



Università Campus Bio-Medico di Roma  
Corso di dottorato di ricerca in  
**Scienze della plasticità d'organo e della rigenerazione  
tissutale per il recupero funzionale**

XXV ciclo anno 2010

**L'utilizzo degli innesti di tessuto adiposo nel  
trattamento degli stadi precoci delle piaghe da  
decubito**

**Dott. Giovanni Marangi**

Coordinatore  
Prof. Raffaele Antonelli Incalzi

Tutore  
Prof. Paolo Persichetti

23 Aprile 2013

## SOMMARIO

<b>CAPITOLO I .....</b>	<b>4</b>
<b>PIAGHE DA DECUBITO .....</b>	<b>4</b>
<i>DEFINIZIONE E DIMENSIONI DEL PROBLEMA .....</i>	<i>5</i>
<i>ETIOPATOGENESI .....</i>	<i>6</i>
<i>LOCALIZZAZIONE DELLE LESIONI.....</i>	<i>9</i>
<i>CLASSIFICAZIONE .....</i>	<i>10</i>
<i>COMPLICANZE.....</i>	<i>13</i>
<i>INTERVENTI PREVENTIVI.....</i>	<i>14</i>
<i>TRATTAMENTO: OBIETTIVI .....</i>	<i>18</i>
<i>TRATTAMENTO NON CHIRURGICO .....</i>	<i>18</i>
<i>TRATTAMENTO CHIRURGICO.....</i>	<i>20</i>
<i>Bibliografia.....</i>	<i>22</i>
<b>CAPITOLO II .....</b>	<b>25</b>
<b>VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA DELLE PIAGHE DA DECUBITO .....</b>	<b>25</b>
<i>Bibliografia.....</i>	<i>30</i>
<b>CAPITOLO III .....</b>	<b>31</b>
<b>IL TESSUTO ADIPOSO.....</b>	<b>31</b>
<i>CARATTERISTICHE E BIOLOGIA.....</i>	<i>32</i>
<i>funzioni .....</i>	<i>34</i>
<i>Istogenesi.....</i>	<i>37</i>
<i>Bibliografia.....</i>	<i>38</i>
<b>CAPITOLO IV .....</b>	<b>39</b>
<b>L'INNESTO DI TESSUTO ADIPOSO.....</b>	<b>39</b>
<i>Storia dell'innesto di tessuto adiposo come prodotto di riempimento .....</i>	<i>40</i>
<i>Lipostructure: metodica di Sidney Coleman.....</i>	<i>43</i>
<i>Comuni impieghi del lipofilling.....</i>	<i>46</i>

<i>Caratteristiche del lipoaspirato</i> .....	47
<i>Adipose-derived stem cells (ASCs)</i> .....	49
<i>Bibliografia</i> .....	53
<b>CAPITOLO V</b> .....	<b>56</b>
<b>STUDIO SPERIMENTALE</b> .....	<b>56</b>
<i>INTRODUZIONE</i> .....	57
<i>OBIETTIVI DELLO STUDIO SPERIMENTALE</i> .....	59
<i>MATERIALI E METODI</i> .....	60
<i>RISULTATI</i> .....	67
<i>DISCUSSIONE</i> .....	74
<i>CONCLUSIONI</i> .....	76
<i>Bibliografia</i> .....	77

# **CAPITOLO I**

## **Piaghe da decubito**

## *DEFINIZIONE E DIMENSIONI DEL PROBLEMA*

La denominazione “piaga da decubito” è diventata popolare agli inizi degli anni ‘70. I termini precedentemente attribuiti per definire lesioni cutanee e tissutali di questo tipo erano ulcere da pressione o ulcere da decubito<sup>1-2</sup>.

La piaga da decubito è una lesione tissutale che interessa la cute e/o gli strati sottocutanei, generalmente localizzata al di sopra di una prominenza ossea, con evoluzione necrotica fino a raggiungere, negli stadi più gravi, i muscoli e le ossa. Essa è la conseguenza diretta ma non esclusiva di una elevata e/o prolungata compressione o di forze di taglio (o stiramento) causanti uno stress meccanico ai tessuti e la strozzatura dei vasi sanguigni<sup>3</sup>.

I dati di maggior rilievo relativi alla prevalenza di questo problema si riscontrano nei pazienti ospedalizzati lungodegenti in cui essa oscilla tra il 4.7% e il 32.1%<sup>4-7</sup>. I reparti con la maggior prevalenza risultano essere la rianimazione, la neurochirurgia e la geriatria<sup>8</sup>; la percentuale diminuisce nei pazienti di ortopedia, chirurgia e di riabilitazione. I ricoveri correlati alle piaghe da decubito sono aumentati del 63% negli ultimi 10 anni. La mortalità, nei casi più gravi, va anche oltre il 68%<sup>9</sup>.

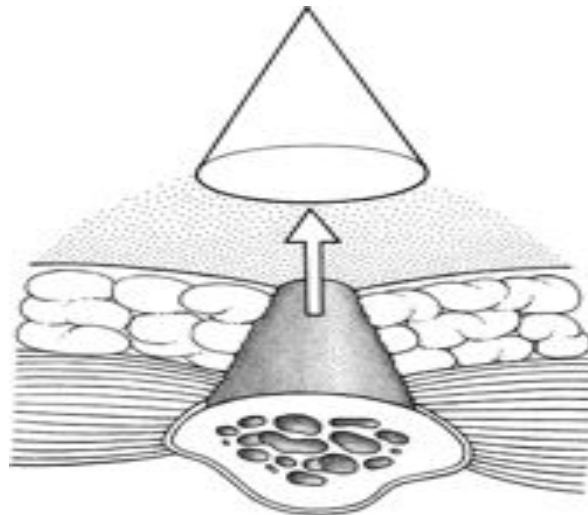
Tali risultati, pur utilizzandoli con le dovute cautele per l'estrema variabilità delle metodologie di indagine, confermano che le piaghe da decubito rappresentano sicuramente un problema sanitario e sociale di primaria importanza, soprattutto considerando i costi legati ad esso che, in base alle statistiche negli USA, possono superare i 43000 dollari.

## *ETIOPATOGENESI*

Nella eziopatogenesi delle piaghe da decubito si riconoscono cause locali e sistemiche.

La **pressione**, intesa come forza applicata perpendicolarmente a un'unità di superficie, è certamente il *fattore locale* più importante. Il punto critico dello sviluppo di una piaga da decubito si raggiunge quando la forza comprimente tra superficie corporea e piano di appoggio è superiore alla pressione del sangue nel distretto arteriolo-capillare, per cui si viene a creare una condizione di ischemia persistente. Ciò si verifica quando su una superficie cutanea si applica una forza pressoria superiore a 32 mmHg (pressione media nel distretto arteriolo-capillare) per un periodo di tempo sufficientemente prolungato a tal punto da sviluppare un meccanismo a cascata: ipossia, acidosi, danno endoteliale, edema ed emorragia interstiziale (comparsa di eritema fisso), accumulo di cataboliti tossici, autolisi e necrosi cellulare<sup>10-13</sup>. Durante il periodo di ischemia, i tessuti riducono il loro metabolismo per diminuire il danno ischemico e ipossico e al fine di preservare le funzioni tissutali; nella successiva fase di ri-perfusione, la liberazione dei radicali liberi determina l'attivazione di una risposta infiammatoria e contribuisce al peggioramento del danno cellulare<sup>14</sup>. L'ipossia induce anche un danno dei vasi linfatici; conseguentemente, il drenaggio linfatico viene compromesso determinando un accumulo di prodotti di scarto del metabolismo e quindi la necrosi tissutale<sup>15</sup>. L'aumento della temperatura locale, aumentando il metabolismo cutaneo, esacerba invece gli effetti dell'ischemia.

La compressione dei tessuti fra il piano d'appoggio e la prominente ossea produce un cono di pressione la cui base corrisponde alla superficie ossea (FIG. 1). La maggior suscettibilità del muscolo al danno ischemico e la teoria del cono di pressione spiegano come, in profondità, si possano riscontrare fenomeni di necrosi più estesi che non in superficie. In pratica, l'ischemia è particolarmente grave nelle zone adiacenti alla sporgenza ossea e la necrosi tissutale si realizza negli strati più profondi prima che il problema si manifesti in superficie.



**Figura 1 - Teoria del cono di pressione.** Essa spiega come, in profondità, si possano riscontrare fenomeni di necrosi più estesi che non in superficie poiché l'ischemia è più grave nelle zone adiacenti alla sporgenza ossea.

Importante per la formazione dell'ulcera da pressione è il fattore tempo. Norton identificò in due ore l'intervallo ottimale per modificare la posizione del paziente sul piano di appoggio ai fini di prevenire l'insorgenza della lesione<sup>16</sup>. In condizioni normali la soglia pressione-tempo non viene mai superata poiché il sistema nervoso sensitivo è in grado di percepire gli aumenti localizzati di pressione persistenti per tempi prolungati prima che si determini ischemia locale. In via riflessa tali stimoli nervosi inducono un immediato cambio di posizione. Questo meccanismo fisiologico è presente anche durante il sonno. La sua alterazione, tanto nella componente sensitiva quanto in quella motoria, aumenta quindi significativamente il rischio di una lesione da decubito (ad esempio, pazienti mielolesi e parkinsoniani).

Un altro fattore locale, possibile causa di ulcere da pressione, è rappresentato dalle **forze di stiramento o di taglio** che si generano quando i vari segmenti corporei scivolano da una posizione ad un'altra determinando, a livello della cute interessata, microtrombosi locali, ostruzione e recisione dei piccoli vasi, con conseguente necrosi tissutale profonda. Vari autori hanno rilevato come, nei soggetti allettati, costretti su sedia a rotelle, profondamente defedati e magri, nei quali la cute è lassa o scarsamente aderente ai piani ossei sottostanti, queste forze siano almeno tre volte superiori a quelle che si possono riscontrare in soggetti più giovani<sup>17-18</sup>. La mancanza di grasso sottocutaneo aumenta, inoltre, il danno provocato dallo stiramento<sup>19</sup>. Le forze di stiramento agiscono parallelamente al piano interessato e sono più intense a

livello sacrale nella posizione semiseduta, in cui il corpo tende a scivolare in avanti e in basso fino a raggiungere la posizione supina.

L'**attrito** o **frizione** non è un fattore determinante, ma può giocare un ruolo importante asportando gli strati superficiali dell'epidermide e rendendo più suscettibile la cute agli eventi lesivi. Gli effetti che si generano sono potenziati inoltre dall'esposizione prolungata della cute all'umidità, determinata da incontinenza urinaria non controllata, diarrea e sudorazione. Una osservazione recentemente confermata dall'esame ultrasonografico ad alta risoluzione mostra che, a differenza degli altri fattori, la frizione determina un danno a carico esclusivamente della componente dermica mentre gli strati profondi rimangono intatti<sup>20</sup>.

Tra i *fattori sistemici* invece grande importanza riveste l'**età** (> 70 anni) a causa delle modificazioni della cute legate all'invecchiamento quali la diminuzione del tessuto adiposo sottocutaneo, la diminuita percezione del dolore, la ridotta risposta immunitaria cellulo-mediata, il rallentamento nella guarigione delle ferite e l'alterata proprietà di membrana. La gran parte di queste alterazioni, inoltre, amplifica gli effetti locali della pressione.

La **malnutrizione** associata a stati ipermetabolici, iperpiressie prolungate, cachessia neoplastica e le **malattie croniche** quali il diabete, l'insufficienza renale, le malattie febbrili e le malattie arteriose sono anch'esse associate a incremento dell'incidenza di sviluppo di lesioni da decubito.



## LOCALIZZAZIONE DELLE LESIONI

Le piaghe da decubito si sviluppano più frequentemente nella porzione inferiore del corpo. In particolare, le sedi generalmente coinvolte sono in ordine il sacro (43%), il tallone (11%), i malleoli laterali (6%), le tuberosità ischiatiche (5%)<sup>21</sup>. Potenzialmente, però, le ulcere da pressione si possono sviluppare in tutti i punti di contatto del corpo con il piano di appoggio (FIG. 2).

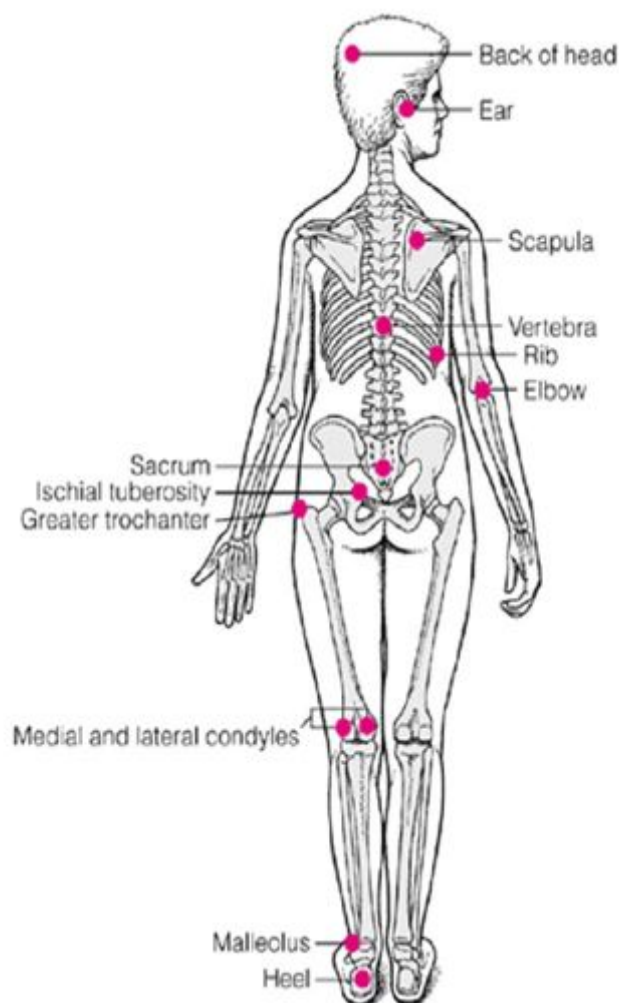


Figura 2 – Sedi di localizzazione più frequenti delle piaghe da decubito

## CLASSIFICAZIONE

La necessità di uniformare il trattamento delle lesioni da decubito, per valutarne l'efficacia e per razionalizzare i costi, suggerisce di dotarsi di uno strumento atto a classificare le lesioni in base a caratteristiche note. Per raggiungere questo scopo, infatti, sono stati sviluppati numerosi sistemi di classificazione. Il primo a definire un preciso metodo di stadiazione è stato Shea nel 1975<sup>22</sup>. La classificazione da lui proposta definiva ogni stadio in base al danno localizzato a livello dei tessuti molli, stabilendo 4 gradi di ulcera da pressione (TABELLA 1).

<b>GRADO I</b>	Limitata all'epidermide con esposizione del derma
<b>GRADO II</b>	Derma a tutto spessore fino al grasso sottocutaneo
<b>GRADO III</b>	Fascia profonda con scollamento della cute
<b>GRADO IV</b>	Interessamento del tessuto osseo
<b>PIAGHE DA DECUBITO CHIUSE</b>	Necrosi ischemica grasso sottocutaneo senza ulcerazione della cute che determina la formazione di una cavità chiusa piena di detriti necrotici con eventuale fistola cutanea.

Tabella 1 – Stadiazione secondo Shea

Altri sistemi di classificazione sono stati proposti da Barton nel 1981<sup>23</sup>, Daniel nel 1985<sup>24</sup>, la Wound, Ostomy, Continence Nurses' Society (WOCN) nel 1988<sup>25</sup>, Yarkony GM nel 1990<sup>26</sup>; ciononostante la classificazione di Shea è stata quella più largamente utilizzata negli USA sino alla fine degli anni '80. Anche l'European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) ha proposto una sua classificazione nel 1998 basata anch'essa su 4 gradi di severità della lesione<sup>27</sup>. Sebbene non ci sia ancora un sistema di stadiazione dotato di un alto livello di evidenza<sup>28</sup>, la classificazione delle piaghe da decubito ad oggi più utilizzata, però, è quella proposta

dal National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP), durante la Consensus Development Conference del 1989<sup>29</sup>. Essa è di facile e veloce interpretazione perché si fonda su alcune caratteristiche facilmente individuabili semplicemente osservando la lesione (TABELLA 2).



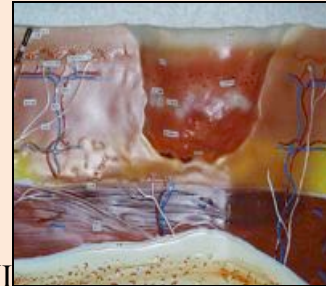
<p>STADIO</p>  <p>I</p>	<p>Cute intatta ma arrossata dopo un'ora dalla sospensione dello stimolo pressorio</p>
<p>STADIO</p>  <p>II</p>	<p>Ferita a spessore parziale che coinvolge l'epidermide e/o il derma, con o senza infezione. La lesione è superficiale e clinicamente si presenta come un'abrasione, una vescicola o un cratere poco profondo</p>
<p>STADIO</p>  <p>III</p>	<p>Ferita a tutto spessore che implica danno o necrosi del tessuto sottocutaneo che si può estendere fino alla sottostante fascia muscolare senza però attraversarla. L'ulcera si presenta clinicamente come una profonda cavità che può o non può essere sottominata e/o infetta.</p>
<p>STADIO</p>	<p>Ferita a tutto spessore con estesa distruzione dei tessuti, necrosi e danno a muscoli, ossa o strutture di supporto (tendini, capsule articolari). La presenza di tratti sottominati o fistolosi è spesso associata a questo stadio di lesione che</p>



Tabella 2 – Stadiazione secondo NPUAP (National Ulcer Advisory Panel)

La NPUAP Consensus Conference del 2005 ha aggiunto due nuovi stadi alla precedente classificazione da loro stessi stilata<sup>3,30</sup>. Focalizzando l'attenzione sulla patogenesi delle lesioni da decubito e basandosi sulla teoria del cono di pressione, gli autori hanno inserito un primo stadio denominato **sospetto danno tessutale profondo** (DTI, *deep tissue injury*) e definito come un'area localizzata violacea o marrone di cute intatta scolorita o con vescica piena di sangue dovuta a un danno dei tessuti molli sottostanti causato da pressione e/o forze di taglio. L'area può essere preceduta da un tessuto 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. L'evoluzione può includere una vescica sottile sopra un letto di ferita scuro. La ferita può evolvere ulteriormente e coprirsi di un'escara sottile. L'evoluzione può essere rapida con l'esposizione di altri strati di tessuto anche con un trattamento ottimale. La patogenesi e le manifestazioni cliniche correlate a questo stadio sono da ricollegarsi alla maggiore tolleranza della cute all'ischemia rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo e al muscolo sottostanti<sup>31-32</sup>.

