



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

**Università degli Studi di Padova**

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze

Direttore: Prof. Raffaele De Caro

TESI DI LAUREA

**Effetti del *massive weight loss* (MWL)  
sulla struttura microscopica di cute  
e tessuto adiposo mammario:  
correlazioni anatomo-cliniche**

**Relatore:** Prof. Franco Bassetto

**Correlatori:** Prof. Vincenzo Vindigni  
Prof. Andrea Porzionato

**Laureando:** Alfredo Bonetto

Anno Accademico 2021/2022



# INDICE

1. CHIRURGIA PLASTICA POSTBARIATRICA.....	7
1.1. Chirurgia Postbariatrica della mammella.....	9
2. ANATOMIA DELLA MAMMELLA.....	13
2.1. Anatomia macroscopica e microscopica.....	13
2.2. Cute e sottocute mammaria.....	15
2.3. Forma e aspetto del seno.....	16
2.4. Vascolarizzazione e drenaggio linfatico.....	18
2.5. Innervazione.....	22
2.6. Supporto muscolo-scheletrico.....	23
3. PTOSI MAMMARIA.....	25
3.1 Classificazione della Ptosì Mammaria.....	26
3.2 Ptosì del capezzolo.....	28
3.3 Ptosì ghiandolare.....	29
3.4 Combinazione di ptosì ghiandolare e del capezzolo.....	29
3.5 Pseudoptosì.....	30
4. MASTOPESSI.....	31
4.1 Dialogo paziente chirurgo e gestione delle aspettative.....	31
4.2 Analisi delle dimensioni del seno.....	33
4.3 Storia ed evoluzione delle tecniche di mastopessi.....	36
4.4 Analisi delle tecniche chirurgiche.....	39
4.5 Tecniche utilizzate.....	41

4.5.1 Mastopessi circumareolare con tecnica round block secondo L. Benelli....	41
4.5.2 Mastopessi circumareolare verticale teorizzata da Lassus-Lejour.....	42
4.5.3 Tecniche a T invertita.....	44
4.5.4 Tecnica bipedunculare verticale di McKissock.....	46
4.6 Approccio chirurgico e tecniche utilizzate nelle pazienti MWL.....	49
5. RUOLO DELLA CUTE NEL BODY CONTOURING.....	53
5.1 Qualità meccaniche della cute.....	54
5.2 Collagene.....	55
5.2.1 La superfamiglia del collagene e struttura.....	55
5.2.2 Proprietà biomeccaniche del collagene.....	57
5.2.3 Distribuzione del collagene nell'anatomia cutanea.....	59
5.3 Elastina e fibre elastiche.....	61
5.3.1 Proprietà biomeccaniche dell'elastina.....	62
5.4 Glicosamminoglicani.....	63
6. CARATTERISTICHE DELLA CUTE POSTBARIATRICA.....	65
7. RAZIONALE DELLO STUDIO.....	73
8. MATERIALI E METODI.....	75
8.1 Reclutamento dei pazienti e raccolta dei campioni.....	75
8.2 Allestimento dei campioni per le analisi istologiche e immunoistochimiche.....	77
8.3 Analisi istologiche.....	78
8.3.1 Colorazione Ematossilina/Eosina (Hematoxylin and Eosin, H&E).....	78
8.3.2 Colorazione Tricromica di Masson (MTS).....	79
8.3.3 Colorazione Weigert-Van Gieson.....	80
8.4 Analisi morfometrica.....	80
8.5 Indagine immunoistochimica.....	81
8.6 Quantificazione dei glicosamminoglicani (GAG).....	82

8.7 Analisi statistica.....	83
9. RISULTATI E DISCUSSIONE.....	85
9.1 Analisi morfologico dei tessuti cutanei e sottocutanei.....	87
9.2 Analisi morfometriche.....	92
9.3 Analisi immunoistochimica.....	97
9.4 Quantificazione dei GAG.....	98
10.CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE.....	101
11.BIBLIOGRAFIA.....	103

## Abbreviazioni

MWL = Massive weight loss

BMI= Body mass index

PRS= Pittsburgh Rating Scale

CAC o NAC= Complesso areola-capezzolo

IMF= *Inframammary fold*, piega inframammaria

COL= Dominio tripla-elica, in una molecola di collagene

NC= Dominio non tripla-elica, in una molecola di collagene

YM= Modulo di Young, unità di misura della resistenza biomeccanica di collagene ed elastina. Definita come rapporto tra stress e deformazione.

ECM o MEC = Matrice extracellulare

GAG= Glicosamminoglicani

## RIASSUNTO

**Introduzione.** Il numero di pazienti bariatriche che ricorrono alle tecniche chirurgiche di rimodellamento corporeo per ristabilire l'equilibrio morfo-funzionale del proprio corpo è in costante aumento. Nelle pazienti postbariatriche uno dei problemi più comune è la ptosi mammaria. Per le donne soggette a *massive weight loss* (MWL) i seni sono un punto focale di insoddisfazione estetica, che spinge la paziente a richiedere un intervento di rimodellamento chirurgico come la mastopessi. L'esperienza chirurgica suggerisce che la pelle e il tessuto adiposo delle pazienti postbariatriche abbiano delle alterazioni strutturali gravi, risultanti in lassità, anelasticità e cedimento cutaneo, che predispongono all'insorgenza di ptosi e alla sua ricorrenza e che impattano sul risultato finale della chirurgia di rimodellamento.

**Razionale e obiettivi dello studio.** Il presente studio si propone di approfondire le modifiche a cui vanno incontro la pelle e il tessuto adiposo mammario delle pazienti con MWL sottoposte ad intervento di chirurgia postbariatrica. Esistono studi simili in letteratura che riguardano le alterazioni della pelle addominale; tuttavia, nulla è stato ancora detto dei tessuti del seno. In particolare, questo studio si propone di indagare le alterazioni qualitative e quantitative di proteine strutturali quali collagene, elastina, e GAG al fine di correlare all'esperienza chirurgica e alla ptosi mammaria una base anatomo-istologica.

**Materiali e metodi.** Presso il Reparto di Chirurgia Plastica di Padova, sono state selezionate 14 pazienti da sottoporre a rimodellamento mammario da cui prelevare campioni di pelle e tessuto adiposo a seconda di ciò che era permesso dalla procedura e dalle caratteristiche di ciascuna paziente. Le pazienti sono state divise in due gruppi: A, a cui appartengono pazienti con MWL con precedente intervento bariatrico, e B, gruppo di controllo a cui appartengono pazienti con o senza MWL non precedentemente sottoposte a chirurgia bariatrica. In collaborazione con la Sezione di Anatomia Umana dell'Università degli Studi di Padova, sui campioni prelevati sono state condotte analisi istologiche, morfometriche ed immunoistochimiche.

**Risultati.** L'analisi morfologica ha permesso di osservare un tessuto postbariatrico dall'aspetto alterato rispetto ai controlli: in particolare si sono riscontrati cute più spessa

e una trama di connettivo dermico/tessuto adiposo più densa. In parallelo, l'analisi morfometrica ha dimostrato un aumento significativo delle fibre elastiche nel gruppo A rispetto al controllo, mentre non sono state rilevate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il contenuto in collagene. Per la prima volta in letteratura, è stata localizzata la distribuzione cutanea di collagene di tipo I e IV, senza rilevare differenze tra i due gruppi sperimentali. Infine, anche la quantificazione totale dei GAG non ha riscontrato differenze significative nella cute mammaria postbariatrica rispetto ai campioni di controllo.

