

Indice

Introduzione.....	3
Storia ricostruttiva dei difetti del volto.....	5
1. La Cute	9
<i>1.1 Anatomia e struttura della cute</i>	<i>9</i>
1.1.1 Istologia.....	10
1.1.2 Annessi cutanei	13
1.1.3 Vascolarizzazione, drenaggio linfatico ed innervazione della cute.....	15
<i>1.2 La riparazione tissutale</i>	<i>18</i>
2. La Ricostruzione delle lesioni cutanee del volto.....	23
<i>2.1 Unità estetiche e linee di Langer</i>	<i>23</i>
<i>2.2 Regione frontale e temporale</i>	<i>24</i>
<i>2.3 Scalpo.....</i>	<i>27</i>
<i>2.4 Naso.....</i>	<i>30</i>
<i>2.5 Palpebra.....</i>	<i>33</i>
<i>2.6 Labbro superiore ed inferiore</i>	<i>36</i>
<i>2.7 Padiglione auricolare</i>	<i>39</i>
<i>2.8 Guancia</i>	<i>43</i>
3. Tecniche chirurgiche tradizionali	47
<i>3.1 Guarigione per seconda intenzione</i>	<i>47</i>
<i>3.2 Innesti</i>	<i>49</i>
3.2.1 Classificazione degli innesti	49
3.2.2 Fisiologia e comportamento dell'innesto	52
3.2.3 Innesti nella riparazione del volto	54
<i>3.3 Lembi</i>	<i>55</i>
3.3.1 Classificazione secondo vascolarizzazione	55
3.3.2 Classificazione secondo composizione	60
3.3.3 Classificazione secondo la sede.....	61
3.3.4 Classificazione secondo mobilizzazione	61
3.3.5 Classificazione secondo la forma.....	66
3.3.6 Classificazione secondo il peduncolo	66
Materiali e Metodi	67
<i>Sostituti cutanei ed Integra.....</i>	<i>69</i>

<i>Statistica</i>	73
Risultati	74
Casi clinici	81
<i>Caso 1</i>	81
<i>Caso 2</i>	83
<i>Caso 3</i>	83
<i>Caso 4</i>	83
<i>Caso 5</i>	85
Discussione e Conclusioni	87
Bibliografia	92

Introduzione

La chirurgia plastica offre molte possibilità per la riparazione delle perdite di sostanza del volto. La "scala ricostruttiva", algoritmo utile per la pianificazione della ricostruzione chirurgica dei difetti della testa e del collo, si basa sul principio che gli sforzi ricostruttivi dovrebbero partire dai metodi di chiusura più sicuri e meno invasivi. ^[1] La progressione della complessità è la seguente: guarigione per intenzione secondaria, chiusura primaria (inclusa la chiusura primaria ritardata), innesto cutaneo, lembi locali peduncolati (incluso l'uso di espansione tissutale) e lembi liberi. In realtà, con l'evoluzione delle tecniche chirurgiche e la sempre più alta aspettativa del paziente, semplice non è più sinonimo di migliore. Il chirurgo deve quindi scegliere il miglior approccio per quello specifico paziente indipendentemente dalla complessità della tecnica ricostruttiva.

In questa ottica, la scelta della tecnica chirurgica dipende dal sito, dalle dimensioni, dalla profondità e dal carattere della ferita (vascolarizzazione, contaminazione, radiazione ed esposizione di strutture vitali) ma anche, dalle comorbidità del paziente (cardiopatie, BPCO, diabete, insufficienza renale e vasculopatie) e dalle sue abitudini di vita (fumo e farmaci) che possono complicare la guarigione della lesione.

Le piccole perdite di sostanza possono essere ricostruite: tramite apposizione diretta dei margini, per seconda intenzione o, tramite l'uso di lembi locali. Per i difetti di dimensioni maggiori i tessuti locali non sono sufficientemente grandi per coprire la perdita di sostanza e sono più indicati i lembi a distanza o, gli innesti.

In anziani con multiple comorbidità questi approcci non sono sempre la scelta migliore per il paziente. Diventa quindi necessaria la ricerca di nuove tecniche chirurgiche che

permettano, anche in queste condizioni, una ricostruzione del difetto funzionale ed esteticamente accettabile.

Negli ultimi anni i sostituti dermici, applicati in campi differenti dalla chirurgia delle ustioni e delle ferite da pressione, sono stati proposti come soluzione a questo problema. Sebbene ormai esistano molte esperienze sulla loro applicazione non sono presenti in letteratura studi che valutino l'influenza della storia clinica del paziente sul buon esito dell'intervento. Questo studio si pone l'obiettivo di evidenziare, tramite un'analisi retrospettiva dei pazienti trattati nella SOD di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva – AOU – Ospedali Riuniti di Ancona, le possibili correlazioni tra le comorbidità, che notoriamente complicano i quadri di guarigione, e il percorso di attecchimento e riepitelizzazione dell'innesto.

Storia ricostruttiva dei difetti del volto

La prima testimonianza di piccoli interventi praticati sul volto è contenuta nel “*papiro di Edwin Smith*”, un reperto Egizio datato al 3000 a.C.

Successiva, ma molto più importante per la storia della chirurgia plastica, è la prima rappresentazione dell’uso di lembi di guancia e lembi frontali per la ricostruzione del labbro, dell’orecchio e del naso riportata all’interno del “*Sushruta Samhita*” una enciclopedia Indù risalente al 1000 a.C.

Con l’invasione dell’India da parte di Alessandro Magno queste tecniche, tra cui il lembo frontale per la ricostruzione del naso, oggi conosciuto come «Metodo Indiano», vennero importate nel bacino del Mediterraneo [Fig. 1].

Cinquecento anni dopo, nel 100 d.C., il medico romano Aulo Cornelio Celso con il suo trattato “*De medicina*” diventa il primo autore occidentale a parlare di chirurgia riparatrice. Nel IX ° capitolo del compendio, Celso, tra le tecniche chirurgiche riportate descrive la plastica di avanzamento realizzata grazie ad una o più incisioni di scarico per la chiusura delle ferite del labbro.

La storia della chirurgia riparativa del volto continua in Sicilia dove testimonianze confermano che, nel 1450 il chirurgo Gustavo Branca riparava i nasi mutilati con la cute della guancia e della fronte. Suo figlio, Antonio Braca, modificò l’antica tecnica utilizzando un lembo peduncolato del braccio, isolato e suturato al naso; il paziente doveva rimanere per un lungo periodo immobilizzato con il braccio piegato lateralmente sulla testa [Fig. 1]. La tecnica, poi perfezionata, viene riportata con il titolo di «Metodo Italiano» all’interno del “*De curtorum chirurgia per insitionem*” (*Chirurgia delle mutilazioni per mezzo di innesti*), un trattato pubblicato a Venezia dal medico e chirurgo G. Tagliacozzi nel 1597.

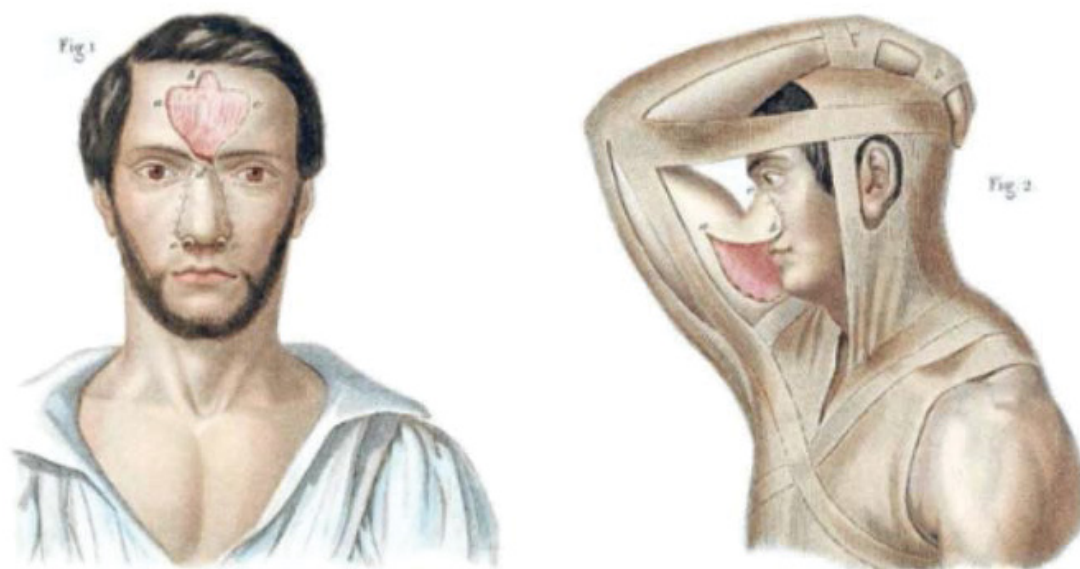


Figura 1. Ricostruzione del naso tramite il “metodo Indiano” a sinistra e il “metodo Italiano” a destra.

È in questo periodo che la chirurgia ricostruttiva viene definita come “quella parte di medicina che ridà integrità agli organi, permettendo un ripristino della funzione ad essi attribuita”.

Contemporaneamente, Ambroise Paré (1510 - 1590), celebre chirurgo francese, praticò le prime legature arteriose, riprese le suture secche di Guy di Chauliac e descrisse le prime protesi auricolari, oculari e nasali. ^[2]

La chirurgia plastica moderna nasce all’inizio del XIX secolo quando si comprese che le stesse tecniche usate per la ricostruzione del naso, potevano essere applicate alla ricostruzione di altre strutture della faccia (orecchio, guancia, labbro e palpebra) o di parti del corpo. Johann Friedrich Dieffenbach (1794 - 1847), il più prestigioso chirurgo dell’epoca, descrisse un metodo di ricostruzione del labbro inferiore con un lembo di labbro superiore e due incisioni laterali di rilasciamento, che però esitava in una microstomia. Un perfezionamento di questa tecnica di rotazione venne descritto, nel 1859, da Von Bruns.

Il nuovo approccio chirurgico prevedeva una grossa incisione ricurva da un'ala nasale all'altra, aggirando gli angoli della bocca e passando in tutti gli strati della pelle. Il vantaggio di questo metodo è che l'intera fessura orale è profilata dal vermiglio naturale e il difetto che ne risulta è modesto.^[3]

Nonostante le tecniche si fossero moltiplicate non era ancora avvenuto nessun progresso concettuale. I lembi utilizzati erano sempre locali (tecnica francese) o prelevati a distanza, come i lembi frontali (tecnica indiana) e i lembi dagli arti superiori (tecnica italiana).

Nel 1869, Felix Guyon osservò che nella zona cruentata di alcune ferite in via di riepitelizzazione, comparivano delle isole epidermiche e che, prelevandone alcuni frammenti e posizionandoli sulla ferita, crescevano collegandosi. Questa fu la prima dimostrazione che le cellule epidermiche potevano riprodursi.

Due anni dopo, Ollier (1830-1900), presentava all'Accademia di Medicina a Parigi l'utilizzo degli innesti cutanei autoplastici come copertura delle perdite di sostanza. La tecnica venne poi perfezionata da Thiersch (1822-1895) un professore di chirurgia all'università di Lipsia, del quale gli innesti sottili (costituiti da epidermide e derma) ancora oggi ne portano il nome. Nel 1917, Esser utilizzava gli innesti sottili, arrotolati con la faccia cutanea verso l'interno, per ricostituire i vestiboli orali.

Con la Prima e la Seconda guerra mondiale, l'utilizzo degli innesti cutanei trovò rapidamente numerose applicazioni. Infatti, le ferite più numerose si riscontravano a livello del volto causando l'esaurimento dei lembi cutanei e giustificando la necessità di prelevare innesti da quasi tutta la superficie cutanea.^[4]

La dimostrazione del successo di innesti, effettuati con cute conservata in condizioni di refrigerazione, rese necessaria l'istituzione di "Banche della pelle"; la prima fu la "US Navy Tissue Bank" nel 1949.

Dopo gli anni '70 si iniziarono a coltivare in vitro i cheratinociti umani, riducendo, così, il problema del rigetto (ormai noto dal 1943 grazie Medawar e Gibson). Nel 1987 la Fondazione Scientifica Nazionale coniò l'espressione "ingegneria tissutale" per definire un tessuto facilmente riproducibile con i vantaggi e le caratteristiche biologiche del tegumento. Nel 1998, l'Apligraf (un costrutto doppio strato di fibroblasti, cheratinociti, e collagene) fu il primo tessuto bioingegnerizzato ad essere approvato dalla Food and Drugs Administration. Queste ultime scoperte hanno permesso alla chirurgia plastica di progredire più che nei tremila anni precedenti.

1. La Cute

1.1 Anatomia e struttura della cute

La cute corrisponde a circa il 16 % della massa totale del corpo per un'estensione media di 1,5 m² nell'adulto e uno spessore tra gli 0,5 e i 5 mm. Rappresenta lo strato più esterno dell'apparato tegumentario appena sopra il tessuto sottocutaneo o ipoderma, una regione di connettivo fibrillare lasso ricco, a seconda della regione corporea, di tessuto adiposo. A sua volta, è formata da epidermide e derma, separati dalla membrana basale.^[5] Strutture importanti, come annessi cutanei, nervi, vasi sanguigni e cellule immunologiche, sono contenuti al suo interno [Fig. 2].

Le sue funzioni principali sono: protettiva contro gli stimoli esterni (UV, termici, meccanici, chimici e biologici), sensoriale (tattile, termica e dolorifica), metabolica (sintesi della vitamina D₃), escretiva (sali, acqua e sostanze di rifiuto) e termoregolativa (sudorazione e dispersione del calore).

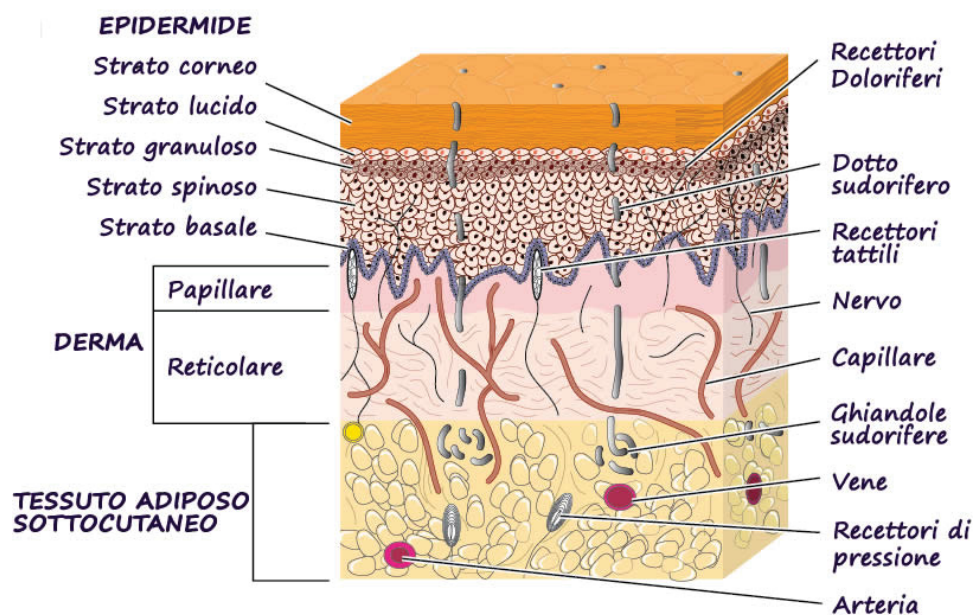


Figura 2. La struttura della cute: epidermide, derma e ipoderma.

1.1.1 Istologia

L'**epidermide** è un epitelio pavimentoso pluristratificato e cheratinizzato, di 1,5 – 4 mm di spessore, composto da cinque strati che dall'interno all'esterno sono: lo strato basale, lo strato spinoso, lo strato granuloso, lo strato lucido e, infine lo strato corneo. Questa suddivisione riflette i vari stadi maturativi che i cheratinociti attraversano, passando dallo strato basale, contenente le cellule staminali, a quello corneo, formato da lamelle cheratinizzate prive di nucleo.

Frammiste ai cheratinociti si osservano altre linee cellulari, la più importante delle quali è costituita dai *melanociti*, elementi responsabili della sintesi del principale pigmento cutaneo, la melanina. Inoltre, sono presenti le *cellule di Langerhans* e i linfociti, elementi specializzati in funzioni immunologiche, e le *cellule di Merkel*, in contatto con terminazioni nervose sensitive, che funzionano come meccanorecettori o, eventualmente, come parte del sistema neuroendocrino.

Lo *strato basale*, in contatto con la lamina basale, è formato da una o due file di cellule staminali interposte a cellule cubiche fittamente stipate con larghi nuclei, un numero variabile di melanosomi e fasci di filamenti di cheratina contenuti nel citoplasma.

Questo strato è la sede della maggiore attività mitotica dell'epidermide.

Lo *strato spinoso* è costituito da 8 - 10 livelli di cellule poliedriche, ricche di tenofilamenti, unite tra loro dai desmosomi, giunzioni intercellulari che forniscono resistenza alla trazione e alla coesione. Queste cellule soprabasali sono impegnate nella differenziazione terminale e gradualmente si muovono verso lo strato corneo.

Lo *strato granuloso* è formato da 3 - 4 strati di cellule appiattite, provviste di tonofilamenti e granuli di cheratoialina (corpi di Odland), che partecipano al processo di formazione della cheratina.

Lo *strato lucido* è uno strato di transizione, con poche cellule appiattite, ancora vitali ma, prive di nucleo. Sono cellule ricche di eleidina e tonofilamenti che servono per avviare l'apoptosi della cellula. Questo strato è più facilmente riscontrabile nell'epidermide del palmo della mano e della pianta del piede.

Lo *strato corneo* presenta cellule (corneociti) prive di nucleo e con organelli non riconoscibili. Il citoplasma contiene una sostanza proteica, la cheratina, e la membrana plasmatica è costituita principalmente da involucrina che la rende rigida. Gli strati superficiali, prodotto finale della cheratinizzazione, sono rappresentati da cellule morte che desquamano e che vengono sostituite dalle cellule degli strati sottostanti.

Il **derma**, sostegno meccanico e substrato per gli scambi metabolici dell'epidermide, è costituito da una sostanza fondamentale amorfa, in cui sono immerse, in varia misura, cellule (principalmente fibroblasti e macrofagi) e fibre collagene (reticolari ed elastiche). La sostanza fondamentale, ricca in proteoglicani ed acido ialuronico, riesce a legare notevoli quantitativi di acqua conferendo turgore al tessuto cutaneo.

Il derma viene distinto in due strati, uno profondo (*strato reticolare*) e uno superficiale (*strato papillare*).

Lo *strato reticolare* è costituito da fibre di collagene di tipo I e fibre elastiche, che permettono la resistenza alle forze meccaniche e donano elasticità della cute. La direzione dei fasci varia nelle diverse regioni corporee costituendo il substrato strutturale delle linee di Langer. Inoltre, ospita gli annessi cutanei che si spingono in profondità.

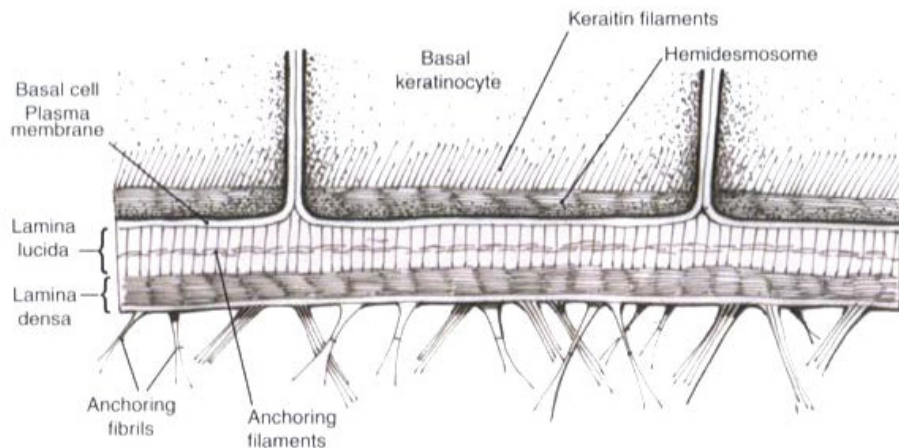


Figura 3. Giunzione dermo-epidermica. [27]

Lo *strato papillare* è formato dalle sporgenze delle papille dermiche. Risulta meno denso del precedente strato, pur essendo ricco di fibre collagene di tipo III, reticolari ed elastiche disposte perpendicolarmente alla superficie. Ciascuna papilla contiene un'ansa capillare, che provvede al trofismo dell'epidermide, e le terminazioni nervose. Le papille dermiche si intersecano con le creste epiteliali, che derivano dalla sovrastante epidermide, a costituire la *giunzione dermo - epidermica* [Fig. 3]. Questa è deputata sia ad ancorare stabilmente l'epidermide al derma sottostante che a garantirne la corretta polarizzazione.

Si distinguono quattro componenti:

- la *membrana basale*,
- la *lamina lucida*, che contiene fibronectina e laminina ed è attraversata dai microfilamenti che provengono dalla membrana cellulare e vanno ad ancorarsi allo strato sottostante
- la *lamina densa*, formata quasi esclusivamente di collagene tipo IV e contenente eparansolfato responsabile della permeabilità della GDE,
- la *lamina fibro-reticolare*, costituita da fibrille collagene tipo VII che favoriscono l'adesione al derma.

L'**ipoderma** è formato da isole di tessuto adiposo, presenti in quantità variabile, in cui decorrono fasci di connettivo lasso che si continuano nella parte più superficiale, con le strutture connettivali dermiche, e in profondità, con il tessuto connettivale delle fasce superficiali delle aponeurosi. Ha la funzione di fissare la cute alle ossa ed ai muscoli sottostanti ed è attraversato da vasi sanguigni e dai nervi di pertinenza cutanea. La componente adiposa è assente nella volta cranica, nel naso, nella palpebra e nel padiglione dell'orecchio.

1.1.2 Annessi cutanei

Gli annessi cutanei, contenuti nello spessore della cute, comprendono l'unità pilo-sebacea e le ghiandole sudoripare.

L'**unità pilo sebacea** è costituita dal pelo e dal suo follicolo con associato il muscolo pilo erettore e la ghiandola sebacea [Fig. 4].

I peli sono strutture filamentose cornificate presenti nella quasi totalità della superficie corporea. Hanno funzione protettiva e sensoriale; nel cuoio capelluto, dove formano i capelli, proteggono dai danni dovuti alle radiazioni solari. Il loro numero, la forma e il colore variano a seconda della razza, dell'età e del sesso.

Il *follicolo pilifero*, formato da due strati di cellule epiteliali (guaina esterna ed interna) e tessuto connettivo, origina nel derma o nell'ipoderma ed è avvolto da terminazioni nervose. La sua parte più profonda, il bulbo, racchiude la papilla dermica, ricca di vasi sanguigni e tessuto connettivo. A questo livello si distingue anche la matrice germinale, formata da cheratinociti che migrano e si differenziano, dando origine al pelo vero e proprio. Il fusto sporgente e flessibile, quando pienamente sviluppato, presenta tre zone

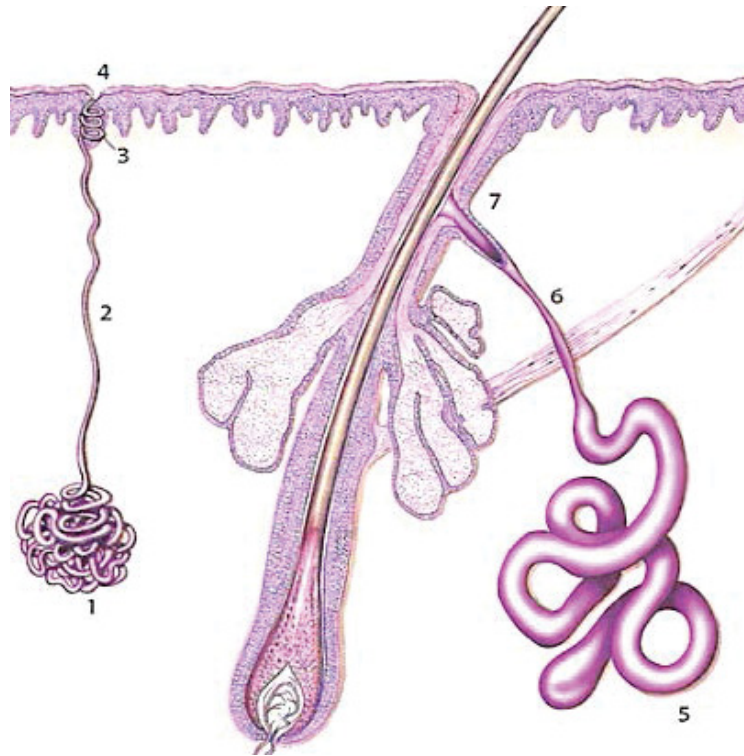


Figura 4. Unità pilo-sebacea e ghiandola sudoripara. [27]

concentriche: la cuticola, la corteccia e la midolla. Ognuno di questi strati ha differenti tipi di cheratina e diversi gradi di cheratinizzazione.