Un secondo stadio individuato è quello denominato **non stadiabile/non classificabile** caratterizzato da perdita di cute a spessore totale o perdita di tessuto/profondità sconosciuta e definito come perdita di tessuto a spessore totale in cui la profondità 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 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.

## COMPLICANZE

Infezioni, disidratazione, anemia, squilibri idroelettrolitici, deplezione proteica e degenerazione carcinomatosa (ulcera di Marjolin) sono le complicanze più frequenti nei soggetti con lesione da decubito.

L'infezione può manifestarsi come sepsi generalizzata, osteomielite o piò artrite<sup>33</sup>. In più del 30% dei casi si ha una batteriemia polimicrobica in cui spesso sono inclusi batteri Gram-negativi quali il *Proteus mirabilis*, l'*Escherichia Coli*, lo *Pseudomonas aeruginosa*, la *Klebsiella*, Gram-positivi quali gli *Staphylococchi* e anaerobi come il *Bacteroides fragilis*. La contaminazione batterica è stata da più fonti considerata naturale nelle lesioni croniche, in quanto solitamente una ferita tollera contaminazioni batteriche fino a  $10^5$  (100000 batteri/g di tessuto). Come per altri agenti patologici, però, anche questo può essere causa di complicanze nel caso di un'alterata o ridotta risposta dell'organismo.

Le lesioni da decubito possono essere, soprattutto se complicate, la causa di morte nel paziente anziano: è stato stimato che la mortalità dovuta a infezioni originate dalle lesioni da decubito può raggiungere anche il 38% ed è particolarmente elevata negli ultrasettantenni e nei portatori di lesioni multiple<sup>34</sup>.

## *INTERVENTI PREVENTIVI*

Primo obiettivo dell'intervento preventivo delle piaghe da decubito è l'identificazione del *paziente a rischio*, di quel malato cioè che, a causa di fattori generali o locali legati a una patologia o a una sua complicanza, presenta maggiori possibilità di sviluppare lesioni da decubito e recidive dopo riparazione chirurgica, e per questo necessita di un piano assistenziale mirato. Le classi di pazienti maggiormente a rischio sono<sup>35</sup>:

- anziani, soprattutto di età maggiore di 70 anni, sia per le modificazioni della cute legate all'invecchiamento sia per le condizioni generali spesso compromesse;
- mielolesi, per la riduzione della sensibilità;
- miastenici, per la diminuzione della forza di contrazione muscolare e per l'astenia che porta il soggetto a muoversi poco e a mantenere a lungo la stessa posizione;
- soggetti con sclerosi multipla, per presenza di parestesie e spasticità;
- pazienti oncologici o affetti da AIDS, perché immunodepressi;
- soggetti in coma, per immobilità assoluta;
- diabetici, per danni al microcircolo e alla sensibilità;
- portatori di apparecchi gessati, per ridotta mobilità e compressione sulle prominente ossee;
- pazienti malnutriti;
- pazienti che abbiano già subito un trattamento chirurgico per piaga da decubito;
- politraumatizzati, per limitata mobilità e per compromissione dello stato generale.

Per favorire una valutazione corretta dei pazienti che hanno bisogno di assistenza sono stati inseriti i parametri fisiopatologici in griglie, costruendo così degli INDICI DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO. Tra quelli presenti e raccomandati in letteratura sono da ricordare l'indice di Norton<sup>16</sup>, l'indice di Norton modificato secondo Stotts<sup>36</sup> e l'indice di Braden<sup>37</sup>.

L'indice di Norton (TABELLA 3) è un sistema sensibile creato e adottato per la prima volta in Inghilterra ormai da un trentennio. È facile da applicare e il suo uso è ormai di routine. Questo metodo prende in considerazione parametri quali: lo stato fisico generale, lo stato mentale, la deambulazione, la motilità e l'incontinenza del paziente. A ciascuno di questi criteri sono assegnate delle variabili: si deve attribuire cioè un punteggio da 1 (peggiore) a 4 (migliore). Il rischio di contrarre lesioni da decubito è lieve con un punteggio da 14 a 12. È elevato se inferiore o uguale a 11. Il rischio diminuisce quasi linearmente con l'aumentare del punteggio.

PUNTEGGIO	CONDIZIONI GENERALI	STATO MENTALE	DEAMBULAZIONE	MOBILITÀ	INCONTINENZA
4	Buone	Lucido	Normale	Piena	Assente
3	Discrete	Apatico	Cammina con aiuto	Moderatamente limitata	Occasionale
2	Scadenti	Confuso	Costretto su sedia	Molto limitata	Abituale (urine)
1	Pessime	Stuporoso	Costretto a letto	Immobile	Doppia

Tabella 3 – Indice di Norton. Scala di valutazione del rischio per lesioni da decubito.

Nell'indice di Norton modificato secondo Stotts i criteri analizzati sono gli stessi ma, oltre alle variabili, sono espresse delle indicazioni/definizioni, riferite ai medesimi parametri, che rendono ancora più oggettive le valutazioni e quindi più sicuro l'indice da errate interpretazioni.

L'indice di Braden prende in esame i seguenti criteri: percezione sensoriale, umidità, attività fisica, mobilità, nutrizione, frizione e scivolamento. Per ogni criterio vi è una variabile da 1 a 4 e a ogni variabile è espressa una definizione. Vi è un rischio di contrarre lesioni da decubito con un punteggio uguale o inferiore a 16.

Oltre all'uso sistematico delle scale sopra descritte per individuare i pazienti a rischio, gli ulteriori interventi da attuare per una corretta prevenzione sono:

- valutare la capacità di alimentarsi correttamente;
- pianificare una sistematica e corretta mobilizzazione;
- effettuare una corretta igiene della cute;
- controllare l'incontinenza;

- utilizzare correttamente i presidi e gli ausili antidecubito.

L'alimentazione è importante non solo nella fase di prevenzione ma anche in quella di trattamento delle piaghe da decubito. Valori di albumina sierica inferiori a 3.5 g/dl costituiscono un fattore di rischio di per sé. Una volta individuati i pazienti con problemi nutrizionali, la dieta dovrà essere corretta e opportunamente integrata. In genere essa sarà ipercalorica, iperproteica, con un apporto vitaminico e di sali minerali, con almeno un grammo di vitamina C nelle 24 ore e adeguato apporto idrico<sup>38</sup>. L'obiettivo essenziale è supplire all'incapacità di alimentarsi nel soggetto non autosufficiente, aiutandolo o stabilendo una corretta alimentazione enterale o parenterale, dove se ne presenti la necessità. A conferma dell'importanza di quanto detto, esistono in letteratura dati che indicano che l'anemia, la disprotidemia e i markers di infiammazione ritornano in un range di normalità dopo l'intervento chirurgico, suggerendo che questi indici, più che fattori di rischio, rappresentino delle conseguenze legate alla piaga da decubito<sup>39</sup>.

Il movimento è considerato la prima difesa dell'organismo contro i danni da compressione: al paziente a rischio deve essere applicato un protocollo personalizzato di cambiamenti di postura, a seconda delle caratteristiche e dei suoi bisogni, affinché si alternino le zone sottoposte a compressione e si prevenga la necrosi delle stesse. È consigliata la rotazione periodica delle posture ogni 2 ore. Si è dimostrato, infatti, che è questo l'intervallo di tempo medio necessario perché si instauri sofferenza cutanea con danni al microcircolo<sup>11</sup>. La postura alternativa più utilizzata è quella sul fianco sinistro o destro: è di solito utilizzata per garantire un periodo di riposo alle zone cutanee sottoposte a pressione durante il decubito supino. Ottenuta la posizione laterale occorre però tenere presente che le nuove zone sottoposte a maggiore pressione sono: orecchio, zigomo, gomito, anca, parte esterna del ginocchio e malleolo dell'emisoma su cui il paziente è stato posizionato.

Anche per i soggetti posti in carrozzina o su sedia è necessario predisporre un piano di mobilitazione. In questo caso le zone maggiormente a rischio sono rappresentate da scapola, sacro, coccige, tuberosità ischiatiche, talloni, pianta del piede e cavo popliteo. Gli individui costretti su sedia dovrebbero essere educati a cambiare posizione ogni 15 min, se ne sono capaci.



Di fondamentale importanza nella prevenzione delle piaghe da decubito sono le cure igieniche e il controllo dell'incontinenza al fine di mantenere una cute integra, asciutta e ben idratata. Le linee guida<sup>40</sup>, sulla base di ricerche sperimentali e sul parere di esperti raccomandano:

- la pulizia della cute deve essere effettuata con attenzione; lavaggi frequenti rimuovono i lipidi cutanei; utilizzare saponi neutri per mantenere stabile il pH. Non utilizzare agenti irritanti come acqua calda o alcol;
- evitare l'eccessiva secchezza della cute usando creme emollienti e idratanti.
- utilizzare, in caso di incontinenza, prodotti barriera o film protettivi.

Per ausili antidecubito si intendono quelle attrezzature o prodotti tecnologici di aiuto al personale sanitario, tramite i quali possono essere prevenute e risolte lesioni da decubito senza ricorrere a presidi costosi. Sotto tale dicitura, pertanto, si possono annoverare un gran numero di sistemi, più o meno sofisticati e complessi rappresentati da archetto alzacoperte, spondine di contenimento, letti articolati, cuscini a cuneo, cuscini antidecubito per carrozzine, sovrामaterassi e materassi ad acqua, in gomma piuma e ad aria, letti a cuscini d'aria, fluidizzati e basculanti<sup>41</sup>.

### *TRATTAMENTO: OBIETTIVI*

Un efficace trattamento delle lesioni da decubito può essere ottenuto grazie ad un lavoro d'équipe che coinvolga il paziente, i familiari e l'intero personale sanitario. Esso deve prevedere i seguenti interventi<sup>35</sup>:

- la riduzione del carico tissutale
- il trattamento della colonizzazione batterica e dell'infezione
- la prevenzione dello sviluppo di lesioni in altre sedi
- l'eventuale riparazione chirurgica della lesione

### *TRATTAMENTO NON CHIRURGICO*

Il trattamento non chirurgico delle piaghe da decubito può essere rapportato allo stadio di lesione osservato oltre che alle caratteristiche intrinseche della lesione stessa<sup>42</sup>.

1. PRIMO STADIO – L'obiettivo preposto fino ad oggi è quello di ridurre la compressione tissutale, proteggendo contemporaneamente la cute da eventuali insulti esterni. La cute deve essere mantenuta pulita e asciutta utilizzando presidi assorbenti come pannoloni e traverse monouso, morbida, elastica e protetta mediante l'applicazione di prodotti a effetto barriera in grado di esercitare un'azione non macerante, emolliente e protettiva (pomate a base di ossido di zinco e gli spray al silicone). Sono inoltre indicati i film trasparenti in poliuretano e le medicazioni idrocolloidali ultrasottili; queste medicazioni sono in grado di mantenere un ambiente sottostante umido, favorendo il mantenimento del trofismo, temperatura e pH cutanei.
2. SECONDO STADIO – Si pone come obiettivo la riparazione dello strato tissutale coinvolto. Localmente è necessario continuare a proteggere la cute con prodotti a effetto barriera; la medicazione della lesione deve essere

effettuata con soluzioni saline. Tra le classi di prodotti attualmente sul mercato trovano indicazione in questa fase soprattutto gli idrocolloidi, le schiume e i film in poliuretano (FIG. 3).

3. TERZO STADIO – A questo stadio di frequente riscontro è la presenza di un'escara, cioè di una placca di tessuto alterato che si forma nel momento in cui un processo necrotizzante colpisce la cute o le mucose. Essa si caratterizza per la consistenza dura, il colore nero e l'incassamento nei tessuti sottostanti e rappresenta un terreno favorente la crescita batterica. Quando cade lascia un'ulcerazione profonda che si ripara lasciando però cicatrici. È proprio da questa fase, quindi, che riveste grande importanza il *debridement*, termine di derivazione anglosassone con cui si intende l'eliminazione della necrosi dalla superficie della ferita<sup>43</sup>. Il debridement può essere chirurgico, enzimatico, idrolitico, meccanico e biochirurgico. La rimozione chirurgica è la forma di debridement più conosciuta che viene effettuata tramite escarectomia. Altra modalità di rimozione necrotica è quella enzimatica; questa tecnica prevede l'utilizzo di enzimi litici che agiscono sui legami delle fibre collagene e viene effettuata con prodotti a base di collagenasi e proteasi aspecifiche da applicare ogni 8-12 ore. Il debridement idrolitico è effettuato utilizzando idrogel, prodotti con un alto contenuto di acqua, che agiscono sul tessuto necrotico per idrolisi, favorendo cioè la naturale eliminazione della necrosi con la macerazione.
4. QUARTO STADIO – Prevede il controllo e la gestione di eventuali complicanze e la riparazione parziale o totale dell'integrità cutanea. La chirurgia in questo caso rappresenta spesso l'unica possibilità di guarigione.

Ancora nessun trattamento standardizzato è stato proposto per i nuovi gradi di classificazione proposti dal NPUAP.

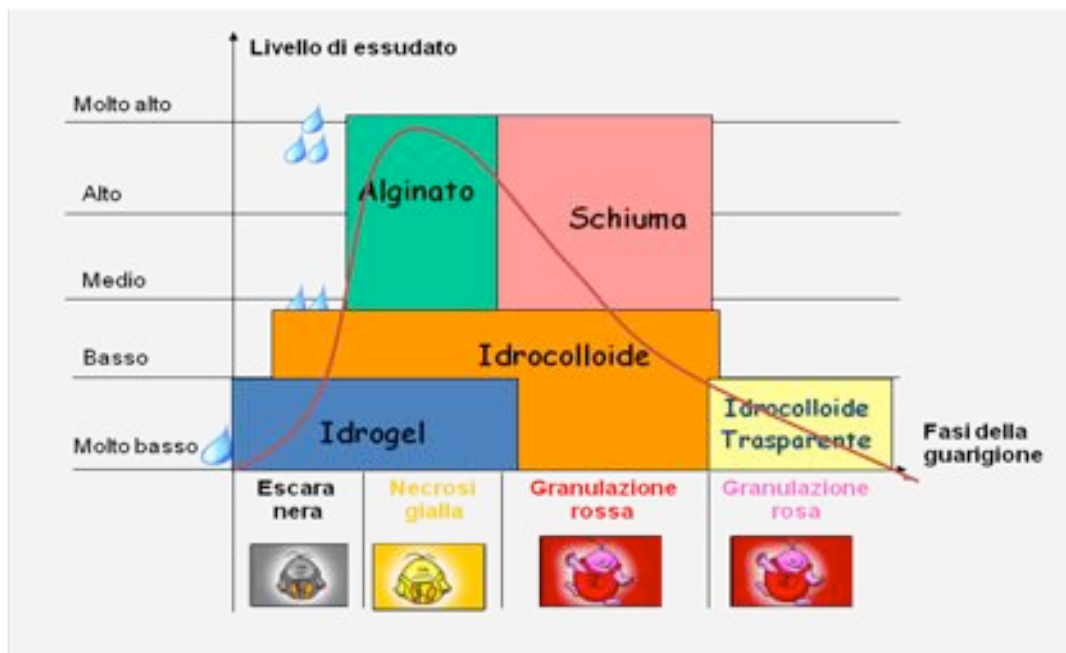


Figura 3 - Trattamento delle lesioni con medicazioni avanzate in base alle loro caratteristiche

## TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il trattamento chirurgico delle piaghe da decubito è riservato generalmente ai casi di lesione severa (stadi III e IV) e prevede una fase di debridement chirurgico a cui segue una eventuale ricostruzione della perdita di sostanza<sup>44</sup>. Le principali indicazioni al trattamento chirurgico sono<sup>45</sup>:

- rimozione del focolaio settico;
- rimozione dell'infezione locale per diminuire la carica batterica, ridurre la probabilità di sviluppare antibiotico-resistenza e ottenere adeguati campioni per esame colturale;
- raccogliere campioni colturali, prelevati dopo il debridement, nei tessuti residui più profondi per valutare la presenza di un'infezione persistente e, quindi, intraprendere un trattamento antibiotico sistemico;
- stimolazione del letto della ferita per favorire la guarigione e la riparazione con innesti o lembi.

La letteratura scientifica ha visto un sostanziale incremento della varietà di mezzi di ricostruzione delle lesioni da decubito.

Dal momento che le ulcere da pressione costituiscono un deficit tessutale, la ricostruzione tramite l'utilizzo di lembi ben vascolarizzati rappresenta la strategia ricostruttiva di scelta per la maggior parte dei pazienti. La chiusura della ferita chirurgica per prima intenzione, infatti, non è raccomandata per l'elevata incidenza di recidive ad essa correlate; lo stesso vale per la ricostruzione tramite l'utilizzo di innesti cutanei poiché non garantiscono un ripristino del volume iniziale.