**Conclusioni e prospettive future.** Nel loro complesso i risultati di questo studio hanno messo in evidenza che la pelle e il tessuto adiposo mammario delle pazienti postbariatriche vanno incontro ad alterazioni morfologiche e strutturali come conseguenza del MWL. Tuttavia, i dati finora raccolti non consentono ancora di mettere in correlazione in modo soddisfacente le alterazioni della cute postbariatrica con la ptosi mammaria o la sua ricorrenza. Costata l'assoluta mancanza di studi sulla cute postbariatrica mammaria in letteratura, è sicuramente necessaria la progettazione di ulteriori studi in materia.



## **ABSTRACT**

**Introduction.** The number of bariatric patients who decide to undergo body contouring surgical procedures to restore the morpho-functional balance of their bodies is steadily increasing. In postbariatric female patients, one of the most common problems is breast ptosis. For women who experienced massive weight loss (MWL), breasts are a focal point of aesthetic dissatisfaction, prompting the patient to seek a body contouring surgery such as mastopexy. Surgical experience suggests that the skin and adipose tissue of postbariatric patients have severe structural alterations, resulting in laxity, inelasticity, and skin sagging, which predispose to the onset of ptosis and its recurrence and impact the final achievable result.

**Rationale and objectives of the study.** The present study aims to investigate the changes experienced by the breast skin and breast adipose tissue of postbariatric MWL patients. There are similar studies in the literature concerning abdominal skin changes; however, little or nothing has been reported about breast tissues of MWL patients. Specifically, this study aims to investigate qualitative and quantitative alterations in structural proteins such as collagen, elastin, and glycosaminoglycans (GAGs) in order to relate the surgical experience with an anatomic-histologic basis.

**Materials and Methods.** At the Department of Plastic Surgery in Padua, Italy, 14 patients were selected to undergo breast remodeling from which skin and adipose tissue samples were taken according to what was allowed by the procedure and the characteristics of each patient. The patients were divided into two groups: group A, including patients with MWL who underwent previous bariatric surgery, and group B, a control group including patients with or without MWL who had not previously undergone bariatric surgery. In collaboration with the Section of Human Anatomy of Padua University, histological, morphometric and immunohistochemical analyses were conducted on the collected samples.

**Results.** Morphological analysis shows that structural alterations occurred in postbariatric tissues compared with control samples. In particular thicker skin and denser dermal connective tissue/adipose tissue were observed. In parallel, the morphometric analysis showed a significant increase in elastic fibers in group A compared to the control, while

no differences were found between the two groups in terms of collagen content. For the first time in the literature, the cutaneous distribution of type I and IV collagen was localized, without detecting differences between the two experimental groups. Finally, the total quantification of GAGs also found no significant differences in postbariatric breast skin compared to control samples.

**Conclusions and future prospects.** Taken together, the results are clear in confirming that the skin and breast adipose tissue of postbariatric patients undergoes morphological and structural changes as a consequence of MWL. However, the data collected so far do not yet allow a satisfactory correlation of postbariatric skin changes with breast ptosis or its recurrence. Given the absolute lack of studies on postbariatric breast skin in the literature, the design of further studies in this research area is surely needed.



## 1. CHIRURGIA PLASTICA POSTBARIATRICA

L'obesità è largamente riconosciuta come una delle malattie più impattanti e diffuse a livello globale. L'aumento dell'incidenza sembra suggerire inoltre che le problematiche associate all'obesità causeranno preoccupazione anche in futuro. Il costante aumento dell'incidenza dell'obesità suggerisce che anche le problematiche ad essa associate potrebbero aumentare e causare maggiore preoccupazione in futuro. Allo stato attuale, il ricorso alla chirurgia bariatrica come scelta terapeutica è riservato a pazienti con BMI>40 o BMI>35 associato a gravi problemi di salute e sta diventando sempre più comune. Nonostante la chirurgia bariatrica sia in generale estremamente efficace nell'ottenere una perdita di peso sostanziale e nella risoluzione di molte comorbidità legate all'obesità, circa il 70% dei pazienti sottoposti ad essa afferma che la significativa perdita di peso e la conseguente lassità cutanee e ptosi di alcune aree anatomiche provocano un peggioramento inaccettabile della propria immagine corporea. (1)

I pazienti obesi, infatti, principalmente donne, si sentono a disagio e insoddisfatti del loro aspetto fisico e di conseguenza perdono spesso la loro autostima, mostrando talvolta difficoltà in ambiti funzionali come il lavoro, le relazioni e le attività sociali. (2)

La perdita di peso conseguente un intervento di chirurgia bariatrica è principalmente dovuta ad una riduzione dei depositi di lipidi localizzati tra cute ed apparato muscolo-scheletrico. Ciò si traduce in importanti e varie alterazioni morfologiche, come ad esempio l'aspetto invecchiato del viso con guance pendule e ptosi delle mascelle; l'aspetto del braccio ad "ala di pipistrello"; la formazione di un grande grembiule cutaneo addominale; l'appiattimento delle mammelle che si sgonfiano e si fanno cadenti.

È intuitivo come tutto ciò, rappresenti da un lato un grave disagio nell'eseguire attività quotidiane, come vestirsi o camminare, e costituisca per il paziente motivo di notevole disagio psicologico. I soggetti che si sottopongono a chirurgia bariatrica, infatti, riversano grandi aspettative in tale trattamento riguardo all'aspetto corporeo che otterranno; il ritrovarsi con un dimorfismo corporeo, inevitabilmente li conduce ad uno stato di infelicità ed insoddisfazione.

Sempre più numerosi sono i soggetti di ambo i sessi che, per ovviare alle alterazioni fisiche residue dalla chirurgia bariatrica, fanno ricorso alle tecniche chirurgiche definite di “body contouring”, che permettono di ripristinare con armonia l’equilibrio morfo-funzionale del corpo.

La Chirurgia Plastica post-bariatrica include tra le sue procedure l’addominoplastica, la *breast reduction*, la mastopessi, la brachioplastica, il lifting delle cosce ed è finalizzata alla rimozione dell’eccesso di pelle dopo *massive weight loss* (MWL) (3)

In seguito al ricorso alla chirurgia plastica sono generalmente riportati miglioramenti significativi nella percezione del proprio aspetto fisico e nella qualità della vita, così come nell’igiene, nella mobilità e nelle attività funzionali. (4)

Innanzitutto, è doveroso sottolineare come la chirurgia bariatrica non sia scevra da molti rischi e complicazioni e che alcune di queste possono persistere dopo gli interventi e, pertanto, interferire su qualsiasi intervento chirurgico futuro, in particolare sulle procedure di chirurgia post-bariatrica di rimodellamento corporeo.

È comune, inoltre, che il paziente possa nutrire aspettative irrealistiche sui potenziali risultati delle procedure di body contouring. Potrebbe credere che un intervento porterà a cambiamenti che renderanno il suo corpo paragonabile a persone che non hanno mai sperimentato un peso corporeo eccessivo, oppure potrebbe non apprezzare appieno le cicatrici o le irregolarità della pelle, nonché eventuali deformità conseguenti alla procedura stessa.

Si evince come di primaria importanza sia la consultazione medico-paziente per poter gestire al meglio le aspettative e le problematiche di natura psicologica, come ansia e depressione, di cui spesso soffrono tali pazienti.

Il primo passo è la raccolta di un’anamnesi accurata che deve includere la storia medico-chirurgica, la storia familiare, farmaci, allergie o abitudini sociali come il fumo, uno dei fattori di rischio per la possibilità di complicazioni.

Il paziente viene poi sottoposto a un esame fisico, con particolare interesse alle aree che saranno soggette all’intervento; viene calcolato il BMI attraverso la misurazione di

altezza e peso. Vanno individuate e registrate le cicatrici chirurgiche precedenti. A questo punto, il medico può avviare un dialogo per capire cosa piace e ciò che invece è inaccettabile per il paziente. Viene, inoltre, eseguito un esame psicologico, in collaborazione con lo psichiatra.