Associati al pelo si trovano piccoli fasci di cellule muscolari lisce innervate dal sistema simpatico. Queste formano il *muscolo pilo-erettore*, attaccato al follicolo mediante fibrille di elastina nelle vicinanze della ghiandola sebacea.

Le *ghiandole sebacee* sono ghiandole acinose formate da uno o più alveoli sacciformi a secrezione olocrina che si aprono tramite un condotto comune nel follicolo pilifero o direttamente in superficie.

Il sebo è una miscela complessa di digliceridi e trigliceridi, con piccole percentuali di esteri della cera, esteri del colesterolo e acidi grassi liberi. Esso inibisce la crescita dei batteri, mantiene morbida la pelle, previene l'eccesso di evaporazione e lubrifica ed impermeabilizza i peli.

Le **ghiandole sudoripare** rappresentano le strutture responsabili della sudorazione, sono distribuite su pressoché tutto l'ambito cutaneo e vengono distinte in apocrine ed eccrine. Le ghiandole eccrine sono tubulari semplici di tipo glomerulare [Fig. 4]. A livello del volto, sono maggiormente concentrate sulla fronte, mentre mancano nella mucosa delle labbra e nella superficie interna del padiglione auricolare e del condotto uditivo. Strutturalmente appaiono costituite da una porzione secernente (glomerulo), localizzata nel derma profondo e nell'ipoderma, e da un segmento duttale (dotto escretore) che si apre sulla superficie cutanea attraverso degli orifizi, indipendenti dai follicoli piliferi e dislocati all'apice delle creste epidermiche. La parte secernente è circondata da cellule mioepiteliali la cui contrazione, sotto il controllo del sistema nervoso autonomo, determina l'espulsione del sudore.

Il sudore è un liquido incolore, limpido, contenente il 98-99% di acqua e l'1% di sostanze inorganiche (NaCl) e organiche (urea, acido urico, creatinina, acido lattico, acidi grassi volatili e vitamine idrosolubili).^[6] La sua principale funzione è di provvedere alla termoregolazione attraverso l'evaporazione che, sottraendo calore al corpo, ne determina il raffreddamento. Inoltre, partecipa con la componente acquosa, insieme al sebo prodotto dalle ghiandole sebacee, alla formazione del film idrolipidico che riveste l'intera cute mantenendola idratata e integra. Sempre con la componente acquosa entra in gioco nel bilancio idro - elettrolitico dell'organismo.

1.1.3 Vascolarizzazione, drenaggio linfatico ed innervazione

L'epidermide è un tessuto a-vascolare mentre l'ipoderma, poco vascolarizzato, è attraversato da vasi sanguigni che alimentano i plessi dermici e subdermici, strutture nutritive della cute contenute nel derma.

A fine '800, vari studiosi descrissero l'esistenza di numerosi vasi che vascolarizzano ciascuno un territorio cutaneo e sottocutaneo proprio.^[7] All'epoca questi studi anatomici non furono utilizzati per spiegare la fisiologia e le possibili applicazioni cliniche della vascolarizzazione cutanea. Infatti, i primi lembi furono dei lembi cutanei casuali, realizzati secondo regole empiriche come nozioni di rapporto lunghezza/larghezza e di autonomizzazione.

Dagli anni 70, le conoscenze sulla vascolarizzazione cutanea si sono progressivamente ampliate ed è attualmente stabilito che i plessi dermici e sotto-dermici provengono da tre fonti principali.

Il **sistema cutaneo diretto**, che deriva dai tronchi arteriosi principali e dalle corrispondenti vene. A questo livello i vasi maggiori decorrono nel grasso sottocutaneo, parallelamente alla superficie.

Il **sistema perforante muscolo-cutaneo**, che origina dai vasi intramuscolari, attraversa la superficie del muscolo, quindi perfora la fascia profonda e raggiunge la cute distribuendosi ai tessuti sottocutanei.

Il **sistema perforante fascio-cutaneo**, costituito da rami provenienti dai vasi localizzati in profondità che decorrono lungo i setti intermuscolari per poi distribuirsi a ventaglio a livello della fascia profonda, raggiungendo infine la cute.

I vasi cutanei diretti e i vasi perforanti prendono parte alla formazione di **sei plessi reticolari arteriosi**, a decorso orizzontale [Fig. 5] e tra loro interconnessi, responsabili dell'irrorazione dell'apparato tegumentario.

Tre di questi plessi sono localizzati nello spessore della cute e riforniscono tutte le strutture cutanee, comprese le ghiandole sudoripare e le unità pilosebacee:

- Il **plesso sotto-papillare**, localizzato tra gli stati papillare e reticolare del derma;

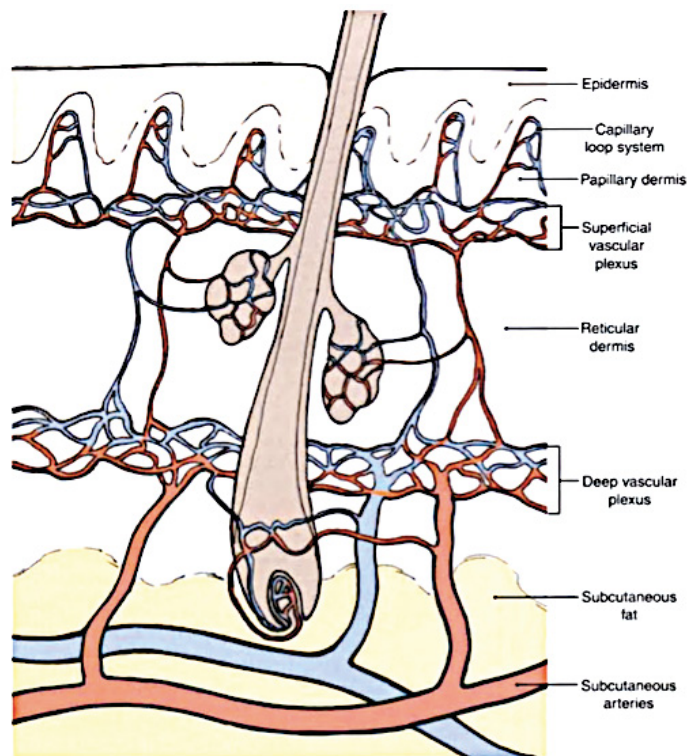


Figura 5. Plessi reticolari arteriosi. Dal basso verso l'alto: arteria subcutanea, grasso subcutaneo, plesso vascolare profondo, derma reticolare, plesso dermico superficiale, derma papillare, plesso sotto-papillare e epidermide. ^[27]

- Il *plesso dermico-reticolare*, posto in una posizione intermedia del derma, è prevalentemente venoso;
- Il *plesso dermico-profondo*, localizzato nella giunzione dermo - ipodermica.

I rimanenti tre plessi sono a localizzazione sottocutanea, due dei quali associati alla fascia profonda (uno a livello della sua superficie interna e l'altro a livello della superficie esterna).

Nella pelle **i vasi linfatici** sono presenti come piccoli vasi terminali che raccolgono il fluido interstiziale in eccesso e varie macromolecole, rimettendole in circolo attraverso vasi di calibro maggiore. Inoltre, trasportano linfociti, cellule di Langerhans e macrofagi ai linfonodi. Originano al di sotto del derma papillare come anse o strutture tubulari rivestite da endotelio.

La cute è fornita di una ricca **innervazione sensitiva**, che veicola informazioni sull'ambiente esterno attraverso recettori nervosi, posti nel derma e nell'epidermide, sensibili a stimoli meccanici, termici o nocicettivi. Questi sono:

- I *corpuscoli di Pacini*, localizzati profondamente nel derma o nell'ipoderma; sono recettori lamellari ovoidali sensibili alla pressione e alla vibrazione;
- I *corpuscoli di Meissner*, posti nelle papille dermiche; sono sensibili agli stimoli tattili lievi e si concentrano nei polpastrelli delle dita e sulla cute sprovvista di peli;
- I *corpuscoli del Ruffini*, recettori fusiformi sensibili alla pressione prolungata come lo stiramento della cute durante il movimento di dita e arti;
- Le *terminazioni nervose libere*, sensibili a stimoli termici e dolorifici.

Le **fibre autonome efferenti**, provenienti dai gangli cranici e spinali, innervano le arteriole, i muscoli erettori del pelo e le cellule delle ghiandole sudoripare. L'attività di questi nervi è volta principalmente al controllo della perdita di calore attraverso la vasodilatazione, la vasocostrizione, la produzione di sudore e la pilo erezione.

1.2 La riparazione tissutale

La guarigione di una ferita è un processo fisiologico dinamico che avviene in tre fasi ed ha lo scopo di ottenere una restitutio ad integrum della cute con formazione di una cicatrice, tessuto di natura connettivale che va a sostituire la perdita di sostanza [Fig. 6].^[8]

Durante la **fase infiammatoria** la ferita è edematosa e fortemente arrossata. Il rilascio di sostanze vasoattive (istamina e serotonina) e citochine (PDGF, IGF-1, TGF-beta) causa un aumento della permeabilità vascolare con formazione di essudato e richiamo di elementi cellulari (linfociti e granulociti) necessari per la circoscrizione e l'eliminazione dell'agente

microbico. I neutrofili, nelle prime 48 ore, e i macrofagi, successivamente, provvedono alla detersione della ferita.

La seconda **fase proliferativa** vede la proliferazione cellulare delle strutture epiteliali, endoteliali e connettivali presenti sui bordi della ferita, che dà origine al tessuto di granulazione. A distanza di 24 - 72 ore dal trauma, i fibroblasti iniziano a secernere acido ialuronico, principale costituente del collagene, e una parte di essi si differenzia in miofibroblasti, necessari per la contrazione e la riduzione della ferita.

Ai margini del difetto, l'endotelio forma i primi abbozzi vascolari iniziando il processo di rivascolarizzazione. La formazione di nuovi vasi sanguigni a partire da altri già esistenti (processo di angiogenesi) è mediata da numerosi fattori (FGF, VEGF, PDGF, TGF- α e TGF- β) secreti nella fase precedente. Contemporaneamente, le cellule dello strato basale proliferano coprendo progressivamente il fondo della ferita.

Attorno alla seconda-terza settimana, il tessuto di granulazione regredisce e inizia l'ultima fase del processo di guarigione con **differenziazione e maturazione** dei tessuti che porta alla chiusura della ferita e alla formazione della *cicatrice*, un tessuto con caratteristiche morfologiche ed estetiche differenti rispetto alla cute normale. ^[9]

Il bilancio tra sintesi e degradazione del collagene viene definito rimodellamento del tessuto connettivo. Il collagene di tipo II, inizialmente deposto, viene degradato dalle metallo-proteasi (MMPs) e sostituito con collagene di tipo I. La deposizione del nuovo collagene, secondo le linee di trazione tissutali (linee di Langer), porta ad un progressivo aumento della resistenza meccanica della ferita, che nel corso della prima settimana è circa del 10% e dopo 3 mesi raggiunge il 70 - 80%.

Il raggiungimento del grado di tensione finale dipende dalla localizzazione della ferita e dalla durata del processo riparativo, ma la tensione del tessuto originario viene riacquistata in parte e solo raramente viene ripristinata appieno. Nei mesi successivi, l'infiammazione diminuisce progressivamente e la cicatrice si appiana e si ammorbidisce.

Al termine del processo di cicatrizzazione, la cicatrice risulta fisiologicamente: pallida, liscia, anelastica, priva di annessi cutanei e con scarsa irrorazione e innervazione.

Il processo riparativo può avvenire secondo due modalità [Fig. 6]:

- per *prima intenzione*, con apposizione dei margini di ferita tramite punti di sutura,
- per *seconda intenzione*, se la ferita viene lasciata aperta e fatta guarire spontaneamente.

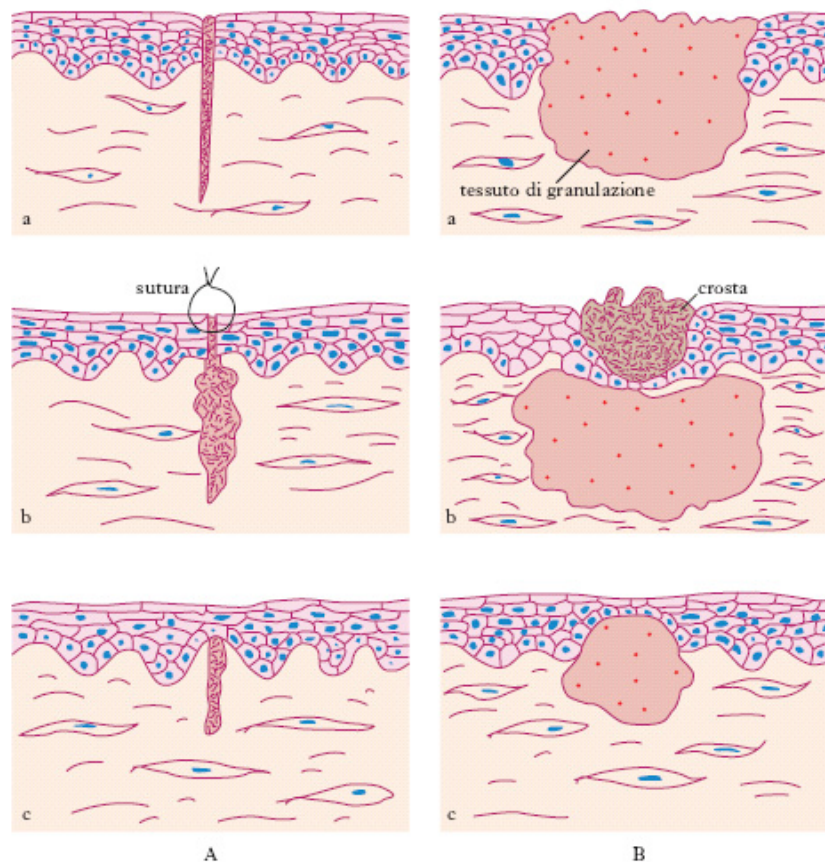


Figura 6. A: guarigione per prima intenzione, B: guarigione per seconda intenzione.

Nella guarigione per prima intenzione i margini della ferita sono adiacenti e il grado di contrazione è modesto. Diversamente, nella guarigione per seconda intenzione la riepitelizzazione è prolungata, meno efficiente, e la cospicua deposizione di fibre collagene porta ad una contrazione della ferita maggiore. Queste differenze influiscono sul risultato estetico che è ottimale nella guarigione per prima intenzione e più frequentemente difettoso o patologico, con comparsa di cicatrici ipertrofiche e cicatrici cheloidee, in quella per seconda intenzione.

Il processo di guarigione può essere influenzato da molti fattori, locali e sistemici, che possono ritardare o compromettere l'esito della riparazione.

Tra i fattori locali, sicuramente le infezioni, prolungando la fase infiammatoria e aumentando il danno tissutale, sono la principale causa di ritardo della guarigione.

La presenza di eventuali corpi estranei o di necrosi, ma anche le caratteristiche della lesione (tipo, profondità, estensione, localizzazione, irregolarità della superficie della ferita) sono importanti fattori influenzanti: ferite in aree riccamente vascolarizzate tendono a guarire più rapidamente di quelle in aree poco vascolarizzate.

I fattori sistemici sono direttamente mediati dallo stato di salute generale in cui si trova il paziente. Alcuni di questi sono lo stato nutrizionale (ad es. carenze proteiche e la carenza di vitamina C, che notoriamente riduce la sintesi di collagene), la presenza di dismetabolismi (ad es. il diabete mellito, noto per provocare un ritardo nella guarigione), i deficit circolatori, dovuti ad aterosclerosi o stasi venosa, le disendocrinie (ad es. gli ormoni glucocorticoidi hanno un ben documentato effetto inibitorio sull'infiammazione con riduzione della produzione di TGF-beta e sulla sintesi del collagene), i disordini ematologici (anemie, granulocitopenie, malattie emorragiche) e respiratori, le infezioni sistemiche (TBC, Sifilide) e la radioterapia.

In seguito all'effetto di questi ostacoli alla riparazione tissutale si possono verificare disturbi della guarigione delle ferite quali, ad esempio, la formazione di sieromi (raccolte di essudato sieroso nella cavità delle ferite che si possono infettare formando ascessi), di ematomi (soprattutto nelle lesioni chiuse), la necrosi delle parti molli e la deiscenza della ferita. Quando il tessuto di granulazione si sviluppa estendendosi oltre i confini della ferita si ha la formazione di cicatrici ipertrofiche e cheloidi.

2. La Ricostruzione dei difetti del volto

2.1 Unità estetiche e linee di Langer

Una svolta nella chirurgia dell'estremo cefalico è arrivata con una migliore comprensione dell'anatomia cutanea, che ha permesso di introdurre tecniche chirurgiche volte non solo al ripristino della funzione ma anche alla conservazione della componente estetica, molto importante in questo distretto corporeo. [10]

A seconda della regione anatomica, dell'età e del sesso esistono notevoli variazioni nel colore, nella consistenza, nello spessore, nell'elasticità, nella tensione e nel contenuto dei follicoli, dei capelli e delle ghiandole sebacee della cute.

La conoscenza di queste variazioni permette di suddividere l'estremo cefalico in **unità estetiche funzionali** [Fig. 7], ognuna delle quali dovrebbe essere ricostruita individualmente al fine di ottimizzare la guarigione e l'estetica della ferita.

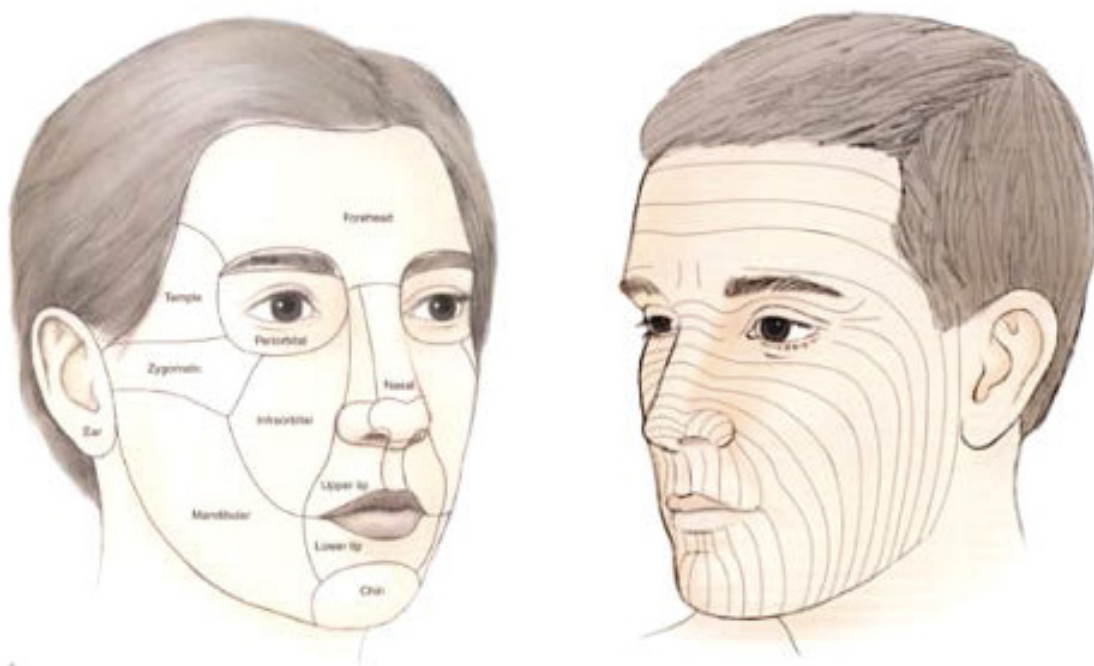


Figura 7. Unità Estetiche e Linee di Langer nel volto. [27]

Le principali unità estetiche sono lo *scalpo*, la *fronte*, l'*orecchio*, la *palpebra*, il *naso*, il *labbro superiore ed inferiore*, la *guancia*, il *mento* e il *collo*. Ad esempio, un lembo frontale usato per la ricostruzione nasale non dovrebbe essere usato per ricostruire parte di una guancia, la quale deve essere ricostruita separatamente dal naso. ^[11]

Altrettanto rilevante per il risultato estetico è la perfetta conoscenza delle *linee di Langer* [Fig. 7], linee formate dall'orientamento delle fibre di collagene nel derma ed influenzate dai movimenti muscoloscheletrici. L'asse dell'incisione chirurgica deve essere parallelo a queste linee, quindi perpendicolare al vettore di azione del muscolo sottostante, così che le suture subiscano minore tensione. Infatti, riducendo gli stimoli meccanici che agiscono sulla cicatrice a minime sollecitazioni si favorisce il processo di cicatrizzazione.

L'obiettivo è quindi quello di ristabilire le caratteristiche qualitative della cute, le linee e i contorni tridimensionali del volto, integrando le cicatrici al fine di ricreare una normalità anatomica.

2.2 Regione frontale e temporale

La **regione frontale**, una delle principali unità estetiche del volto, è delimitata superiormente dal cuoio capelluto frontale, inferiormente dalle sopracciglia e dalla glabella e lateralmente dal cuoio capelluto temporale e dagli zigomi. La **regione temporale** continua posteriormente alla mastoide ed è delimitata superiormente dalla linea temporale e inferiormente dall'arcata zigomatica.

Le caratteristiche cutanee della fronte quali un'epidermide liscia e pallida e un derma relativamente spesso, cambiano durante l'invecchiamento con assottigliamento del derma e riduzione delle ghiandole sebacee.

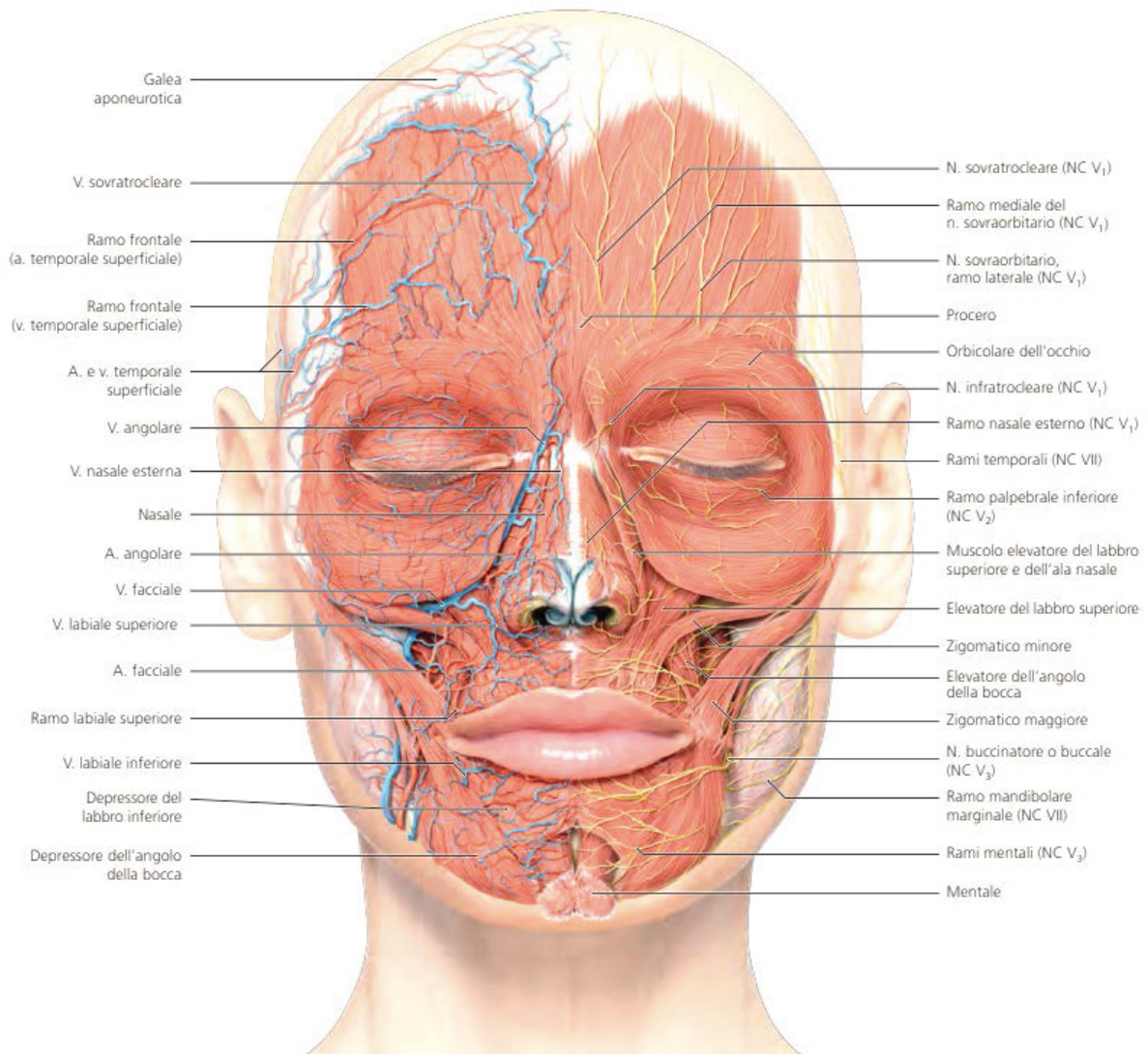


Figura 8. Vascolarizzazione (metà destra) ed innervazione (metà sinistra) in relazione ai muscoli del volto. [61]

La fascia muscolare avvolge il ventre anteriore del muscolo occipitofrontale, le cui fibre decorrono verticalmente lasciando un'area centrale fibrosa, il rafe mediano galeale. Gli altri muscoli della regione comprendono: l'orbicolare dell'occhio, il procero e il corrugatore del sopracciglio. [12]

La vascolarizzazione [Fig. 8], localizzata nel tessuto sottocutaneo, è sostenuta: lateralmente, dalla branca superficiale dell'arteria temporale (STA), ramo della carotide esterna, e nella porzione centrale, dalle arterie sovratrocleare e sovraorbitale, rami

terminali della branca oftalmica della carotide interna. Sono presenti numerosi circoli anastomotici che collegano i due distretti vascolari.