La scelta del lembo con cui ricostruire la perdita di sostanza richiede la considerazione di numerosi fattori quali la sede della piaga da decubito, il profilo del lembo e la localizzazione dello stesso relativamente alla zona da coprire.

Per praticità e attinenza allo studio da noi effettuato, verranno considerati in questa trattazione solo i lembi utilizzati nella riparazione delle piaghe da decubito sacrali e ischiatiche. I più adoperati sono rappresentati dal lembo postero mediale di coscia, il lembo di bicipite femorale associato al lembo fasciocutaneo postero mediale di coscia, i lembi muscolare e fasciocutaneo di gluteo, il lembo di retto del femore, quello di muscolo gracile, il lembo di tensore della fascia lata, lembi di avanzamento in V-Y, lembi liberi (parascapolare, gran dorsale, serrato anteriore).

Ad oggi non esiste una forte evidenza che suggerisca l'utilizzo di un determinato lembo per la ricostruzione chirurgica post-debridement, ma si sostiene che in prima istanza si dovrebbe utilizzare un lembo proveniente dall'arto inferiore per preservare il lembo di gluteo qualora si dovesse verificare una recidiva.

Da un'analisi della letteratura, l'incidenza di complicanze associate alla ricostruzione tramite lembi quali sepsi, deiscenza della ferita chirurgica, ematoma, sieroma, infezione e necrosi parziale o totale del lembo stesso, risulta fortunatamente in diminuzione<sup>46-47</sup>.

Nel postoperatorio, un graduale e definito programma di riabilitazione dovrebbe essere intrapreso a partire dalla terza o sesta settimana dall'intervento.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Lowthian, P.** Pressure sores: a search for definition. *Nurs Stand.* 1994, Vol. 9, pp. 30–32.
2. **Lowthian, P.** The distinction between superficial pressure ulcers and moisture lesions. *Skinmed.* 2007, Vol. 6, pp. 111-112.
3. **Black, Joyce, Baharestani, Mona Mylene and Cuddigan, Janet.** National Pressure Ulcer Advisory Panel's Updated Pressure Ulcer Staging System. 2007, pp. 269 - 274.
4. **AISeC.** Profilassi delle lesioni da decubito e cambio posturale: ricerca multicentrica, linee guida. s.l. : ANIN-NEU, 1995.
5. **Horn, SD, Nender, SA, Bergstrom, N.** Description of the National Pressure Ulcer Lon-Term Care Study. *J Am Geriatr Soc.* 2002, Vol. 50, pp. 1816-25.
6. **Reddy, M.** Pressure ulcers. *Wounds.* 2011, Vol. 5.
7. **Kaltenhaler, E, Whitfield, MD and Walters, SJ.** UK, USA, and Canada: how do their pressure ulcer prevalence and incidence data compare? *J Wound Care.* 2001, Vol. 10, pp. 530-535.
8. **Di Giulio, P.** La presenza delle lesioni da decubito nei pazienti ospedalizzati. 1985, Vol. 2.
9. **Brown, G.** Long-term outcomes of full-thickness pressure ulcers: healing and mortality. *Ostomy Wound Manage.* 2003, Vol. 49, pp. 42-50.
10. **Husain, T.** An experimental study of some pressure effects on tissues, with reference to the bed-sore problem. *J Pathol Bacteriol.* 1953, Vol. 66, pp. 347-358.
11. **Cucinotta, D.** Fisiopatologia delle lesioni da decubito. [book auth.] E., Trabucchi M Zanetti. Aspetti cruciali nel nursing geriatrico. Napoli : Gnocchi, 1995.
12. **Dinsdale, SM.** Decubitus ulcers: Role of pressure and friction in causation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1974, Vol. 55, pp. 147-152.
13. **Medina, A, Scott, P and Ghahary, A.** Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. *J Burn Care Rehabil.* 2006, Vol. 26, pp. 306-319.
14. **Peirce, SM, Skalak, TC and Rodeheaver, GT.** Ischemia-reperfusion injury in chronic pressure ulcer formation: a skin model in the rat. *Wound Rep Reg.* 2000, Vol. 8, pp. 68-76.
15. **Krouskop, TA.** A synthesis of the factors that contribute to pressure sore formation. *Med Hypothesis.* 1983, Vol. 11, pp. 255–267.
16. **Norton, D, McLaren, R, Exton, S.** An investigation of geriatric nursing problems in hospital. Edimburg : s.n., 1962.
17. **MR, Bliss.** Aetiology of pressure sores. *Rev Clin Gerontol.* 1993, Vol. 3, pp. 379–397.
18. **Collier, M and Moore, Z.** Etiology and risk factors. [book auth.] M Romanelli. Science and Practice of Pressure Ulcer Management. London, UK : Springer, 2006, pp. 27–36.
19. **Reuler, IB, Coonery, TJ.** The pressure sores: pathophysiology and principles of management. *Ann. Int. Med.* 1981, Vol. 94.

20. **Quintavalle, PR, et al.** Use of high-resolution, high-frequency diagnostic ultrasound to investigate the pathogenesis of pressure ulcer development. *Adv Skin Wound Care*. 2006, Vol. 19, pp. 498-505.
21. **Giuglea, C, Marinescu, S, Florescu, IP, Jecan, C.** Pressure sores – a constant problem for plegic patients and a permanent challenge for plastic surgery. *Journal of Medicine and Life*. 2010, Vol. 3, 2, pp. 149-153.
22. **Shea, JD.** Pressure sores classification and management. *Clin Orthop Relat Res*. 1975, Vol. 112, pp. 89-100.
23. **Barton, AA.** The pathogenesis of skin wounds due to pressure. [book auth.] RM, Cowden, JM, Scales, JT Kenedi. *Bedsore Biomechanics*. London : Macmillan, 1976.
24. **Daniel, RK, Wheatley, D, Priest, D.** Pressure sores and paraplegia: an experimental model. *Ann Plast Surg*. 1985, Vol. 15, pp. 41-7.
25. **International Association of Enterostomal Therapists.** Dermal wounds: pressure sores. Philosophy of the IAET. *J Enterostomal Ther*. 1988, Vol. 15, pp. 4-17.
26. **Yarkony, G M.** Classification of pressure ulcers. *Archives of Dermatology*. 1990, Vol. 126, pp. 1218-1219.
27. **EPUAP.** <http://www.epuap.org/gltreatment.html>. [Online]
28. **Kottner, J, et al.** A systematic review of interrater reliability of pressure ulcer classification systems. *J Clin Nurs*. 2009, Vol. 18, pp. 315–336.
29. **National Pressure Ulcer Advisory Panel.** Pressure ulcer prevalence, cost, and risk assesment: consensus development conference statement. *Decubitus*. 1989, Vol. 2, pp. 24-8.
30. **NPUAP and EPUAP.** Treatment of Pressure Ulcers: Quick Reference Guide. [www.npuap.org](http://www.npuap.org). [Online] 2009.
31. **Kokate, JY, et al.** Critical thresholds for pressure ulcer formation in a porcine model. *Wounds*. 1997, Vol. 9, pp. 111-21.
32. **Nola, GT and Vistness, LM.** Differential response of skin and muscle in the experimental production of pressure sores. *Plast Reconstr Surg*. 1980, Vol. 66, pp. 728-733.
33. **Marriott, R and Rubayi, S.** Successful truncated osteomyelitis treatment for chronic osteomyelitis secondary to pressure ulcers in spinal cord injury patients. *Ann Plast Surg*. 2008, Vol. 61, pp. 425–429.
34. **Editorial.** Preventing pressure sores. *Lancet*. 1990, Vol. 335, p. 1311.
35. **Tchanque-Fossuo, CN and Kuzon, WM Jr.** An Evidence-Based Approach to Pressure Sores. *Plast Reconstr Surg*. 2011, Vol. 127, pp. 932-9.
36. **Stotts, NA.** Nutritional parameters at hospital admission as predictors of pressure ulcer development in elective surgery. *J of parenteral and enteral nutrition*. Vol. 11, p. 298.
37. **Braden, BJ and Berstrom, N.** Clinical utility of the Braden scale for predicting pressure sore risk. *Decubitus*. 1989, Vol. 2, p. 44.
38. **Langer, G, et al.** Nutritional interventions for preventing and treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003, Vol. 4.

39. **Scivoletto, G, et al.** Pressure sores and blood and serum dysmetabolism in spinal cord injury patients. *Spinal Cord*. 2004, Vol. 42, pp. 473-476.
40. **Agency for Health Care Policy and Research .** Skin care and early treatment in pressure ulcers in adults: prediction and prevention. *Clinical Practice Guideline*. 1992, Vol. 3.
41. **Bellingeri, A and Zanetti, E.** Le lesioni da decubito nel paziente anziano. [book auth.] F Cavazzuti and G Cremonini. *Assistenza geriatrica oggi*. Milano : C.E.A., 2002.
42. **Fonder, M, Lazarus, G and Cowan, D.** Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008, Vol. 58, pp. 185-206.
43. **Cannon, B.** An approach to the treatment of pressure sores. *Ann Surg*. 1950, Vol. 132, pp. 760-78.
44. **Foster, RD, Anthony, JP and Mathes, SJ.** Flap selection as a determinant of success in pressure sore coverage. *Arch Surg*. 1997, Vol. 132, pp. 868-73.
45. **Schiffman, J, Golinko, MS and Yan, A.** Operative Debridement of Pressure Ulcers. *World J Surg*. 2009, Vol. 33, pp. 1396-1402.
46. **Mandrekas, AD and Mastorakos, DP.** The management of decubitus ulcers by musculocutaneous flaps: a five-year experience. *Ann Plast Surg*. 1992, Vol. 28, pp. 167-74.
47. **Ahluwalia, R, Martin, D and Mahoney, JL.** The operative treatment of pressure wounds: a 10-year experience in flap selection. *International Wound Journal*. 2009, Vol. 6, 5, pp. 355-58.



# **CAPITOLO II**

## **VALUTAZIONE**

### **ULTRASONOGRAFICA DELLE**

### **PIAGHE DA DECUBITO**

Il riconoscimento e la classificazione di una piaga da decubito che si presenti in uno stadio molto precoce, quando cioè vi sia soltanto un danno tissutale profondo senza manifestazioni cliniche superficiali, comporta a volte delle difficoltà se le metodiche di indagine si basano esclusivamente sui reperti obiettivi. Se l'individuazione dello stadio I della piaga da decubito è possibile grazie alla semplice valutazione clinica, infatti, la diagnosi di DTI (*deep tissue injury*) non può essere accertata a meno che non si utilizzino metodi diversi dalla semplice ispezione visiva.

I dati della letteratura sull'evoluzione delle ulcere da pressione, inoltre, mostrano che le ulcere di grado I e di grado II progrediscono, rispettivamente nel 10% e nel 12% dei casi, verso gli stadi più avanzati nonostante un trattamento medico e/o chirurgico adeguati<sup>1</sup>.

Da questa premessa emerge, quindi, l'importanza e l'utilità di riuscire a diagnosticare la piaga da decubito fin dai primissimi stadi (DTI) e a valutarne conseguentemente la prognosi. La possibilità di studiare dettagliatamente i tessuti che si trovano al di sotto della lesione alla ricerca di eventuali alterazioni, infatti, permetterebbe a tutto il personale sanitario di effettuare tempestivamente un intenso e adeguato trattamento al fine di prevenire il deterioramento della stessa.

Il crescente interesse verso questo campo ha indotto negli ultimi anni numerosi autori a ricorrere all'uso di diverse tecniche radiologiche quali la tomografia computerizzata<sup>2</sup>, la risonanza magnetica<sup>3-4</sup> e l'ultrasonografia<sup>5-7</sup> al fine di individuare e definire il danno sottocutaneo presente nelle lesioni da decubito. Tra queste, l'ecotomografia si è rivelata la metodica più sicura, economica, meno invasiva e utile in quanto può essere facilmente eseguita e riproducibile anche a letto del paziente. Ancora insufficienti, però, sono gli studi e le informazioni riguardo i reperti ecografici caratteristici del danno tissutale profondo come l'edema e la necrosi tissutale, e la correlazione tra gli stessi, le manifestazioni cliniche e la prognosi delle piaghe da decubito<sup>5-8</sup>.

Nel 2009 Aoi et al. hanno condotto uno studio in cui hanno riconosciuto quattro tipi di segni ecografici correlati con il sospetto danno tissutale profondo (DTI)<sup>9</sup>. In

base a quanto da loro affermato, quando anche uno soltanto dei criteri sia presente, si può porre diagnosi di DTI. In particolare, hanno dimostrato che il riscontro di una struttura sottocutanea a strati poco chiara, della presenza di una lesione ipoecogena nel sottocute, della discontinuità della fascia superficiale e/o profonda e di un'area ipoecogena eterogenea, rappresentano dei fattori predittivi di peggioramento del danno da pressione.

Una **struttura a strati poco chiara** è definita da una condizione del sottocute nella quale non si riconoscono distintamente lo strato di tessuto adiposo, la fascia superficialis, quella profonda, lo strato muscolare, la borsa e l'osso sottostante (FIG. 1); ciò potrebbe riflettere l'iniziale reazione sottocutanea, costituita principalmente dall'edema e dall'infiammazione, al danno nel tessuto sottocutaneo indotto dallo stimolo pressorio o di taglio. I risultati relativi a questo reperto suggeriscono che esso, oltre che un fattore predittivo, sia un indicatore della elevata sensibilità di questa metodologia nell'individuare l'esistenza del DTI.

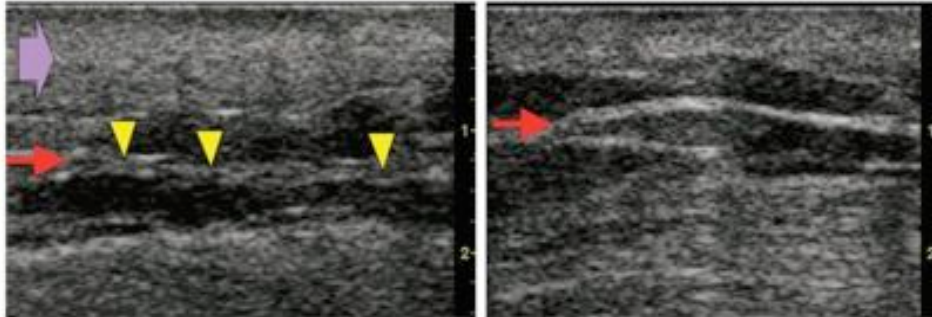
La **lesione ipoecogena**, invece, è una piccola lesione avente margini relativamente netti, con segnale assente o fortemente ridotto e potrebbe corrispondere a un'area non vascolarizzata, quale può essere un ematoma, un sieroma o tessuto necrotico (FIG. 1).



**Figura 1 – Immagine ultrasonografica specifica di danno tessutale profondo (DTI) nelle ulcere da pressione.** La struttura a strati poco chiara (ULS) con una texture ecografica grossolana (freccia viola) è molto frequente nelle ulcere da pressione, mentre una lesione ipoecogena (HEL) (punta della freccia blu), benché ugualmente rilevabile, si sospetta che rifletta una piccola raccolta di liquido, come un sieroma o un ematoma.

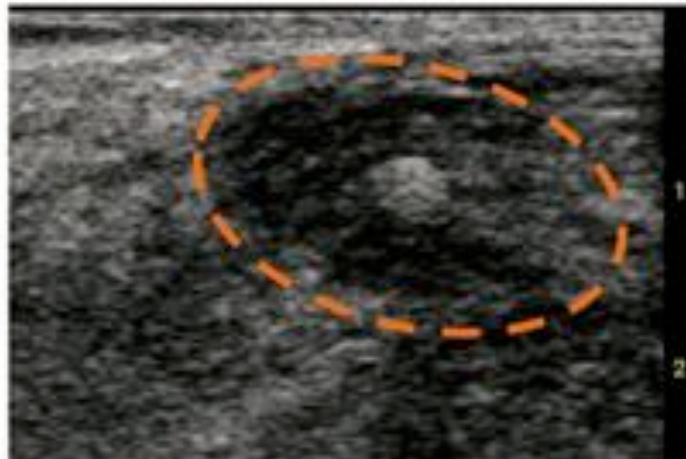
La **discontinuità della fascia** è identificata da un'interruzione del segnale iperecogeno prodotto dagli strati fibrosi laminati superficiali e profondi, che corrono nel sottocute amalgamandosi principalmente nel derma reticolare, che

verosimilmente corrisponde al danno di natura ischemica e/ infiammatoria, all'interruzione anatomica provocata dall'edema o alla rottura della fascia (FIG. 2).



**Figura 2 – Reperto ecografico di fascia superficialis.** L'integrità della fascia superficialis situata al di sopra del muscolo si vede chiaramente come una linea iperecogena sulle immagini ad ultrasuoni (freccia rossa, destra), mentre una fascia superficiale o profonda discontinua (DCF) (punte di freccia gialla) è rappresentata da una linea spezzata o discontinua con segnali eco eterogenei (freccia rossa, sinistra).

L'**area ipoecogena eterogenea** è costituita da un'area di forma circolare o ovale con un eco interno eterogeneo, che interrompe la normale struttura a strati tipica del sottocute. Essa rappresenterebbe un'area di necrosi contenente tessuto necrotico, detriti e materiale fluido (FIG. 3).



**Figura 3 – Un'area ipoecogena eterogenea (HHA)** è indicata da un cerchio arancione tratteggiato. Essa rappresenterebbe un'area di necrosi contenente tessuto necrotico, detriti e materiale fluido.