Il dialogo è fondamentale: aiuta il medico e il paziente a raggiungere una linea di condotta condivisa. Il paziente, infatti, può avere un obiettivo desiderato che è impossibile raggiungere in sicurezza ed è compito del medico determinare cosa può essere realizzato in sicurezza e comunicarlo al paziente. (5) (6)

Le procedure concordate potranno migliorare il profilo del corpo, tuttavia non si tradurranno in una forma del corpo "perfetta" e spesso il rimodellamento richiederà più interventi, ognuno dei quali comporterà ulteriori rischi e tempi di recupero. (7)

In questo contesto, il chirurgo plastico si trova ad assumere dunque il difficile compito di sradicare gli ultimi residui dell'obesità e delle problematiche ad essa correlate per liberarsi delle quali questi pazienti hanno lavorato così a lungo. (8)

## **1.1 CHIRURGIA POST BARIATRICA DELLA MAMMELLA**

Uno dei problemi più comuni nelle pazienti che si sono sottoposte a chirurgia bariatrica è la ptosi mammaria per la quale può essere necessario ricorrere ad interventi di rimodellamento del seno. Al seno cadente, infatti, è spesso associato un senso di invecchiamento e di perdita della femminilità che solitamente esita in una diminuzione dell'autostima delle pazienti. Sebbene il seno non sia un organo vitale non si può non riconoscere che in tutte le culture sia un simbolo di femminilità e che di conseguenza rappresenti una parte fondamentale della fiducia in sé stessi. (9)

Nelle donne che hanno subito un massivo calo ponderale l'aspetto cadente del seno è una delle cause principali di insoddisfazione riguardo al proprio aspetto. Queste pazienti hanno un seno che presenta alterazioni e deformità caratteristiche e diverse da quelle normalmente riconosciute nella popolazione non soggetta ad importante dimagrimento.

L'importante perdita della pienezza del polo superiore così come la discesa del parenchima del seno rappresenta una sfida speciale per il chirurgo plastico. (10)

Per classificare le deformità postbariatriche, che non erano sufficientemente descritte dalla classificazione standard della ptosi per la popolazione generale, è stata introdotto un nuovo sistema di valutazione: la Pittsburgh Rating scale (PRS) è stata sviluppata per descrivere la moltitudine di deformità conseguenti a MWL e suggerisce le procedure chirurgiche da considerare per ottenere un miglioramento [Fig. I]. (11)

I più gravi cambiamenti nella forma del seno dopo perdita di peso sono principalmente due e pongono sfide tecniche significative. Il primo è la perdita di volume con un involucri di pelle tesa e l'appiattimento del seno contro la parete toracica. Il secondo è la presenza di un rotolo di pelle e grasso localizzato sul bordo laterale del seno ed esteso sulla parete toracica. Queste pazienti presentano quindi una significativa perdita di volume del seno, tendenza all'asimmetria e all'aspetto appiattito, una importante perdita di elasticità della pelle e un suo eccesso rispetto al volume parenchimale, infine i capezzoli sono generalmente spostati troppo medialmente. (12,13)

Area	Scale	Preferred Procedure
Arms	0 Normal	None
	1 Adiposity with good skin tone	UAL and/or SAL
	2 Loose, hanging skin without severe adiposity	Brachioplasty
	3 Loose, hanging skin with severe adiposity	Brachioplasty ± UAL and/or SAL
Breasts	0 Normal	None
	1 Ptosis grade I/II or severe macromastia	Traditional mastopexy, reduction, or augmentation techniques
	2 Ptosis grade III or moderate volume loss or constricted breast	Traditional mastopexy ± augmentation
	3 Severe lateral roll and/or severe volume loss with loose skin	Parenchymal reshaping techniques with dermal suspension; consider autoaugmentation
Back	0 Normal	None
	1 Single fat roll or adiposity	UAL and/or SAL
	2 Multiple skin and fat rolls	Excisional lifting procedures
Abdomen	0 Normal	None
	1 Redundant skin with rhytids or moderate adiposity without overhang	Mini-abdominoplasty, UAL and/or SAL
	2 Overhanging pannus	Full abdominoplasty
	3 Multiple rolls or epigastric fullness	Modified abdominoplasty techniques, including fleur de lis and/or upper body lift
Flank	0 Normal	None
	1 Adiposity	UAL and/or SAL
	2 Rolls	UAL and/or SAL
	3 Ptosis of rolls	Excisional lifting procedures
Buttocks	0 Normal	None
	1 Mild to moderate adiposity and/or mild to moderate cellulite	UAL and/or SAL
	2 Severe adiposity and/or severe cellulite	UAL and/or SAL ± excisional lifting procedure
Mons	0 Normal	None
	1 Excessive adiposity	UAL and/or SAL
	2 Ptosis	Monsplasty
Hips/Lateral thighs	0 Normal	None
	1 Mild to moderate adiposity and/or mild to moderate cellulite	UAL and/or SAL
	2 Severe adiposity and/or severe cellulite	UAL and/or SAL ± excisional lifting procedure
Medial Thighs	0 Normal	None
	1 Excessive adiposity	UAL and/or SAL ± excisional lifting procedure
	2 Severe adiposity and/or severe cellulite	UAL and/or SAL ± excisional lifting procedure
Lower Thighs/Knees	0 Normal	None
	1 Adiposity	UAL and SAL ± excisional lifting procedure
	2 Severe adiposity	UAL and SAL ± excisional lifting procedure
	3 Skin folds	Excisional lifting procedure

**Fig. I – Pittsburgh Rating Scale (14)**

La scelta della tecnica chirurgica è determinata da diversi fattori: la consistenza del tessuto mammario, la quantità di tessuto adiposo, l'elasticità della cute, la quantità di cute ridondante, la rappresentazione del polo superiore, l'entità della ptosi e la necessità di mobilizzazione del complesso areola-capezzolo (CAC).



Inoltre, è fondamentale valutare volume, simmetria delle mammelle, grandezza dell'areola e dei capezzoli e lo stato della cute con particolare attenzione al suo trofismo e alla sua elasticità. Vanno indagate con cura eventuali alterazioni patologiche della ghiandola ed esaminati i linfonodi ascellari e sovraclaveari. Le insidie verranno discusse in dettaglio e riguarderanno:

- Cicatrici: il paziente deve prendere una decisione informata basata sulla consapevolezza che le cicatrici saranno visibili e posizionate centralmente. Va illustrato al paziente che maggiore sarà la pelle in eccesso da eliminare, maggiore sarà anche l'estensione della cicatrice. Data la portata della ptosi nelle pazienti MWL, di solito è necessario optare per una mastopessi *wise pattern* in cui le cicatrici orizzontali risultanti spesso si estendono molto lateralmente. Lo stiramento della pelle e la presenza di strie, comporta, inoltre, uno scarso supporto per protesi mammarie e la minaccia di ptosi ricorrente è sempre presente.
- Dimensione del seno e impianti eventuali: spesso una semplice mastopessi non è sufficiente a ripristinare la pienezza del polo superiore. Le aspettative dei pazienti ed eventuale necessità di un impianto per ripristinare il volume sono discusse in dettaglio.
- Ptosi ricorrente: un'adeguata correzione intraoperatoria dell'eccesso della pelle ptosica è di fondamentale importanza per ottenere risultati più duraturi. Il paziente dovrà comprendere che le condizioni che hanno causato la ptosi iniziale continueranno a progredire dopo l'intervento chirurgico e che probabilmente si renderà necessaria una revisione dopo un certo periodo di tempo.
- Simmetria: nel paziente con perdita di peso massiccio, infine, occorre tenere in considerazione la posizione dei capezzoli e le differenze tra i due seni in termini di volume e forma. (6)

## **2. ANATOMIA DELLA MAMMELLA**

### **2.1 ANATOMIA MACROSCOPICA E MICROSCOPICA**

Il seno adulto è un organo fibroadiposo che si appoggia sulla parete toracica anteriore tra il grasso sottocutaneo e la fascia superficiale dei muscoli pettorali e giace sopra i muscoli grande e piccolo pettorale. È compreso in genere tra il secondo e il sesto spazio intercostale, estendendosi orizzontalmente dallo sterno fino alla linea ascellare anteriore, con una coda ascellare che può essere palpata in corrispondenza del margine esterno superiore del grande pettorale, chiamata coda di Spence.