I nervi sopratrocleare e sopraorbitale, il cui decorso segue quello dei vasi omonimi, originano dalla componente oftalmica del trigemino e sono responsabili dell'innervazione sensitiva della fronte. La resezione di questi nervi produce anestesia nello scalpo e nelle regioni distali al punto di lesione. Invece, la regione temporale è innervata dai rami zigomatico - temporale e auricolotemporale provenienti dalla branca mascellare e mandibolare del V nervo cranico.

L'innervazione motoria è di pertinenza del nervo facciale che, dato il suo decorso all'interno del muscolo frontale, è meno soggetto al rischio di transezione. Il rischio aumenta nella regione temporale e zigomatica dove il nervo decorre in sede sopra fasciale.

Importante per una corretta **ricostruzione** di questa unità è la conservazione della funzione motoria e sensoriale, il mantenimento della simmetria delle sopracciglia e delle attaccature temporali e frontali, la creazione, tranne che nella linea mediana, di cicatrici trasverse piuttosto che verticali.

Come regola generale, la guarigione della fronte per *seconda intenzione*, anche se adeguata per i difetti della linea mediana e delle zone temporali periferiche, produce cicatrici non ottimali sulla fronte. La possibilità di riparazione per *prima intenzione* dipende dalla lassità e dalla disponibilità di pelle in eccesso. Questa è maggiore negli anziani e nei tessuti danneggiati dal sole. In tutti gli altri casi i *lembi cutanei e muscolocutanei* sono un ottimo mezzo di ricostruzione. ^[13]

Per i difetti di piccole dimensioni i lembi possono essere prelevati dalla pelle della fronte adiacente al difetto, massimizzando così il risultato estetico. La tempia offre tessuti con una

certa lassità e può essere mobilizzata per facilitare la chiusura dei difetti paramediani o laterali. Si tratta di lembi di avanzamento costituiti da tessuto cutaneo e sottocutaneo superficiale che, nonostante il cospicuo sanguinamento secondario all'interruzione dei plessi vascolari, si associano ad un rapido recupero senza deficit motori o sensoriali.

Nei pazienti con lassità cutanea sufficiente, la pelle del collo e delle guance può essere mobilizzata superiormente come un lembo di avanzamento cervico-facciale per ricostruire la tempia e la fronte laterale.

Per i difetti di dimensioni maggiori vengono utilizzati i lembi muscolocutanei. La dissezione nel piano a-vascolare, sottostante il muscolo frontale, permette un approccio chirurgico più semplice, ma la mobilizzazione del tessuto al di sopra di una struttura fissa come l'osso crea maggiori punti di tensione sulla linea di chiusura. ^[14]

Se i tessuti locali non sono adeguati alla riparazione della ferita, la migliore opzione chirurgica è l'uso di lembi di cuoio capelluto e lembi glabellari o il prelievo di *innesti cutanei*. Questi ultimi sono più semplici da attuare, ma non sempre danno risultati estetici ottimali.

2.3 Scalpo

Il **cuoio capelluto** (acronimo SCALP) è costituito da cinque strati tissutali la cute (S), il tessuto sottocutaneo (C), l'aponeurosi galeale (A), il tessuto connettivo (L) e il periostio (P). Il suo spessore è maggiore nelle aree coperte dai capelli, come quella occipitale, parietale e, in misura variabile, temporale e frontale, mentre si riduce nella calvizie maschile e nell'alopecia patologica [Fig. 9].

Lo strato sottocutaneo, che contiene i follicoli piliferi e le ghiandole sudoripare e sebacee, fornisce una connessione tra la cute e l'aponeurosi galeale sottostante.

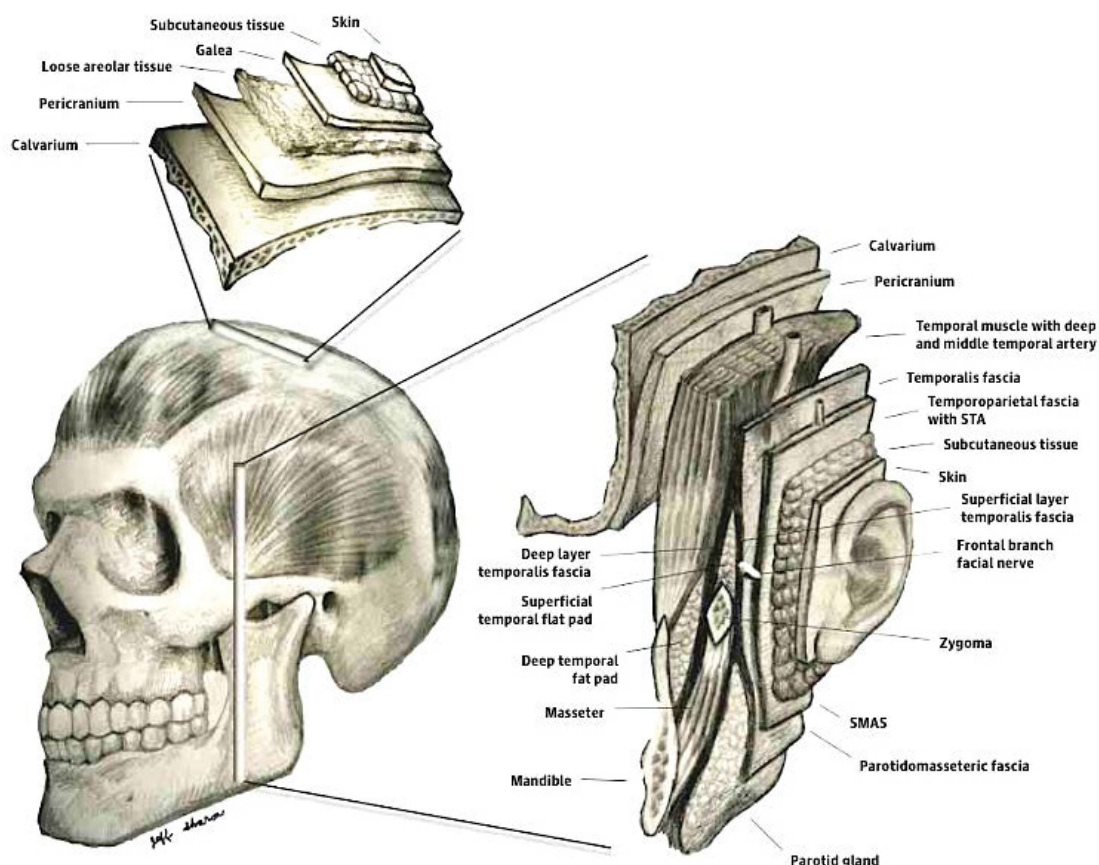


Figura 9. Spessore e composizione dello scalpo. ^[15]

La galea, collegamento tra il muscolo frontale anteriore e il muscolo occipitale posteriore, è uno strato denso ed anelastico nella porzione centrale e nel vertice, dove non sono presenti componenti muscolari, e lasso e distendibile lateralmente, dove continua come fascia temporo - parietale al di sopra del muscolo temporale [Fig. 9]. ^[15]

La vascolarizzazione della fronte e delle regioni temporali, descritta nel paragrafo precedente, si porta in profondità all'interno dell'aponeurosi e della fascia muscolare garantendo l'apporto ematico al cuoio capelluto centrale e al vertice [Fig. 8]. Il distretto posteriore dello scalpo, invece, è servito dall'arteria auricolare posteriore e dall'arteria occipitale, rami della carotide interna, anch'essi coinvolti nell'ampia rete anastomotica con la carotide esterna.

L'innervazione sensitiva è garantita anteriormente dal nervo sopraorbitale, al centro dal nervo sopratrocleare e latero-posteriormente dai nervi occipitale, temporale e auricolare. L'unico nervo motorio è la branca temporale del nervo facciale che, ad esclusione del suo passaggio superficiale nell'arcata zigomatica, decorre in profondità all'aponeurosi galeale.

L'obiettivo nella **ricostruzione** dello scalpo è ottenere una copertura permanente del difetto ricreando, quando precedentemente presente, la presenza dei capelli.

Questa necessità, associata alla ottima vascolarizzazione di questo distretto rende i *lembi locali* la scelta di prima linea.^[16] I lembi di avanzamento sono poco efficaci a causa della scarsa elasticità della cute. Più utilizzati per i difetti di piccole e medie dimensioni (< 3 cm) sono i lembi di rotazione, progettati come lembi fascio-cutanei nello spessore dell'aponeurosi galeale.

A differenza delle altre regioni del viso, non ci sono linee di tensione cutanea rilassate (Linee di Langer) nel cuoio capelluto. Pertanto, le incisioni possono essere posizionate in modo da massimizzare l'apporto vascolare e il reclutamento dei tessuti. Questo, preservando l'attaccatura anteriore dei capelli e l'integrità del bulbo pilifero tramite incisioni parallele alle linee di crescita del pelo. Da ricordare è la tecnica di ricostruzione dello scalpo con triplice lembo, descritta da Orticochea nel 1967 ed utilizzata anche per i difetti di grandi dimensioni.

Quando lo spessore della perdita di sostanza è elevato e le dimensioni sono superiori ai 3 cm possono essere progettati lembi a distanza muscolocutanei, come quelli di lastissimo del dorso e di trapezio.

Studi mostrano come i *lembi liberi* tollerino la radioterapia post-operatoria e, nel tempo, l'atrofia del lembo rende lo spessore dello scalpo paragonabile a quello del cuoio capelluto

adiacente. Gli svantaggi di questi lembi sono l'alta morbilità del sito donatore e l'alopecia postoperatoria. ^[17]

Negli anziani con comorbidità e in caso di controindicazioni alla chirurgia o, alla anestesia i difetti a spessore parziale con esposizione del periostio o del sottocute, localizzati nelle aree prive di capelli, possono essere riparati in modo ottimale con la *guarigione per seconda intenzione*. Se manca un letto vascolarizzato, come nei difetti a tutto spessore con esposizione della teca cranica, l'utilizzo di *sostituti dermici* protegge la ferita e fornisce un substrato per la crescita dei tessuti. ^[18]

La *chiusura per prima intenzione*, quando possibile per difetti inferiori ai 3 cm dell'area temporale e occipitale, viene preferita alla guarigione per seconda intenzione. La tensione di chiusura, maggiore nelle aree poco elastiche del cuoio capelluto, può essere ridotta scollando il piano subgaleale o, tramite delle incisioni dell'aponeurosi parallele alla linea di sutura. Questo accorgimento è utile anche nella creazione dei lembi.

In presenza di un elevato rischio di ricorrenza delle neoplasie cutanee, tipiche in questa regione del corpo, si predilige l'utilizzo di *innesti*. Questi necessitano di un tessuto ben vascolarizzato (periostio, muscolo o fascia) per il loro attecchimento e, nonostante la rapidità e la semplicità nella copertura del difetto, danno un risultato estetico subottimale. I tessuti donatori sono spesso troppo sottili e privi di bulbi piliferi.

2.4 Naso

Il **naso** viene suddiviso in nove sotto unità estetiche: la *punta*, il *dorso*, le *pareti laterali*, le *porzioni alari*, i *triangoli molli* e la *columella*. Questa complessa struttura tridimensionale è definita dall'alternarsi di superfici con varie concavità e convessità, influenzate dal tessuto molle sottostante.

Si compone di tre strati: il tessuto molle esterno (cute, grasso sottocutaneo, strato fibro-muscolare, pericondrio e periostio), lo scheletro osteo-cartilagineo e il rivestimento mucoso interno. Lo spessore della cute tende ad aumentare dalla radice alla punta nasale, proporzionalmente alla presenza di ghiandole sebacee nel sottocute, e a ridursi nel triangolo dei tessuti molli, nella columella e nelle superfici laterali. Anche la mobilità della cute varia; la metà superiore del naso è mobile sui tessuti sottostanti mentre, la metà caudale è fissa. ^[19]

All'interno dello strato fibro-muscolare sono contenuti i muscoli mimici del naso, suddivisi in quattro categorie che agiscono sulle narici: gli elevatori le accorciano e le dilatano, i depressori le allungano e le dilatano, i compressorì le allungano e le restringono e il dilatatore anteriore le dilata.

La vascolarizzazione è di pertinenza sia della carotide interna che della carotide esterna. La prima dà origine alla arteria oftalmica con i suoi rami: l'arteria nasale dorsale che fornisce il dorso e il fianco nasale, e l'arteria etmoidale anteriore che, tramite un suo ramo terminale, l'arteria nasale esterna, penetra lo strato osteocartilagineo rifornendo il dorso nasale. La carotide esterna fornisce il sangue al naso attraverso l'arteria facciale che vascolarizza: la columella, tramite il ramo labiale superiore, e la parete laterale, l'ala e la punta nasale, tramite una rete anastomotica tra, il suo ramo angolare, e l'arteria mascellare interna.

La sensibilità cutanea del dorso, della punta e delle ali nasali è di pertinenza del nervo nasale esterno, branca del nervo oftalmico, mentre quella delle porzioni laterali del naso (ali nasali escluse) spetta al nervo infraorbitario, branca del mascellare. L'innervazione motoria è sotto il controllo del nervo facciale.

La **ricostruzione** del naso deve garantire un'adeguata conservazione della funzione, per consentire il flusso d'aria nasale, e della forma, mantenendo la struttura delle unità estetiche nasali e lo spessore della cute.

La *guarigione per seconda intenzione* si adatta meglio alle superfici concave, come il canto mediale e il solco alare; le cicatrici del dorso e della punta, spesso, vanno in contro a retrazione. La ridotta mobilità della cute limita l'utilizzo della *chiusura per apposizione diretta* dei margini a piccoli difetti del dorso e delle pareti laterali.

In letteratura, la scelta tra innesti e lembi locali è ancora oggi molto dibattuta. Gli *innesti cutanei a tutto spessore (FTSG)* sono utili nella ricostruzione di difetti superficiali che coinvolgono superfici convesse del naso come, la punta e i lobi alari, dove la mobilità dei tessuti è limitata per la creazione di lembi locali. ^[20] Inoltre, essendo il naso poco vascularizzato, l'utilizzo degli innesti è limitato ai difetti di dimensioni inferiori a 1,5 cm. L'innesto viene solitamente prelevato dalla piega nasolabiale, un ottimo sito donatore per spessore, colore e consistenza della pelle. La sede postauricolare è adatta per innesti sottili. Quando il difetto interessa anche lo strato osteocartilagineo, sono indicati *innesti composti* prelevati dal margine elicoidale o dalla radice dell'elice dell'orecchio.

I vantaggi dei *lembi locali* sono numerosi nella ricostruzione nasale, tra cui corrispondenza di spessore, colore e struttura, scarsa contrattura cicatriziale e buona sopravvivenza. I difetti di dimensioni inferiori ai 2,5 cm del terzo medio e superiore possono essere riparati con il lembo nasale dorsale. Un lembo basato sull'arteria angolare che richiede l'elevazione di tutta la pelle del dorso e della glabella. Altro lembo utilizzato nella ricostruzione di questa area è il lembo glabellare, la cui progettazione, a differenza del lembo nasale dorsale, non crea deformità significative. Nei difetti del dorso e della punta è, invece, utile il lembo bilobato; un lembo di trasposizione che oltre all'ottima vitalità offre una buona

corrispondenza di colore. La sua progettazione spesso altera le unità estetiche ed esita in distorsioni del sito donatore. Altri lembi sono il lembo a V-Y, per i difetti laterali del terzo prossimale o medio del naso, e il lembo nasolabiale, la cui cicatrice può essere nascosta all'interno della piega nasolabiale. ^[21]

Il lembo frontale paramediano, un lembo assiale basato sull'arteria sopratrocleare, è la prima scelta per i difetti di grandi dimensioni (> 2,5 cm) del naso. Nonostante l'eccellente corrispondenza di colore e consistenza, la cute della fronte è più spessa di quella nasale quindi, deve essere assottigliata rimuovendo tutto il grasso sottocutaneo senza ledere il plesso dermico. ^[22]

2.5 Palpebra

Le palpebre, superiore ed inferiore, forniscono lubrificazione alla cornea e allo stesso tempo fungono da barriera per i corpi estranei. La palpebra superiore, assai più mobile, ha inizio subito al di sotto della linea del sopracciglio, a livello del margine superiore dell'apertura orbitaria. Essendo più estesa, a occhio aperto, parte di essa si nasconde nel *solco orbito palpebrale superiore*. La palpebra inferiore continua in basso con la regione della guancia dalla quale è separata da un solco poco evidente, il *solco palpebro malare* che corrisponde al margine inferiore dell'apertura dell'orbita. I margini liberi formano una fessura palpebrale ellittica che misura 8 a 11 mm in verticale e 27 a 30 mm in orizzontale rispetto al meridiano pupillare. Tale apertura è chiusa ai lati dal *canto laterale* e dal *canto mediale* (angolo interno o nasale).

Ogni palpebra si suddivide in una **lamella anteriore** costituita dalla *cute* e dal *muscolo orbicolare dell'occhio*, e in una **lamella posteriore**, che comprende lo *scheletro cartilagineo* (tarso e setto orbitario), il *muscolo elevatore della palpebra superiore* o il *retrattore della*

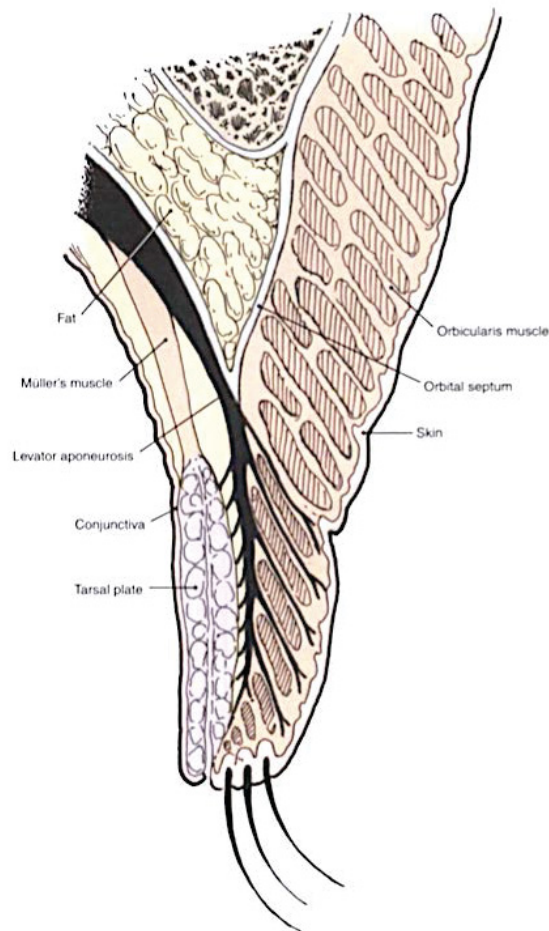


Figura 10. Anatomia della palpebra: lamella anteriore e lamella posteriore

palpebra inferiore, il *muscolo tarsale* e la *congiuntiva* [Fig. 10]. La necessità di movimenti rapidi delle palpebre durante l'ammicciamento richiede che la cute palpebrale sia molto sottile (< 1mm) e flessibile, è infatti priva di annessi cutanei e ghiandole sebacee. Inoltre, con l'invecchiamento tende ad atrofizzarsi e a perdere di elasticità e turgore. Lo strato sottocutaneo è costituito, soprattutto nel terzo laterale, da tessuto connettivo lasso.

Il muscolo orbicolare, fondamentale nell'espressione facciale, si compone di una parte periferica o orbitaria, che si dispone in maniera circolare attorno all'orbita e si occupa della chiusura forzata della rima palpebrale, e di una parte centrale o palpebrale, importante per la chiusura volontaria e rapida dell'occhio e nell'ammicciamento. Quest'ultima si suddivide ulteriormente in pretarsale, disposta al davanti del tarso, e in presettale, disposta al

davanti del setto orbitario. Profondamente al muscolo orbicolare si trovano dei cuscinetti adiposi: il tessuto adiposo retrorbicolare (ROOF) nella palpebra superiore, e il tessuto adiposo suborbicolare (SOOF) nella palpebra inferiore.

Il setto orbitale, avascolare, si estende dal bordo orbitale all'aponeurosi dell'elevatore e alla fascia capsulo-palpebrale anteriore, prima della loro inserzione sulle placche tarsali.

Le placche tarsali, ancorate al bordo orbitale tramite il tendine cantale, sono composte da tessuto connettivo denso e ospitano le ghiandole di Meibomio che producono il film lacrimale. ^[23]

La vascolarizzazione della palpebra dipende sia dal sistema carotideo interno che dal sistema carotideo esterno. Si possono distinguere un'*arcata vascolare interna* e una *periferica* fra loro anastomizzate e formate dalla confluenza delle arterie palpebrali mediali e laterali, rami dell'arteria oftalmica.

Il sistema linfatico è diviso in un plesso superficiale (pretarsale) e in un plesso profondo (postarsale).

L'innervazione sensoriale alle palpebre è garantita dalle divisioni oftalmiche e mascellari del nervo trigemino (n. lacrimale, n. frontale e n. cutanei sensoriali naso-ciliari). Il muscolo orbicolare è innervato dal nervo zigomatico e i muscoli tarsali da alcune fibre simpatiche.

L'estensione e la posizione del difetto, ma anche il grado di lassità del tessuto molle perioculare guidano la ricostruzione delle lesioni cutanee palpebrali.

Un piccolo difetto (< 1cm) della sola lamella anteriore può essere lasciato *guarire per seconda intenzione*. I difetti che interessano meno di un terzo del margine palpebrale, soprattutto nei pazienti anziani con molta pelle in eccesso possono, essere *chiusi per prima*

intenzione. Per ridurre la tensione di chiusura e quindi per facilitare la chiusura diretta, può essere fatta una cantotomia laterale o una cantolisi. ^[24]

Quando questi accorgimenti non sono sufficienti, diventa necessario l'uso di lembi locali o innesti. A causa delle caratteristiche anatomiche e funzionali della palpebra, il reclutamento di tessuti adiacenti è da preferire.

Gli innesti a tutto spessore, nonostante la ricca vascolarizzazione palpebrale consenta un ottimo attecchimento, portano ad un risultato estetico subottimale, con retrazioni cicatriziali e discromie. Questi sono utilizzati nella ricostruzione della lamella anteriore che può essere riparata anche con lembi miocutanei dal canto laterale (Lembo di Tenzel) o, se il difetto è della palpebra inferiore, dalla guancia e dalla palpebra superiore (Lembo di Tripier).