I risultati ottenuti da Aoi hanno suggerito che la discontinuità della fascia e l'area ipoecogena eterogenea rappresentano i principali fattori predittivi di futuro

deterioramento di una piaga da decubito diagnosticata nello stadio di sospetto danno tessutale profondo.

Altri autori come Yabunaka hanno ipotizzato che l'infiammazione e l'edema presenti nella piaga da decubito esplicassero il loro effetto lesivo prevalentemente a livello del tessuto adiposo sottocutaneo<sup>10</sup>. Il grasso sottocutaneo e la fascia superficialis, infatti, giocano un ruolo fondamentale nella protezione del muscolo e dell'osso dalle forze esterne. In base alla loro ipotesi, nello studio da loro proposto, sono andati alla ricerca dell'edema infiammatorio nel tessuto adiposo sottocutaneo in pazienti con piaga da decubito di stadio I o con sospetto danno tessutale profondo. Normalmente il tessuto adiposo sottocutaneo compreso tra la fascia superficialis e quella profonda è evidenziato all'ecografia da una serie di strati ben definiti. Le valutazioni ecografiche da loro effettuate delle ulcere da pressione di stadio iniziale si proponevano come obiettivo il riconoscimento di uno strato adiposo sottocutaneo più spesso dovuto all'edema o di un'area ipoecogena eterogenea indicativa di necrosi tessutale. Gli autori notarono inoltre che all'edema erano associate la scomparsa della fascia superficialis e la presenza di una struttura a strati poco chiara. Nel processo di guarigione, in cui si assiste alla riduzione del processo infiammatorio, le immagini ecografiche mostravano che la struttura a strati diveniva più chiara, indicando che le modificazioni individuate nel tessuto adiposo erano reversibili.

La metodica ultrasonografica, pertanto, in base agli studi finora eseguiti, risulta essere un'utilissima risorsa in grado di determinare e individuare le alterazioni che si verificano nei tessuti che si trovano al di sotto della piaga da decubito, prima ancora che si manifestino i segni clinici della lesione suddetta. Inoltre, la medesima tecnica, grazie alle sue caratteristiche di minima invasività e riproducibilità, sarebbe uno strumento importantissimo anche nel follow-up delle ulcere da pressione.

## *BIBLIOGRAFIA*

1. **Donnelly, J.** National Pressure Ulcer Advisory Panel. Should we include deep tissue injury in pressure ulcer staging system? The NPUAP debate. *J Wound Care*. 2005, Vol. 14, p. 207-10.
2. **Firooznia, H, et al.** Computed tomography of pressure sores, pelvic bases, and osteomyelitis in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 1982, Vol. 63, p. 545–548.
3. **Stekenburg, A, et al.** Compression-induced deep tissue injury examined with magnetic resonance imaging and histology. *J Appl Physiol*. 2006, Vol. 100, p. 1946–1954.
4. **Stekenburg, A, et al.** Role of ischemia and deformation in the onset of compression-induced deep tissue injury: MRI-based. *J Appl Physiol*. 2007, Vol. 102, p. 2002–2011.
5. **Konya, C, Sanada, H e Sugama, J.** Assessing the effectiveness of ultrasound for pressure ulcer staging. *Jpn J Pressure Ulcer*. 1999, Vol. 1.
6. **Quintavalle, PR, et al.** Use of high-resolution, high-frequency diagnostic ultrasound to investigate the pathogenesis of pressure ulcer development. *Adv Skin Wound Care*. 2006, Vol. 19, p. 498-505.
7. **Lyder, C.** The use of technology for improved pressure ulcer prevention. *Ostomy Wound Manage*. 2007, Vol. 53, p. 14-16.
8. **Kanno, N, et al.** Low-echoic lesions underneath the skin in subjects with spinal-cord injury. *Spinal Cord*. 2009, Vol. 47, p. 225-229.
9. **Aoi, N, Yoshimura, K e Kadono, T.** Ultrasound Assesment of Deep Tissue Injury in Pressure Ulcers: Possible Prediction of Pressure Ulcer Progression. *Plast Reconstr Surg*. 2009, Vol. 124, p. 540-50.
10. **Yabunaka, K, et al.** Can ultrasonographic evluation of subcutaneous fat predict pressure ulceration? *Journal of Wound Care*. 2009, Vol. 18, 5.

# **CAPITOLO III**

## **IL TESSUTO ADIPOSO**

### *CARATTERISTICHE E BIOLOGIA*

Il tessuto adiposo è un insieme di cellule di origine mesodermica definite adipociti disposte in ammassi (lobuli adiposi), tenute assieme da connettivo lasso, che funge da aggregante e che contiene vasi sanguigni e fibre nervose vegetative amieliniche. Gli adipociti costituiscono più del 90% del volume tessutale a causa delle loro dimensioni (il diametro varia da 50 a 130  $\mu\text{m}$ ) ma rappresentano solo il 50% della componente cellulare del tessuto adiposo<sup>1</sup>. Recenti studi hanno suggerito che la percentuale riferita al numero di cellule sia addirittura inferiore al 30%<sup>2</sup>.

Complessivamente nell'uomo il grasso partecipa al peso corporeo nella percentuale del 15-20% mentre nella donna del 20-25%<sup>3</sup>, potendo subire forti variazioni in più o in meno, che sfociano in stati patologici quali l'obesità e l'anoressia.

Alla nascita, il neonato presenta un pannicolo sottocutaneo fortemente sviluppato e continuo che, successivamente, si modella distribuendosi quantitativamente in modo differente nelle varie regioni corporee, soprattutto in conseguenza dello sviluppo sessuale e col progredire dell'età. Nell'adulto il tessuto adiposo è distribuito:

- circa il 50% è localizzato nel pannicolo sottocutaneo (tessuto adiposo di copertura);
- il 45% è variamente dislocato nella cavità addominale (tessuto adiposo interno);
- il 5% costituisce il grasso di infiltrazione del tessuto muscolare, agevolando l'espletamento della funzione biomeccanica dei muscoli.

Il tessuto adiposo va distinto in tessuto di deposito e tessuto di sostegno: il primo varia considerevolmente in relazione allo stato di nutrizione dell'organismo mentre il secondo si trova solo in alcune articolazioni, nell'orbita, nella pianta del piede, nel palmo della mano, è meno soggetto a variazioni quantitative e non scompare mai



completamente, anche se può diminuire in caso di forte dimagrimento. Studi di dissezione anatomica hanno dimostrato che le cellule adipose sono contenute in depositi sottocutanei e viscerali, che presentano una chiara autonomia anatomica dal resto dell'organismo; si configura cioè il concetto di un vero e proprio ORGANO ADIPOSO A DEPOSITI MULTIPLI, in cui ciascun deposito è provvisto di propri peduncoli vascolo-nervosi e contiene due differenti tipi di cellule adipose (bianche e brune), che sono distinte morfologicamente e funzionalmente e che, pur avendo una comune origine mesenchimale, derivano da precursori differenti<sup>4</sup>. Il tessuto adiposo bruno (BAT) è particolarmente presente negli animali ibernanti che vanno in letargo, mentre nell'uomo è prevalente nel feto e presente solo in residui nell'adulto (regione del collo e interscapolare)<sup>5-6</sup>. Il colore scuro, da cui prende il nome, è dovuto prevalentemente alla ricca rete vascolare capillare che lo percorre e al cospicuo numero di mitocondri, che contengono nelle loro creste citocromi molto colorati. L'adipocita del grasso bruno è una cellula poligonale di 60 µm con nucleo centrale e abbondante citoplasma, che presenta accumuli di lipidi organizzati a formare molteplici goccioline (da qui la denominazione di adipocita multivacuolare).

Il tessuto adiposo bianco (WAT), invece, forma la gran parte dell'adipe nell'uomo, è meno vascolarizzato e innervato rispetto al BAT, ed è disposto prevalentemente nelle regioni omentale, mesenterica, retroperitoneale, nello strato sottocutaneo, sui fianchi, sulle natiche ed inoltre nel seno e nelle cosce soprattutto nella donna, a livello del collo e delle spalle prevalentemente nell'uomo. Gli adipociti bianchi sono elementi cellulari di forma sferica, le cui dimensioni sono assai variabili a seconda dello stato funzionale<sup>7</sup>. Nelle biopsie del tessuto sottocutaneo di un individuo adulto a normale BMI (indice di massa corporea che si ottiene dividendo il peso espresso in kg per il quadrato dell'altezza espressa in metri) a digiuno da circa 12 ore, il diametro dell'adipocita si aggira intorno ai 100 µm. Al microscopio ottico tali cellule appaiono come elementi rappresentati per oltre il 90% del loro volume da un'unica goccia lipidica (cellule univacuolari), che schiaccia il nucleo alla periferia; il citoplasma è scarso e i mitocondri meno rappresentati che nel BAT.

## *FUNZIONI*

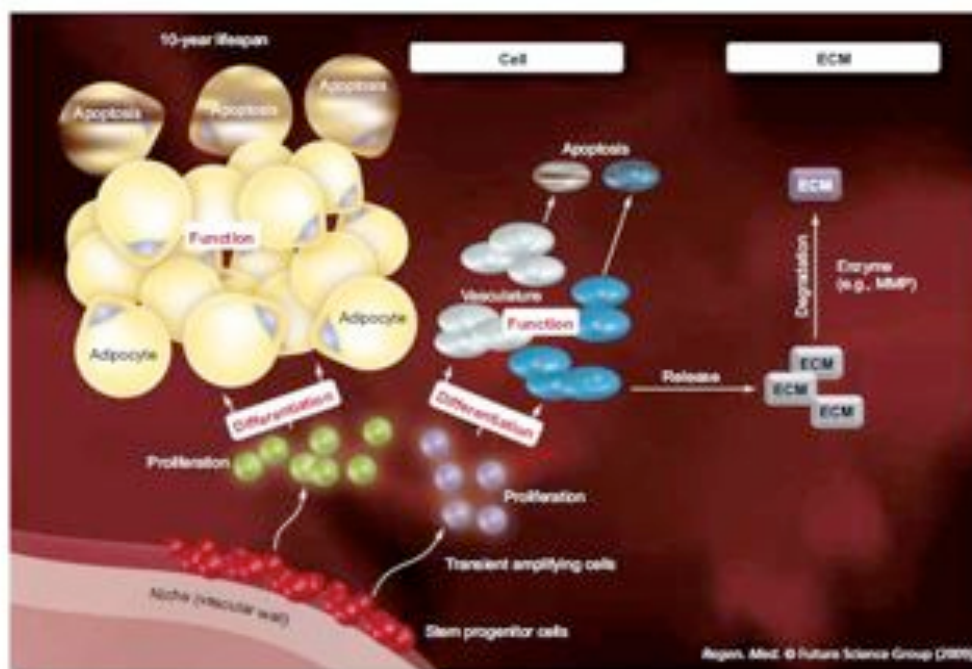
La funzione principale del BAT è la produzione di calore, derivante dalla degradazione dei lipidi immagazzinati, grazie all'azione di una proteina di membrana presente sui mitocondri, capace di disaccoppiare i processi di ossidazione e fosforilazione e che prende il nome di uncoupling protein 1 (UCP1, TERMOGENINA).

Il tessuto adiposo bianco svolge numerose funzioni:

1. **FUNZIONE TERMOISOLANTE** – per le caratteristiche chimico-fisiche costituisce un sistema di rivestimento coibente, che evita la dispersione del calore interno e, per tale motivo, si trova a rivestire la superficie dell'organismo nello strato sottocutaneo
2. **FUNZIONE MECCANICA E DI SOSTEGNO** – occupa interstizi (anche a livello del midollo osseo), riveste nervi, vasi, fodera alcuni muscoli e contribuisce a determinare la forma di alcuni organi
3. **FUNZIONE DI RISERVA** – rappresenta una notevole riserva di materiali energetici
4. **FUNZIONE TROFICA**: la cellula adiposa si trova in stretta connessione con la rete vasale; essa riceve lipidi esogeni sotto forma di chilomicroni e lipidi endogeni sintetizzati dal fegato e trasportati nel sangue sotto forma di lipoproteine plasmatiche; dopo che la lipoprotein lipasi, presente sul versante esterno intraluminale del plasmalemma vasale, scinde i lipidi dalle proteine vettrici, gli acidi grassi vengono assunti dall'adipocita mediante pinocitosi o trasporto con albumina, per poi essere riesterificati con il glicerolo a formare trigliceridi all'interno della cellula. L'adipocita è, inoltre, in grado in qualsiasi momento di idrolizzare i trigliceridi in acidi grassi liberi e glicerolo, utilizzando una lipasi sensibile sia a catecolamine

che ad ormoni; in particolare il glucagone, l'ormone somatotropo, l'ACTH, la tiroxina, i glucocorticoidi, l'epinefrina e la noradrenalina stimolano la lipolisi, mentre l'insulina stimola la lipogenesi.

Solo di recente è stato riconosciuto il ruolo *dinamico* del tessuto adiposo, rivelando la sua partecipazione in una vasta gamma di processi fisiologici che includono l'apoptosi, l'infiammazione, l'angiogenesi, la coagulazione, la fibrinolisi, l'immunità e l'omeostasi vascolare e, inoltre, implicazioni dirette o indirette nella regolazione dei fenomeni di proliferazione<sup>8</sup> regolati dalle adipose-derived stem cells (ASCs) (FIG. 1).



**Figura 4 - Turnover del tessuto adiposo.** È stato recentemente scoperto che il turnover del tessuto adiposo è lento e che le ASCs sono localizzate in sede perivascolare. La durata media della vita di un adipocita è lunga e varia in un range di 2-10 anni<sup>9-10</sup>. ECM: Matrice extracellulare; MMP: Metalloproteinasi di matrice.

La teoria secondo la quale il tessuto adiposo è una riserva energetica utilizzata solo durante le fasi di digiuno, è stata ormai giudicata erronea; numerosi studi, utilizzando traccianti isotopici, hanno definitivamente stabilito che i lipidi conservati sono continuamente demoliti e rinnovati anche in individui con equilibrio calorico.

Negli ultimi anni il concetto di tessuto adiposo è stato totalmente rivisto e ad oggi la cellula adiposa è considerata un vero e proprio organo endocrino ad azione autocrina e paracrina. L'adipocita è una cellula secernente in grado di rilasciare numerose molecole fondamentali per l'omeostasi dell'intero organismo: leptina (ormone proteico coinvolto nei meccanismi di sazietà, immunità, fertilità, riproduzione, angiogenesi); adiponectina, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 e resistina (coinvolti nel metabolismo glucidico e nei meccanismi di insulino-resistenza); angiotensinogeno e PAI-1 (influiscono sul sistema cardiovascolare)<sup>11-2</sup>. Il tessuto adiposo ha anche la capacità di trasformare alcuni ormoni, in particolare gli steroidi sessuali, e tale proprietà è legata alla presenza di aromatasi sulla superficie dell'adipocita; ciò può contribuire a modificare l'equilibrio ormonale in alcune condizioni, come ad esempio la mascolinizzazione delle donne obese. A sua volta la distribuzione dell'adipe nel corpo è almeno in parte regolata dagli ormoni sessuali, oltre ad essere correlata ad una predisposizione genetica; il testosterone tende a far accumulare il grasso principalmente nell'addome, mentre l'estrogeno tende a distribuirlo soprattutto sui fianchi.

Dagli studi e dalle scoperte effettuati finora, inoltre, comincia a delinearsi una visione dell'obesità come una condizione di infiammazione cronica di basso grado.

### *ISTOGENESI*

Per quanto riguarda l'istogenesi del tessuto adiposo, è quasi certo che inizi a partire da una popolazione di origine mesenchimale di elementi precursori, i prolipoblasti e che, passando attraverso gli stadi di lipoblasto e preadipocita, si giunga alla formazione dell'adipocita. Durante questo processo di sviluppo e differenziazione, si assiste ad una prima fase di intensa moltiplicazione cellulare fino allo stadio di preadipocita (non in grado di moltiplicarsi), e ad una seconda fase caratterizzata soprattutto da citodifferenziamento che implica: drastica riduzione del RER, aumento del glicogeno intracellulare, modico sviluppo del REL; nel passaggio da uno stadio al successivo le cellule diventano più globose, il nucleo si fa più ovoidale, nel citoplasma affiorano le goccioline lipidiche, che pian piano aumentano di volume, divenendo confluenti; le singole goccioline stabiliscono strette relazioni con il citoscheletro, che ne regola la confluenza, favorendone la fusione e contribuendo alla progressiva formazione dell'unica goccia lipidica che, accrescendosi, spinge il nucleo ad un polo della cellula, deformato sul versante, che guarda la goccia. È probabile che i precursori degli adipociti siano periciti in grado di evolvere rapidamente verso lo stadio di prolipoblasti; i preadipociti, invece, pur essendo cellule morfologicamente simil-fibroblastiche, sono tuttavia differenti per vari aspetti, soprattutto funzionali, da tale linea cellulare.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Suga, H, Matsumoto, D e Inoue, K.** Numerical measurement of viable and nonviable adipocytes and other cellular components in aspirated fat tissue. *Plast Reconstr Surg.* 2008, Vol. 122 , 1, p. 103–114.
2. **Yoshimura, K, Suga, H e Eto, H.** Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regen. Med.* 2009 , Vol. 4, 2, p. 265-273.
3. **Wheater, PR, Heath, JW e Young, B.** Wheater's Functional Histology. NY : Churchill Livingstone, 1993, p. 61-75.
4. **Albright, A e Stern, J.** Adipose tissue. Encyclopedia of sports medicine and science. <http://www.sportsci.org>. [Online] 1998.
5. **Cannon, B e Nedergaard, J.** Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 2004, Vol. 84, p. 277-359.
6. **Lindsay, DT.** *Functional Human Anatomy.* St Louis : s.n., 1996.
7. **Tanzi, MC e Farè, S.** Adipose tissue engineering: state of the art, recent advances and innovative approaches. *Expert Rev. Med. Devices.* 2009, Vol. 6, p. 533-551.
8. **Fruhbeck, G.** Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol. Biol.* 2008, Vol. 456, p. 1-22.
9. **Spalding, KL, Arner, E e Westermark, PO.** Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008, Vol. 453, 7196, p. 783-787.
10. **Strawford, A, et al.** Adipose tissue triglyceride turnover, de novo lipogenesis, and cell proliferation in humans measured with 2H<sub>2</sub>O. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004, Vol. 286, 4, p. E577–E588.
11. **Trayhurn, P, Wang, B e Wood, IS.** Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br. J. Nutr.* 2008, Vol. 100, 2, p. 227–235.