Il capezzolo protende anteriormente dal centro del seno, mentre l'areola, solitamente di forma discoidale, è rappresentata dalla cute più scura che circonda il capezzolo. La superficie dell'areola appare ruvida a causa della presenza di grandi ghiandole sudoripare modificate chiamate ghiandole di Montgomery, localizzate al di sotto della pelle e la cui funzione è quella di lubrificare il capezzolo con il loro secreto.

La mammella consiste in 15-20 segmenti o lobi costituiti da tessuto epiteliale ghiandolare tuboloalveolare, tessuto fibroconnettivo che circonda gli elementi ghiandolari, e tessuto adiposo interlobare che permette l'accrescimento della mammella durante la gravidanza. Il tessuto fibroadiposo è in continuità con la fascia pettorale e manda inoltre tralci fibrosi che attraversano trasversalmente il tessuto mammario e si ancorano alla cute chiamati legamenti sospensori di Cooper. (15) (16)

Questi sono tra i principali determinanti della forma del seno: forniscono supporto strutturale, mantengono la proiezione del seno verso l'alto e consentono il movimento naturale del seno dovuto alla loro elasticità.

Il tessuto mammario varia a seconda di età, fase del ciclo mestruale, gravidanza e allattamento. Nella donna adulta, la mammella è costituita da lobuli riuniti in strutture lobari. I lobuli sono formati da un raggruppamento di dotti ramificati che terminano a fondo cieco. Le estremità di suddetti dotti ramificati non presentano acini ghiandolari, questi si sviluppano solo durante l'allattamento in quanto sono i siti di produzione latte.

I dotti ramificati convergono nei dotti galattofori, uno per ciascun lobo; questi sono rivestiti da un doppio strato di epitelio cilindrico, mentre i dotti ramificati da un singolo strato di epitelio cilindrico o cuboidale. I 15-20 dotti galattofori raggiungono l'apice del capezzolo e in prossimità del loro sbocco sono rivestiti da epitelio squamoso stratificato, in continuità dell'epidermide. Intorno a queste cellule cilindriche o cuboidale si trovano numerose cellule mioepiteliari.

Sebbene i lobi siano in genere descritti come territori separati, nelle tre dimensioni si intersecano e si uniscono ai margini, per questo motivo non possono essere considerati distinti da un punto di vista chirurgico.

Nella donna giovane la componente ghiandolare è ben rappresentata soprattutto sotto al capezzolo e può diventare prevalente, in particolare nelle pluripare. Dopo la menopausa aumenta invece la presenza di tessuto adiposo a discapito di quello ghiandolare. Tali variazioni non costituiscono una regola universale: si possono osservare mammelle giovani con tanto tessuto adiposo così come mammelle meno giovani con una componente ghiandolare ancora ben rappresentata.

Il tessuto adiposo è organizzato in tre compartimenti: una sottocutanea situata tra cute e ghiandola e assente solo presso l'areola, la quale poggia direttamente sulla muscolatura intrinseca e poi sulla ghiandola; una porzione intraparenchimale, situata all'interno dell'organo, tra lobi e lobuli; infine, una porzione retromammaria, dove la componente adiposa è ben rappresentata e poggia direttamente sulla fascia superficiale dei muscoli pettorali. Lo stroma interlobale contiene una quantità variabile di tessuto adiposo, principale responsabile dell'aumento della mammella nella pubertà.

Il parenchima mammario possiede una fascia propria proveniente da uno sdoppiamento della fascia superficiale, maggiormente evidente lungo la parete posteriore e scarsamente identificabile presso quella anteriore. Fra l'aponeurosi della muscolatura toracica esterna e il foglietto posteriore della fascia mammaria è presente uno spazio virtuale, lo spazio di *Chassaignac*, ripieno di lipidi e connettivo lasso. Nelle nullipare questo spazio presenta solitamente aderenza fibrose anche molto tenaci; nelle pluripare che hanno allattato invece questo spazio è più lasso e più facilmente scollabile, favorendo in questo modo la

ptosi della mammella insieme alla forza di gravità e all'indebolimento del legamento di Cooper. (17,18)

## **2.2 CUTE E SOTTOCUTE MAMMARIA**

La cute della mammella è sottile, delicata e distendibile, modificandosi anche notevolmente in rapporto alle variazioni di volume che sono legate alla funzione d'organo. La sua sottigliezza e la conseguente trasparenza consentono spesso di intravedere il sottostante reticolo venoso, talvolta particolarmente sviluppato. A parte la sottigliezza, la cute della mammella non presenta particolarità strutturali tali da differenziarla rispetto a quella delle regioni circostanti.

In corrispondenza del complesso areola-capezzolo la cute presenta un aspetto particolare con una superficie rialzata e pigmentata. La cute dell'areola, fine e liscia soltanto nelle fasi di riposo funzionale, contiene una quantità notevole di melanina, mentre il derma appare ricco di tessuto elastico. La cute del capezzolo appare pigmentata e di superficie irregolare per la presenza di papille e di fossette, tra le quali si aprono i dotti escretori della ghiandola mammaria (dotti galattofori) e numerose ghiandole sebacee. Il capezzolo risulta costituito da tessuto connettivo denso percorso da fasci di muscolatura liscia e fibre elastiche provenienti dall'areola.

L'ipoderma della mammella infine può essere distinto in uno strato superficiale e profondo. Lo strato superficiale, caratterizzato dalla presenza di tessuto adiposo, ricopre la ghiandola mammaria fino ai margini dell'areola e viene suddiviso in logge e lobuli dai retinacoli che sono estesi tra la faccia anteriore della ghiandola stessa e il derma. Lo strato profondo presenta scarso tessuto adiposo, ma è tuttavia sufficiente a permettere lo scorrimento della fascia profonda della cute (nel cui contesto si è sviluppata la ghiandola), che a questo livello prende il nome di fascia pettorale o retromammaria, sulla fascia superficiale del muscolo grande pettorale e, più lateralmente, su quella del muscolo dentato anteriore. Il piano profondo è tappezzato da un modesto strato di tessuto connettivo lasso, venendosi così a formare uno spazio retromammario. (19)

## 2.3 FORMA E ASPETTO DEL SENO

Nonostante la forma e le dimensioni del seno varino molto a seconda della paziente, conoscere l'anatomia del seno è fondamentale per una pianificazione chirurgica sicura. I seni vanno osservati attentamente e va individuata la presenza di asimmetrie, delle quali le pazienti devono essere informate, poiché queste possono essere complicate da correggere e possono accentuarsi nel periodo postoperatorio. La conoscenza dell'anatomia, così come un'attenta tecnica chirurgica, è estremamente importante per ottenere risultati di successo. (20)

Dimensioni e forma delle mammelle sono determinate da numerosi fattori come genetica, etnia, età, forma muscolare e scheletrica, numero di gravidanze, dipende inoltre dalle caratteristiche del parenchima mammario, dallo spessore e dall'elasticità della pelle e dallo stato dei legamenti di Cooper, il "sistema sospensorio" del seno. Quest'ultimi subiscono variazioni diventando meno efficienti soprattutto a seguito di gravidanze, allattamento, dell'avanzare dell'età e sbalzi ponderali. L'indebolimento dei legamenti di Cooper e la perdita della tonicità cutanea predispongono la mammella alla ptosi non contrastando più adeguatamente la spinta verso il basso dovuta alla forza di gravità.