Nei difetti con interessamento della lamella posteriore la ricostruzione della palpebra superiore, dove la struttura del tarso è più complessa, è più difficoltosa rispetto a quella inferiore. Per ricostruire il tarso si possono usare lembi tarso congiuntivali o, lembi di avanzamento a ponte dalla palpebra superiore (Lembo di Hughes) o inferiore (Lembo di Cutler-Beard). ^[25]

2.6 Labbro superiore ed inferiore

Il *labbro superiore* si estende dalle pieghe nasolabiali al margine inferiore del naso, mentre il *labbro inferiore* comprende la regione tra le commissure labiali laterali e la piega labio-mentale. Questi solchi sono i punti di intersezione dei muscoli mimici del labbro che si dispongono a raggiera attorno al muscolo orbicolare.

Il labbro è formato da *cute*, *muscolo* e *mucosa*. Il *vermiglio*, la membrana mucosa modificata che ricopre il margine libero, è costituito da epitelio squamoso stratificato privo

dei follicoli piliferi, altamente vascolarizzato e non cheratinizzato. Il suo colore varia dal rosa rossastro al marrone, a seconda dell'etnia, della concentrazione di melanociti e della vascolarizzazione superficiale. Il passaggio alla mucosa labiale è segnato dalla presenza di ghiandole salivari sottomucose e dall'improvvisa cessazione delle linee Langer, che sono disposte in direzione verticale, nella regione centrale del labbro, ed oblique, nella porzione laterale. La mancanza di una struttura scheletrica rende il tessuto labiale molto elastico quindi, ottimo per la ricostruzione.

Lo spessore del labbro è occupato dal muscolo orbicolare, le cui fibre superiori ed inferiori si intersecano a livello della commisure labiale. Esso è responsabile della chiusura e dell'apertura delle labbra. Gli altri muscoli che influenzano il movimento delle labbra sono disposti a raggiera attorno all'orbicolare.

Il muscolo orbicolare e gli elevatori dell'angolo labiale sono innervati dal ramo buccale del nervo facciale che, tramite i suoi rami, cervicale e mandibolare marginale, innerva anche i muscoli depressori del labbro. L'innervazione sensoriale è di pertinenza del nervo infraorbitale per il labbro superiore e, del nervo mentale per il labbro inferiore; entrambi rami del nervo trigemino. ⁽²⁶⁾

Le arterie labiali superiori e inferiori, che originano dall'arteria facciale agli angoli della bocca, decorrono all'interno della sottomucosa, nell'area di transizione vermiglio-mucosa, portandosi in profondità fino all'orbicolare e in superficie, per alimentare le porzioni cutanee del labbro superiore e inferiore. Il drenaggio venoso delle labbra avviene attraverso le vene labiali superiori e inferiori affluenti delle vene facciali omolaterali quindi, nella vena giugulare interna. Il drenaggio linfatico dal labbro superiore e delle porzioni laterali del labbro inferiore è di pertinenza dei linfonodi sottomandibolari omolaterali mentre, la porzione centrale del labbro inferiore è drenata dai linfonodi submentali.

Gli obiettivi principali della **ricostruzione** labiale sono il ripristino della competenza e dell'apertura orale, di pertinenza del labbro inferiore, e il ripristino delle normali relazioni anatomiche.

I difetti di piccole dimensioni possono essere riparati *per prima intenzione*, quando coinvolgono meno del 30% dell'area del labbro o, *per seconda intenzione*, se la ferita è localizzata sul vermiglio superficiale. Se il difetto si estende nel tessuto cutaneo o nella compente muscolare, il rischio di complicanze funzionali aumenta.

Per i difetti di dimensioni maggiori sono indicati i *lembi di avanzamento* che permettono di trasferire la tensione di chiusura delle cicatrici in aree esteticamente più funzionali, evitando la deformazione del bordo vermiglio-cutaneo.

Se la lesione è limitata al vermiglio, questo può essere ricreato eseguendo lembi di avanzamento delle mucose che in genere guariscono rapidamente con buoni risultati cosmetici. In letteratura, è descritta un'ampia varietà di lembi della mucosa orale e della lingua ma, sicuramente, il lembo a ponte di mucosa labiale è quello con un miglior grado di corrispondenza per colore e caratteristiche dei tessuti.

Quando il difetto è localizzato nelle aree cutanee del labbro, le cicatrici dovrebbero essere orientate, se possibile, all'interno delle linee di confine naturali o, angolate radialmente lungo le linee di tensione cutanea rilassate per ridurre al minimo la visibilità. Sono da evitare le incisioni che attraversano la giunzione vermiglio-cutanea.

I lembi di avanzamento unilaterale, come il lembo a cuneo di Burow, sono spesso utilizzati per riparare le ferite poste nelle porzioni laterali del labbro superiore. Invece, lembi di avanzamento bilaterale (lembi di Schuchardt), soprattutto per i difetti del comparto mediale, permettono di mantenere i contorni naturali del labbro.

Altri tipi di lembi comunemente usati sono il lembo di avanzamento (nasolabiale, di guancia, o di mento), il lembo di Estlander, il lembo di Abbe, il lembo di Karapandzic, il lembo di Gilles, il lembo temporo-parietale e i lembi liberi microvascolari. ^[27]

Gli *innesti cutanei a tutto spessore* sono meno utilizzati perché considerati non ottimali a causa di difetti di colore e di struttura. Inoltre, l'incapacità di immobilizzare il labbro contribuisce ad aumentare il rischio di fallimento dell'innesto.

2.7 Padiglione auricolare

L'**orecchio esterno** è posizionato sul lato della testa, inferiormente alla regione temporale, posteriormente all'articolazione temporo-mandibolare ed anteriormente alla mastoide.

Il confine anteriore corrisponde al contorno del meato acustico esterno, mentre il confine posteriore è delineato dal solco retro-auricolare. Si descrive una superficie laterale, una superficie mediale e un margine libero.

La struttura scheletrica è costituita da cartilagine elastica che occupa i due terzi superiori del padiglione auricolare e, grazie alla sua flessibilità, permette di mantenere il complesso contorno topografico dell'orecchio. Questo è composto da diverse componenti tridimensionali [Fig. 11]: *la conca, l'antelice, l'antitrago, il trago, la fossa scafoidea e l'elice*, responsabili dei rilievi e delle depressioni visibili sulla faccia laterale. Le stesse strutture delineano la superficie della faccia mediale, nella quale si osservano sporgenze rappresentata dalla depressione della conca e della fossa scafoidea e un solco che corrisponde al rilievo dell'antelice.

Il terzo inferiore dell'orecchio è, invece, occupato dal *lobulo*, una plica cutanea priva di cartilagine e soggetta a numerose varianti anatomiche.

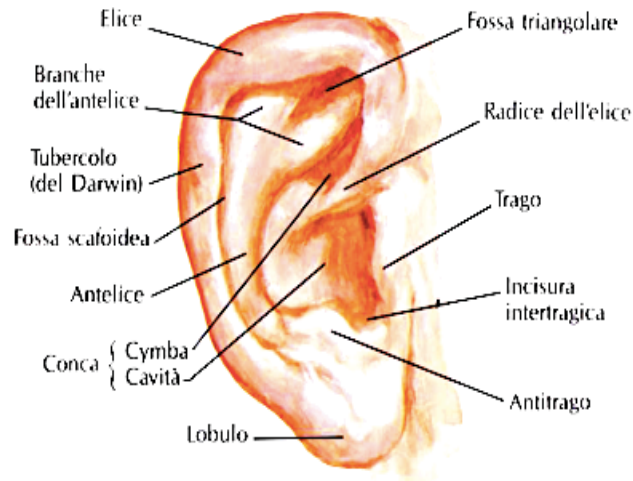


Figura 11. Padiglione auricolare

A differenza della cute laterale, priva di tessuto sottocutaneo e strettamente adesa al pericondrio, la superficie mediale dell'orecchio ha cute lassa e grasso sottocutaneo, che conferisce maggiore mobilità e rende quest'area un sito donatore eccellente per innesti cutanei e lembi. La componente muscolare estrinseca è rappresentata dai muscoli auricolare anteriore, superiore e posteriore. I muscoli intrinseci, anche se noti, sono poco rappresentati.

La vascolarizzazione del padiglione [Fig. 12] deriva da due reti provenienti dal sistema carotideo esterno, una posteriore e l'altra anteriore, anastomizzate a livello dei rami perforanti localizzati nella conca. L'arteria auricolare anteriore, ramo dell'ATS, con decorso ascendente segue il bordo anteriore del trago e dell'elice e, tramite tre rami terminali, si porta a vascolarizzare la porzione anteriore dell'elice, la fossetta navicolare, le radici dell'antelice, il trago e il lobulo. L'arteria auricolare posteriore, si porta a livello del solco retro-auricolare e si divide in diversi rami destinati alla faccia mediale del padiglione, ai due terzi posteriori dell'elice, all'antelice e alla conca; non interviene nella vascolarizzazione del lobulo. Anche la vascolarizzazione del condotto uditivo esterno dipende dalla carotide esterna.

Il drenaggio venoso dell'orecchio esterno si realizza attraverso due reti principali che drenano sia nella vena giugulare esterna che nei seni venosi intracranici.

Il drenaggio linfatico è garantito dai linfonodi preauricolari e infraauricolari e dalla stazione linfonodale mastoidea.

L'innervazione dell'orecchio dipende sia dai nervi sensitivi cranici che spinali. Questi sono: il ramo posteriore del nervo grande auricolare (C2 e C3), che innerva il lobulo, il terzo posteriore e la faccia mediale del padiglione esterno, il nervo auricolotemporale (V3), che si porta al trago, alla porzione ascendente dell'elice, alla faccia anteriore del meato acustico esterno e al timpano, il ramo auricolare del nervo vago, proveniente dalla faccia posteriore del padiglione e del meato acustico esterno e il nervo piccolo occipitale, per la sensibilità della conca, della parte anteriore dell'antelice, della radice dell'elice, della fossetta

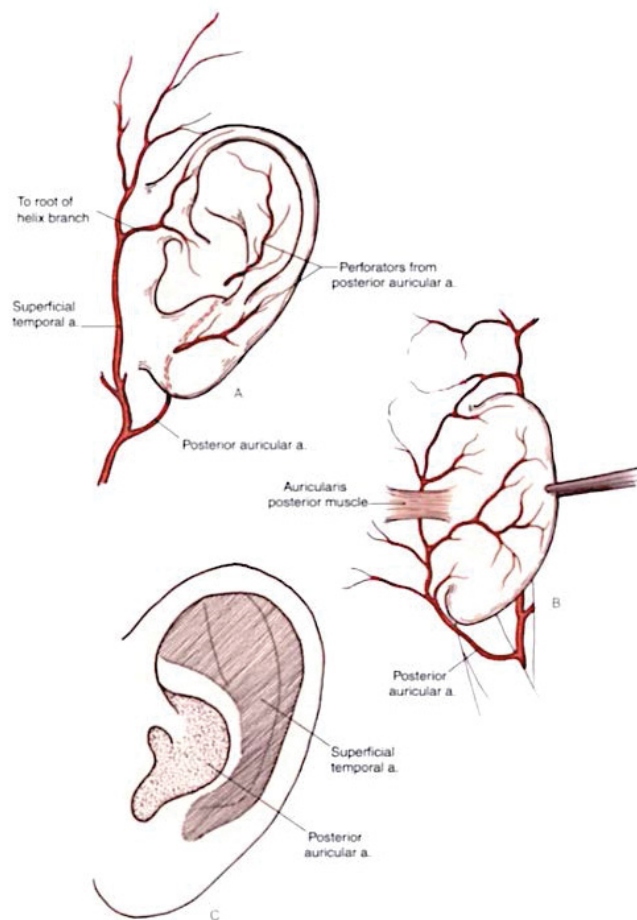


Figura 12. Vascolarizzazione dell'orecchio esterno e del padiglione

triangolare, della facce posteriore e inferiore del meato acustico esterno e del timpano.

L'innervazione motoria è affidata al nervo facciale. ^[28]

La **ricostruzione** del padiglione può essere impegnativa a causa della complessa topografia dell'orecchio. Piccoli difetti cutanei dell'elice possono essere ricostruiti con *la chiusura primaria della ferita*, che può occasionalmente richiedere piccole escissioni della cartilagine per evitare distorsioni. Questa tecnica dà risultati migliori nei difetti della superficie mediale, più flessibile rispetto a quella laterale dove, invece, è indicato l'uso di *innesti cutanei* prelevati dai tessuti retro-auricolari.

La mancanza del pericondrio sopra la cartilagine esposta rende la superficie a-vascolare quindi, non innestabile. In questo caso, per poter applicare l'innesto, la cartilagine può essere rimossa creando delle finestre di contatto superficiale tra l'innesto e il tessuto sottocutaneo mediale maggiormente vascolarizzato.

Un'altra possibilità è quella di convertire il difetto in una escissione cuneiforme a tutto spessore, che può poi essere chiusa per prima intenzione con cicatrici minimamente visibili che riducono solo lievemente l'altezza dell'orecchio. ^[29]

Se il difetto è a tutto spessore, soprattutto nella porzione media dell'elice, si può utilizzare un *innesto composto* prelevato dall'orecchio controlaterale. Ovviamente, il rischio di infezione e deformità, che influisce sulla scelta di questo approccio, aumenta. Altrimenti, è indicato l'uso di *lembi locali condro-cutanei* che sfruttano il tessuto disponibile nel rimanente bordo elicoidale mediale e la pelle lassa e ridondante del lobulo.

Quando il difetto è troppo esteso (> 2,5 cm) e i lembi condro-cutanei non sono sufficienti per la sua riparazione, è consigliato l'uso di lembi tubulati provenienti dalla cute

postauricolare e periauricolare. *Lembi ad isola* provenienti da queste aree donatrici sono ottimi, anche, per la ricostruzione dei difetti della conca e delle zone non elicoidali.

In ogni caso, il prelievo dei lembi locali non deve alterare la forma dell'orecchio. Se l'altezza del padiglione si riduce visibilmente, deve essere preso in considerazione l'uso di lembi a distanza come il *lembo fascio-cutaneo temporoparietale* con l'innesto di cartilagine autologa per ricreare la forma dell'orecchio. ^[27]

2.8 Guancia

La guancia è una ampia regione anatomica che si divide in tre sotto unità: *suborbitale o mediale, preauricolare o laterale e buccale*. ^[30]

La cute dell'area preauricolare è fissa sui piani fasciali e meno lassa rispetto alla cute dell'area suborbitale e buccale, più sottile e mobile. Infatti, i tessuti molli della guancia sono sostenuti da un complesso di legamenti di ritenzione, concentrati nella porzione laterale, che ancorano il tessuto cutaneo all'osso. Queste strutture sono anche responsabili della formazione dei solchi labiomandibolari e melolabiali che, assieme al solco nasofacciale, alla rima orbitale inferiore, alla linea che unisce il canto laterale con l'elice dell'orecchio, al margine preauricolare e al bordo inferiore della mandibola, delimitano i confini dell'unità estetica [Fig.13].

Oltre che dai legamenti, la guancia è supportata dalla presenza di alcuni muscoli facciali, il m. orbicolare e il m. massetere, e dal grasso sottocutaneo che garantisce la convessità tipica di questa regione anatomica.

I muscoli sono innervati dal nervo facciale e la componente sensitiva è di pertinenza del nervo infraorbitale medialmente, del nervo auricolotemporale lateralmente e del nervo mentale inferiormente.



Figura 13. Sotto unità della guancia: suborbitale (1), preauricolare (2) e buccale (3).

L'arteria facciale garantisce la vascolarizzazione della guancia tramite i plessi dermici e subdermici e la branca trasversa dell'ATS e l'arteria infraorbitaria formano circoli collaterali con ampie anastomosi. Il drenaggio venoso segue i vasi arteriosi mentre quello linfatico raggiunge i linfonodi submentali, submandibolari e preauricolari.

La conoscenza dell'anatomia della guancia permette di garantire una corretta **ricostruzione** di questa unità estetica.

La *chiusura per prima intenzione* è indicata per pazienti con difetti di diametro inferiore a 2 cm e per coloro che potrebbero non essere in grado di tollerare o beneficiare di procedure ricostruttive esaustive. Sicuramente, questa tecnica è meglio applicabile nei tessuti della regione mediale, più lassi e poco adesi ai piani profondi. In questa sede lo scollamento dei margini di ferita, per ridurre la tensione di chiusura ed evitare lo

spostamento delle strutture circostanti, è più semplice. Il mantenimento di un colore, una consistenza e uno spessore della pelle simili ottimizza i risultati funzionali e cosmetici.

In pazienti con comorbidità o, necessità di rivalutazione dei margini chirurgici e con difetti di dimensioni maggiori di 2 cm, *l'innesto cutaneo* è un'alternativa efficace e semplice da attuare. Gli innesti vengono solitamente prelevati dalle aree postauricolari, preauricolari e sopraclavicolari, in quanto queste regioni hanno un colore e una consistenza simile a quella della guancia.

Per le lesioni poste sul perimetro dell'unità facciale, adiacenti alla palpebra, al margine nasale o, alla commisura labiale, la contrazione dell'innesto potrebbe alterare la posizione delle altre strutture del volto. Inoltre, a causa della elevata mobilità dei tessuti della guancia, gli innesti tendono ad esitare in importanti sieromi ed ematomi che possono essere evitati posizionando medicazioni compressive.

Un'altra tecnica utile per ricostruire le perdite di sostanza della guancia mantenendo una corrispondenza ottimale in colore e consistenza dei tessuti è l'uso dei *lembi locali*.

Nella *porzione mediale*, le caratteristiche anatomiche dei tessuti permettono di progettare sia lembi di rotazione che di trasposizione o, di avanzamento a V-Y. Comune, è la combinazione di lembi di rotazione e avanzamento per sfruttare al meglio i tessuti della guancia posteriore e del collo superiore.

Questo non è vero per i *difetti laterali*, dove i lembi di avanzamento sono sconsigliati. ⁽²⁹⁾ In questa regione il lembo ottimale per la chiusura dei difetti di grandi dimensioni è sicuramente il lembo cervico-facciale. Un lembo ottenuto dalla rotazione dei tessuti submandibolari e laterali del volto che garantisce un'ottima corrispondenza tra i tessuti. I lembi di trasposizione come, il lembo romboide o il lembo di Limberg, sono utili nella

ricostruzione della *regione buccale*. In questa zona, il prelievo di tessuti dalla porzione mediale della guancia rischia di alterare il solco melolabiale.

Per i difetti troppo grandi o, a tutto spessore della guancia, in letteratura sono descritti numerosi *lembi liberi* come, quello dell'avambraccio radiale, della coscia anterolaterale, della scapola e il lembo laterale del braccio. Ovviamente, le complicanze del sito donatore e il risultato estetico non sempre ottimale limitano l'uso di questa tecnica chirurgica.^[31]

3. Tecniche chirurgiche tradizionali

3.1 Guarigione per seconda intenzione

Prima dello sviluppo di tecniche chirurgiche innovative, la guarigione per seconda intenzione era una delle principali modalità di gestione delle lesioni cutanee.

Attualmente, è utilizzata soprattutto per piccole ferite superficiali, per ferite che non possono essere riparate chirurgicamente, come quelle create da misure distruttive (elettrodissecazione, crioterapia, o distruzione chimica) e per ferite andate in contro a diastasi (infettate o necrotiche) dopo la riparazione chirurgica con lembi ed innesti. Il lungo tempo di cicatrizzazione deve essere considerato nella scelta di questa modalità di guarigione.

Il principale *vantaggio* di questa tecnica, oltre al costo ridotto e alla semplice gestione della ferita, sono sufficienti una corretta pulizia e medicazioni giornaliere (occlusive o sub-occlusive) effettuate al domicilio del paziente, è la possibilità di valutare i segni di ricorrenza della lesione neoplastica senza che questi vengano oscurati dalla presenza del lembo o dell'innesto. Inoltre, permette di evitare le complicanze tipiche dell'uso di queste tecniche chirurgiche come, la formazione di ematomi e sieromi, la necrosi del lembo e le alterazioni del sito donatore di innesto. ^[32]

Le principali *complicanze* della guarigione per seconda intenzione sono le infezioni, il dolore e il sanguinamento.

Sicuramente, il risultato estetico è influenzato dalla presenza del tessuto di granulazione che riempiendo la ferita dal basso non offre il sostegno adeguato alla progressione delle cellule epiteliali. Se non seguito correttamente, il processo di cicatrizzazione può risultare inefficace con ipertrofie ed inestetismi cutanei.

In letteratura sono presenti vari studi che mirano a definire *fattori predittivi* del risultato estetico, al fine di poter comprendere come e quando applicare questa modalità di trattamento. [33]

Noto è, che all'aumentare del grado di contrazione della ferita, si riduce il quantitativo di tessuto cicatriziale depositato sul fondo della lesione. L'entità della contrazione dipende dalle dimensioni della ferita, dal grado di concavità dell'area interessata, dalla lassità dei tessuti circostanti e dall'attività delle strutture muscolari.

Generalmente, le lesioni di piccole dimensioni guariscono con un risultato migliore rispetto alle lesioni di dimensioni maggiori.

Nelle piccole ferite la retrazione dei tessuti e la cicatrice possono essere camuffate tra le imperfezioni del viso mentre, nelle ferite più grandi la cicatrice è più irregolare e si nota maggiormente. In quest'ultimo caso un fattore importante da considerare è il colore della

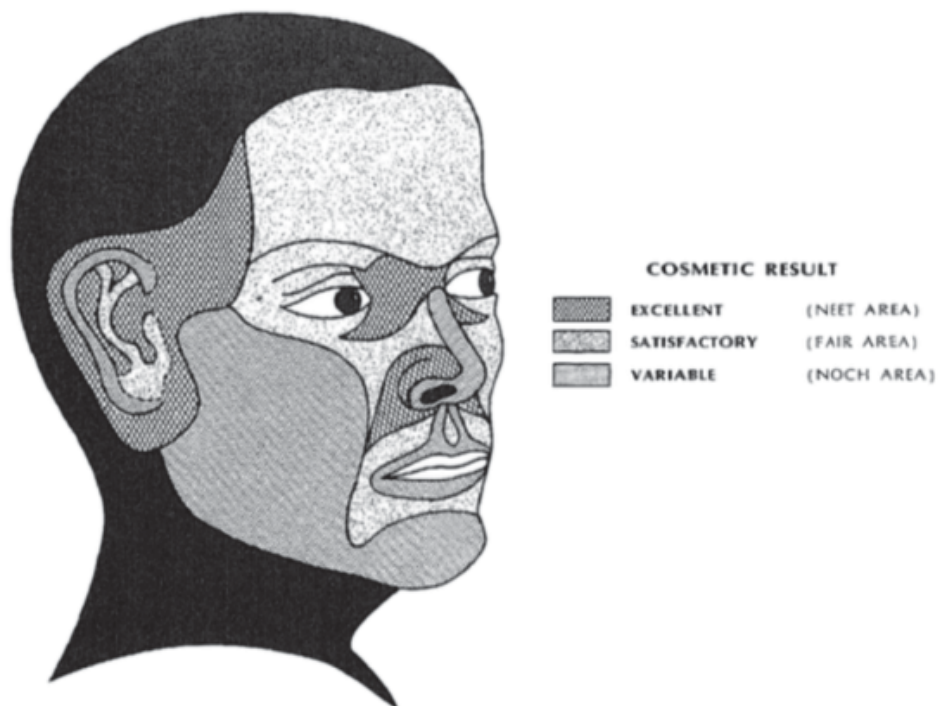


Figura 14. Schema riassuntivo del risultato estetico in funzione delle superfici del volto. [34]

cute; la cicatrice che è solitamente ipopigmentata ed avascolare, si nota meno in un fototipo chiaro.

Le lesioni poste sulle superfici concave del naso, dell'occhio, dell'orecchio e della tempia (NEET), indipendentemente dalla loro dimensione, guariscono con un risultato eccellente; simile o superiore a quello ottenuto con lembi e innesti. ^[34] Invece, quelle poste sulle superfici convesse del naso, del labbro, della guancia e del mento (NOCH), a causa di un derma più spesso, esitano in brutte cicatrici. Le superfici piane come la fronte, l'antelice, le palpebre e le altre aree del naso delle labbra e delle guance (FAIR) guariscono con risultati soddisfacenti [Fig. 14].

Indipendentemente dalla localizzazione, la profondità della lesione influisce sull'esito estetico e lesioni superficiali guariscono meglio rispetto a lesioni profonde. ^[35]

3.2 Innesti

3.2.1 Classificazione degli innesti

Per innesto si intende il trasferimento di una porzione di tessuto, privo di propria vascolarizzazione, dalla sua sede di origine ad una sede ricevente.