# **CAPITOLO IV**

## **L'INNESTO DI TESSUTO**

### **ADIPOSO**

## *STORIA DELL'INNESTO DI TESSUTO ADIPOSO COME PRODOTTO DI RIEMPIMENTO*

L'utilizzo del tessuto adiposo come prodotto di riempimento in chirurgia plastica, ricostruttiva ed estetica risale alla fine del XIX secolo e, ancora oggi, rappresenta l'oggetto di numerosi studi<sup>1</sup>. A partire dall'inizio nel suo iter storico è possibile individuare tre distinti periodi:

- 1) Epoca “a cielo aperto”, precedente alla lipoaspirazione (1889-1977)
- 2) Epoca della scoperta della lipoaspirazione ma “non purificata” (1977-1994)
- 3) Epoca della lipoaspirazione “purificata, atraumatica”, successiva ai lavori di Coleman (dal 1994 ad oggi)

L'epoca “a cielo aperto” rappresenta il periodo dei tentativi sperimentali, della scoperta di tecniche e di indicazioni. La prima utilizzazione del tessuto adiposo risale al 1889, quando Van der Meulen realizza una interposizione epato-diaframmatica del grande epiploon allo scopo di trattare un'ernia diaframmatica<sup>2</sup>.

Nel 1893 Neuber utilizza degli innesti di tessuto adiposo prelevati dall'avambraccio per il riempimento di una cicatrice depressa del volto, secondaria ad un danno dei tessuti molli del viso, introducendo per la prima volta il concetto di prelievo di piccole dimensioni, precisando che innesti di dimensioni maggiori a quelle di una mandorla non davano buoni risultati<sup>3</sup>. Nel 1910 Lexer preleva un innesto adiposo di 12 x 3 cm dall'addome, utilizzandolo per la prima volta a scopo estetico per il riempimento della regione malare e delle rughe del viso<sup>4</sup>; lo stesso autore 15 anni più tardi, descrive un caso di riempimento del contorno facciale in un paziente affetto da sindrome di Rombergh. Nel 1910 Laubier colma con tessuto adiposo una cavità oftalmica dopo exenteratio<sup>5</sup>. Nel 1911 Brunning innesta dei piccoli segmenti di tessuto adiposo nel sottocute per la correzione di difetti secondari ad interventi di rinoplastica<sup>6</sup>. Nel 1917 Koll utilizza del grasso per la riparazione di



perdite di sostanza perineo-vaginali e per colmare una loggia di orchietomia<sup>7</sup>. Nel 1954 un chirurgo maxillo-facciale, Grandin, colma una cavità di enucleazione di una cisti mandibolare<sup>8</sup>.

In tutta questa prima epoca i dati riguardanti la sopravvivenza a lungo termine degli innesti adiposi sono contrastanti e la maggior parte dei chirurghi riporta una sopravvivenza variabile dal 20% al 90%<sup>9-11</sup>. Pertanto in questo stesso periodo Sawhney inizia a sperimentare gli innesti composti dermoadiposi ritenendo che la ricca vascolarizzazione presente nel derma favorisca la sopravvivenza della componente adiposa innestata; tuttavia egli nota in quasi tutti i casi una percentuale di fibrosi elevata, con possibili e frequenti complicanze quali retrazioni pseudo-cicatriziali e talvolta incarcerazione di follicoli piliferi e ghiandole sebacee. Lo stesso autore nel 1960 effettua degli studi istologici su maiali e uomini che, concordando anche con quelli di Peer, dimostrano che i frammenti di tessuto adiposo innestati perdono in media il 50% della loro dimensione e del loro volume a distanza di un anno dal postoperatorio<sup>12</sup>.

Nel 1977 Illouz utilizza la liposuzione per cannulazione, già descritta da Miller nel 1926<sup>13</sup>, dando inizio all'epoca della lipoaspirazione "non purificata"<sup>14</sup>; il tessuto adiposo può dunque essere ottenuto in un modo differente dall'asportazione chirurgica e può essere "innestato". Quest'epoca rappresenta tuttavia un momento di riflessione; durante questi anni l'interesse nei confronti dell'innesto di adipociti diminuisce fortemente, soprattutto per la diffusione di sostanze artificiali utilizzate come prodotti di riempimento quali la paraffina, il silicone ed il Silastic, fino all'introduzione dei metacrilati. Solo alcuni chirurghi continuano a sperimentare l'impiego di adipociti, come Bircoll che nel 1986 presenta diversi casi di ipoplasia e simmetrizzazione mammaria post-oncologica, iniettando piccole quantità di adipe in differenti sedute, oppure Fournier, che nel 1989 propone con scarsi risultati una tecnica di infiltrazione del lipoaspirato non purificato che denomina "lipofilling"<sup>15</sup>.

Negli ultimi vent'anni si è assistito ad un graduale ritorno all'utilizzo dell'innesto di adipociti come prodotto di riempimento nei difetti volumetrici in quanto i "filler" artificiali si sono dimostrati, a lungo termine, poco affidabili, portando spesso a complicanze inaccettabili, dovute prevalentemente alla possibilità di migrazione, formazione di granulomi e insorgenza di processi infiammatori cronici. Nel 1991 la

Food and Drug Administration ha proibito l'impiego del silicone liquido e gli adipociti sono nuovamente diventati il fulcro di numerosissimi studi. Nel 1994 Coleman pubblica la sua tecnica chiamata *Lipostructure* dando inizio alla nuova epoca della lipoaspirazione “purificata, atraumatica”<sup>16-17</sup>. Egli corregge i metodi e i risultati dei suoi predecessori e standardizza un protocollo, il cui principio di base è il carattere atraumatico della manipolazione adiposa; codifica perfettamente le differenti fasi della tecnica: il prelievo, la purificazione mediante centrifugazione e la reinfiltrazione; tutte le manovre traumatiche sul tessuto adiposo devono essere evitate; gli adipociti non devono essere filtrati, lavati, aspirati o iniettati ad alta pressione, né manipolati a contatto con l'aria o congelati. La tecnica di Coleman è stata presentata in Europa per la prima volta nel 1998; inizialmente destinata al trattamento dell'invecchiamento facciale, è oggi ormai estesa a differenti domini della chirurgia plastica<sup>18</sup>.

### *LIPOSTRUCTURE: METODICA DI SIDNEY COLEMAN*

La Lipostrutturazione è una tecnica che consiste nel trasferimento, nello stesso paziente, di adipociti prelevati e purificati in maniera completamente atraumatica, da un sito donatore ad un sito ricevente. Il tessuto adiposo presenta tutte le caratteristiche di una ideale sostanza riempitiva: autologo, biocompatibile, disponibile quasi sempre in quantità adeguate, removibile se necessario, e potenzialmente permanente, se manipolato con cura, seguendo protocolli molto rigidi ed ovviamente tenendo conto della differente risposta dei singoli pazienti.

Il prelievo deve riguardare gli steatomi del tessuto adiposo profondo di riserva; solo nei pazienti molto magri il prelievo può interessare tutte le zone del tessuto adiposo. Sono da preferire come aree donatrici la regione addominale, quella trocanterica o il lato interno delle cosce; tali sedi sono facilmente accessibili, presentano quasi sempre una cospicua quantità di adipe da prelevare ed inoltre migliorano notevolmente dal punto di vista estetico in seguito alla lipoaspirazione. Il rispetto dell'asepsi è imperativo. Per preparare il sito di donazione al prelievo, viene effettuata una infiltrazione con soluzione di Ringer Lattato fredda e adrenalina (1:400.000), mediante l'impiego di una cannula smussa di Klein. Il prelievo viene effettuato con una cannula specifica di 3 mm di diametro e 15 cm di lunghezza, con estremità smussa e doppi orifizi, larghi al punto da permettere il facile passaggio degli adipociti, dopo aver praticato con lama da bisturi una piccola incisione di circa 2 – 3 mm. Tale cannula è montata su una siringa avvitata (LuerLock) di 10 ml; il vuoto viene creato manualmente e progressivamente, per evitare una pressione negativa eccessiva imposta agli adipociti. Non vanno mai utilizzati apparecchi automatici per lipoaspirazione. Applicando dunque una delicata pressione di aspirazione, si realizzano dei tunnel multipli al fine di diminuire il trauma e l'emorragia. Una volta effettuato il prelievo, le siringhe da 10 ml vengono otturate con tappi "Coleman LuerLock Caps"; si ritirano i pistoni e si pongono in dei rack sterilizzabili ad autoclave, che vengono poi sistemati in una centrifuga a rotore

centrale, impostando un ciclo di centrifugazione con i seguenti parametri: 3000 gpm per 3 minuti (FIG. 1).



**Figura 5 – Purificazione del lipoaspirato.** Per ottenere il “purificato”, il tessuto adiposo prelevato viene centrifugato a 3000 gpm per 3 minuti.

Dopo la centrifugazione, in ciascuna siringa è possibile distinguere tre strati a differente densità:

- 1) Strato superiore a bassa densità: si tratta di uno strato oleoso che deriva dalla rottura di parte degli adipociti e liberazione di trigliceridi
- 2) Strato centrale a densità intermedia: tessuto adiposo da innestare
- 3) Strato inferiore ad elevata densità: contiene detriti di cellule ematiche, componenti del sangue, acqua e anestetico locale.

Per ricavare gli adipociti purificati da iniettare, è necessario eliminare lo strato superiore e quello inferiore; lo strato oleoso viene eliminato mediante l'utilizzo di un tamponcino; lo strato inferiore viene eliminato per sgocciolamento, dopo aver svitato i “Coleman LuerLock Caps”. È fondamentale limitare al minimo l'esposizione del grasso all'aria, in quanto dopo 15 minuti si verifica adipocitolisi fino al 50% delle cellule. A questo punto il tessuto adiposo viene trasferito dalle siringhe da 10 cc a quelle da 1 cc LuerLock con l'aiuto di un rubinetto a due vie; tale operazione deve essere condotta con la massima delicatezza possibile, con l'aiuto del vuoto creato

manualmente nella siringa da 1cc e senza esercitare alcuna pressione sul pistone della siringa da 10cc, al fine di non danneggiare le fragili membrane degli adipociti. Dopo aver effettuato dei piccoli forellini di 2 – 3 mm si inizia ad innestare il grasso mediante cannule 17 – 18 G di forma e lunghezza variabili; le cannule presentano l'estremità smussa per ridurre gli ematomi a livello del sito ricevente, ed inoltre l'orifizio d'iniezione è laterale al fine di evitare il rischio di una iniezione intravascolare intempestiva. La cannula viene introdotta completamente seguendo il piano ipodermico, e gli adipociti vengono depositati ritirando la cannula in senso retrogrado. L'innesto deve avvenire a diversi livelli di profondità cominciando dal piano più profondo e ciascuna siringa da 1cc deve consentire il deposito di 6 – 8 tunnel che si incrociano tra loro, andando a costituire un reticolo tridimensionale e andando a ricercare una ipercorrezione. Le incisioni cutanee vengono suturate con fili da cute 6/0. Un rimodellamento delicato con le dita può rifinire il risultato estetico. Alla fine dell'intervento è perentoria l'applicazione di ghiaccio sulla zona innestata e una medicazione compressiva a livello dell'area donatrice.

## *COMUNI IMPIEGHI DEL LIPOFILLING*

### **Chirurgia Ricostruttiva:**

- Atrofia Emifacciale
- Pectus Excavatum
- Difetti Post-traumatici e Post-chirurgici
- Lesioni Radiodermatiche
- Ustioni
- Contratture Capsulari Periprotesiche
- Lipodistrofie in Soggetti HIV+ (in trattamento con farmaci inibitori delle proteasi)
- Lipodistrofie Localizzate (da iniezioni ripetute di insulina in soggetti diabetici)

### **Chirurgia Estetica:**

- Incremento Volumetrico di Labbra e Zigomi
- Ringiovanimento Viso (FIG. 2) e Mani
- Rimodellamento Glutei
- Rimodellamento seno
- Cicatrici da Acne
- Aumento della Circonferenza Peniena



**Figura 6 - Trattamento di ringiovanimento del viso con innesto di tessuto adiposo in una donna di 56 anni. Pre-operatorio (sinistra) e risultato nel post-operatorio (destra)<sup>19</sup>**

### *CARATTERISTICHE DEL LIPOASPIRATO*

Il lipoaspirato è costituito da una popolazione eterogenea di cellule rappresentata per i 2/3 da adipociti maturi. Il restante 1/3 può essere identificato con l'acronimo *SVF* (stromal vascular fraction), in cui sono presenti preadipociti, cellule di derivazione ematica, progenitori di cellule endoteliali, periciti, cellule muscolari lisce, fibroblasti, diversi tipi di progenitori immaturi di cellule già in parte committed e ASCs (adipose-derived stem cells), quest'ultime identificate dall'IFATS (International Federation for Adipose Therapeutics and Science)<sup>20</sup> come una popolazione di cellule multipotenti in grado di differenziarsi facilmente verso diversi tipi cellulari della linea mesenchimale. Queste proporzioni restano costanti al variare dell'età e del BMI (body mass index).

Se lasciamo sedimentare una provetta contenente materiale di lipoaspirazione, è possibile distinguere due strati (FIG. 3):

1. uno strato superiore meno denso, di consistenza semisolida, di colore giallo, che rappresenta il tessuto adiposo prelevato (FATTY PORTION);
2. uno strato inferiore più denso, liquido, di colore rossastro, costituito da soluzione salina, anestetico, sangue e cellule derivate dal tessuto adiposo (FLUID PORTION)



Figura 7 - Lipoaspirato dopo centrifugazione.

Yoshimura et al., dell'università di Tokyo, hanno effettuato nel 2006 un ampio studio sulla componente cellulare sia della porzione grassa che fluida del lipoaspirato ulteriormente completato negli anni successivi<sup>21-24</sup>. I risultati di tali studi sono i seguenti:

- una quota significativa di progenitori cellulari può essere isolata sia dalla porzione liquida che grassa del lipoaspirato;
- nell'ambito della SVF, le cellule derivanti dalla porzione liquida vengono denominate LAF-cells (liposuction aspirate fluid cells), mentre quelle derivate dalla porzione grassa PLA-cells (processed lipoaspirate cells);
- l'analisi citofluorimetrica ha distinto nella SVF 4 principali tipi di cellule:
  1. leucociti di derivazione ematica ( $CD45^+$ ) che costituiscono il 37% del lipoaspirato;
  2. ASCs ( $CD31^-$ ,  $CD34^+$ ,  $CD45^-$ ,  $CD90^+$ ,  $CD105^-$ ,  $CD146^-$ ) il 35%;
  3. progenitori di cellule endoteliali ( $CD31^+$ ,  $CD34^+$ ,  $CD45^-$ ) il 15%;
  4. altre cellule ( $CD31^-$ ,  $CD34^-$ ,  $CD45^-$ )
- La maggiore quota di ASCs si trova nella porzione grassa del lipoaspirato.

Un limite indiscutibile ma superabile della procedura di lipofilling è l'attecchimento dell'innesto adiposo. Secondo la "teoria della sopravvivenza adipocitaria" di Peer<sup>25</sup>, fortemente sostenuta anche da Coleman, gli adipociti



innestati sopravvivono in quantità variabile a livello del sito ricevente. Nei primi giorni dopo l'innesto, le cellule vanno incontro ad una fase di ischemia, in quanto la nutrizione è sostenuta solo dall'essudato mediante fenomeni di imbibizione; dal quarto giorno la rivascolarizzazione dell'innesto è affidata ad una rete microvascolare che si forma per neoangiogenesi. Tale meccanismo avviene in modo centripeto dalla periferia, ed è questo il motivo per cui la probabilità di attecchimento delle cellule è inversamente proporzionale alla quantità di tessuto adiposo che viene innestata. Alcuni autori invece, considerando che le cellule della SVF (1/3 del lipoaspirato) hanno un consumo metabolico inferiore agli adipociti e una maggiore resistenza all'ischemia, ritengono che queste siano le uniche cellule a sopravvivere al trapianto<sup>26</sup>.

#### *ADIPOSE-DERIVED STEM CELLS (ASCs)*

Le cellule staminali umane offrono considerevoli opportunità nell'ambito della terapia genica, della ricerca farmacologica e della medicina rigenerativa, se si considera la loro capacità di provvedere alla differenziazione cellulare<sup>27</sup>.