Per quanto riguarda i confini del seno, questi sono: la clavicola superiormente, la piega sottomammaria inferiormente, lo sterno medialmente, il bordo anteriore del *latissimus dorsi* lateralmente. Importanti punti di riferimento sono il polo superiore, il complesso capezzolo-areolare, la piega inframammaria e la piega laterale del seno.

La conformazione complesso areola-capezzolo (CAC) è il determinante principale dell'aspetto delle mammelle e ne rappresenta il centro non solo dal punto di vista topografico ma anche funzionale ed estetico. Ad esso, infatti, affluiscono i dotti galattofori, i legamenti di Cooper, della cui importanza per la forma del seno si è già parlato, e gran parte dei vasi e dei nervi.

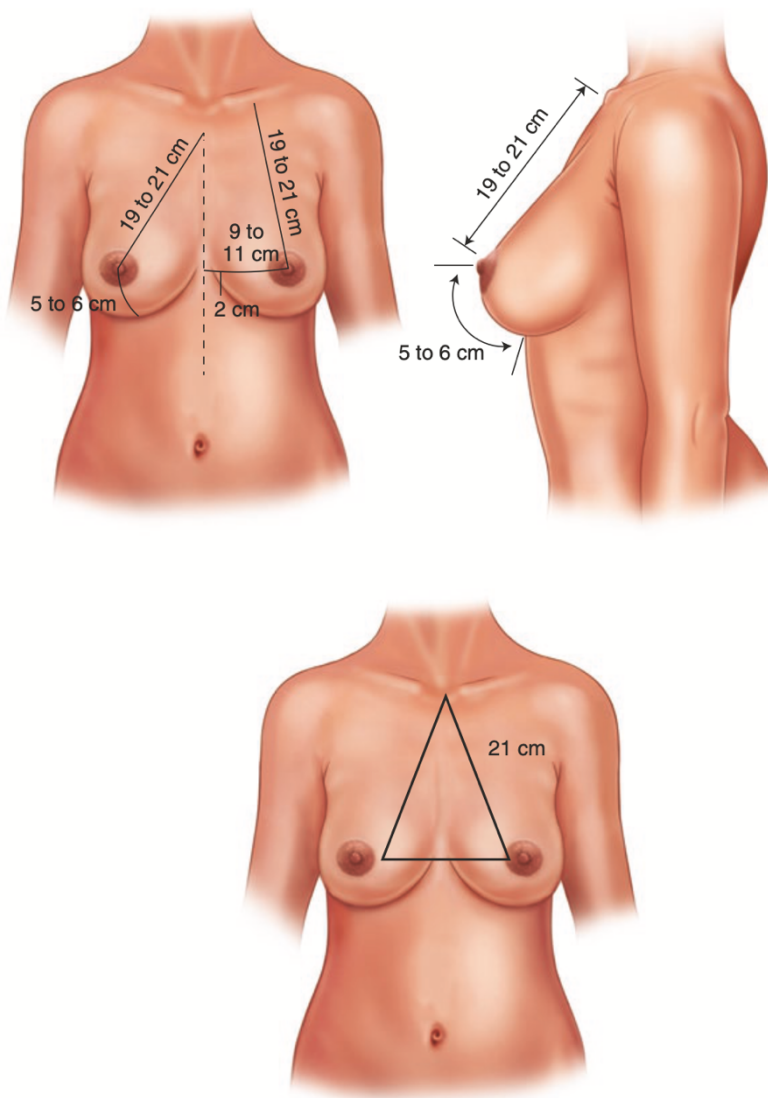
Al centro dell'areola si trova il capezzolo o papilla mammaria, le cui dimensioni variano per lunghezza (6-12 mm) e per proiezione (1-12 mm) e la cui forma varia da cilindrica e arrotondata a emisferica e schiacciata in base a vari fattori.

La stessa posizione del capezzolo è diversa a seconda del paziente; generalmente nelle donne giovani adulte esso è localizzato sulla linea emiclaveare all'altezza del quarto spazio intercostale.

L'estetica del seno è definita da una serie di dimensioni ideali derivate da standard statistici, che includono una distanza tra la tacca sternale e il capezzolo di 19-21 cm, una distanza tra la linea medioclavicolare e il capezzolo di 19-21 cm, una distanza tra il capezzolo e la piega inframammaria di 5-6 cm e una distanza tra il capezzolo e la linea mediana di 9-11 cm [Fig. II]. Sulla base di queste dimensioni, un triangolo equilatero formato tra i capezzoli e l'incavo sternale, con una distanza media di 21 cm per lato, è rappresentativo della simmetria, della proporzionalità e della proiezione ideali dei seni. Va sottolineato che queste dimensioni ideali del seno sono intese come una guida e non possono essere applicabili a tutte le pazienti. Le modifiche del seno nelle procedure di aumento, riduzione o mastopessi devono essere individualizzate tenendo conto delle dimensioni del torace della paziente, delle dimensioni, della simmetria e della proporzionalità del seno, della postura e delle preferenze della paziente.

I bordi del seno, insieme alla posizione del complesso capezzolo-areolare, sono importanti punti di riferimento che definiscono l'estetica del seno stesso.

Con l'avanzare dell'età e del numero di gravidanze, o in seguito a un importante calo ponderale, le Mammelle assumono una forma più allungata causando un abbassamento della posizione del capezzolo. (17,18,20)



**Fig. II** - Forma ideale del seno con dimostrazione della simmetria, proiezione e proporzionalità.  
(17)

## 2.4 VASCOLARIZZAZIONE E DRENAGGIO LINFATICO

### - Arterie

Il seno è riccamente vascolarizzato principalmente da rami dell'arteria ascellare, dall'arteria toracica interna e da alcune arterie intercostali.

L'arteria mammaria interna, un ramo della succlavia, forma il peduncolo mediale e provvede al 60% dell'apporto ematico totale, principalmente verso la porzione supero interna, grazie ai rami perforanti anteriori e posteriori. Inoltre, tende a contribuire al plesso subdermico a partire dal margine mediale della mammella. I rami perforanti anteriori emergono dai loro rispettivi spazi intercostali circa 2 cm lateralmente allo sterno. Il secondo e il terzo perforante sono di gran lunga i più importanti. Il primo e il quarto sono invece i meno costanti. Questi bracci scorrono nel tessuto sottocutaneo del seno e possono essere trovati tra 0.5 e 1 cm dalla superficie della cute. Scorrono inferiormente e lateralmente per poi anastomizzarsi coi rami dell'arteria toracica laterale presso il capezzolo. Le anastomosi con le arterie intercostali sono meno frequenti. I rami perforanti posteriori emergono più lateralmente dagli spazi intercostali e riforniscono il comparto posteriore della mammella.

L'arteria toracica laterale, o mammaria esterna, origina dall'arteria ascellare o talvolta dall'arteria sottoscapolare, e forma il peduncolo laterale. Contribuisce fino al 30% dell'apporto ematico e irroro la porzione supero-laterale della mammella. Tramite rami che girano intorno al margine laterale del grande pettorale, entra nella ghiandola superolateralmente, diventando sempre più superficiale man mano che si avvicina al capezzolo. I suoi rami scorrono infero-medialmente nel sottocutaneo per poi anastomizzarsi con rami della mammaria interna e delle arterie intercostali presso l'areola.

La terza, quarta e quinta arteria intercostale sono le meno importanti per l'apporto ematico nella mammella. Originano dall'aorta, scorrono attraverso gli spazi intercostali penetrando la mammella nel piano profondo e riforniscono principalmente il quadrante infero-laterale del seno. Tutti questi rami arteriosi tendono a confluire in un'unica rete vascolare periareolare costituita da vasi di piccole dimensioni ampiamente anastomizzati tra loro.

