretta valutazione del microcircolo** per migliorare la qualità di vita dei pazienti e l'approccio alla lesione.
- Sono presenti alcuni limiti nella revisione a causa del **pochissimo materiale presente in letteratura.**
- Ulteriore limite legato alle aree endemiche dell'UB.