L'"organo" adiposo rappresenta una cospicua risorsa di cellule staminali; è stato calcolato che tale tessuto è in grado di fornire fino a 5000 staminali per grammo<sup>28</sup>. Tale dato è particolarmente significativo, se si considera che il midollo osseo contiene da 100 a 1000 cellule staminali per ml<sup>29</sup>. Così come le cellule staminali midollari, anche le ASCs presentano delle differenze nei tassi di proliferazione e di suscettibilità all'apoptosi legate all'età; a queste si aggiungono quelle relative alla localizzazione anatomica dei depositi adiposi proprie delle ASCs<sup>30</sup>. Si tratta di cellule con morfologia simil-fibroblastica, capaci di autorinnovarsi, che ad oggi conservano ancora molti aspetti non del tutto chiariti. Il primo dubbio nasce sulla localizzazione di tali cellule; si suppone che alcune siano localizzate nel tessuto connettivo lasso che funge da aggregante nell'ambito del tessuto adiposo, altre si trovino sparse tra gli adipociti, altre ancora disposte attorno alla trama micro/macrovascolare<sup>24,31</sup>; quest'ultima sembra essere la più probabile. Inoltre le ASCs sono state inizialmente classificate come cellule staminali multipotenti<sup>32</sup> (FIG. 4). Tuttavia è stato dimostrato che tali cellule sono in grado di differenziarsi non soltanto in linee mesenchimali (adipociti, condrociti, osteociti, miociti, cardiomiociti)<sup>33</sup> ma anche in

cellule neuronali<sup>34</sup> ed epatociti<sup>35</sup>. Ciò fa dedurre con elevata probabilità che, pur trattandosi di cellule staminali adulte multipotenti, queste siano tuttavia dotate di un'elevata flessibilità connessa verosimilmente a processi di transdifferenziazione, che attribuirebbero a tali cellule la denominazione di pluripotenti piuttosto che di multipotenti.

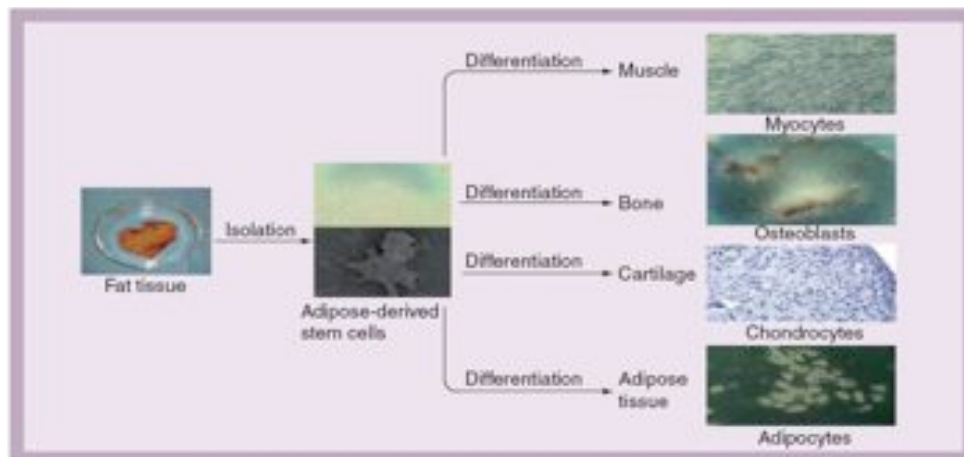
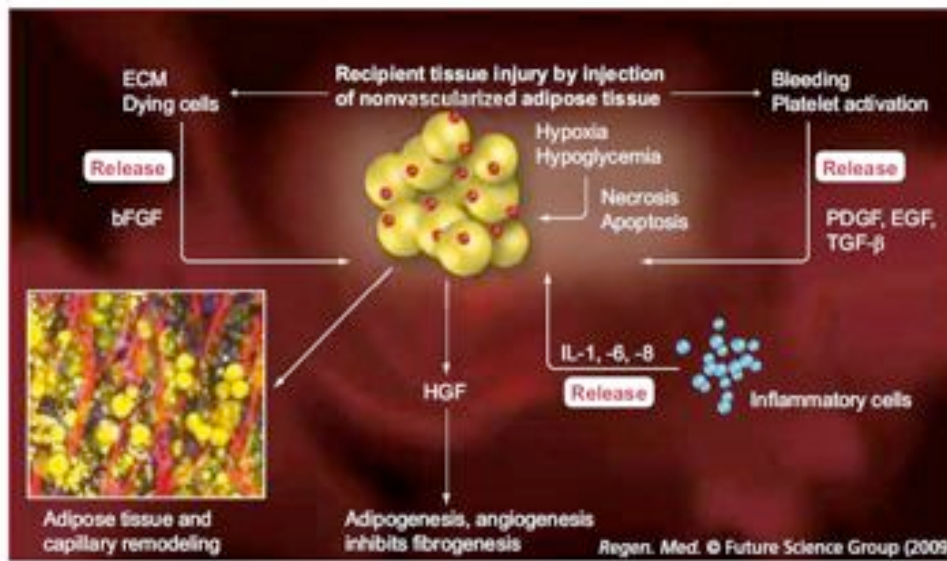


Figura 8 - Differenziazione mesenchimale delle ASCs (33)

È stato dimostrato inoltre che, in condizioni di ischemia, le ASCs presentano caratteristiche proangiogenetiche, rilasciando direttamente o stimolando il rilascio di fattori di crescita angiogenetici e differenziandosi in cellule endoteliali vascolari<sup>36-40</sup> (FIG. 5). Pertanto, le ASCs vengono considerate oggi cellule progenitrici di numerose linee cellulari tra cui vengono annoverate anche quelle endoteliali vascolari, benché la differenziazione in queste ultime non sia stata ancora fortemente confermata in studi effettuati *in vivo*, né sia stato stabilito ancora un protocollo standardizzato per ottenere la differenziazione endoteliale *in vitro*<sup>39</sup>.



**Figura 9 - Eventi cellulari e molecolari dopo l'innesto di tessuto adiposo.** L'innesto di tessuto adiposo induce, inizialmente, un insulto a livello della sede ricevente, rappresentato da sanguinamento e attivazione piastrinica con rilascio di numerosi fattori di crescita (PDGF, TGF- $\beta$ , EGF); al tempo stesso i tessuti danneggiati, specialmente la MEC e le cellule necrotiche, rilasciano bFGF che stimola, a sua volta, la liberazione di HGF da parte delle ASCs, che promuove la neoadipogenesi e la neoangiogenesi e inibisce la fibrogenesi. Il danno tissutale induce ulteriore infiltrazione di cellule infiammatorie e il rilascio di citochine proinfiammatorie. Il tessuto adiposo trapiantato viene temporaneamente posto sotto ischemia e parte del tessuto sopravvive dopo aver stabilito un adeguato rapporto di vascularizzazione.

Nel processo di ischemia-riperfusion, si generano processi necrotizzanti-rigenerativi di riparazione e le ASCs giocano un ruolo chiave nel rimodellamento del tessuto adiposo.

bFGF: Basic FGF; ECM: matrice extracellulare

L'uso clinico di ASCs autologhe è ormai praticato largamente a livello internazionale.

In Asia, Yoshimura et al. hanno riportato i risultati dell'utilizzo di una nuova tecnica da loro proposta, chiamata *cell-assisted lipotransfer* (CAL), applicata nella ricostruzione mammaria. Nel loro studio le ASCs, previo isolamento, venivano integrate al grasso autologo; il composto ottenuto veniva innestato nella mammella. Questa tecnica permette di convertire un tessuto adiposo relativamente più povero di ASCs (il lipoaspirato) rispetto al tessuto adiposo prelevato senza aspirazione, in un altro arricchito di cellule staminali. Pressoché tutte le pazienti sottoposte a questo trattamento furono soddisfatte del risultato estetico raggiunto<sup>41</sup>.

Kim et al hanno scoperto il ruolo delle ASCs nella proliferazione dei fibroblasti dermici; la loro azione deriverebbe da un contatto diretto cellulare e da un'attivazione paracrina indotta dalla secrezione di fattori proliferativi; l'effetto

finale è un'accelerazione significativa della riepitelizzazione delle ferite cutanee. I topi trattati con ASCs hanno beneficiato di una chiusura della ferita più veloce, senza mostrare alterati processi di guarigione quali granulazione ipertrofica o iperplasia epidermica<sup>42</sup>.

In Europa, Rigotti et al. hanno utilizzato le ASCs nella riparazione di difetti della parete toracica e di lesioni croniche dovute al trattamento oncologico radioterapico<sup>43</sup>. In questo studio pilota i tessuti danneggiati dalla radioterapia, invece di essere eliminati, sono stati conservati; la terapia con cellule staminali ha determinato un cambiamento strutturale radicale a tal punto da trasformare il tessuto danneggiato in tessuto normale. Le ASCs in questo caso non sono state separate, come invece avevano fatto Yoshimura et al., dalle altre componenti cellulari della SVF.

Negli USA Coleman, come già descritto, è stato il pioniere dell'utilizzo dell'innesto di tessuto adiposo nella riparazione dei deficit di tessuto molle; in tutti i pazienti trattati secondo la sua tecnica si è riscontrato un miglioramento sia nel volume che nella forma della zona trattata. Nel follow-up a lungo termine, inoltre, l'autore ha osservato che l'innesto di tessuto adiposo può determinare una correzione permanente, anche se ciò risulta molto operatore e tecnica-dipendente.

In conclusione, l'uso clinico finora effettuato dell'innesto di tessuto adiposo, soprattutto dopo aver riconosciuto l'importanza, l'efficacia e il ruolo delle ASCs, da fiducia sulla possibilità di ampliare i campi di applicazione a una vasta gamma di distretti corporei e di condizioni fisiopatologiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Mojallal, A e Foyatier, JL.** Historical review of the use of adipose tissue transfer in plastic and reconstructive surgery. *Chir Plast Esthétique*. 2004, Vol. 49, p. 419-425.
2. **Meulen, Van der.** *Considérations générales sur les greffes graisseuses et séro-graisseuses épiploïques et leurs principales applications*. Paris : s.n., 1919.
3. **Neuber, GA.** Fetttransplantation. *Bericht über die Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft Chir.* 1893, Vol. 22, p. 66.
4. **Lexer, E.** Freie Fett transplantation. *Dtsch Med. Wochenschr.* 1910, Vol. 36.
5. **Laubier, H.** Über Enukleation mit Fettimplantation. *Ztschr Augenh.* 1910, Vol. 23, p. 426.
6. **Brunning, P.** Contribution à l'étude des greffes adipeuses. *BullMémAcadRMéd Belg.* 1919, Vol. 28, p. 440.
7. **Koll, IS.** Transplantation of fat in prostatic and kidney surgery. *JAMA.* 1917, Vol. 68, p. 536.
8. **Grandin, P e Deroubaix, P.** Traitement d'un volumineux kyste paradentaire du maxillaire inférieur par greffe de graisse. *Rev Odontostomatol.* 1954, Vol. 1, p. 1087.
9. **Nguyen, A.** Comparative study of survival of autologous adipose tissue taken and transplanted by different techniques. *Plast Reconstr Surg.* 1990, Vol. 85, 3, p. 378-386.
10. **Rohrich, RJ, Sorokin, ES e Brown, SA.** In search of improved fat transfer viability: a quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site. *Plast Reconstr Surg.* 2004, Vol. 113, 1, p. 391-395.
11. **Boschert, M.** Analysis of lipocyte viability after liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 2002, Vol. 109, 2, p. 761-765.
12. **Sawhney, CP, Banerjee, TN e Chakravarti, RN.** Behaviour of dermal fat transplants. *Br J Plast Surg.* 1969, Vol. 22, p. 169-176.
13. *Cannula Implants and Review of Implantation Techniques in Esthetic Surgery.* **Miller, C.** Chicago : s.n., 1926.
14. **Illouz, YG.** The fat cell "graft": A new technique to fill depressions. *Plast Reconstr Surg.* 1986, Vol. 78, p. 122.
15. *Liposculpture: The Syringe Technique.* **Fournier, PF.** Paris : Arnette-Blackwell, 1991.
16. **Coleman, SR.** The technique of periorbital lipoinfiltration. *Oper Tech Plast Reconstr Surg.* 1994, Vol. 1, p. 20.
17. —. Facial recontouring with lipostructure. *Clin Plast Surg.* 1997, Vol. 24, p. 347-367.
18. —. Structural Fat Grafting: More Than a Permanent Filler. *Plast Reconstr Surg.* 2006, Vol. 118S, p. 108S-120S.
19. **Mojallal, A.** Improvement of Skin Quality after Fat Grafting: Clinical Observation and an Animal Study. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009, Vol. 124.

20. **Bunnell, BA, et al.** Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation. *Methods*. 2008, Vol. 45, p. 115-120.
21. **Yoshimura, K, Shigeura, T e Matsumoto, D.** Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol*. 2006, Vol. 208, 1, p. 64-76.
22. **Yoshimura, K e Asano, Y.** Fat injection to the breasts: cosmetic augmentation, implant replacement, inborn deformity, and reconstruction after mastectomy. [aut. libro] EJ Hall-Findlay e GRD Evans. *Aesthetic and Reconstructive Surgery of the Breast*. London : Elsevier Ltd, 2008.
23. **Yoshimura, K, Suga, H e Eto, H.** Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regen Med*. 2009, Vol. 4, 2, p. 265-273.
24. **Matsumoto, D, et al.** Cell-Assisted Lipotransfer: Supportive Use of Human Adipose-Derived Cells for Soft Tissue Augmentation with Lipoinjection. *Tissue Engineering*. 2006, Vol. 12, 12.
25. **Peer, LA.** Loss of weight and volume in human fat graft, with postulation of a "cell survival theory". *Plast Reconstr Surg*. 1950, Vol. 5.
26. **Wolter.** Cryopreservation of mature human adipocytes: in vitro measurement of viability. *Ann.Plast.Surg*. 2005, Vol. 55.
27. **Nelson, TJ, Behfar, A e Yamada, S.** Stem cell platforms for regenerative medicine. *Clin Transl Sci*. 2009, Vol. 2, p. 222-27.
28. **Strem, BM, Hicok, KC e Zhu, M.** Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J Med*. 2005, Vol. 54, 3, p. 132-141.
29. **Strem, BM e Hicok, KC.** Multipotential differentiation of adipose-derived stem cells. *Keio J.Med*. 2005, Vol. 54.
30. **Shipper, BM, Marra, KG e Zhang, W.** Regional anatomic and age effects on cell function of human adipose-derived stem cells. *Ann Plast Surg*. 2008, Vol. 60, p. 538-544.
31. **Traktuev, D, Merfeld-Clauss, S e Li, J.** A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, resid in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res*. 2008, Vol. 102, p. 77-85.
32. **Zuk, PA, Zhu, M e Ashjian, P.** Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002, Vol. 13, p. 4279-4295.
33. **Cherubino, M e Marra, KG.** Adipose-derived stem cells for soft tissue reconstruction. *Regen Med*. 2009, Vol. 4, 1.
34. **Kokai, LE, Rubin, JP e Marra, KG.** The potential of adipose-derived adult stem cells as a source of neuronal progenitor cells. *Plast Reconstr Surg*. 2005, Vol. 116, p. 1453-60.
35. **Talens-Visconti, R, Bonora, A e Jover, R.** Human mesenchymal stem cells from adipose tissue: Differentiation into hepatic lineage. *Toxicol In vitro*. 2007, Vol. 21, 2, p. 324-329.
36. **Thangarajah, H, Vial, IN e Chang.** Adipose stromal cells adopt a proangiogenic phenotype under the influence of hypoxia. *Stem Cells*. 2008.

37. **Miranville, A, Heeschen, C e Sengenès, C.** Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation*. 2004, Vol. 110, 3, p. 349-355.
38. **Kondo, K, Shintani, S e Shibata, R.** Implantation of adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008, Vol. 29, 1, p. 61-66.
39. **Sorrell, J, Baber, M e Caplan, A.** Influence of adult mesenchymal stem cells on in vitro vascular formation. *Tissue Eng Part A*. 2009, Vol. 15, p. 1751-1761.
40. **Rehman, J, Traktuev, D e Li, J.** Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*. 2004, Vol. 332, p. 1292-1298.
41. **Yoshimura, K, et al.** Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plasr Surg*. 2008, Vol. 32, 1, p. 1862-1871.
42. **Kim, WS, Park, BS e Sung, JH.** Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2007, Vol. 48, p. 15-24.
43. **Rigotti, G, Marchi, A e Galiè, M.** Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Ann Plast Surg*. 2007, Vol. 119, 5, p. 775-785.

# **CAPITOLO V**

## **STUDIO SPERIMENTALE**



## *INTRODUZIONE*

Le piaghe da decubito sono lesioni tissutali con evoluzione necrotica, che interessano l'epidermide, il derma e gli strati sottocutanei, fino a raggiungere, nei casi più gravi, la muscolatura e le ossa. La patogenesi di queste lesioni è nota ed è da attribuirsi all'ischemia dei tessuti superficiali e profondi indotta principalmente dalla elevata e/o prolungata compressione del distretto arteriolo-capillare<sup>1</sup>. Gli studi effettuati fino ad oggi hanno confermato che la sede più frequentemente coinvolta è la regione sacrale e che i pazienti con ridotta mobilità presentano un rischio aumentato di sviluppare piaghe da decubito<sup>2</sup>. Il sistema di stadiazione ad oggi più utilizzato è quello proposto dal National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) nel 1989, e recentemente aggiornato durante la Consensus Conference del 2005<sup>3</sup>.

Ad oggi, non esiste un gold standard per la terapia delle ulcere da pressione. Gli approcci comunemente utilizzati sono rappresentati, in ambito medico<sup>4</sup>, da terapie infusionali, nutrizionali, antibiotiche, medicazioni avanzate e da un'accurata detersione locale (es. Vacuum Assisted Closure)<sup>5-6</sup>, in ambito chirurgico, invece, dalle tecniche ricostruttive che spaziano dagli innesti dermo-epidermici ai lembi compositi (fascio cutanei, miocutanei e muscolari) a quelli liberi e che rappresentano il trattamento d'elezione quando la guarigione spontanea non è possibile, specialmente a causa delle sovrainfezioni che possono svilupparsi<sup>7</sup>. Il trattamento chirurgico, però, prevede interventi invasivi e costosi, richiede lunghi periodi di riabilitazione con ulteriore peggioramento della qualità di vita del paziente, e non è esente da recidive.