In aggiunta, apporti ematici minori sono garantiti da rami dell'arteria ascellare e dell'arteria toracica, della sottoscapolare e dai rami pettorali dell'arteria toracoacromiale.  
(17-19, 21)



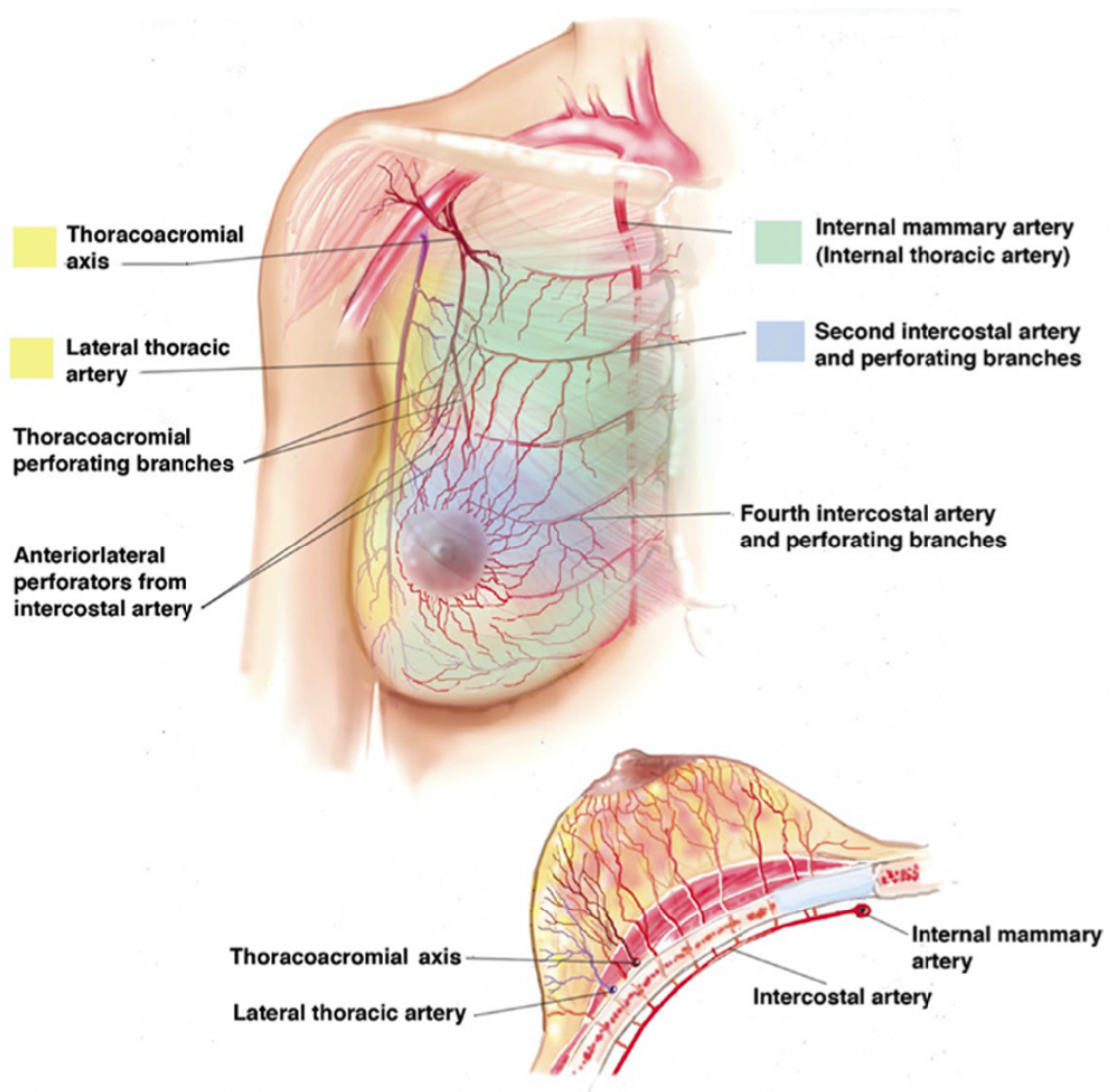


Fig. III - Vascolarizzazione arteriosa del seno. (22)

- Vene

Il drenaggio venoso del seno è mediato da due sistemi: un sistema superficiale e uno profondo.

Il sistema superficiale si trova appena sotto lo strato superficiale della fascia superficiale ed è stato classificato in due tipi principali: trasversale e longitudinale. Le vene trasverse scorrono medialmente nel sottocutaneo, si uniscono alle vene perforanti e affluiscono alla

vena mammaria interna. Le vene longitudinali salgono verso il collo e affluiscono nelle vene superficiali del collo.

Tre gruppi di vene sono coinvolti nel sistema profondo del seno:

- Rami perforanti della vena mammaria interna, che sono i vasi più grandi;
- Vene tributarie della vena ascellare;
- Rami perforanti delle vene intercostali posteriori. Queste vene comunicano con le vene vertebrali e la vena azygos, che conduce alla vena superiore cava.

Il sangue si porta dal plesso venoso circolare intorno all'areola e dal tessuto ghiandolare della mammella alle vene ascellare, toracica interna ed intercostale attraverso le vene che accompagnano le arterie corrispondenti. Il parenchima mammario è drenato da una ricca rete venosa che si getta prevalentemente nella vena mammaria interna, nelle vene addominali, nell'ascellare e nelle vene del collo. Come per la porzione arteriosa distinguiamo un plesso sub-dermico, uno pre-ghiandolare e uno ghiandolare. Il plesso sub-dermico, ben rappresentato, più superficiale, che circonda l'areola e si dirama centrifugamente con vasi spesso di discreto calibro, tanto da essere evidenti anche attraverso la pelle. Questi drenano nella giugulare esterna, nella cefalica, nell'epigastrica superficiale e nella vena mammaria interna. Il plesso venoso pre-ghiandolare, così come il ghiandolare, più profondo, anastomizzati ampiamente con la superficiale, decorrono spesso in parallelo alla rete arteriosa e drenano principalmente nella vena mammaria interna. (17) (21) (19)

- Drenaggio linfatico

Il seno ha una vasta rete linfatica. Il drenaggio linfatico dal seno avviene tramite due vie principali che alimentano i nodi ascellari e i nodi mammari interni o parasternali. Il principale drenaggio linfatico della mammella deriva dalla rete cutanea. I rami linfatici si ramificano in modo esteso e non contengono valvole. All'interno della mammella il

flusso della linfa ha una direzione parallela ai principali affluenti venosi e raggiunge i linfonodi regionali attraverso un'estesa rete di canali linfatici periduttali e perilobulari, la maggior parte dei quali confluisce nel gruppo ascellare dei linfonodi regionali, direttamente o tramite il plesso linfatico muscolo retroareolare. I linfatici cutanei, inoltre, attraversano il muscolo grande pettorale per raggiungere vasi che provengono dai tessuti parenchimali più profondi, poi seguono i canali vascolari per terminare nei linfonodi sottoclavicolari. I linfonodi ascellari accolgono più del 75% della linfa proveniente dalla mammella. I linfatici provenienti dalla mammella sinistra confluiscono nel condotto toracico e quindi nella vena sinistra succlavia. A destra, i linfatici si immettono nella vena succlavia destra in prossimità della sua unione con la vena giugulare interna. Alcuni vasi linfatici attraversano la linea mediana e possono permettere al flusso linfatico di raggiungere l'ascella del lato opposto. (17,18)

## **2.5 INNERVAZIONE**

Il seno è innervato nella sua porzione superiore dai rami sovraclaveari provenienti dal plesso cervicale C3-C5, mentre la sensibilità della parte centrale ed inferiore è assicurata dai rami anteriori e laterali dei nervi intercostali toracici T3-T6, che trasportano fibre efferenti sensitive e simpatiche.