Gli innesti possono essere classificati sulla base della loro origine biologica in:

- Autologhi (autografts): il donatore ed il ricevente sono lo stesso soggetto,
- Omologhi (allografts): il donatore ed il ricevente sono soggetti differenti appartenenti alla stessa specie, la donazione è in genere da cadavere,
- Eterologhi (xenografts): il donatore ed il ricevente appartengono a specie diverse.

In relazione alle sedi anatomiche del sito donatore/ricevente in:

- *Isotopici*: sito donatore e ricevente sono analoghi (es. il trasferimento di cute da un braccio all'altro),
- *Ortotopici*: sito donatore e ricevente non sono analoghi, ma si tratta dello stesso tipo di tessuto,
- *Eterotopici*: il tessuto del sito donatore è diverso rispetto a quello del sito ricevente.

In base ai tessuti che li compongono in:

- *Semplici*, quando composti da un unico tessuto. Ad esempio, cutaneo, mucoso, dermico, adiposo, fasciale, muscolare, nervoso, vascolare, tendineo, osseo o cartilagineo;
- *Composti*, quando costituiti da più tessuti. Ad esempio, innesti dermo adiposi e codrocutanei.

Il prelievo dell'innesto viene fatto tramite il dermatomo, uno strumento manuale o elettrico che permette di tagliare una porzione di cute con spessore variabile.

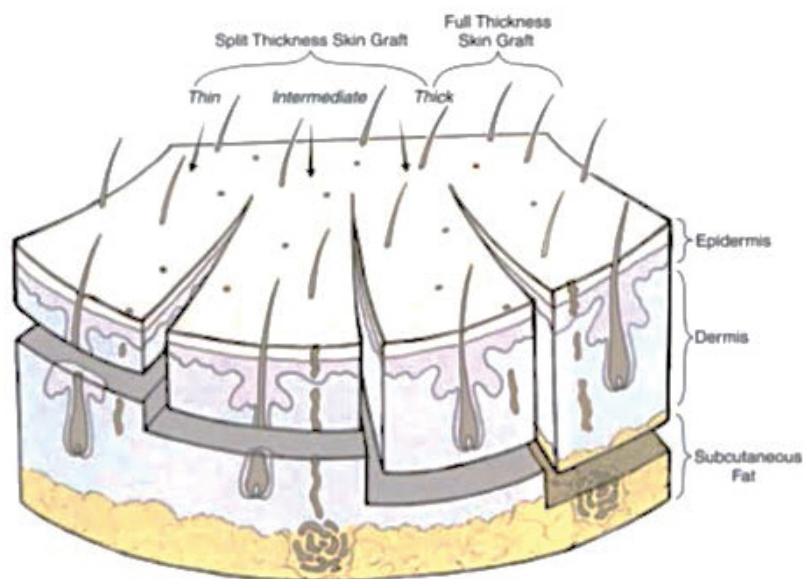


Figura 15. Classificazione in base allo spessore: a spessore parziale (a) e a tutto spessore (b). ^[27]

Il sito donatore a livello del quale effettuare il prelievo varia a seconda dello spessore desiderato [Fig. 15].

Gli **innesti a tutto spessore (Wolfe-Krause)**, composti da epidermide e derma con annessi cutanei (0,6 mm), vengono prelevati da zone dove la cute è di norma più morbida ed uniforme come la piega del gomito e la superficie interna del braccio. La cicatrizzazione spontanea del sito donatore non è possibile. Generalmente, è necessaria la sua chiusura con una sutura diretta;

Gli **innesti a spessore parziale**, composti da epidermide e da una parte più o meno profonda di derma, vengono prelevati al livello delle cosce, dei glutei e dell'addome.

La riepitelizzazione spontanea avviene in circa dieci giorni. Questi innesti vengono ulteriormente divisi in base allo spessore in:

- **Innesti sottili (Thiersch-Ollier)**, costituiti dalla parte più superficiale del derma; misurano circa 0,15-0,3 mm di spessore,
- **Innesti ad un terzo di spessore (Blair-Brown)**, che comprendono il terzo superiore del derma; misurano 0,3-0,45 mm,
- **Innesti a due terzi di spessore (Padgett)**, formati dai due terzi superiori del derma; misurano 0,45-0,6 mm di spessore.

Dopo il prelievo, l'innesto viene applicato sul sito ricevente. Spesso, quando il tessuto sottostante trasuda o è emorragico, l'innesto viene perforato con un bisturi o con un ago per consentire il deflusso delle sierosità postoperatorie che potrebbero compromettere l'attecchimento.

Un'altra possibilità, per favorire il processo di adesione e amplificare la superficie dell'innesto, è l'applicazione di un **mesh graft**. Questo viene creato grazie ad uno strumento (mesher) che, con delle incisioni regolari a maglia, dà all'innesto un aspetto "a

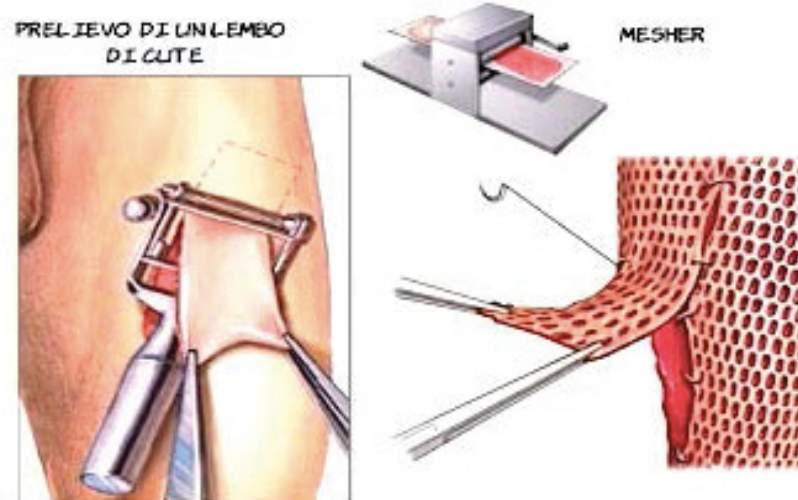


Figura 16. Prelievo con dermatomo e amplificazione con mesher dell'innesto

rete” [Fig. 16]. In questo caso la riepitelizzazione inizia dai bordi delle maglie della rete e si dirige verso il centro a riempire gli spazi vuoti.

3.2.2 Fisiologia e comportamento dell'innesto

La *capacità di integrazione* degli innesti cutanei dipende dalla compatibilità antigenica tra donatore e ricevente. Mentre gli autoinnesti possono integrarsi completamente, riuscendo così a ripristinare la continuità cutanea permanente, gli omotrapianti e gli eterotrapianti subiscono inevitabilmente un rigetto immunologico dopo un periodo iniziale di sopravvivenza apparente, che può durare anche diverse settimane.

Oltre alla compatibilità antigenica, l'integrazione degli innesti cutanei dipende dalla capacità dell'area ricevente di garantire la neoangiogenesi e dalla buona aderenza tra l'innesto e il fondo della lesione.

Un innesto può attecchire solo sul derma vitale esposto o, più in generale, su tessuti in grado di produrre tessuto di granulazione, come sottocute, muscolo, periostio. L'area ricevente non deve essere infetta o con essudato eccessivo e il tessuto di granulazione, se

presente, deve essere piano e non esuberante, e l'emostasi deve essere quasi perfetta. Qualsiasi raccolta di essudato o di sangue sotto l'innesto ne compromette la sopravvivenza perché ostacola l'adesione e la penetrazione dei capillari neoformati. Pertanto, quando l'innesto viene posizionato sull'area ricevente, è buona norma applicare una fasciatura o una medicazione compressiva per favorire uno stretto contatto con il letto vascolare sottostante.

Il **processo di attecchimento** dell'innesto è identico a quello della guarigione di una ferita. Si ha una *fase iniziale di imbibizione* (24 - 48 ore) corrispondente all'infiammazione, una *fase di rivascolarizzazione* (5 - 7 giorni) e, infine, *regolazione e ritrazione seguita da distensione*.

L'aderenza iniziale tra l'innesto e l'area ricevente è dovuta ad una rete di fibrina, mentre il nutrimento dei tessuti è mantenuto dall'essudato. In seguito, si formano dei bottoni endoteliali dal basso e anche dai margini; essi danno origine a capillari, che si muovono verso l'innesto rivascolarizzandolo.

Quando la vascolarizzazione è completa, l'innesto può essere considerato attecchito. Inizia quindi la fase di aggiustamento durante la quale l'innesto subisce una retrazione e, dopo 1 o 2 mesi, una distensione. In questa fase si verifica anche l'innervazione dell'innesto e modifiche della sua pigmentazione.

Da un punto di vista clinico, l'innesto è inizialmente pallido e bianco, ma la successiva comparsa di un colore rosato e di un saldo attaccamento al letto confermano che l'innesto è attecchito. ^[36]

Alcune condizioni generali, come malattie debilitanti, diabete e arteriopatie, possono ostacolare la sopravvivenza dell'innesto. Le condizioni locali, invece, includono infezioni, formazione di essudato ed ematomi e tutte le alterazioni dell'area ricevente che mettono

a rischio la possibilità di rivascularizzazione, come la radiodermite o la presenza di zone necrotiche.

3.2.3 Innesti nella riparazione del volto

Nella riparazione delle perdite di sostanza del volto l'utilizzo degli innesti evita la formazione di ulteriori cicatrici, inevitabili con la creazione dei lembi a distanza. Sfortunatamente, l'innesto esita spesso in un aspetto a "patch" con discrepanze del colore e della texture rispetto al tessuto nativo. Queste discordanze sono minori nei soggetti anziani, dove la cute è più sottile, rispetto ai soggetti giovani. ^[37]

Per ottimizzare la riparazione del tessuto, l'innesto deve essere disegnato con vertici angolati poiché è più probabile che gli innesti rotondi subiscano una contrazione concentrica della cicatrice e provochino deformità.

Gli *innesti a tutto spessore (FTSG)* vengono impiegati in genere per lesioni cutanee profonde che si estendono fino alla fascia, per lesioni in zone del volto con cute spessa, come quella del naso, delle palpebre, delle orecchie e della columella, e nei difetti localizzati nelle aree concave, come la tempia e il canto mediale.

Essi garantiscono buon risultato estetico: non vanno incontro a retrazione e rimangono morbidi ed elastici. Tuttavia, la probabilità di attecchimento è inversamente proporzionale al loro spessore. Pertanto, essi non sono indicati per riparare aree riceventi a-vascolari, come le ossa esposte, in quanto, tali tessuti non possono fornire un supporto vascolare adeguato a garantire la vitalità dell'innesto.

Gli *innesti a spessore parziale (STSG)* non garantiscono sempre una copertura ottimale. Quanto più sottile è l'innesto, tanto più scadente sarà il risultato estetico e funzionale. Negli *innesti di Tiersch* la cute ha un aspetto simil-cicatriziale, è sottile, fragile, spesso con

discromie e soggetta a retrazione. Gli *innesti di Brown e Padgett* esitano in un risultato estetico migliore che permette il loro utilizzo nella ricostruzione di ampie lesioni per le quali la guarigione per seconda intenzione risulterebbe troppo lenta. Inoltre, lo spessore più sottile richiede un supporto vascolare ridotto facilitando il processo di attecchimento. ^[27]

3.3 Lembi

Il termine lembo definisce una porzione di uno o più tessuti, provvista di propria vascolarizzazione, trasferita da un'area donatrice ad un'area ricevente al fine di ricostruire perdite di sostanza cutanee, ossee o muscolari.

Il razionale nella progettazione di un lembo è l'utilizzo di zone in cui vi sia la disponibilità di tessuto e nelle quali il deficit residuo del prelievo sia minore del danno da riparare. Questo, sfruttando meglio l'elasticità cutanea dei bordi della ferita e del tessuto ad essa periferico e ridistribuendo le forze di tensione che agiscono sulle suture finali. ^[38]

La conoscenza dell'anatomia vascolare, descritta nel secondo capitolo, è fondamentale per la pianificazione ed utilizzazione dei lembi, infatti, per definizione il tessuto che li costituisce deve essere alimentato da un peduncolo vascolare. Se questo presupposto viene meno, parte, o tutto il lembo andrà incontro a necrosi secondaria ad ischemia tissutale.

Anche le turbe del ritorno venoso possono essere causa di alterazione del trofismo, con conseguente necrosi parziale o totale del lembo.

3.3.1 Classificazione secondo vascolarizzazione

La vascolarizzazione permette di distinguere lembi a circolazione casuale (lembi random) e lembi a circolazione nota [Fig. 17]. ^[25]

Il **lembo random** a causa della mancanza di un pattern vascolare conosciuto e studiato è soggetto a limitazioni.

La vitalità dipende dalla perfusione e da un sufficiente scarico venoso che sono costanti per singole sedi anatomiche. Ampliando la larghezza del peduncolo, porzione cutanea alla base del lembo, si includono in esso vasi di portata sufficiente a garantire la vitalità dell'intera lunghezza. Pertanto, dove la vascolarizzazione è più ricca e con maggiore pressione, il peduncolo potrà essere proporzionalmente più stretto, dove lo è meno, potrà essere più ampio. Ad esempio, sul viso, notoriamente ben vascolarizzato, il rapporto tra la lunghezza del lembo e la larghezza del peduncolo potrà essere 3:1-4:1, mentre nell'arto inferiore non deve essere superiore ai valori di 1:1-1,5:1. Queste considerazioni spiegano perché nel volto i lembi random siano quelli maggiormente utilizzati.

Importante è anche l'orientamento del lembo rispetto alla direzione della circolazione. Ad esempio, quelli a peduncolo prossimale presentano una maggiore vitalità rispetto a quelli a peduncolo distale.

I **lembi a circolazione nota**, meno utilizzati nel volto, sono ricavati da regioni anatomiche con una vascolarizzazione costante, in cui è possibile identificare i vasi afferenti.

La vascolarizzazione del lembo è determinata da uno specifico asse vascolare, che ne rappresenta il peduncolo, in grado di supportare l'intera area allestita.

Tali lembi vengo suddivisi in base al tipo di vascolarizzazione, che può essere di tipo assiale (o cutanea diretta), muscolocutanea, fascio-cutanea o basata su vasi perforanti.

Per la pianificazione di questi lembi è necessario conoscere esattamente il decorso dei vasi, dal punto di emergenza fino al territorio (anatomico, dinamico, e potenziale) cui sono destinati.

Con *territorio anatomico* si intende quello irrorato da una specifica arteria fino alle sue arteriole terminali; il sistema capillare di questo territorio finisce così per confinare con quello di una zona adiacente.

L'arteria di un determinato territorio anatomico può irrorare anche parte di un territorio adiacente, qualora in questo vi sia un decremento pressorio intravascolare dovuto all'interruzione dei vasi di quel territorio. Tale dinamismo permette di estendere il territorio di un'arteria a quello adiacente che nell'insieme costituiscono il *territorio dinamico* di quell'arteria.

Esiste un terzo territorio, detto *potenziale*, che si trova distante dal territorio anatomico ed adiacente a quello dinamico, che però è in grado di garantire lo stesso la sopravvivenza di

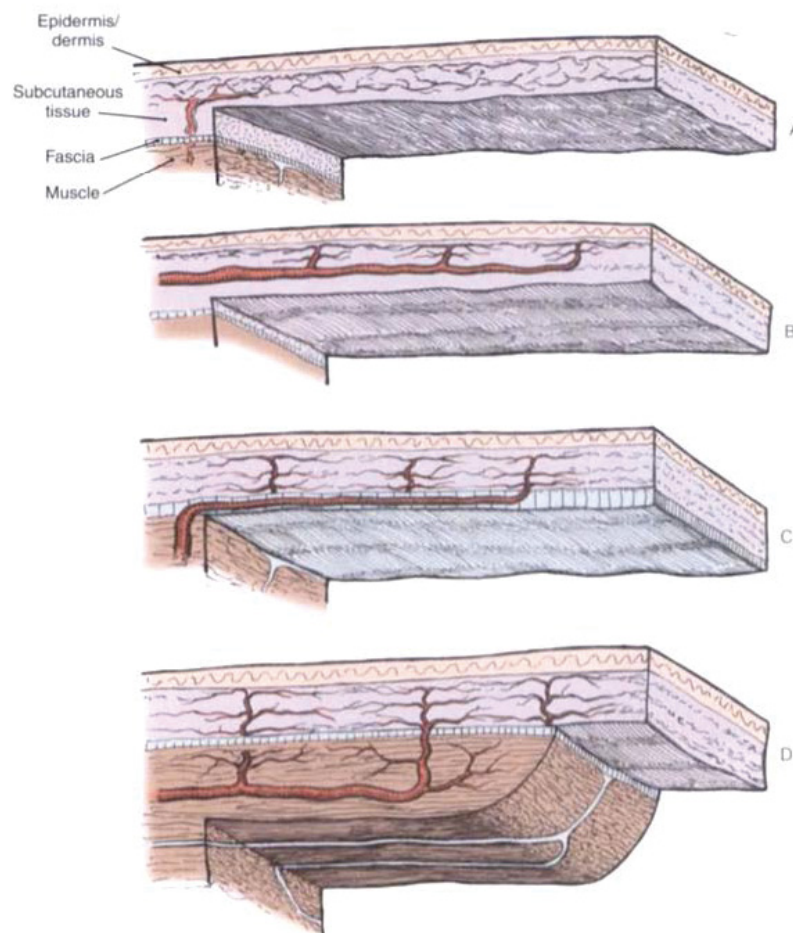


Figura 17. A: lembo random; B: lembo assiale; C: lembo muscolocutaneo; D: lembo fasciocutaneo ^[27]

un lembo attraverso una procedura di autonomizzazione. Essa consiste nell'interrompere una parte della vascolarizzazione dei tessuti da mobilitare, lasciando intatte, oltre alla vascolarizzazione del peduncolo, anche altre connessioni vascolari che saranno interrotte solo all'atto del trasferimento del lembo dopo un lasso di tempo sufficiente (1 settimana) ad ottenere un adattamento alla vascolarizzazione lasciata indenne.

Il **lembo assiale** si basa sulle arterie cutanee dirette che decorrono nel grasso sottocutaneo, parallele alla superficie cutanea e solitamente accompagnate da vene. Si tratta di un lembo peduncolato le cui dimensioni sono svincolate dal rapporto di vitalità che caratterizza i lembi random, ma legate alla reale estensione dell'asse vascolare. Questa peculiarità consente di ridurre le dimensioni della base cutanea del lembo o addirittura di abolirla, ottenendo un **lembo ad isola**, purchè venga mantenuto integro il peduncolo vascolare artero-venoso. Ciò incrementa notevolmente le possibilità di rotazione del lembo e, riducendosi la quantità di tessuto prossimale da perfondere, permette di aumentarne la lunghezza totale del lembo.

I lembi utilizzati per la ricostruzione nasale, ad esempio, vengono prelevati dalla cute della guancia, dalla zona della piega melolabiale, o della fronte e trasferiti come un lembo assiale con un peduncolo di tessuto molle contenente i vasi sopra trocleari. Quando i vasi sono molto sottili, come in questo caso, è necessario mantenere una porzione di tessuto sottocutaneo all'interno del peduncolo.

La presenza del tessuto sottocutaneo deve essere garantita anche quando il ritorno venoso del lembo insiste sulla rete dermica del peduncolo, come per il lembo progettato sul ramo terminale dell'arteria temporale superficiale. In questo caso, la creazione di un lembo ad isola rischia di esitare in una importante sofferenza venosa dell'estremità distale del lembo.

Il **lembo muscolocutaneo** è sostenuto dalle arterie muscolocutanee, rami perforanti che originano delle arterie principali.

In base alla loro organizzazione si dividono in:

- Tipo I, con un solo peduncolo vascolare;
- Tipo II, con uno o più peduncoli vascolari dominanti e altri peduncoli minori (muscolo temporale);
- Tipo III, con due peduncoli dominanti;
- Tipo IV, con peduncoli vascolari segmentali. I muscoli in questo gruppo mostrano peduncoli vascolari multipli compresi fra la sua origine e la sua inserzione;
- Tipo V, con un singolo peduncolo vascolare dominante e peduncoli vascolari secondari segmentali.

La presenza del muscolo nella composizione del lembo permette di preservare l'apporto vascolare, consente di dare spessore a grossi deficit volumetrici e, essendo il muscolo un tessuto molto vascolarizzato, di garantire notevoli quantità di sangue. Sono lembi che vengono utilizzati in grossi difetti corporei in cui è necessario non solo trasferire la cute, ma anche ripristinare il difetto volumetrico creatosi.

I **lembi fascio cutanei** basano i loro peduncoli sui vasi sottocutanei che raggiungono la cute attraverso i setti intermuscolari. In base alla vascolarizzazione si dividono in:

- Tipo A: lembo dipendente da vasi fascio-cutanei multipli e indipendenti (tipico dell'arto inferiore);
- Tipo B: lembo basato su una singola perforante di moderate dimensioni (lembo anticubitale);
- Tipo C: lembo supportato da piccole perforanti multiple (lembo antibrachiale).

Il **lembo basato sulle perforanti** è costituito da cute e sottocute senza fascia profonda.

Il suo peduncolo si basa sulle singole perforanti isolate. Le perforanti possono essere suddivise in *dirette*, che perforano soltanto la fascia, *indirette muscolari o mio-cutanee*, che passano attraverso il muscolo perforano la fascia e irrorano la cute sovrastante, e *indirette settali o setto-cutanee*, in cui i vasi passano solo attraverso il setto fasciale.

3.3.2 Classificazione secondo composizione

Dalla precedente trattazione si comprende come la vascolarizzazione definisca la composizione tissutale del lembo, che può essere anche classificato in **mono-tissutale** (*cutaneo, fasciale, muscolare e osseo*) se costituito da un solo tessuto, e **composto** (*Fascio-cutaneo, Muscolo-cutaneo, Osteo-mio-cutaneo, Osteo-muscolare*) se comprende più tessuti.

I primi lembi, di solito cutanei, riuscivano a coprire solo piccole perdite di sostanza. Con l'aumento della complessità delle lesioni cutanee si è resa necessaria la progettazione di lembi più complessi dotati di maggiori potenzialità.

I primi lembi composti sviluppati sono i lembi muscolo-cutanei. Successivamente, sono stati descritti i lembi fascio-cutanei utilizzabili in tutte le aree del corpo ma frequentemente associati ad alta morbidità del sito di prelievo.

Ulteriori progressi portarono all'utilizzo di lembi composti con più tessuti compresi (osso, muscolo e cute) basati su un unico peduncolo vascolare.

I lembi composti trovano vasto impiego nella ricostruzione della testa e del collo, nei casi in cui ci sia bisogno di riempimento, supporto e copertura, come per i difetti in tre dimensioni.

3.3.3 Classificazione secondo la sede

Secondo la sede di origine si distinguono lembi locali e lembi a distanza. I primi provengono da una zona in continuità anatomica con quella da riparare, i secondi sono presi da zone anatomicamente non adiacenti. Preferibilmente, si fa ricorso ai **lembi locali** in quanto permettono di eseguire l'intervento avvalendosi dello stesso campo operatorio e quindi di in un solo tempo chirurgico ed utilizzando un tessuto con caratteristiche estetiche spesso simili a quelle del tessuto leso. Ovviamente, dovrà esserci disponibilità di tessuto nelle sedi circostanti la lesione.

Nell'impossibilità di reperire tessuto sufficiente ed idoneo in prossimità della perdita di sostanza si dovrà ricorrere a **lembi a distanza**, trasferiti in un unico tempo operatorio (lembi a distanza diretti) o in più tempi (lembi a distanza indiretti).

Il lembo viene prelevato dall'area donatrice con il suo asse vascolare, poi anastomizzato alle strutture vascolari dell'area ricevente, per ripristinare la vascolarizzazione. Il segmento tissutale così mobilizzato corrisponde a un lembo libero. Un esempio è il lembo radiale dell'avambraccio, utilizzato per la ricostruzione della fronte, dove l'anastomosi viene fatta tra l'arteria radiale e quella temporale.

3.3.4 Classificazione secondo mobilizzazione

A seconda della mobilizzazione che il lembo deve compiere dalla sede di prelievo verso la sede ricevente, i lembi si distinguono in: lembi di avanzamento, lembi di rotazione e lembi di trasposizione. ^[39]

I **lembi di avanzamento** [Fig. 18] sono lembi (*unipedunculati*, *bipedunculati*, *V-Y* e *Y-V*) che compiono uno scorrimento rettilineo verso la perdita di sostanza che viene coperta direttamente.