Recenti studi sperimentali hanno dimostrato che l'indagine ecografica dei tessuti superficiali e profondi delle regioni anatomiche ad alto rischio per lo sviluppo di piaghe da decubito, permette di identificare la presenza di fattori prognostici negativi. Aoi<sup>8</sup> e Yabunaka<sup>9</sup>, infatti, hanno dimostrato la presenza di alcuni reperti ultrasonografici caratteristici dei primi stadi della piaga da decubito (stadio I), anche quando essa non abbia una mera manifestazione clinica (DTI, danno tissutale profondo), localizzati a livello del tessuto adiposo sottocutaneo e rappresentati da: struttura a strati poco chiara, lesione ipoecogena, discontinuità della fascia superficiale o profonda, area ipoecogena eterogenea, edema di natura infiammatoria.

Questi reperti hanno la caratteristica di essere reversibili in quanto regrediscono con la guarigione della lesione, a differenza della necrosi tissutale, tipica degli stadi avanzati ed evidenziata sempre tramite immagine ecografica, che presenta caratteri di irreversibilità.

L'identificazione della piaga da decubito già nei suoi stadi più precoci, permetterebbe, quindi, l'instaurazione di un piano terapeutico adeguato fin dall'inizio.

Negli ultimi tempi anche l'innesto di tessuto adiposo trova un campo di applicazione nel trattamento delle piaghe da decubito; finora, però, il suo utilizzo è limitato agli stadi avanzati (a partire dallo stadio II sec. NPUAP) e non vi sono ancora trials clinici che dimostrino con certezza il suo ruolo terapeutico, bensì solo case reports dai risultati incoraggianti<sup>10-11</sup>.

L'idea dello studio nasce dalla sempre più accreditata e accertata convinzione che il tessuto adiposo sia anche una fonte di cellule staminali dell'adulto (ASCs), capaci di differenziarsi verso diverse linee cellulari. Analisi di campioni di lipoaspirato hanno dimostrato, infatti, la presenza di ASCs, cellule endoteliali, leucociti e altri elementi cellulari che, nell'insieme, costituiscono la *Stromal Vascular Fraction* (SVF). Studi sperimentali hanno confermato, inoltre, le caratteristiche proangiogenetiche delle ASCs che si esplicano attraverso il rilascio di fattori di crescita e di fattori proangiogenetici (es. bFGF, VEGF e IL-8) e la capacità di differenziarsi in cellule endoteliali vascolari<sup>12-14</sup>.

## *OBIETTIVI DELLO STUDIO SPERIMENTALE*

### **Obiettivo PRIMARIO dello studio:**

- Valutare i potenziali benefici dell'innesto di tessuto adiposo autologo nel trattamento delle piaghe da decubito con DTI e di grado I (sec. NPUAP), in regione sacro-ischiatica, in soggetti con ridotta mobilità.

### **Obiettivo SECONDARIO dello studio:**

- Valutare le modificazioni dei tessuti superficiali e profondi dell'area anatomica in cui è localizzata la piaga da decubito in seguito all'innesto di tessuto adiposo autologo, in termini di:
  - Colore cutaneo
  - Elasticità e distensibilità cutanea
  - Grado di vascolarizzazione
  - Spessore cutaneo e sottocutaneo
  - Integrità della fascia superficialis
  - Trofismo e tonicità muscolare

## *MATERIALI E METODI*

Lo studio, di tipo sperimentale longitudinale prospettico, è stato condotto su 33 soggetti di entrambi i sessi, afferenti all'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, nel periodo compreso tra Gennaio 2010 e Marzo 2012. I pazienti sono stati selezionati secondo i seguenti parametri:

### **Criteri di inclusione:**

- Età compresa tra 18 e 65 anni
- Piaga da decubito con sospetto DTI o di grado I (sec. la classificazione del NPUAP del 2005) in regione sacro-ischiatica
- Esame ultrasonografico positivo per l'evidenza di reperti caratteristici tipici degli stadi DTI e I e predittivo di peggioramento della lesione
- Decubito obbligato supino o ortopnoico permanente o transitorio, tale da determinare un periodo di immobilità di almeno 1 mese.

### **Criteri di esclusione:**

- Piaga da decubito di grado superiore a I (sec. NPUAP del 2005)
- Comorbidità severa:
  - Diabete scompensato ( $HbA1 > 7$  mg/dl)
  - Neoplasie in atto e/o in trattamento con antitumorali
  - Scompenso cardiaco (classe NYHA III-IV)
  - Ipertensione arteriosa grave o non controllata ( $PA > 180/110$  mmHg)
  - Arteriopatia obliterante periferica agli arti inferiori di grado severo (Fontane IV o ischemia critica agli arti inferiori)
  - Malattie autoimmunitarie
- Infezione sistemica e/o loco-regionale da microorganismi patogeni
- Insufficienza renale (Creatinina  $> 2$  mg/dL) e/o epatica (transaminasi  $> 3$  volte i valori normali)

- Controindicazioni ad anestesia locale (allergie ad anestetico)
- Alterazioni del profilo coagulativo
- Alterazioni del profilo elettrolitico (Potassio plasmatico < 2,5 mEq/L)
- Pazienti non orientati nel tempo e nello spazio (MMSE < 23)
- Pazienti inclusi in altri protocolli di ricerca o che non abbiano firmato il consenso informato allo studio

### **Valutazione clinica pre-operatoria della lesione**

Tutti i pazienti sono stati sottoposti preliminarmente a una visita di screening V0, nel corso della quale è stata effettuata un'accurata valutazione anamnestica ed obiettiva ed è stata valutata l'adesione ai criteri di inclusione ed esclusione. All'esame obiettivo sono stati valutati colorito, integrità, temperatura ed elasticità cutanea in generale e, quando la piaga da decubito fosse stata clinicamente apprezzabile, ne sono state misurate le dimensioni (Tab. 2). Si è, inoltre, presa visione degli esami ematici (emocromo, glicemia, elettroliti, coagulazione, funzione epatica e renale, elettroforesi siero-proteica, indici di flogosi), effettuati durante il ricovero (entro 25 giorni dalla visita V0) al fine di valutare la presenza di eventuali criteri di esclusione e/o controindicazioni alla procedura. Nella stessa visita è stato somministrato il Mini-Mental State Examination Test al fine di escludere la presenza di deficit cognitivi, nonché gli accertamenti propedeutici alla procedura chirurgica (analisi cliniche, ECG e visita anestesiologicala) per verificare la presenza di eventuali controindicazioni alla procedura.

Sono state scattate delle fotografie della zona da trattare, in posizione ortostatica o prona (se il/la paziente era in decubito obbligato a letto), ad una distanza di 50 cm e in proiezione sagittale, utilizzate per la valutazione delle modificazioni temporali (pre- e post-trattamento) della regione indagata.

La visita clinica ha permesso di classificare la piaga da decubito in base ai parametri del NPUAP del 2005; pertanto, sono stati arruolati soltanto i pazienti che presentavano:

- un'area localizzata violacea o marrone di cute intatta scolorita o con vescica 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 si presenta doloroso, compatto, cedevole, umido, caldo o più fresco comparato al tessuto adiacente (DTI = 10 pazienti).
- una iperemia della cute intatta e che non scompare alla digitopressione, con presenza di aree di fine desquamazione (stadio I = 23 pazienti).

### **Esame ultrasonografico pre-operatorio**

Tutti i pazienti, i cui criteri clinici di inclusione fossero risultati soddisfatti, sono stati quindi sottoposti, presso gli ambulatori di Radiologia del nostro Policlinico, ad ecografia pre-operatoria (Philips HD11 XE con sonda lineare 7,5-15/13,5 MHz; preset soft tissues) sia della regione sacro-ischiatica che della zona controllo sana (regione trocanterica). Nell'esame ecografico sono stati indagati in entrambe le sedi i seguenti parametri:

- Spessore cutaneo in mm
- Spessore del tessuto sottocutaneo in mm
- Continuità *Vs* discontinuità della fascia superficialis
- Rapporto di vascolarizzazione strato sottocutaneo/strato muscolare

Quest'ultimo parametro è stato espresso in base ad una scala di 5 gradi (Tab. 1). È stato considerato fisiologico un valore pari a 3.

<b>GRADO</b>	<b>RAPPORTO VASCOLARIZZAZIONE</b>
1	sottocute >> strato muscolare
2	sottocute > strato muscolare
3	sottocute = strato muscolare
4	sottocute < strato muscolare
5	sottocute << strato muscolare

**Tabella 4 – Rapporto di vascolarizzazione tra strato sottocutaneo e strato muscolare.** È stata indagata la differenza di vascolarizzazione tra lo stato sottocutaneo e lo strato muscolare sottostanti la piaga da decubito. Poiché in una situazione fisiologica la pervietà vasale è la stessa si è assunto come valore di riferimento il grado 3.

<b>Pazienti</b>	<b>33</b>
<b>Età media</b>	47 yo
<b>Sede della piaga da decubito</b>	
Ischio	24
Sacro	9
<b>Patologia primaria</b>	
Paraplegia	13
Spina bifida	3
Sclerosi multipla	8
Allettamento post-ictale	5
Tetraplegia	4
<b>Stadio NPUAP</b>	
DTI	10
I	23

**Tabella 5 – Dati anamnestici ed obiettivi dei 13 pazienti arruolati.**

NPUAP, National Pressure Ulcer Advisory Panel; SM, Sclerosi Multipla; DTI, deep tissue injury

Qualora tutti i criteri di inclusione fossero stati così soddisfatti, i soggetti sono stati arruolati nello studio previa firma del consenso informato, precedentemente approvato dal Comitato Etico di riferimento.



### **Procedura chirurgica**

Per poter garantire omogeneità, uniformità, qualità dei risultati e delle procedure, e conformi alla Good Clinical Practice, la procedura chirurgica è stata effettuata dalla stessa équipe e con la stessa tecnica.

Dopo aver rispettato tutte le procedure per garantire la sterilità dell'ambiente in cui è stata effettuata la procedura e previa disinfezione con Betadine dei siti donatore e ricevente, è stata dapprima infiltrata una soluzione di anestetico locale in corrispondenza degli stessi. In particolare inizialmente si è proceduto ad infiltrazione (ca. 1 cc per ogni cc di lipoaspirato previsto) nella regione donatrice del tessuto adiposo. Tale soluzione rispetta la formula tumescente di Klein costituita da:

- 1000 mL di NaCl 0,9%
- 50 mL di lidocaina 1%
- 12,5 mL di bicarbonato di sodio 8,4%
- 1 cc di epinefrina 1:1000

Successivamente è stato infiltrato, in corrispondenza del sito ricevente, un pomfo di soluzione anestetica costituita da lidocaina 1% ed epinefrina 1:200000.

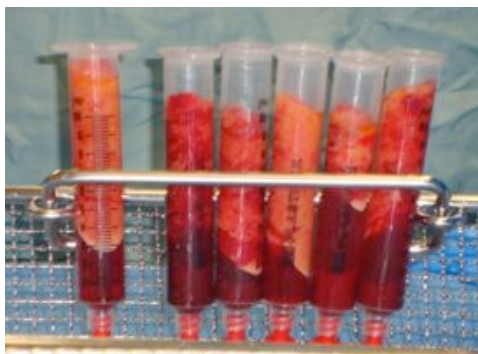
Si è proceduto quindi dapprima all'aspirazione del tessuto adiposo dal sito donatore (addome, fianchi o regione crurale) secondo la tecnica di Coleman (Fig. 1).



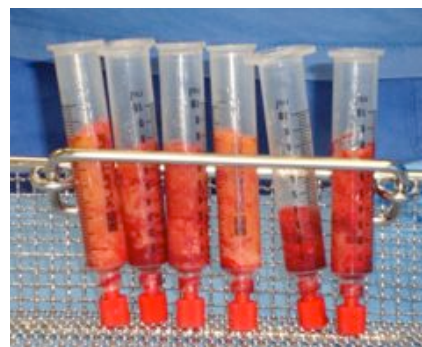
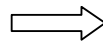
**Figura 10 – Lipoaspirazione in corrispondenza dei fianchi.** Immagine intraoperatoria

Successivamente si è proceduto a centrifugazione del lipoaspirato contenuto nelle siringhe a 3000 gpm per 1 minuto.

Dopo aver prelevato le siringhe dalla centrifuga, la componente liquida e oleosa del lipoaspirato sono state drenate, residuando soltanto la parte solida rappresentata, come già detto, dagli adipociti vitali (Figg. 2 e 3).



**Fig. 2 – Lipoaspirato prima della centrifugazione**



**Fig. 3 – Lipoaspirato dopo la centrifugazione**

Dopo di ciò si è proceduto alla lipostrutturazione in corrispondenza della piaga da decubito. In particolare si è innestato di 1 cc di tessuto adiposo per  $\text{cm}^2$  di area ricevente.

Al termine della procedura i margini dei siti di incisione sono stati riaccostati con due punti di sutura di filo non riassorbibile e rimossi dopo una settimana.

### **Valutazione post-operatoria**

I criteri ecostrutturali indagati nella visita V0 sono stati nuovamente rivalutati a 3 mesi (visita V1), contestualmente ad un accurato esame obiettivo, in cui sono stati riconsiderati gli stessi parametri clinici della visita precedente.

### **Modalità di acquisizione, analisi statistica dei dati e conservazione dei raw data, rispetto delle norme di privacy**

La raccolta dei dati è stata effettuata con una CRF dedicata cartacea. Una statistica di tipo descrittivo è stata usata per descrivere le variabili cliniche al basale. I dati sono stati espressi come media  $\pm$  DS o in percentuale ove appropriato. Le differenze tra i risultati ottenuti sono state analizzate con il *test T di Student* per le variabili parametriche e con il *test di Fisher* per le variabili non parametriche. La significatività è stata determinata da un p value  $< 0.05$ .

## ***RISULTATI***

In seguito alla visita V0, soddisfacevano i parametri di inclusione e/o di esclusione 13 pazienti, tutti sottoposti successivamente ad intervento chirurgico di innesto di tessuto adiposo autologo.

In tutti i casi trattati, ad un follow-up di 3 mesi, si è ottenuto un miglioramento della condizione clinica rispetto alla situazione di partenza, in assenza di complicanze rilevanti.

In tutti i casi la cute sovrastante l'area innestata ha mostrato:

- una diminuzione o scomparsa dell'eritema fisso;
- una maggiore elasticità, distensibilità e morbidezza;

- un aumento di spessore;

che si traducono in un effettivo miglioramento funzionale ed estetico della zona trattata (Figg. 4 e 5).



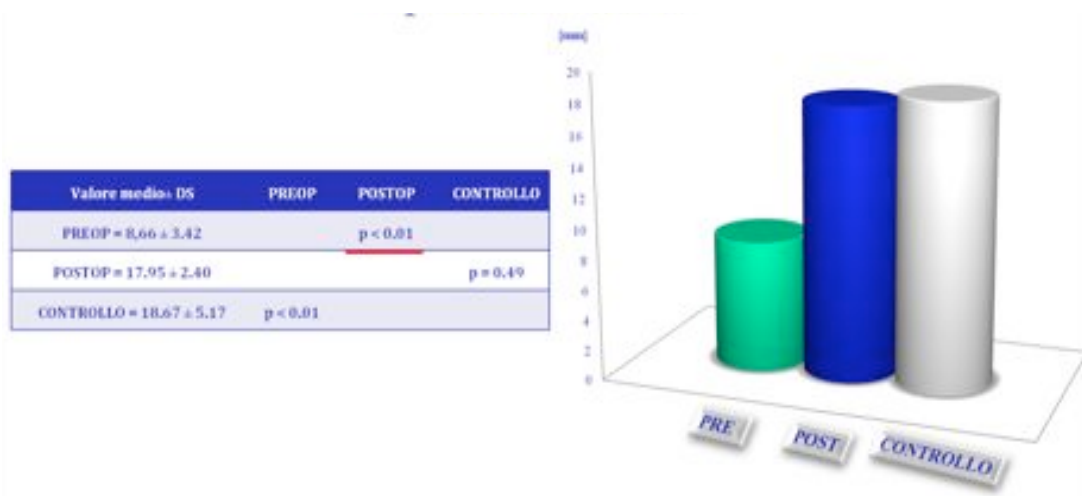
Fig. 4 – Preoperatorio (V0)



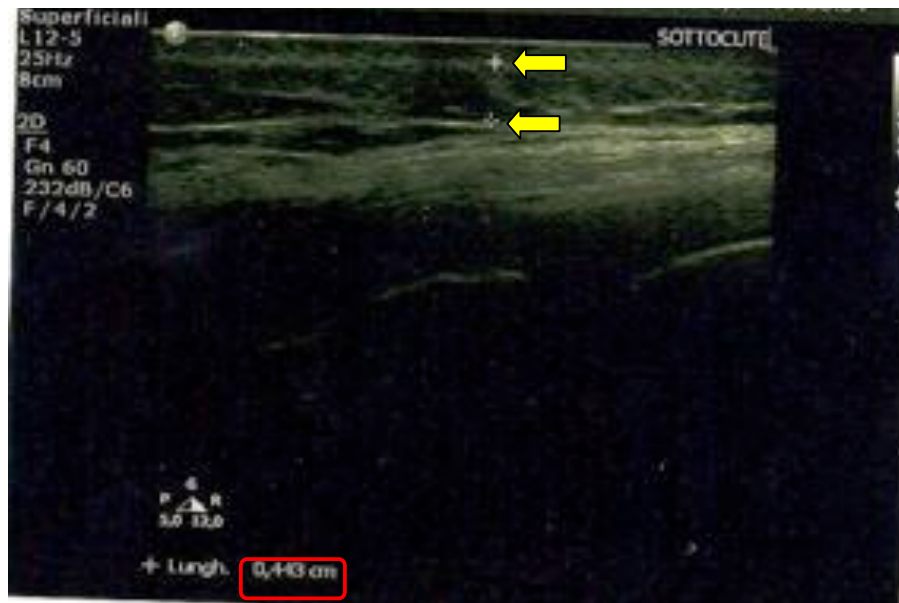
Fig. 5 – Postoperatorio a 3 mesi (V1)

In seguito al trattamento chirurgico lo spessore cutaneo della piaga, in partenza diminuito rispetto al controllo in quasi tutti i casi con  $p = 0,006$  tale da giustificare il trattamento, è risultato aumentato ma in maniera non significativa ( $p = 0.49$ ).