I rami cutanei laterali perforano i muscoli intercostali e la fascia profonda nella linea mediana e hanno un decorso inferomediale. Il secondo ramo cutaneo laterale termina nella coda ascellare del seno. Il terzo, il quarto, il quinto e il sesto ramo cutaneo laterale continuano sulla superficie del serrato anteriore per 3-5 cm. Al confine con il muscolo pettorale si dividono in un ramo profondo e uno superficiale. Il ramo profondo decorre al di sotto o all'interno della fascia pettorale fino alla linea medioclavicolare, dove ruota di quasi 90° per attraversare la ghiandola, dando origine a diversi rami. Il ramo superficiale scorre nel tessuto sottocutaneo e termina nella cute della mammella laterale.

I rami cutanei anteriori innervano la porzione mediale del seno. Dopo aver perforato la fascia nella linea parasternale, si dividono in un ramo laterale e uno mediale. Mentre il ramo mediale attraversa il bordo laterale dello sterno, il ramo laterale si divide

nuovamente in diversi rami più piccoli, che seguono un decorso inferolaterale attraverso il tessuto sottocutaneo. Diventano progressivamente più superficiali lungo il loro percorso e terminano nella pelle del seno o all'altezza dell'areola.

Infine, I nervi sovraclaveari terminano nella pelle della parte superiore del seno.

L'innervazione del capezzolo e dell'areola presenta frequenti variazioni nel decorso e nella distribuzione dei nervi di alimentazione. Il capezzolo e l'areola sono sempre innervati da entrambi i rami cutanei anteriori e laterali del terzo, quarto o quinto nervo intercostale. In particolare, il ramo anteriore del cutaneo laterale di T4 forma un ampio plesso all'interno del capezzolo; le sue fibre sensitive terminano vicino all'epitelio con terminazioni sensitive quali terminazioni libere, corpuscoli di Meissner e dischi di Merkel. Queste sono fondamentali nel segnalare l'allattamento al sistema nervoso centrale. Il numero, la distribuzione e le dimensioni di questi nervi variano: più numerosi sono i nervi, minore è il loro diametro.

La conservazione dell'innervazione mammaria è fondamentale mentre si esegue un intervento chirurgico in modo da non compromettere la sensibilità del seno. (17,18,21)

## **2.6 SUPPORTO SCHELETRICO E MUSCOLARE**

La forma e la simmetria del seno dipendono anche dal normale supporto scheletrico. Deformità della parete toracica, come *pectus excavatum* o *pectus carinatum* possono portare ad alterazioni nella proiezione del seno. Il *pectus excavatum*, a causa dello sviluppo anomalo dello sterno e della gabbia toracica, si presenta con un aspetto infossato del torace. Il *pectus carinatum*, invece, è caratterizzato da una sporgenza dello sterno e delle coste a causa di anomalie o irregolarità nella crescita della cartilagine intercostale. La Sindrome di Poland, un'altra deformità della parete toracica, è caratterizzata da mancanza o sottosviluppo del muscolo pettorale solitamente su un lato della parete toracica.

Allo stesso modo, le malattie della colonna vertebrale come la scoliosi possono influenzare l'aspetto di simmetria mammaria.

Le anomalie della parete toracica sono estremamente importanti nella valutazione del seno durante la pianificazione preoperatoria giacché queste possono diventare più evidenti dopo l'intervento e influenzare la percezione che il paziente ha dell'aspetto e della simmetria dei propri seni.

I muscoli del torace e della parete addominale rilevanti per l'anatomia del seno includono il grande pettorale, il dentato anteriore, il retto dell'addome e i muscoli obliqui esterni. Il tessuto mammario è attaccato a questi muscoli.

Detti muscoli sono importanti nella chirurgia del seno per due motivi. In primo luogo, i perforatori dai principali vasi di alimentazione della parete toracica attraversano i muscoli per fornire il seno. In secondo luogo, e forse ancora più importante, le protesi mammarie sono comunemente poste sotto questi muscoli della parete toracica. La posizione di questi muscoli in relazione al seno sovrastante diventa pertanto fondamentale nel determinare la forma del seno chirurgicamente trattato. Sebbene diversi muscoli della parete toracica supportino la parte superiore del busto, il muscolo su cui impatta più direttamente il seno è il grande pettorale. (18 ,23)

### 3. PTOSI MAMMARIA

La ptosi mammaria è generalmente caratterizzata da un cedimento del seno, con il parenchima che si abbassa fino al fondo dell'involucro cutaneo e, di conseguenza, lascia un polo superiore vuoto. Inoltre, il complesso areola-capezzolo (NAC) può spostarsi verso il basso di vari gradi. Questo spostamento è causato dalla perdita di efficacia del tessuto connettivo di sospensione, i legamenti di Cooper, così come dalla perdita di compattezza dell'involucro cutaneo. Nel valutare una ptosi vengono presi in considerazione sia il contenuto del seno (parenchima, grasso, tessuto connettivo) sia la posizione del NAC. Questi sono i due dati principali su cui ci si dovrà basare poi anche per la scelta della tecnica chirurgica (24)

Questa condizione si presenta generalmente in donne non più in giovane età, ma è soprattutto comune in quelle pazienti che hanno subito un forte dimagrimento, tra cui le pazienti post-bariatriche.

Il seno ptosico si caratterizza per una grave carenza del polo superiore con eccesso di tessuto invece nel polo inferiore, uno spostamento verso il basso dei complessi areola-capezzolo e, infine, da un'alterazione della normale morfologia del prolungamento ascellare a causa della cute ridondante ed in eccesso.

Nei casi meno importanti il difetto consiste in un'areola moderatamente distese lungo la linea mediana e prospiciente verso il basso.

Nei casi più evoluti la quantità di cute in eccesso è superiore e la ghiandola risulta in gran parte discesa al di sotto del solco mammario.

Molteplici fattori influiscono sulla ptosi mammaria. In alcuni casi, la ptosi della mammella può essere progressiva a causa della scarsa elasticità della pelle e dei legamenti di Cooper indeboliti, spesso in combinazione con una mammella più pesante e densa. Una piega inframammaria naturalmente alta peggiora la situazione poiché crea un punto di articolazione attorno al quale il tessuto mammario può ruotare. Altre cause di ptosi possono essere situazionali, ad esempio nelle pazienti la cui dimensione del seno è variata

a causa di gravidanze o cambiamenti di peso, in cui elasticità e supporto dei legamenti diminuiscono. L'invecchiamento è un'aggravante significativo, visto che il sostegno della pelle e dei tessuti molli peggiora naturalmente con l'avanzare dell'età. Anche le scelte di vita, infine, influiscono sull'estetica del seno. L'abitudine tabagica, eccessiva esposizione solare, scarso uso di reggiseni o frequenti esercizi ad alto impatto possono far accumulare danni ai tessuti molli del seno. (25)