Un *lembo di avanzamento unipeduncolato* è un rettangolo il cui lato minore coincide con il lato maggiore di una zona ricevente anch'essa di forma rettangolare. L'avanzamento del lembo sulla sua zona ricevente è possibile grazie all'elasticità cutanea e alla lunghezza del lembo. Indipendentemente dalla progettazione, esiste una discordanza tra la lunghezza del perimetro esterno della lesione e la lunghezza del lembo.

Per eguagliare queste dimensioni e per migliorare la mobilità del lembo è necessaria l'escissione di due triangoli di scarico della tensione alla base del lembo (Triangolo di Burow).

Per una vascolarizzazione ottimale del lembo la lunghezza deve essere al massimo il doppio della base. Sono ottimi per i difetti della fronte, del sopracciglio e della guancia.

La combinazione di due lembi di avanzamento a formare un *lembo bipeduncolato* prende il nome di plastica ad H o, plastica a T. In entrambi i casi, i lembi di avanzamento sono progettati ai lati opposti del difetto lungo il suo asse orizzontale minore e avanzano l'uno verso l'altro coprendo rispettivamente una porzione del difetto. Questa tecnica è utile dove l'elasticità dei tessuti periferici è modesta e permette di aumentare l'altezza della perdita

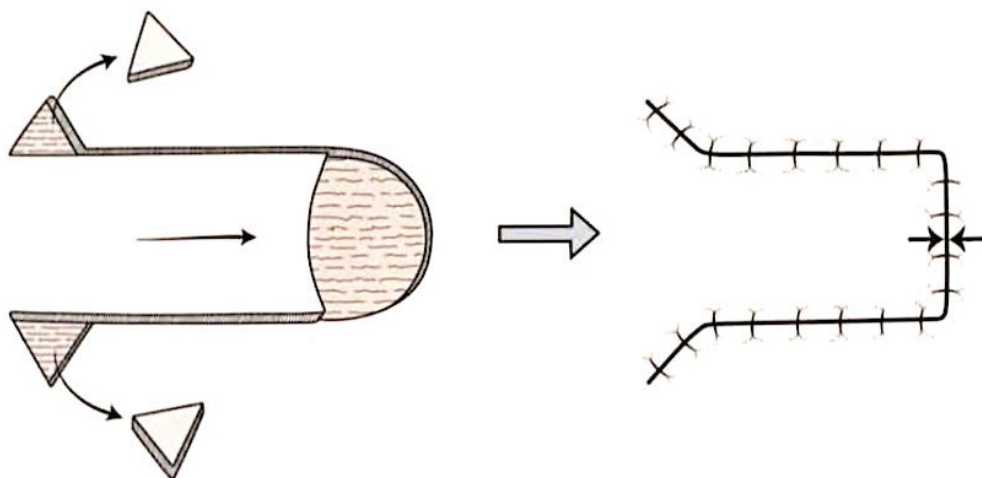


Figura 18. Lembo di avanzamento ^[27]

di sostanza così che i lembi utilizzati abbiano dei rapporti di lunghezza e base più ottimali. La plastica ad H può essere applicata sulla fronte dove le cicatrici verticali sono sfortunate, mentre quelle orizzontali si integrano bene nelle RTLS. Tuttavia, questa plastica seziona i nervi sopraorbitari e anestetizza, così, la quasi totalità dello scalpo. È, quindi, preferibile praticare una cicatrizzazione per seconda intenzione su questa zona.

I *lembi V-Y* e i *lembi Y-V* sono in realtà una incisione cutanea a forma di V o Y i cui lati vengono fatti avanzare così che la sutura finale dia una Y o una V. La plastica V-Y viene utilizzata per allungare alcune strutture come la columella, per chiudere difetti del vermiglio o delle sopracciglia o le lesioni del sito donatore del lembo. Le indicazioni per la plastica Y-V sono minori; solitamente viene usata per riportare in posizioni più naturali alcune strutture facciali.

Il **lembo di rotazione** [Fig. 19] è un lembo a conformazione curvilinea che viene spostato verso il difetto ruotando intorno ad un punto fisso alla base del suo peduncolo. Sono progettati nel tessuto adiacente al difetto e vengono utilizzati al meglio per riparare i difetti triangolari.

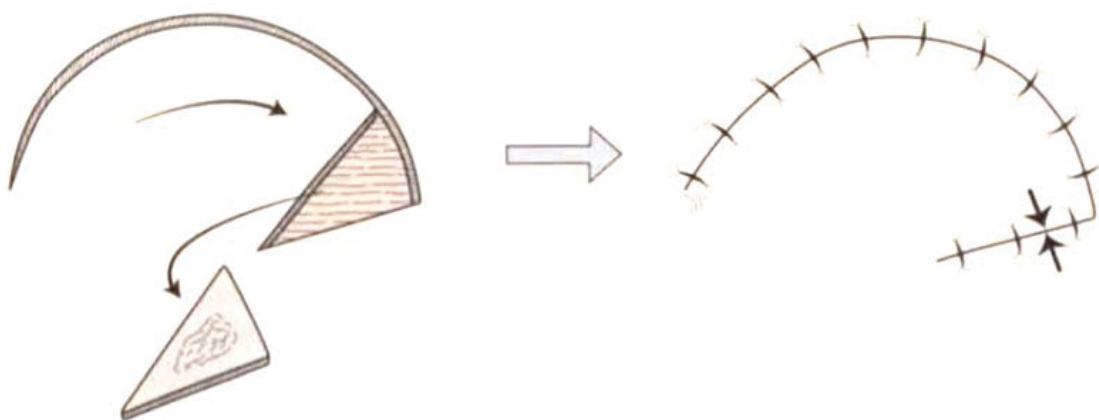


Figura 19. Lembo di rotazione ^[27]

Nella progettazione del lembo il chirurgo deve fare attenzione a posizionare il labbro in modo che non sia sottoposto ad un'eccessiva tensione di chiusura della ferita e ad una compromissione vascolare.

Per ridurre la tensione di chiusura della ferita (vettore corrispondente al raggio dell'arco di lembo) può essere fatta una incisione inversa alla base del lembo (Back-cut), che sposta il fulcro di rotazione del lembo e la posizione della deformità cutanea o, l'escissione del triangolo di Burow sul margine opposto alla perdita di sostanza. Il Back-cut spesso riduce l'apporto ematico al peduncolo, quindi deve essere eseguito con cautela.

Esistono diversi vantaggi del lembo di rotazione. Ha solo due lati, quindi si presta a collocare un lato in un confine tra le regioni estetiche del viso. Ha un'ampia base che rende la sua vascolarizzazione affidabile.

Quando possibile, il lembo dovrebbe essere progettato in modo che sia a base inferiore, il che favorisce il drenaggio linfatico e riduce al minimo l'edema del lembo. Esempi sono il lembo di guancia ottenuto tramite una incisione preauricolare e i lembi di cuoio capelluto utilizzati per chiudere le grosse perdite di sostanza dello scalpo.

Il **lembo di trasposizione** [Fig. 20] viene trasferito scavalcando una zona di tessuto indenne interposta tra l'area donatrice e quella ricevente.

La mobilizzazione del lembo, come per il lembo di rotazione, avviene grazie a una torsione del suo peduncolo. Il punto perno, o punto limitante del lembo, è situato alla sua base, dal lato opposto al senso della mobilizzazione.

La zona ricevente del lembo è tanto più facile da coprire quanto più questo lembo è lungo e il suo punto perno è vicino ad essa. La zona donatrice è, a seconda dei casi, suturata direttamente o a V-Y, innestata o coperta con un altro lembo. Esempi di lembi di trasposizione sono il lembo bilobato, il lembo di Limberg e la plastica Z.

Il lembo bilobato, solitamente realizzato nell'area glabellare o nella regione laterale della palpebra è un doppio lembo di trasposizione in cui la base del secondo lembo è pari al 50% della base del primo. Con il lembo di dimensioni maggiori si ripara la perdita di sostanza, mentre il lembo di dimensioni più piccole serve per coprire l'area donatrice.

Questo lembo deve essere disegnato in aree prive di tensione così che la lesione esitata dopo la trasposizione del secondo lembo possa essere chiusa per prima intenzione.

Il lembo romboide di Limberg viene utilizzato quando la perdita di sostanza è estesa a una losanga con angoli di 120° e 60°.

La plastica a Z, in cui due triangoli scambiano il loro lato adiacente, è un caso particolare di lembo di trasposizione, usato per modificare l'orientamento di una cicatrice e/o per aumentare la lunghezza. L'effetto di allungamento è massimo quando i triangoli della Z sono equilateri (angoli di 60°). L'allungamento nell'asse del lato adiacente avviene a prezzo di un accorciamento nella direzione perpendicolare. Una plastica a Z può essere asimmetrica, con un angolo retto e un angolo acuto, il che permette di interporre un lembo di cute sana (angolo acuto) in una zona fibrosa allungata (angolo retto).

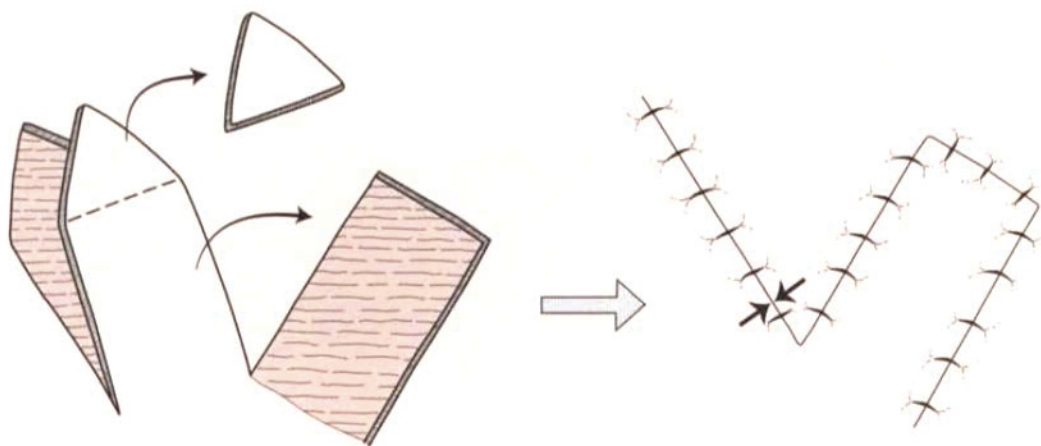


Figura 20. Lembo di trasposizione ^[27]

3.3.5 Classificazione secondo la forma

In base alla forma i lembi possono dividersi in **lembi piani** e tubulati. I primi possono essere triangolari, quadrangolari, bi-trilobati ecc. I **lembi tubulati** sono esclusivamente dei lembi cutanei a distanza bi-peduncolati, pressoché inutilizzati negli ultimi anni per gli svantaggi connessi ai tempi lunghi di degenza e per l'introduzione dei lembi liberi.

3.3.6 Classificazione secondo il peduncolo

A seconda che il peduncolo sia successivamente reciso o no, i lembi vengono classificati in peduncolo permanente e a peduncolo temporaneo.

In base al numero dei peduncoli si distinguono in mono- e bi-peduncolati.

In base alle caratteristiche del peduncolo invece, possiamo distinguere lembi a peduncolo dermico, lembi a peduncolo sottocutaneo, lembi a peduncolo vascolare.

Infine, si distingue il **lembo libero con microanastomosi vascolari**: si tratta di un lembo assiale a distanza. Esso differisce da tutti i lembi in quanto il peduncolo viene completamente isolato e sezionato. Viene poi anastomizzato con tecniche microchirurgiche ai vasi presenti nell'area ricevente.

Questo lembo consente la ricostruzione in un unico tempo di difetti che in passato con le tecniche tradizionali richiedevano lunghi periodi di ospedalizzazione e ripetuti interventi chirurgici. Esso però richiede un'indicazione, una pianificazione ed un'esecuzione accurate, in quanto occorre che le condizioni anatomiche, circolatorie e generali del paziente consentano di eseguirlo con sufficienti garanzie e con un rapporto benefici/svantaggi favorevole. ^[40]

Materiali e Metodi

Lo studio è stato condotto consultando i sistemi di archiviazione della SOD di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva – AOU – Ospedali Riuniti di Ancona.

Sono stati individuati 41 pazienti che da gennaio 2019 a gennaio 2020 hanno ricevuto un intervento di ricostruzione del distretto cefalico tramite l'applicazione della matrice dermica bilaminare "Integra".

I dati sono stati analizzati considerando età, comorbidità del paziente (diabete mellito, fumo, insufficienza renale cronica, BPCO, nefropatie, cardiopatie e vasculopatie), terapie del paziente (immunosoppressiva, antiaggregante, anticoagulante e radioterapia), sede e dimensioni della lesione e complicanze post-chirurgiche.

Il percorso perioperatorio, nonostante si tratti di uno studio retrospettivo, è simile in tutti i pazienti.

A seguito dell'escissione completa della lesione cutanea, la perdita di sostanza è stata ricostruita con "Integra". Il fondo della ferita è stato pulito con un detergente/disinfettante e la matrice, modellata in base alle dimensioni della lesione, è stata posizionata avendo cura di lasciare lo strato siliconico in superficie. Infine, il sostituto dermico è stato fissato tramite clip metalliche ai bordi della ferita e coperto con una medicazione compressiva a Tie-Over tramite schiuma di poliuretano e garze sterili che viene mantenuta in sede per i successivi 5 - 7 giorni.

Tutti gli interventi sono stati condotti in anestesia generale con regime di ricovero ospedaliero. È stata somministrata una profilassi con Cefazolina 2 gr prima dell'intervento. La terapia alla dimissione comprende riposo per 10 giorni, sollevamento del capo a 45°,

paracetamolo al bisogno ed eparina a basso peso molecolare (LMWH) in profilassi antitrombotica.

Il follow-up è stato effettuato con controlli ambulatoriali settimanali per il rinnovo delle medicazioni e la valutazione del processo di guarigione fino alla completa riepitelizzazione. Data la necessità di rinnovare le medicazioni ogni 2-3 giorni, o più frequentemente, in base alle condizioni della ferita i pazienti sono stati istruiti sulle modalità di medicazione domiciliare.

La medicazione ha lo scopo di controllare l'essudato presente senza essiccare il letto della ferita e preservare l'integrità della cute perilesionale, mantenendola asciutta. Dopo la detersione con impacco di Soluzione fisiologica o Amukine Med e la disinfezione dei bordi con Betadine è stata applicata una schiuma di poliuretano a chiusura. A discrezione del medico, in base all'aspetto della lesione, sono stati applicati Olio Vea o Revamil Oil, Aquacel Ag (in caso di sospetta infezione) e fitostimoline garza grassa.

Il rilievo di un derma neovascolarizzato al di sotto della matrice ha indicato la possibilità di rimuovere la pellicola siliconica.

In base alle volontà del paziente e a discrezione del medico curante, è stato applicato, con un secondo intervento chirurgico, un innesto cutaneo a spessore parziale a copertura della matrice. Negli altri casi si è optato per una guarigione per seconda intenzione fino a riepitelizzazione completa del sito (> 75%).

In tutti i pazienti il referto istologico ha confermato lo stato dei margini della ferita ed in caso di margini positivi (R1) è stato effettuato un intervento di allargamento per ottenere una asportazione radicale della lesione neoplastica.

Sostituti cutanei ed Integra

I sostituti cutanei sono strutture biologiche o sintetiche ottenute tramite ingegneria tissutale che imitano con precisione i tessuti nativi ripristinando la funzione di barriera, impedendo un'eccessiva perdita di liquidi e, soprattutto, promuovendo la rigenerazione tissutale.

Nonostante la conoscenza di questi materiali sia cresciuta negli ultimi decenni, la molteplicità dei sostituti in commercio rende una loro classificazione ancora oggi molto difficile. I principali meccanismi classificativi si basano sulla struttura anatomica (epidermici, dermici e dermo-epidermici), sulla durata (permanenti, semi-permanenti, temporanei), sul tipo di biomateriale: biologico (autologo, allogenico, xenogenico) o sintetico (biodegradabile, non-biodegradabile) e sulla presenza/assenza di componente cellulare. ^[41]

Gli **analoghi epidermici** (es. *Epicel*), formati da cheratinociti proliferanti autologhi appoggiati su un sottile substrato di origine naturale (fibrina, acido ialuronico) o sintetica (poliuretano), vengono impiegati in associazione ad innesti a spessore parziale per migliorare il risultato estetico data la mancanza di componente dermica.

Come illustrato nel primo capitolo, il derma è responsabile della resistenza e dell'elasticità della cute ed in caso di sua distruzione la riparazione fisiologica avviene attraverso la formazione di tessuto di granulazione e l'arrivo di miofibroblasti ad attività contrattile con aumento delle sequele cicatriziali ipertrofiche e retrattili.

Il sostituto dermico, grazie alla sua struttura, agisce come guida al processo di cicatrizzazione, favorendo la colonizzazione da parte dei fibroblasti dell'ospite, la crescita fibrovascolare e la rigenerazione del derma funzionale. Infatti, dopo la biodegradazione

della matrice extracellulare il tessuto presenta una architettura istologicamente normale con elasticità e qualità estetica che si avvicinano a quelle della cute nativa.

In base alla presenza di componente cellulare dividiamo i sostituti dermici in cellulari ed acellulari [Fig. 21].

Le **matrici dermiche cellulari** (es. *Dermagraft*) sono costituite da uno scaffold sintetico seminato con fibroblasti allogenici che, a differenza dei cheratinociti, esprimono pochi marcatori di superficie, quindi difficilmente evocano una risposta immunologica.

Brand name/manufacturer	Graft type			Cell source	Biomaterial	Life-span
	Cell-free	Cell-based	Cell-seeded scaffold (TE)			
AlloDerm LifeCell Corporation, Branchburg, NJ, USA	x			-	Allogeneic human acellular lyophilized dermis	Permanent
Karoderm Karocell Tissue Engineering AB, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden	x			-	Allogeneic human acellular dermis	Permanent
SureDerm HANS BIOMED Corporation, Seoul, Korea	x			-	Allogeneic human acellular lyophilized dermis	Permanent
GraftJacket Wright Medical Technology, Inc., Arlington, TN, USA	x			-	Allogeneic human acellular pre-meshed dermis	Permanent
Matriderm Dr Suwelack Skin and HealthCare AG, Billerbeck, Germany	x			-	Xenogeneic bovine non-cross-linked lyophilized dermis, coated with α -elastin hydrolysate	Permanent
Permacol Surgical Implant Tissue Science Laboratories plc, Aldershot, UK	x			-	Xenogeneic porcine acellular diisocyanate cross-linked dermis	Permanent
OASIS Wound Matrix Cook Biotech Inc, West Lafayette, IN, USA	x			-	Xenogeneic porcine acellular lyophilized small intestine submucosa	Permanent
EZ Derm Brennen Medical, Inc., MN, USA	x			-	Xenogeneic porcine aldehyde cross-linked reconstituted dermal collagen	Temporary
Integra Dermal Regeneration Template Integra NeuroSciences, Plainsboro, NJ, USA	x			-	Xenogeneic and synthetic: polysiloxane, bovine cross-linked reconstituted	Semi-permanent
Terudermis Olympus Terumo Biomaterial Corp., Tokyo, Japan	x			-	Xenogeneic and synthetic: silicone, bovine lyophilized cross-linked collagen sponge made of heat-denatured collagen	Semi-permanent
Pelnac Standard/Pelnac Fortified Gunze Ltd, Medical Materials Center, Kyoto, Japan	x			-	Xenogeneic and synthetic: silicone/silicone fortified with silicone gauze TREX, atelocollagen derived from pig tendon	Semi-permanent
Biobrane/Biobrane-L UDL Laboratories, Inc., Rockford, IL, USA	x			-	Xenogeneic and synthetic: silicone film, nylon fabric, porcine collagen	Temporary
Hyalomatrix PA Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Italy	x			-	Allogeneic and synthetic: HYAFF layered on silicone membrane	Semi-permanent
TransCyte (DermagraftTC) Advanced BioHealing, Inc., New York, NY and La Jolla, CA, USA			x	Neonatal allogeneic fibroblasts	Xenogeneic and synthetic: silicone film, nylon mesh, porcine dermal collagen	Temporary
Dermagraft Advanced BioHealing, Inc., New York, NY and La Jolla, CA, USA			x	Neonatal allogeneic fibroblasts	Allogeneic and synthetic: PGA/PLA, ECM	Temporary
Hyalograft 3D Fidia Advanced Biopolymers, Abano Terme, Italy			x	Autologous fibroblasts	Allogeneic: HAM	Permanent

Figura 21. Prodotti commerciali disponibili per la sostituzione del derma

La permanenza di componente cellulare, nonostante quanto già detto, porta solitamente al rigetto dopo circa 10/15 giorni dall'applicazione, quindi le matrici cellulari vengono solitamente utilizzate come rivestimenti temporanei piuttosto che come sostituti permanenti. Le **matrici dermiche acellulari (MAD)** sono realizzate con un procedimento di decellularizzazione che lascia intatta la matrice extracellulare. Possono essere ricavate dal derma di origine cadaverica proveniente da banche di tessuti (es. *Alloderm*, *Graft Jacket*) o, dal derma di origine animale (es. *Matriderm*, *Integra*).

Le caratteristiche strutturali che conferiscono alle MAD una azione rigenerativa sono *la porosità, la chimica di superfice e il tempo di degradazione*.

La migrazione cellulare all'interno della matrice è un requisito fondamentale per l'attività rigenerativa. Una volta migrate, le cellule si dispongono alla superficie in modo uniforme, aderiscono, proliferano e possono produrre una matrice extracellulare distribuita in maniera omogenea.

Per ottenere questo risultato è necessario che il diametro dei pori della matrice (70 - 120 μ m) sia tale da consentire l'ingresso delle cellule senza che queste si associno in cluster impedendo una distribuzione uniforme delle stesse sulla matrice. Un ulteriore prerequisito per un corretto processo rigenerativo, e non solo riparativo, sono le interazioni cellula-matrice mediate dai ligandi (es. Integrine). Una volta penetrate nello scaffold, le cellule si legano alle molecole di adesione poste sulla superfice della matrice e questa interazione porta alla perdita del fenotipo contrattile dei miofibroblasti con riduzione della forza di contrazione della ferita.

Anche il tempo di degradazione è importante per la corretta funzione rigenerativa. Se la matrice viene degradata troppo rapidamente (< 7 giorni) l'effetto inibente la contrazione dei miofibroblasti si riduce. Viceversa, se la degradazione è ritardata (3 - 4 settimane),

potrebbe verificarsi un prolungato reclutamento di macrofagi e quindi una risposta infiammatoria di lunga durata che potrebbe annullare l'attività di inibizione. Per stabilizzare e aumentare l'emivita della matrice si ricorre a processi di *cross-linking* che in realtà, se non ben standardizzati, possono causare una risposta da corpo estraneo, produrre prodotti di degradazione dannosi e rendere la matrice troppo rigida.

Infine, si può ricorrere *all'aggiunta di componenti dell'ECM* che proteggono la matrice dalla degradazione, come il Condroitin-6-solfato, l'acido ialuronico e l'eparina.^[42]

Integra [Fig. 22] è una matrice dermica acellulare bilaminare, sviluppata nel 1980 da Yannas e Burke^[43], e costituita da un co-precipitato poroso di *collagene di tipo I di tendine bovino* e *glicosamminoglicani di squalo* (condroitin-6-solfato) coperto da un *sostituto epidermico temporaneo di silicone*. Il glicosamminoglicano conferisce elasticità, controlla il tasso di biodegradazione e mantiene pervia la struttura porosa che permette la migrazione cellulare all'interno della matrice. Il silicone previene la perdita di essudato, contiene la crescita eccessiva di tessuto di granulazione e funge da barriera contro i batteri.^[44]

Lo strato di collagene viene applicato sul fondo lesionale che deve essere esente da contaminazioni ed infezioni, avere una vascolarizzazione sufficiente, essere asciutto senza

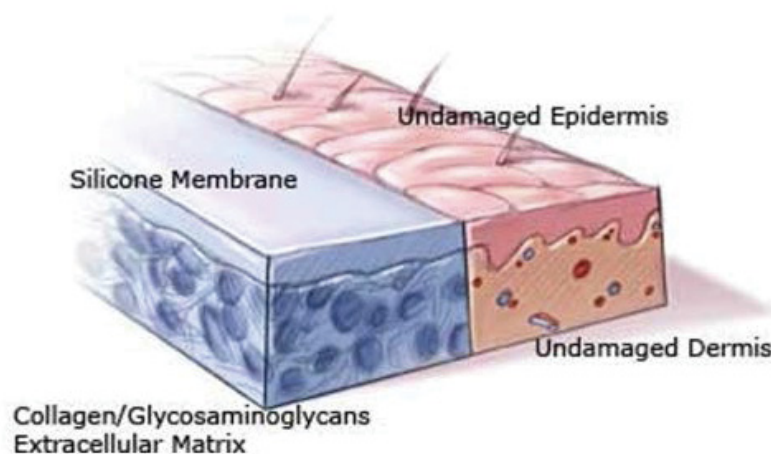


Figura 22. Integra, matrice dermica acellulare bilaminare.

sanguinamenti (emostasi accurata) ed uniforme e piatto per garantire il contatto diretto con il sostituto dermico Integra. Inoltre, non deve esserci contatto con il tessuto necrotico non escisso e le linee della cicatrice devono essere allineate con le Linee di Langer per ridurre il rischio di retrazione cicatriziale.