Lo spessore del tessuto sottocutaneo è risultato di gran lunga aumentato rispetto al pre-operatorio, raggiungendo quasi i valori della zona controllo (Tabb. 3) (Figg. 6 e 7).



**Tabella 3 - Dati ecografici dello spessore del tessuto sottocutaneo**



**Fig. 6 – Ecografia sottocute preoperatoria (V0)**

CAPITOLO V

[STUDIO SPERIMENTALE]

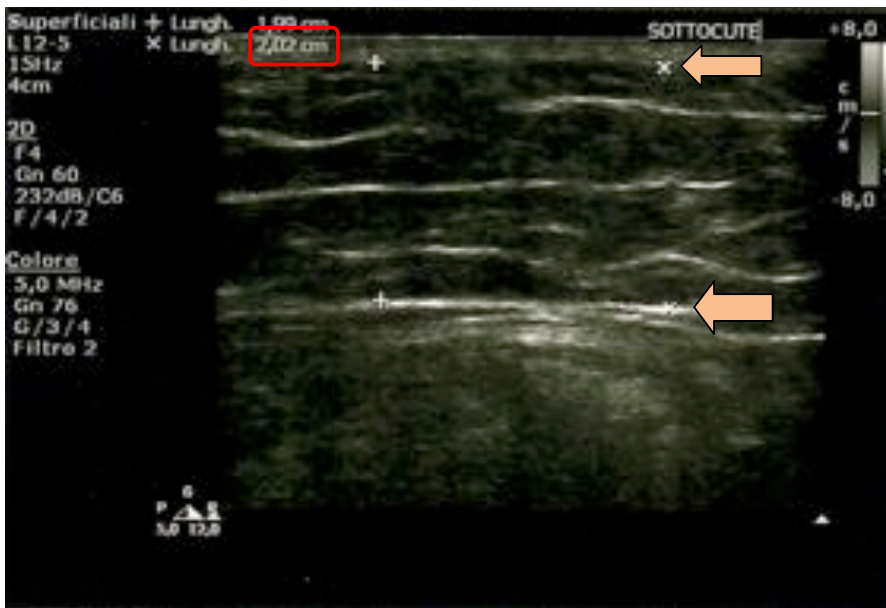
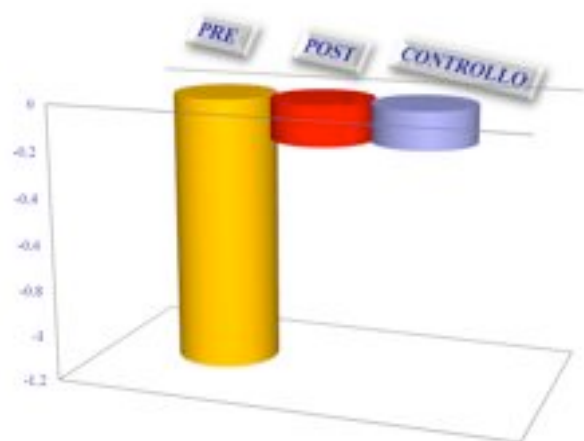


Fig. 7 – Ecografia sottocute a 3 mesi (V1)

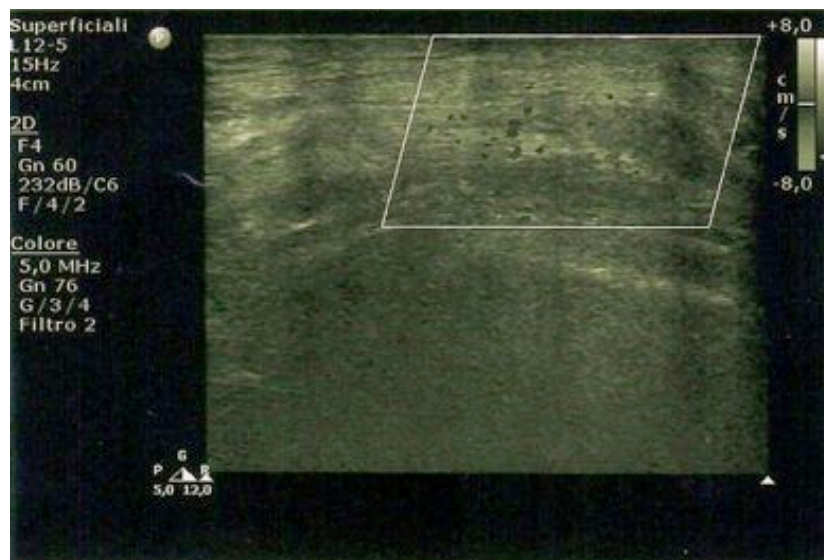
La valutazione del rapporto di vascolarizzazione tra strato sottocutaneo e strato muscolare ha riportato i seguenti risultati (Tabb. 4) (Figg. 8 e 9):

Valore medio ± DS	PREOP	POSTOP	CONTROLLO
PREOP = 4,06 ± 0,79		p < 0,01	
POSTOP = 3,16 ± 0,47			p = 0,97
CONTROLLO = 3,16 ± 0,51	p < 0,01		

GRADO	RAPPORTO VASCULARIZZAZIONE
2	sottocute >> strato muscolare
1	sottocute > strato muscolare
0	sottocute = strato muscolare
-1	sottocute < strato muscolare
-2	sottocute << strato muscolare



**Tabella 4 – Dati ecografici del rapporto di vascolarizzazione tra strato sottocutaneo e strato muscolare sottostanti la piaga da decubito**

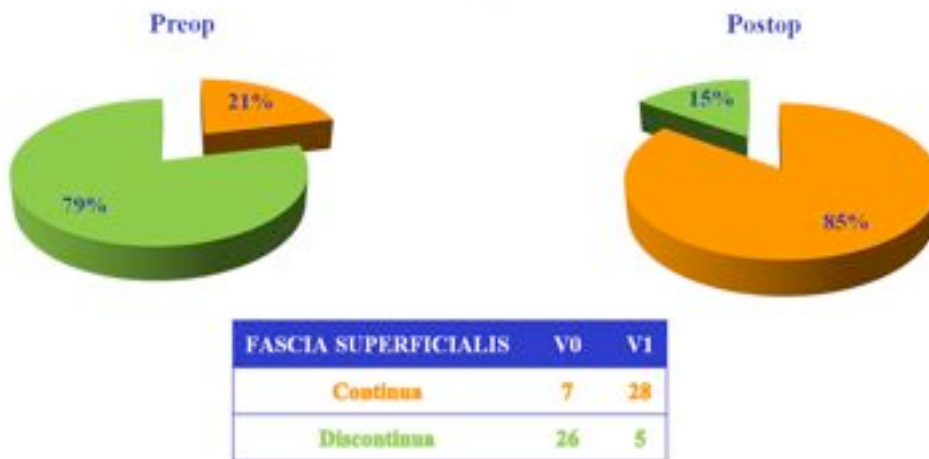


**Fig. 8 – Ecografia doppler preoperatoria (V0)**



Fig. 9 – Ecografia doppler a 3 mesi (V1)

I dati inerenti la fascia superficialis sono riassunti nelle tabelle sottostanti (Tab. 5- Fig. 10-11)



Tab. 5



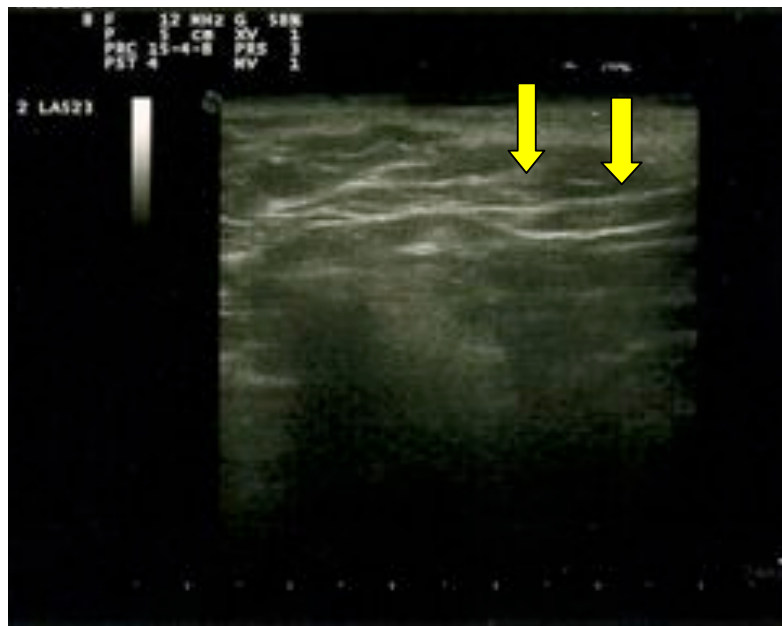


Fig. 10 – Discontinuità della fascia superficialis all'esame ultrasonografico preoperatorio (V0)



Fig. 11 – Continuità della fascia superficialis all'esame ultrasonografico a 3 mesi (V1)

## *DISCUSSIONE*

Le piaghe da decubito rappresentano una condizione clinica che richiede grande impegno, sia dal punto di vista gestionale che terapeutico, da parte di tutto il personale sanitario, tra cui notevole importanza rivestono i chirurghi plastici, nonché estremo disagio per il paziente, soprattutto quando esse si presentino in uno stato avanzato<sup>15-16</sup>.

Ad oggi, non esiste ancora un gold standard per la terapia delle ulcere da pressione. Gli approcci variano in base allo stadio della lesione e alle eventuali complicanze che possono incorrere. Se la guarigione spontanea e/o con trattamento medico di queste lesioni non è possibile, l'approccio chirurgico rappresenta spesso dunque il trattamento d'elezione<sup>17</sup>. Esso, però, prevede interventi invasivi e costosi, richiede lunghi periodi di riabilitazione con ulteriore peggioramento della qualità di vita del paziente, e non è esente da recidive.

La possibilità di trattare già dai primissimi stadi le ulcere da pressione e di prevenirne il peggioramento, pertanto, costituisce la soluzione più auspicata e ricercata.

I recenti risultati riportati sulla potenziale utilità dell'ultrasonografia nel diagnosticare il danno tissutale profondo e prevedere il peggioramento della piaga da decubito ci hanno spinto ad avvalorare l'ipotesi suddetta.

Inoltre è ormai opinione comune considerare l'innesto di tessuto adiposo una procedura chirurgica mininvasiva che consente non soltanto di correggere i deficit di volume, ma anche di rigenerare i tessuti che accolgono l'innesto adiposo, nonché i tessuti sovrastanti<sup>18</sup>. La rigenerazione dei tessuti, che accolgono l'innesto adiposo, è strettamente dipendente dalle capacità di sopravvivenza, proliferazione e differenziazione delle ASCs, che si sono dimostrate essere cellule staminali pluri- e multipotenti in grado di differenziare in adipociti, condrociti, osteociti, miociti, cardiociti, epatociti, cellule neuronali ed endoteliali.

In una situazione di diminuzione della componente adiposa e di alterazione della normale architettura del tessuto sottocutaneo, associata ad una condizione di ischemia locale, propria delle piaghe da decubito in stadio iniziale, trova quindi a nostro parere ideale indicazione il trattamento con innesto di tessuto adiposo autologo, finora mai utilizzato per questo scopo.

Le capacità rigenerative del tessuto adiposo innestato, d'altronde, hanno trovato conferma nell'aumento dello spessore cutaneo e sottocutaneo, nella riparazione-rigenerazione della fascia superficialis e nel miglioramento di colorito, elasticità e trofismo cutanei, ottenuti dopo il trattamento in corrispondenza della piaga da decubito. Tutto ciò è stato implementato e coadiuvato dall'aumentata vascolarizzazione del tessuto sottocutaneo, dimostrata dall'esame doppler, indotta dal lipoaspirato infiltrato, ricco di cellule staminali di derivazione adiposa (ASCs).

Le caratteristiche di minivasività della procedura chirurgica, di riproducibilità e facilità di esecuzione della metodica ultrasonografica di indagine, associate a quelle del tessuto adiposo tali da renderlo una ideale sostanza riempitiva, permette di definire il protocollo descritto come una efficace metodica di trattamento degli stadi iniziali delle piaghe da decubito.

Dai risultati emersi, inoltre, sorge l'idea che l'innesto di tessuto adiposo autologo possa costituire un trattamento multi-step in quei pazienti cronicamente sottoposti a uno stimolo pressorio, senza che ciò implichi un peggioramento delle condizioni cliniche di base.

L'esiguo numero di soggetti analizzati, associata al breve periodo di follow-up, suggeriscono che sono necessari ulteriori approfondimenti dello studio richiedenti un numero di pazienti e un periodo di osservazione maggiori, per poter introdurre questo protocollo come gold standard del trattamento delle piaghe da decubito di stadio precoce.

Ciononostante, nel primo caso da noi trattato, a distanza di 1 anno, le caratteristiche riportate nello studio sono rimaste pressoché immutate.

## *CONCLUSIONI*

Lo studio da noi condotto ha dimostrato che l'innesto di tessuto adiposo autologo rappresenta una efficace misura terapeutica nei pazienti con piaga da decubito di grado I o con sospetto danno tissutale profondo. Le modificazioni da esso indotte nei tessuti sede della piaga da decubito, inoltre, ne giustificano anche il ruolo di metodica di prevenzione del peggioramento delle lesioni stesse verso gli stadi più avanzati.

Ciononostante, considerando l'importanza della Evidence Based Medicine e quindi della imperativa necessità di metodiche sempre più oggettive, e nel rispetto della Good Clinical Practice, sono necessari ulteriori approfondimenti che coinvolgano un maggior numero di pazienti per determinare in maniera ancora più ferma la validità del trattamento da noi utilizzato e la possibilità di annoverarlo tra le misure gold standard di terapia delle piaghe da decubito di stadio iniziale.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Yarkony, G M.** Classification of pressure ulcers. *Archives of Dermatology*. 1990, Vol. 126, pp. 1218-1219.
2. **Thorfinn, J, Sjöberg, F and Lidman, D.** Sitting pressure and perfusion of buttock skin in paraplegic and tetraplegic patients, and in healthy subjects: a comparative study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2002, Vol. 36, pp. 279–283.
3. **Black, Joyce, Baharestani, Mona Mylene and Cuddigan, Janet.** National Pressure Ulcer Advisory Panel's Updated Pressure Ulcer Staging System. 2007, pp. 269 - 274.
4. **Fonder, M, Lazarus, G and Cowan, D.** Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008, Vol. 58, pp. 185-206.
5. **Mustoe, T, O'Shaughnessy, K and Kloeters, O.** Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg*. 2006, Vol. 117, pp. S35-S41.
6. **Argenta, L and Morykwas, M.** Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg*. 1997, Vol. 38, pp. 563-576.
7. **Tchanque-Fossuo, CN and Kuzon, WM Jr.** An Evidence-Based Approach to Pressure Sores. *Plast Reconstr Surg*. 2011, Vol. 127, pp. 932-9.
8. **Aoi, N, Yoshimura, K and Kadono, T.** Ultrasound Assesment of Deep Tissue Injury in Pressure Ulcers: Possible Prediction of Pressure Ulcer Progression. *Plast Reconstr Surg*. 2009, Vol. 124, pp. 540-50.
9. **Yabunaka, K, et al.** Can ultrasonographic evaluation of subcutaneous fat predict pressure ulceration? *Journal of Wound Care*. 2009, Vol. 18, 5.
10. **Villani, F.** Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force. *Plast Reconstr Surg*. 2010, Vol. 125, pp. 758-759.
11. **Klinger, M.** Scars: A review of emerging and currently available therapies. *Plast Reconstr Surg*. 2009, Vol. 124, p. 330.
12. **Yoshimura, K, Suga, H and Eto, H.** Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regen Med*. 2009, Vol. 4, 2, pp. 265–273.
13. **Pallua, N.** Content of the Growth Factors bFGF, IGF-1, VEGF, and PDGF-BB in Freshly Harvested Lipoaspirate after Centrifugation and Incubation. *Plast Reconstr Surg*. 2009, Vol. 123, pp. 826-833.
14. **Bucky, LP and Percec, I.** The Science of Autologous Fat Grafting: Views on Current and Future Approaches to Neoadipogenesis. *Aesthetic Surgery Journal*. 2008, Vol. 28, pp. 313-321.

15. **Schryvers, OI, Stranc, MF and Nance, PW.** Surgical treatment of pressure ulcers: 20-year experience. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000, Vol. 81, pp. 1556–1562.

16. **Allman, RM, et al.** Pressure ulcers, hospital complications, and disease severity: impact on hospital costs and length of stay. *Adv Wound Care.* 1999, Vol. 12, pp. 22-30.

17. **Schiffman, J, Golinko, MS and Yan, A.** Operative Debridement of Pressure Ulcers. *World J Surg.* 2009, Vol. 33, pp. 1396-1402.

18. **Mojallal, A, et al.** Improvement of Skin Quality after Fat Grafting: Clinical Observation and an Animal Study. *Plast Reconstr Surg.* 2009, Vol. 124, pp. 765-774.