L'aspetto del sostituto dermico cambia nel tempo (1-28 giorni) in funzione del tasso di guarigione e delle caratteristiche del paziente.

Inizialmente la matrice assume un aspetto arrossato detto "imbibizione" per l'infiltrazione di cellule ematiche ed essudato nel letto della ferita. In settima giornata la formazione del neoderma è ben avviata e la matrice, a causa dell'infiltrazione cellulare, ha un colore che varia da rosso al rosato. Progressivamente inizia a generarsi tessuto di granulazione (colore rosso scuro e superficie granulare che sanguina con facilità) vicino alle linee sutura e il neoderma sbianca al tatto per poi tornare al suo colore originale indicando il riempimento capillare.

Dalla 21° giornata, quando il neoderma è completamente formato, la pellicola siliconica può essere rimossa e sostituita con un innesto cutaneo a spessore parziale o lasciata guarire per seconda intenzione fino alla completa riepitelizzazione. ^[45]

Statistica

La distribuzione delle variabili è stata descritta in base funzione frequenze, media, mediana e alla deviazione standard (SD). La presenza di differenze statisticamente significative tra le medie è stata valutata utilizzando il T-test a campioni indipendenti, tra le frequenze tramite il Chi-quadro. Per valutare la correlazione tra variabili è stata condotta un'analisi di regressione lineare. La soglia di significatività è stata fissata a $P < 0,05$. Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software IBM SPSS Statistic.

Risultati

Da gennaio 2019 a gennaio 2020, 41 pazienti hanno ricevuto un intervento ricostruttivo con apposizione della matrice dermica Integra. Di questi, sei sono stati scartati a causa della mancanza di tempo per osservare il follow-up fino alla completa riepitelizzazione. Tutti i dati sono riportati integralmente in tabella n° 1.

Dei 35 pazienti, 24 sono maschi (68,6 %) e 11 sono femmine (31,4 %). L'età media è di 79,37 anni $\pm$ 11,28 (SD) con mediana di 83 anni (range di 93 - 49 anni).

Il 54,3 % dei pazienti presenta almeno una comorbidità tra diabete (22,9 %), IRC (22,9 %), nefropatia (5,7 %), cardiopatia (34,3 %), BPCO (11,4 %) e vasculopatia (11,4 %), inoltre il 25,4 % dei pazienti è fumatore.

Un solo paziente (n°1) ha ricevuto terapia radiante durante il suo percorso perioperatorio.

Il 48,6 % dei pazienti fa uso di Anticoagulanti o Antiaggreganti e un paziente di Metotrexate.

Le lesioni asportate comprendono sei diverse tipologie tumorali; si osserva un Fibroxantoma (2,9 %), tre Melanomi (8,6 %), dieci Carcinomi Basocellulari (22,9 %), undici

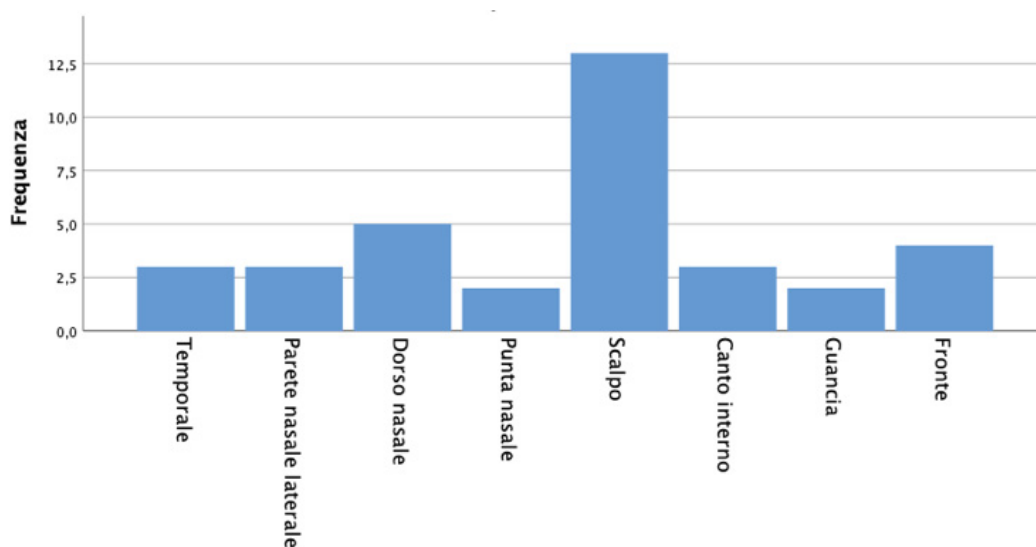


Figura 23. Unità estetiche interessate interessati

Carcinomi Squamocellulari (31,4 %) ed altre sedici neoformazioni non definite a livello istologico (31,4 %). In un caso la perdita di sostanza è secondaria ad un'ulcera del cuoio capelluto (2,9 %).

Le unità estetiche più interessate [Fig. 23] sono lo scalpo (37,1 %) e il naso (28,6 %), nel quale le lesioni si raggruppano a livello del dorso in sei casi (14,3 %), nella parete laterale in cinque casi (8,6 %) e nella punta in due casi (5,7 %). Meno coinvolte sono la regione frontale (11,4 %) e temporale (8,6 %), il canto interno (8,6 %) e la guancia (5,7 %).

La dimensione media delle perdite di sostanza è $3,73 \pm 1,98 \text{ cm}^2$ (SD) variando dalla lesione più piccola di 1 cm^2 nel canto interno alla lesione più grande di 10 cm^2 nello scalpo [Tabella n° 1].

Tutte le ferite sono state valutate a seguito della rimozione della medicazione compressiva, circa 5 giorni dall'applicazione di Integra, per consentire un'adeguata integrazione della matrice.

La rimozione della pellicola siliconica [Tabella 2], avvenuta in media dopo $22,29 \pm 6,25$ (SD) giorni, è stata seguita dall'apposizione di un innesto a spessore parziale, a distanza di $59 \pm 8,79$ (SD) giorni dal primo intervento, solo in 9 casi su 35.

Campione Completo								
		Età	Dimensioni	Rimozione Tie-Over	Rimozione pellicola	Innesto	Attecchimento innesto	Riepitellizzazione (> 75%)
N	Valido	35	35	35	35	9	6	34
	Mancante	0	0	0	0	26	29	1
Media		79,37	3,729	5,57	22,29	48,33	59,00	75,06
Mediana		83,00	3,000	5,00	22,00	45,00	59,00	69,50
Deviazione std.		11,277	1,9828	2,019	6,248	17,847	8,786	23,457
Minimo		49	1,0	3	8	21	46	49
Massimo		92	10,0	13	42	81	73	133
Percentili	25	78,00	2,000	4,00	18,00	36,00	53,50	56,50
	50	83,00	3,000	5,00	22,00	45,00	59,00	69,50
	75	87,00	5,000	6,00	26,00	61,50	64,00	90,25

Tabella 1. Campione completo: Età [anni], Dimensioni [cm] e Analisi descrittiva del processo di riepitellizzazione [giorni].

La riepitelizzazione completa [Tabella 2], intesa come una restitutio ad integrum di più del 75 % della superficie della lesione, si è ottenuta in un tempo medio di $75,06 \pm 23,46$ giorni (SD), con un minimo di 49 giorni (n° 28) e un massimo di 133 giorni (n° 13). Nel paziente n°18 l'applicazione di integra sulla componente ossea, nonostante l'innesto a tessuto parziale posizionato a copertura della matrice, ha portato ad una riepitelizzazione periferica con persistente esposizione della teca cranica.

Cinque pazienti (14,3 %) hanno sviluppato complicanze: radiodermite (n° 1) e quattro infezioni del sostituto dermico (n° 9, 18, 19 e 31). In soli quattro casi (n° 7, 8, 29 e 32) è stato necessario effettuare un allargamento a seguito del riscontro di margini contaminati all'esame istopatologico.

Al fine di valutare l'influenza delle comorbidità sul percorso di guarigione della matrice, il campione è stato diviso in due gruppi sulla base della presenza (gruppo A) e assenza (gruppo B) di comorbidità nella storia clinica.

Il gruppo A è composto da 19 pazienti con età media di $83,37 \pm 7,09$ (SD) anni, mentre il gruppo B è composto da 16 pazienti di $74,63 \pm 13,55$ (SD) anni ($p = 0,03$).

In entrambi i casi lo scalpo è l'unità estetica maggiormente interessata (A: 31,6 %, B: 43,80 %). A differenza del gruppo A, nel gruppo B non si osservano lesioni localizzate a livello temporale, nella guancia e nella punta nasale [Tabella n°2].

Il Carcinoma Squamo cellulare è la lesione maggiormente osservata nel primo gruppo, mentre nel secondo prevale il rilievo di neoformazioni non determinate a livello istologico.

L'unico paziente con margini positivi rientra all'interno del gruppo B.

Le complicanze infettive si sono verificate in quattro pazienti nel gruppo A e in un solo paziente nel gruppo B. Le altre caratteristiche sono riassunte nelle tabelle n° 3, 4 e 5.

Il risultato del T-test, riportato in tabella n° 6, evidenzia come il tempo medio di riepitelizzazione risulti di $84,74 \pm 24,23$ (SD) giorni nel gruppo A e di $62,80 \pm 15,93$ (SD) giorni nel gruppo B, con una differenza tra i due statisticamente significativa di 21,94 gironi ($p = 0,005$). Non ci sono altre differenze statisticamente significative tra i due campioni.

L'analisi di regressione lineare condotta per valutare la presenza di correlazioni tra le comorbidità e il tempo medio di riepitelizzazione non ha portato a risultati statisticamente significativi.

	Gruppo A		Gruppo B	
	Frequenza	Percentuale	Frequenza	Percentuale
Compartimeto				
Temporale	3	15,80%		
Parete nasale laterale	1	5,30%	2	12,50%
Dorso nasale	1	5,30%	4	25,00%
Punta nasale	2	10,50%		
Scalpo	6	31,60%	7	43,80%
Canto interno	2	10,50%	1	6,30%
Guancia	2	10,50%		
Fronte	2	10,50%	2	12,50%
Diagnosi				
SCC	8	42,10%	3	18,80%
non determinato	5	26,30%	6	37,50%
BCC	5	26,30%	3	18,80%
Melanoma	1	5,30%	2	12,50%
Ulcera			1	6,30%
Fibroxioma			1	6,30%
R1	1	5,30%		
Coplicanze infettive	4	21,10%	1	6,30%

Tabella2. Analisi descrittiva frequenze in presenza (gruppo A) e assenza (gruppo B) di comorbidità

Gruppo A

		Età	Dimensioni	Rimozione Tie-Over	Rimozione pellicola	Innesto	Attecchiamento innesto	Riepitellizzazione (> 75%)
N	Valido	19	19	19	19	4	3	19
	Mancante	0	0	0	0	15	16	0
Media		83,37	3,763	5,00	21,21	39,50	54,67	84,74
Mediana		84,00	3,000	5,00	24,00	40,50	57,00	82,00
Deviazione std.		7,088	2,1562	1,202	6,321	14,799	7,767	24,232
Minimo		61	1,0	3	8	21	46	49
Massimo		92	10,0	8	34	56	61	133
Percentili	25	81,00	2,000	4,00	16,00	24,75	46,00	61,00
	50	84,00	3,000	5,00	24,00	40,50	57,00	82,00
	75	88,00	5,000	6,00	26,00	53,25	.	98,00

Tabella 3. Gruppo A: Età [anni], Dimensioni [cm] e Analisi descrittiva del processo di riepitellizzazione [giorni].

Gruppo B

		Età	Dimensioni	Rimozione Tie-Over	Rimozione pellicola	Innesto	Attecchiamento innesto	Riepitellizzazione (> 75%)
N	Valido	16	16	16	16	5	3	15
	Mancante	0	0	0	0	11	13	1
Media		74,63	3,688	6,25	23,56	55,40	63,33	62,80
Mediana		80,50	3,250	5,50	21,00	48,00	61,00	57,00
Deviazione std.		13,554	1,8246	2,569	6,110	18,229	8,737	15,934
Minimo		49	1,5	4	17	36	56	49
Massimo		89	7,0	13	42	81	73	106
Percentili	25	61,25	2,000	4,25	20,00	40,50	56,00	52,00
	50	80,50	3,250	5,50	21,00	48,00	61,00	57,00
	75	85,75	5,375	7,00	27,50	74,00	.	70,00

Tabella 4. Gruppo B: Età [anni], Dimensioni [cm] e Analisi descrittiva del processo di riepitellizzazione [giorni].

Test campioni indipendenti

		Test di Levene per l'uguaglianza delle varianze		Test t per l'uguaglianza delle medie						Intervallo di confidenza della differenza di 95%	
		F	Sign.	t	gl	Sign. (a due code)	Differenza della media	Differenza errore standard		Inferiore	Superiore
Età	Varianze uguali presunte	11,286	,002	-2,447	33	,020	-8,743	3,573		-16,014	-1,473
	Varianze uguali non presunte			-2,326	21,744	,030	-8,743	3,759		-16,544	-,943
Dimensioni (cm)	Varianze uguali presunte	,162	,690	-,111	33	,912	-,0757	,6828		-1,4648	1,3135
	Varianze uguali non presunte			-,112	32,997	,911	-,0757	,6729		-1,4446	1,2933
Rimozione Tie-Over	Varianze uguali presunte	4,300	,046	1,893	33	,067	1,250	,660		-,094	2,594
	Varianze uguali non presunte			1,788	20,459	,089	1,250	,699		-,206	2,706
Attecchiamento innesto	Varianze uguali presunte	,055	,826	1,284	4	,268	8,667	6,749		-10,073	27,406
	Varianze uguali non presunte			1,284	3,946	,269	8,667	6,749		-10,175	27,508
Riepitellizzazione (> 75%)	Varianze uguali presunte	3,141	,086	-3,023	32	,005	-21,937	7,256		-36,718	-7,156
	Varianze uguali non presunte			-3,172	31,116	,003	-21,937	6,916		-36,040	-7,834

Tabella 5. T- test: Variabile raggruppamento: comorbidità; Variabile indipendente: riepitellizzazione < 75 %, Età, Dimensione, Rimozione Tie-Over, Attecchimento. [P < 0,05].

Campione completo

Pz	Età	Sesso	Comorbidità	Farmaci	Diagnosi	Compartimento	Dimensioni (cm)	Intervento	Rimozione pellicola (Giorni)	Innesto (Giorni)	% Riepitelizzazione	Riepitelizzazione (Giorni)	Complicanze	Esame Istologico
1	83	M	IRC, Cardiopatia, BPCO, Ex fumatore < 5aa	RT, Antic.	SCC	Guancia	4	04/01/19	34		100%	132	Crostosità radiodermatica e fistolizzazione	
2	81	M		Antiag.	SCC	Fronto-parietale	1,5	8/1/2019	21		100%	52		
3	62	M			SCC	Retroauricolare	5	17/01/19	42	36	100%	75		
4	86	M			Altre	Scalpo	7	17/01/19	21		75%	50		
5	92	M	IRC, Cardiopatia, BPCO, Nefropatia	Antic.	BCC	Punta nasale	1,5	22/01/19	14		100%	108		
6	51	F			BCC	Dorso nasale	2	22/01/19	20		100%	57		
7	74	M			Altre	Frontale	3,5	08/02/19	20		75%	53		Allargamento
8	89	F		RT, antiag.	BCC	Dorso nasale	1,5	22/2/2019	20		100%	60		Allargamento
9	84	F	Cardiopatia, Vasculopatia	Antic.	BCC	Punta nasale	2	22/2/2019	18		100%	77	Infezione	
10	78	M	DM, Ex fumatore < 5aa, IRC, Vasculopatia	Antiag.	BCC	Ala nasale	2,5	12/3/2019	24		100%	98		
11	61	F			SCC	Scalpo	6	19/3/2019	28		100%	106		
12	85	F			MLN	Ala nasale	3	22/3/2019	21	67	75%	87		
13	88	M	Ex fumatore < 5aa	Antiag.	Altre	Scalpo	5,5	18/4/2019	26		100%	133		
14	87	M	DM, IRC		SCC	Guancia	4,5	23/4/2019	24		75%	59		
15	87	M	DM, IRC		SCC	Temporale	1,5	23/4/2019	24		75%	59		
16	79	M			BCC	Ala nasale	2	30/4/2019	17		100%	49		
17	49	M			Altre	Dorso nasale	5	24/5/2019	23		100%	52		
18	86	M			FXA	Scalpo	6	2/8/2019	18	81	75%		Aree di esposizione della teca cranica	Infezione
19	74	M	Ex fumatore < 5aa		MLN	Scalpo	5	27/8/2019	8			90	Infezione	
20	86	M	Ex fumatore < 5aa, Cardiopatia, Vasculopatia	Antic.	SCC	Scalpo	5,5	17/9/2019	24	56	75%	91		
21	91	F	IRC	Antiag.	SCC	Sopracciglio	2	24/9/2019	24		100%	69		

22	80	F		Antiag.	MLN	Scalpo	5,5	26/9/2019	26	25%	57	
23	82	M	DM, Fumo, Cardiopatia, BPCO	Antic.	SCC	Scalpo	5	4/10/2019	27		110	
24	88	F		Antiag.	Altre	Dorso nasale	3	17/10/2019	28	100%	54	
25	59	F			Ulcera	Scalpo	3	18/10/2019	20	100%	70	
26	83	M			Altre	Canto interno	1,5	22/10/2019	23	75%	65	
27	61	M	Fumo, Cardiopatia, BPCO		Altre	Scalpo	10	7/11/2019	19	100%	75	
28	87	M	Cardiopatia, Vasculopatia	Antic.	SCC	Temporale	3	8/11/2019	17	100%	49	
29	83	M	DM, Cardiopatia	Antiag.	SCC	Frontale	5,5	12/11/2019	16	100%	75	Allargamento
30	90	M	DM, Ex fumatore < 5aa, Cardiopatia		BCC	Dorso nasale	5	14/11/2019	14	75%	96	
31	82	F	Ex fumatore < 5aa		Altre	Canto interno	2	14/11/2019	14	100%	61	Infezione
32	81	M			Altre	Scalpo	3,5	14/11/2019	29	75%	55	Allargamento
33	80	M	DM, Cardiopatia, IRC, Vasculopatia	Antiag.	BCC	Temporale	3	21/11/2019	22	100%	89	
34	81	F	IRC, Nefropatia, Cardiopatia	MTX, Antic.	Altre	Canto interno	1	12/12/2019	28	75%	57	
35	88	M	DM, Cardiopatia	Antic.	Altre	Retroauricolare	3	12/12/2019	26	75%	82	

Tabella 6. Tabella riassuntiva del campione completo. Glossario: M: maschio, F: femmina, DM: diabete mellito, IRC: insufficienza renale cronica, RT: radioterapia, MTX: metotrexato, Antic.: antocoagulante, Antiag.: antiaggregante, BCC: carcinoma basocellulare, SCC: carcinoma squamocellulare, FXA: fibroxantoma, MLN: melanoma.

Casi clinici

Caso 1

Donna di 84 anni con Carcinoma Basocellulare della punta nasale. La perdita di sostanza di circa 2 cm viene riparata con Integra. Dopo due settimane, l'innesto risulta attecchito con esiti crostosi alla periferia della lesione; viene rimossa la pellicola siliconica. Ad un mese dall'intervento, il fondo della ferita appare fibrinoso ed essudante. Si sottopone la paziente ad alcune sedute di terapia bifotonica, in associazione ai normali controlli ambulatoriali. Dopo 2,5 mesi, si reperta la riepitelizzazione completa della ferita; si consiglia di effettuare massaggi per ammorbidire la cicatrice e di utilizzare una crema con protezione totale sull'area cicatriziale. Viene programmato un follow-up a 3 mesi.

Caso 2

Uomo di 90 anni riporta una lesione pigmentata del dorso nasale. In anamnesi precedente Carcinoma Basocellulare del dorso naso, Diabete Mellito, Cardiopatia ischemica e fumo (ex fumatore da 5 anni). Viene eseguita una biopsia escissionale con margini di 3 mm. Il risultato dell'esame istologico sul pezzo chirurgico conferma la diagnosi di Carcinoma Basocellulare ed evidenzia la presenza di margini positivi. Il difetto (circa 5 cm di diametro), secondario all'intervento di allargamento, è stato riparato mediante apposizione di Integra [Fig. 24a]. Come da procedura, il sostituto dermico viene fissato tramite una sutura in Monocryl e coperto con medicazione Tie-Over.

Dopo quattro giorni, viene rimossa la medicazione compressiva e il sostituto dermico si mostra in via di attecchimento [Fig. 24b-c]. Il fondo della ferita viene deterso con un

impacco di soluzione fisiologica e i bordi con Betadine soluzione; si posiziona una fitostimolina garza grassa per completare la medicazione.

Il progressivo sollevamento del silicone permette, in seconda settimana, di rimuovere la pellicola. A due mesi il sostituto dermico è stabile e compaiono le prime aree di riepitelizzazione. La riepitelizzazione completa a 3 mesi dall'intervento iniziale.

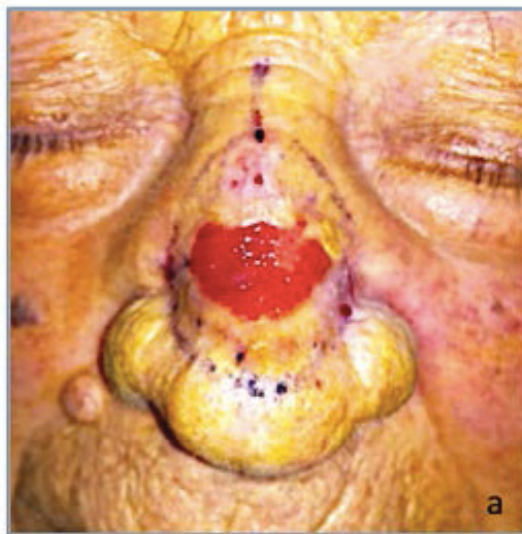


Figura 24. Caso clinico 2: Allargamento secondario a BCC del dorso nasale. Pre-operatorio (a), 1° controllo (b – c)

Caso 3

Uomo di 83 anni con insufficienza renale cronica, fibrillazione atriale in trattamento con anticoagulanti, BPCO, abitudine tabagica (interrotta nei due anni precedenti), presenta una lesione nasogeniena secondaria a una neoformazione incompletamente asportata.

Viene eseguito l'allargamento e la ricostruzione della perdita di sostanza (circa 7 cm di diametro) con Integra.

L'esame istologico definisce la diagnosi di Carcinoma Squamocellulare e, date le dimensioni della lesione maggiori di 5 cm (T₃), viene proposto un trattamento radioterapico post-chirurgico.

Durante la prima valutazione ambulatoriale, a 5 giorni dall'intervento, il sostituto risulta in via di attecchimento e il silicone completamente adeso allo strato sottostante. La pellicola viene rimossa a un mese di distanza dall'intervento. La medicazione comprende: impacco di Amukin Med, Olio-Vea e Fitostimoline.

La riepitelizzazione completa viene raggiunta dopo 4,5 mesi, esitano aree di retrazione cicatriziale e radiodermite con esito fistoloso, che mette in comunicazione la superficie della ferita con il cavo orale.

Caso 4

Donna di 84 anni pluricomorbida, in terapia domiciliare con antiaggregante ed anticoagulante, presenta una neoformazione del canto interno sinistro [Fig. 25 a].

L'escissione della lesione esita in una perdita di sostanza di 1,5 cm riparata tramite apposizione di Integra.

Il sostituto dermico, dopo rimozione del Tie-Over a 4 giorni dall'intervento, appare arrossato a causa dell'imbibizione [Fig. 25b]. Dopo 28 giorni, la pellicola siliconica ormai sollevata viene rimossa [Fig. 25c]. Al successivo controllo, la riepitelizzazione iniziata ai bordi della ferita ha portato ad una visibile riduzione del diametro del difetto [Fig. 25 d]. La completa riepitelizzazione è stata ottenuta a distanza di due mesi dall'intervento chirurgico.



Figura 25. Caso clinico 4: BCC della punta nasale. Pre-operatorio (a), I° Controllo (b), II° controllo (c), III° controllo (d).

Caso 5

Uomo di 86 anni, in buona salute, presenta una voluminosa neoformazione del vertice.

L'esame istologico, fatto sul pezzo chirurgico, evidenzia la presenza di un Fibroxantoma.

La perdita di sostanza di circa 6 cm di diametro viene riparata con Integra.

Al primo controllo ambulatoriale si mantiene la medicazione compressiva e durante la visita successiva (11° giornata), la rimozione del Tie-Over mostra un innesto in via di attecchimento con segni iniziali di infezione [Fig. 26b]. Viene trattata con l'utilizzo di Acquacel Ag all'interno della medicazione.

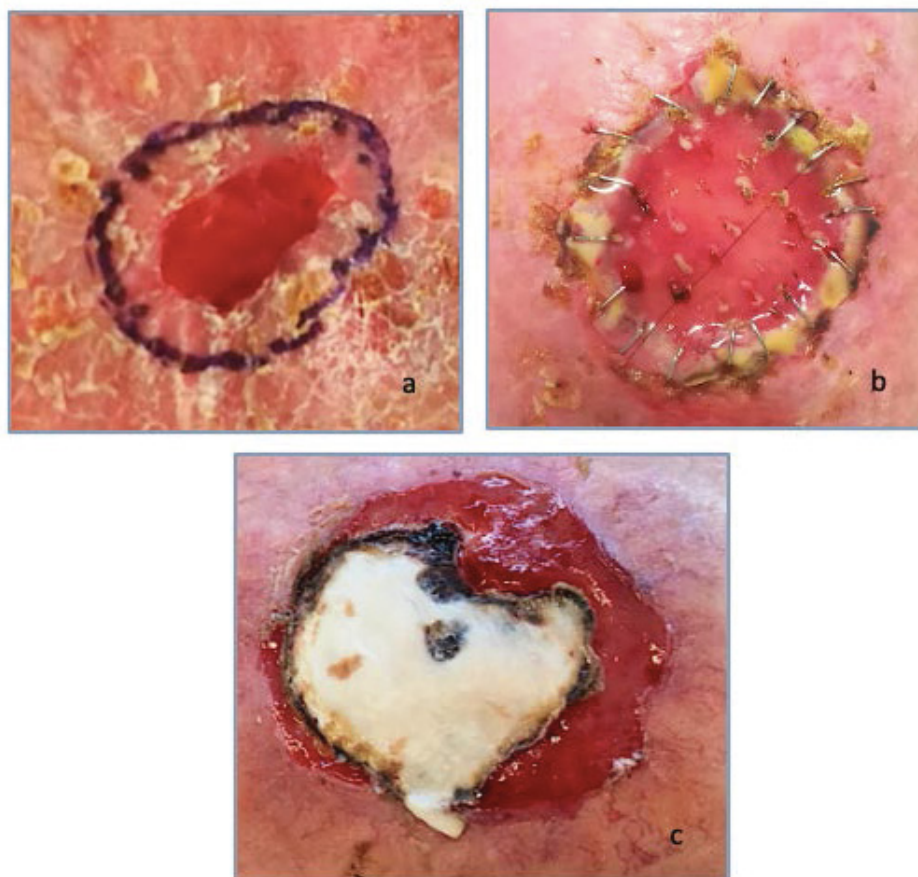


Figura 26. Caso clinico 5: Fibroxantoma del cuoio capelluto. Pre-operatorio (a), 1° controllo (b), teca cranica esposta con Bionect-Pad (c).

In 20° giornata, vengono rimossi i punti di sutura e la pellicola siliconica. Dopo 2,5 mesi, viene effettuato il secondo intervento di copertura della matrice con innesto autologo a medio spessore prelevato dalla coscia.

A distanza di 3,5 mesi dall'intervento si osservano aree in via di guarigione e ampie zone di esposizione della teca cranica. Le aree con tessuto osseo esposto vengono medicate con Bionect Pad e schiuma di poliuretano a copertura [Fig. 26c].

Discussione e Conclusioni

Le perdite di sostanza del volto, nella grande maggioranza dei casi, sono secondarie alla presenza di neoplasie. La cute del distretto cefalico, con una prevalenza dello scalpo e del naso, è uno dei tessuti maggiormente esposti al danno attinico cronico, importante fattore di rischio per l'insorgenza delle neoplasie cutanee non melanomatose (NMSC), quali il carcinoma Basocellulare (BCC) e il carcinoma Squamocellulare (SCC). ^[46, 47]

L'incidenza aumentata di queste neoplasie nella popolazione anziana, associata a quanto fino ad ora detto, spiega come i pazienti sottoposti a ricostruzione delle perdite di sostanza nel distretto testa collo abbiano un'età, solitamente, elevata ($79,37 \pm 11,28$ (SD) anni nel campione).

L'aumento dell'età anagrafica è correlato ad un declino delle funzioni multiorgano e ad un deterioramento cognitivo del paziente che porta il chirurgo plastico ad approcciarsi a pazienti con ridotta accessibilità alle procedure chirurgiche e di anestesia generale.

In questi pazienti diventa complesso seguire il principio della scala ricostruttiva, soprattutto, nella progettazione di interventi chirurgici lunghi e complessi come quelli di creazione dei lembi e di apposizione degli innesti. ^[48, 49]

In casi eccezionali, la guarigione della ferita per intenzione secondaria rappresenta il modo più semplice per ricostruire queste perdite di sostanza. Tuttavia, nelle lesioni di grandi dimensioni la guarigione può essere compromessa e l'intenzione secondaria dovrebbe essere evitata per ragioni meccaniche, funzionali ed estetiche. Inoltre, queste tecniche mostrano delle controindicazioni che sono più frequenti quando la perdita di sostanza è secondaria a neoplasie della cute, dove la necessità di ricorrere alla radioterapia post-

chirurgica e all'allargamento con asportazione di strutture contigue per ridurre il rischio di recidiva, è alta.

I lembi sono poco raccomandati se il rischio di ricorrenza della neoplasia è elevato, come nelle aree molto danneggiate dal sole, mentre gli innesti, anche se semplici da attuare ed economicamente convenienti, sono inaffidabili sul letto di una ferita precedentemente irradiato o con esposizione di strutture poco vascolarizzate.

Queste considerazioni hanno spinto i chirurghi a cercare nuovi approcci ricostruttivi e i sostituti dermici, già ampiamente utilizzati nella riparazione delle ustioni, si sono mostrati una scelta ottimale quando le altre tecniche non possono essere utilizzate. [50, 51, 52, 53]

Integra, un sostituto dermico acellulare bilaminare, offre la possibilità di chiudere immediatamente la ferita, evitando la morbidità del sito donatore e mantenendo aperte le future opzioni ricostruttive.

Molti studi riportano come l'apposizione della matrice possa essere fatta in anestesia locale riducendo sia i tempi chirurgici che il rischio anestesilogico legato all'intervento fatto in anestesia generale. Si evidenzia un ottimo controllo locale della malattia dato dalla possibilità di fare una diagnosi precoce di recidive e, quando necessario, di procedere ad allargamento senza alterare il lavoro ricostruttivo precedentemente fatto.

Il loro uso è documentato con esiti favorevoli su aree precedentemente irradiate e a copertura di resezioni complesse.

La presenza del derma artificiale riduce la contrazione della cicatrice e l'insorgenza di alterazioni ipertrofiche fornendo un buon risultato funzionale ed estetico.

In questo studio solo un paziente ha ricevuto Integra a seguito di radioterapia ottenendo una riepitelizzazione che, nonostante la presenza di radiodermite, è divenuta completa a 4 mesi dall'intervento.

Le principali complicanze riportate sono gli ematomi, nelle prime 48 ore e le infezioni.

I primi portano alla formazione di tessuto di granulazione con alterazione della crescita cellulare, mentre le infezioni, possono causare il mancato attecchimento del sostituto dermico. In questo studio, il tasso di complicanze non è elevato, solo 4 pazienti su 35 hanno mostrato eventi prevalentemente infettivi che hanno comunque portato ad una riepitelizzazione completa della ferita.

La necessità di seguire costantemente l'andamento della guarigione e il ricambio frequente delle medicazioni sono svantaggi che limitano la scelta di questa tecnica a pazienti con un ambiente familiare in grado di prendersi in carico la cura della lesione.

Integra ha un costo elevato che deve essere considerato nella scelta di questa tecnica, anche se alcuni studi, che valutano il costo complessivo perioperatorio dell'uso di questa matrice, sottolineano che i costi sono gli stessi che con l'uso delle altre tecniche chirurgiche.^[54]

In letteratura, non mancano review e casi clinici che riportano descrizioni dettagliate dell'utilizzo di Integra nel distretto cefalico, ma sono pochi gli studi che mirano a standardizzare la buona riuscita dell'intervento di ricostruzione. Si è quindi voluto esaminare il processo di riepitelizzazione e la relazione con fattori che potrebbero causare una sua alterazione. ^[55, 56]

Il parametro maggiormente considerato per definire la riuscita dell'intervento chirurgico è il tempo medio di riepitelizzazione, più semplice da ottenere rispetto alla valutazione diretta del risultato estetico, una misura soggettiva che dipende dall'aspettativa del paziente e dalla percezione del chirurgo.

Solo una pubblicazione ha valutato tramite la scala di Manchester l'esito cicatriziale dopo ricostruzione con Integra, ipotizzando che, sia in difetti di piccole che di grandi dimensioni,

è garantito un risultato ottimale in termini di colore (normale o lieve disallineamento), texture (opaca e appena palpabile), contorno (a filo con la pelle circostante) e distorsione (nessuna o lieve).^[57]

Nel campione preso in esame il tempo di riepitelizzazione è di $75,77 \pm 23,49$ (SD) giorni (circa 2,5 mesi), anche se in letteratura la guarigione completa della ferita è riportata in tempi minori ed è più frequente la scelta di apporre un innesto a copertura del sostituto dermico, al fine di velocizzare la guarigione e, nella maggior parte dei casi, di migliorare il risultato estetico.

In questo studio la pellicola siliconica è stata sostituita con un innesto solo in 9 casi su 35 senza mostrare differenze statisticamente significative nel tempo di guarigione. Spesso il paziente, a seguito della percezione di un buon risultato estetico raggiunto fino a quel momento, decide di non sottoporsi ad un ulteriore intervento chirurgico. Inoltre, anche la valutazione del rischio anestesilogico ed operatorio porta alla scelta di completare la guarigione per seconda intenzione.

Nonostante l'evidenza che la guarigione delle ferite sia influenzata dalla storia clinica del paziente sono poche, se non addirittura assenti, le pubblicazioni che valutano la correlazione tra le comorbidità del soggetto e l'attecchimento del sostituto dermico. Non esistono scale che definiscono il peso che la comorbidità ha nell'influencare il processo di guarigione.

Alcune patologie del paziente, modificando l'afflusso e il drenaggio di sangue ai tessuti, possono alterare il processo di cicatrizzazione. Ad esempio, il diabete può perturbare significativamente l'equilibrio tra proliferazione e maturazione della componente vascolare interrompendo il processo di angiogenesi necessario per la corretta guarigione delle ferite; il fumo, vasocostrittore periferico, riduce l'apporto di ossigeno in periferia; la

malnutrizione, responsabile di carenze proteiche fondamentali per la rigenerazione dei tessuti. [58, 59, 60]

Lo studio ha permesso di osservare come i pazienti con comorbidità, quali diabete mellito, insufficienza renale cronica, fumo, BPCO, cardiopatie e vasculopatie, mostrano un aumento del tempo medio di riepitelizzazione rispetto a quello dei pazienti con assenza di patologie associate ($p = 0,012$).

Andando poi ad analizzare, tramite una regressione lineare, la correlazione di ogni “variabile comorbidità” con il tempo di guarigione non sono stati trovati risultati significativi che permettano di definire quale variabile, fra quelle considerate, abbia relazione maggiore e come le variabili siano tra loro interconnesse.

In contrasto con quanto ipotizzato, non sono state rilevate evidenti correlazioni; solo il fumo mostra una lieve correlazione positiva con il tempo di riepitelizzazione, ad indicare che la sua presenza si associa ad un ritardo nella guarigione della ferita.

L’assenza di risultati significativi all’analisi di regressione può essere attribuita alla piccola dimensione del campione.

In conclusione, è possibile affermare che Integra è una buona opzione da prendere in considerazione nella ricostruzione dei difetti del distretto cefalico, soprattutto quando le tecniche tradizionali sono controindicate. Questo studio ha in parte confermato l’evidenza che le comorbidità influenzano il processo di riepitelizzazione.

Vista l’indicazione al prevalente utilizzo di Integra in pazienti anziani pluricomorbidi, sarebbe interessante venissero effettuati ulteriori studi su campioni più grandi al fine di definire il peso della storia clinica sull’esito dell’intervento, sia in termini di tempo che di estetica della cicatrizzazione.

Bibliografia

1. J. Lowerence. (1993), From the reconstructive Ladder to the reconstructive Elevator. Editorial. *Plastic and Reconstructive Surgery*. p. 1503-1504.
2. Iain S. Whitaker, O. M. Fenton. (2007) *The Birth of Plastic Surgery: The Story of Nasal Reconstruction from the Edwin Smith Papyrus to the Twenty-First Century*. Plastic and Reconstructive Surger. Wakefield, United Kingdom.
3. G. Ponti, P. Serafini. *Tecniche di ricostruzione delle labbra*, Roma, SOPO.
4. J. Glicenstein. (2008). *Storia della chirurgia plastica. Tecniche Chirurgiche - Chirurgia Plastica, Ricostruttiva ed Estetica*. Parigi, Elsevier, Vol. 45 n°2.
5. Ross M.H. (2016). *Ross. Istologia Testa e Atlante*, CEA - Casa Editrice Ambrosiana.
6. Innocenzi, D., & Tosti, A. (2011). *Anatomia e fisiologia degli annessi cutanei. Le Basi Della Dermatologia*, 53–71.
7. Micali G. (2003); *The Legacy of Capt. Gino Pieri: A Forgotten Italian Contribution to the Study of Cutaneous Blood Supply during World War I*. *Plast Recon Surg*, Vol.112, n°4.
8. Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. (2015) *Robbins e Contran le basi patologiche delle malattie*. Milano, Elsevier.
9. B. Chaput, I. Garrido, (2013). *Anomalie della cicatrizzazione*. EMC - Tecniche chirurgiche - Chirurgia plastica, ricostruttiva ed estetica Vol. 11, n°1
10. Marc A. M. Mureau, Stefan O.P. Hofer. (2009), Improving Outcomes in Aesthetic Facial Reconstruction. *Clinical Plastic Surgery*, Vol. 36, p. 345-354.
11. FJ, Menick. (1998). *Facial reconstruction with local and distant tissue: the interface of aesthetic and reconstructive surgery*. *Plast Recon Surg*. Vol. 102, 1424–33.
12. Ronald J. (1991) *Forehead reconstruction*. *Dermatol Surg Onc*, Elsevier

13. Park, A., Quatrano, N., Dawli, T., & Samie, F. (2016). *Simplifying Forehead Reconstruction: A Review of More Than 200 Cases*. *Facial Plastic Surgery*, 32(03), 309–314
14. Tomás-Velázquez, A., & Redondo, P. (2018). *Assessment of Frontalis Myocutaneous Transposition Flap for Forehead Reconstruction After Mohs Surgery*. *JAMA Dermatology*, 154(6), 708.
15. Desai, S. C., Sand, (2015). *Scalp Reconstruction*. *JAMA Facial Plastic Surgery*, 17(1), 56.
16. Steiner, (2017). *Scalp reconstruction: A 10-year retrospective study*. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45(2), 319–324.
17. Mehrara B., (2006). *Scalp reconstruction*. *Journal of Surgical Oncology*, 94(6), 504–508.
18. Bradford B., (2019). *Reconstruction of the Forehead and Scalp*. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 27(1), 85–94.
19. Patel, R. (2017). *Nasal Anatomy and Function*. *Facial Plastic Surgery*, 33(01), 003–008.
20. N.N. Ge et al. (2009). *Nonmelanoma skin cancer of the head and neck II: surgical treatment and reconstruction*. *American Journal of Otolaryngology Head and Neck Medicine and Surgery* 30 181–192
21. Branham, G., & Spataro, E. (2017). *Principles of Nasal Reconstruction*. *Facial Plastic Surgery*, 33(01), 009–016.
22. Fort, M., & Cox, A. (2017). *Nasal Reconstruction Involving Multiple Subunit Defects*. *Facial Plastic Surgery*, 33(01), 058–066.
23. Sand, J. P., Zhu, B. Z., & Desai, S. C. (2016). *Surgical Anatomy of the Eyelids*. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 24(2), 89–95.
24. Chang, E. I., Esmaeli, B., & Butler, C. E. (2017). *Eyelid Reconstruction*. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 140(5), 724e–735e.

25. Chang, E. I., Esmaeli, B., & Butler, C. E. (2017). *Eyelid Reconstruction*. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 140(5), 724e–735e.
26. Meghan A. Piccinin; Patrick M. Zito (2019) *Anatomy, Head and Neck*. Lips StatPearls Publishing LLC
27. Shan R. (2007) *Backer. Local Flap in facial reconstruction*. MOSBY, Michigan, Section 2: 476-524
28. Delas, B., & Dehesdin, D. (2008). *Anatomia dell'orecchio esterno*. EMC - Otorinolaringoiatria, 7(2), 1–9.
29. Pickrell, B., Hughes, C., & Maricevich, R. (2017). *Partial Ear Defects*. *Seminars in Plastic Surgery*, 31(03), 134–140.
30. Başığaoğlu, B., Bhadkamkar, M., Hollier, P., & Reece, E. (2018). *Approach to Reconstruction of Cheek Defects*. *Seminars in Plastic Surgery*, 32(02), 084–089.
31. Heller, L., Cole, P., & Kaufman, Y. (2008). *Cheek Reconstruction: Current Concepts in Managing Facial Soft Tissue Loss*. *Seminars in Plastic Surgery*, 22(04), 294–305.
32. Yang, S., Geng, Z., (2016). *Comparison of the histological morphology between normal skin and scar tissue*. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 36(2), 265–269.
33. Paul A. (2006) *Secondary Intention Healing after Excision of Nonmelanoma Skin Cancer of the Head and Neck: Statistical Evaluation of Prognostic Values of Wound Characteristics and Final Cosmetic Results*, *Reconstructive*, Vol.122:5.
34. Zitelli, J. A. (1984) *Secondary intention healing: An alternative to surgical repair*. Vol. 92.
35. Yamaguchi, Y, Yoshikawa K. (2001). *Cutaneous wound healing: An update*. *Dermatol*. 28: 521.

36. Andreassi, A., Bilenchi, R., Biagioli, M., & D'Aniello, C. (2005). *Classification and pathophysiology of skin grafts*. Clinics in Dermatology, 23(4), 332–337
37. C. Depoortère, V. Duquennoy-Martinot (2020). *Innesti cutanei*. Elsevier, Francia.
38. Scuderi N. (2014) *Manuale di chirurgia plastica ed estetica*. Piccin
39. Binder, J.-P., Servant, J.-M., & Revol, M. (2014). *Lembi cutanei*. EMC - Tecniche Chirurgiche - Chirurgia Plastica, Ricostruttiva Ed Estetica, 12(4), 1–11.
40. Shan R. (2007) *Backer. Local Flap in facial reconstruction*. MOSBY, Michigan.
41. Davison-Kotler E., (2018). *A Universal Classification System of Skin Substitutes Inspired by Factorial Design*. Tissue Engineering Part B: Reviews, 24(4), 279–288.
42. Magnoni, C., Campitiello, F., Papa, G., Scalise, A., Durante, C., & Petrella, F. (2018). *Gare di appalto per le matrici acellulari dermiche: proposta per l'individuazione di score di qualità*. Italian Journal of Wound Care.
43. Yannas, I. V., & Burke, J. F. (1980). *Design of an artificial skin. I. Basic design principles*. Journal of Biomedical Materials Research, 14(1), 65–81.
44. Dantzer, E. (2015). *Indicazioni dei sostituti cutanei e degli alloinnesti*. EMC - Tecniche Chirurgiche - Chirurgia Plastica, Ricostruttiva Ed Estetica, 13(1), 1–15.
45. Integra LifeSciences Corporation (2018), *Sostituto di rigenerazione dermica Integra®*
Linee guida per il trattamento.
46. AIOM (2019) *Linee guida tumori cutanei non melanoma - Carcinoma basocellulare*
47. AIOM (2019) *Linee guida tumori cutanei non melanoma - Carcinoma squamocellulare*
48. Jacob L. Wester, BS; Robert H. Lindau, MD; Mark K. Wax, MD, FRCS (2013); *Efficacy of Free Flap Reconstruction of the Head and Neck in Patients 90 Years and Older*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg;139(1):49-53

49. Piazza, C., Grammatica, A., Paderno, A., Taglietti, V., Del Bon, F., Marengoni, A., & Nicolai, P. (2015). *Microvascular head and neck reconstruction in the elderly: The University of Brescia experience. Head & Neck, 38(S1), E1488–E1492.*
50. Marcasciano, M., Mazzocchi, M., Kaciulyte, J., Spissu, N., Casella, D., Ribuffo, D., & Dessy, L. A. (2018). *Skin cancers and dermal substitutes: Is it safe? Review of the literature and presentation of a 2-stage surgical protocol for the treatment of non-melanoma skin cancers of the head in fragile patients. International Wound Journal.*
51. Chalmers, R. L., Smock, E., & Geh, J. L. C. (2010). *Experience of Integra® in cancer reconstructive surgery. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 63(12), 2081–2090*
52. Campagnari, M., Jafelicci, A. S., Carneiro, H. A., Brechtbühl, E. R., Bertolli, E., & Duprat Neto, J. P. (2017). *Dermal Substitutes Use in Reconstructive Surgery for Skin Tumors: A Single-Center Experience. International Journal of Surgical Oncology, 2017, 1–8.*
53. Hughes, O. B., Rakosi, A., Macquhae, F., Herskovitz, I., Fox, J. D., & Kirsner, R. S. (2016). *A Review of Cellular and Acellular Matrix Products. Plastic and Reconstructive Surgery, 138, 138S–147S.*
54. Schiavon, M., Francescon, M., Drigo, D., Salloum, G., Baraziol, R., Tesei, J., ... Barbone, F. (2016). *The Use of Integra Dermal Regeneration Template Versus Flaps for Reconstruction of Full-Thickness Scalp Defects Involving the Calvaria: A Cost–Benefit Analysis. Aesthetic Plastic Surgery, 40(6), 901–907.*
55. Nicoletti G, Tresoldi MM, Malovini A, Visaggio M, Faga A, Scevola S. (2018); Versatile use of dermal substitutes: A retrospective survey of 127 consecutive cases. *Indian J Plast Surg*; 51:46-53.

56. Johnson, M. B., & Wong, A. K. (2016). *Integra-based Reconstruction of Large Scalp Wounds. Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 4(10), e1074.
57. De Angelis, B., Gentile, P., Tati, E., Bottini, D. J., Bocchini, I., Orlandi, F., ... Cervelli, V. (2015). *One-Stage Reconstruction of Scalp after Full-Thickness Oncologic Defects Using a Dermal Regeneration Template (Integra). BioMed Research International*, 2015, 1–11.
58. Eloy, J. A. (2015). *Impact of Diabetes Mellitus on Head and Neck Cancer Patients Undergoing Surgery. Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 154(2), 294–299.
59. Okonkwo, U., & DiPietro, L. (2017). *Diabetes and Wound Angiogenesis. International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1419.
60. Mainul Haque, Judy McKimm, Brian Godman, Muhamad Abu Bakar & Massimo Sartelli (2018): Initiatives to reduce postoperative surgical site infections of the head and neck cancer surgery with a special emphasis on developing countries, Expert Review of Anticancer Therapy.
61. R. J. Radlanski; *Il volto. Atlante di anatomia funzionale e clinica*. Ambrosiana