### **3.1 CLASSIFICAZIONE DELLA PTOSI MAMMARIA**

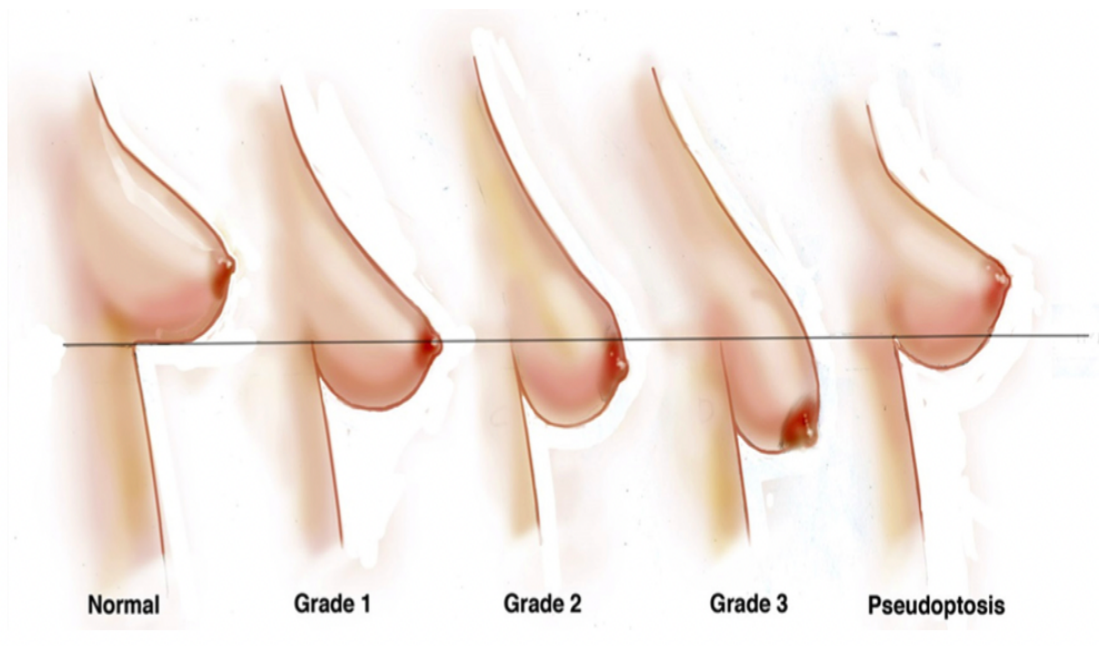
La classificazione per la ptosi mammaria attualmente più utilizzata dai chirurghi plastici è quella di Regnault, introdotta nel 1976 [Fig. IV]. Tale classificazione associa il livello della ptosi alla posizione del complesso areola-capezzolo rispetto alla piega inframammaria, e distingue:

- ptosi di primo grado: per alcuni non propriamente una ptosi, il capezzolo si trova allo stesso livello o sopra la piega inframammaria.
- ptosi di secondo grado: il capezzolo si trova al di sotto della piega inframammaria
- ptosi di terzo grado: il capezzolo è rivolto verso il basso.

Grado I – CAC all'altezza o fino a un cm sotto la IMF (*inframammary fold*)

Grado II – CAC tra 1 e 3 cm sotto la IMF

Grado III – CAC oltre 3 cm sotto la IMF



**Fig. IV-** Gradi della ptosi secondo Regnault. (22)

Tale classificazione, tuttavia, non è l'unica ad essere stata proposta. Il concetto di collegare la posizione del capezzolo e della ghiandola per valutare la ptosi mammaria è utilizzato anche da Mallucci e Branford nel loro rapporto 45:55. Eyck incorpora la classificazione di Regnault nella sua scala Rainbow. Il problema centrale di questo metodo è che il cedimento ghiandolare e la posizione del capezzolo sono due considerate come due entità diverse. La combinazione di seni ptosici e capezzoli alti, chiamata pseudoptosi, è in realtà una sopraelevazione del capezzolo, causata dalla mammoplastica a schema Wise, il metodo dominante utilizzato nel Nord America dagli anni '70. (26)

La classificazione Brink include le categorie di ptosi ghiandolare, pseudoptosi e distribuzione errata del parenchima. La ptosi ghiandolare è una variazione specifica della ptosi in cui il capezzolo rimane localizzato sopra il polo inferiore del seno; tuttavia, il tessuto ghiandolare e il CAC stesso iniziano lentamente a stabilirsi al di sotto della IMF dando al seno un aspetto ptosico.

Nella pseudoptosi, come già accennato, il tessuto ghiandolare scende al di sotto della piega sottomammaria; ma, in questo caso, il capezzolo rimane in posizione fissa portando lo stesso a diventare progressivamente più lungo. I seni con pseudoptosi sono comunemente indicati dai chirurghi come seni che hanno “toccato il fondo”. Il concetto di maldistribuzione parenchimale nella classificazione di Brink si riferisce ai seni



comunemente noti come tuberoso o ristretto, in cui tessuti anormalmente stretti non consentono la corretta espansione del seno durante lo sviluppo, con conseguente piega mammaria alta, scollatura ampiamente distanziata, sovradimensionamento ed areole sporgenti, dovute all'ernia del tessuto mammario e forme del seno coniche o tubulari. (25,27)

La classificazione della ptosi di Regnault rimane quella classicamente più usata, tuttavia è di per sé insufficiente, e a volte limitante, a descrivere la vera estensione della ptosi in quanto questa viene definita in base alla posizione della piega inframammaria, il cui livello è soggetto a una forte variabilità interindividuale.

La piega sottomammaria può trovarsi in una posizione molto alta o molto bassa, e dunque il chirurgo deve esaminare la forma effettiva del seno.

Spesso viene affermato che la mastopessi è necessaria quando il capezzolo si trova molto al di sotto della piega inframammaria. La ptosi del seno, tuttavia, non è un mero problema di posizione del capezzolo. È necessaria, infatti, una corretta valutazione per stabilire se il problema sia una ptosi del capezzolo, una ptosi ghiandolare, una combinazione delle due o una pseudoptosi.

Sarebbero dunque necessari due parametri distinti, una descrizione del livello ghiandolare e una descrizione del livello del capezzolo, da valutare in maniera separata. (26,28,29)

### **3.2 PTOSI DEL CAPEZZOLO**

Si parla di ptosi del capezzolo quando la sua posizione non risulta centrata sul tumulo del seno ma appare abbassata.

La forma ideale del seno prevede che il complesso areolare del capezzolo (CAC o NAC) sia centrato sul meridiano del seno e si trovi vicino al punto medio dell'altezza della mammella. È molto più facile correggere una posizione del NAC leggermente più bassa di quella desiderata che una posizione del NAC alta; al contrario, abbassare il NAC è quasi impossibile senza provocare cicatrici indesiderate nella parte superiore del seno. È

anche necessario ricordare che un NAC troppo alto può conferire un aspetto strano al seno, soprattutto se il capezzolo è rivolto verso l'alto e verso il versante superiore del seno.

L'unico modo per elevare il complesso areolare del capezzolo è una mastopessi o una tecnica di riduzione. (28)

È importante valutare attentamente le posizioni del capezzolo, della piega inframammaria e la sua relazione col tumulo del seno. A volte il capezzolo non è effettivamente ptosico, ma la piega inframammaria risulta troppo alta, altre volte il capezzolo sembra troppo basso a causa della scarsa presenza di parenchima nel polo inferiore.

### **3.3 PTOSI GHIANDOLARE**

La ptosi ghiandolare si verifica quando c'è troppo parenchima nel polo inferiore del seno; ciò è indipendente dalla posizione della piega inframammaria.

Si riscontra una presenza eccessiva di ghiandola al polo inferiore ed il capezzolo appare spostato troppo verso l'alto a causa di questa preponderanza di tessuto.

La soluzione è rappresentata dalla rimozione del tessuto dalla parte inferiore o dal riposizionamento più in alto sulla parete toracica. (28) (29)

### **3.4 COMBINAZIONE PTOSI DEL CAPEZZOLO E GHIANDOLARE**

Nella maggior parte delle pazienti che si presentano per mastopessi è presente una ptosi combinata sia del capezzolo sia ghiandolare. È importante valutare le due situazioni. Correggere la ptosi del capezzolo può essere relativamente semplice muovendo il capezzolo, ma se è contemporaneamente presente anche una ptosi ghiandolare, occorre anche rimuovere il tessuto del polo inferiore o spostarlo riorganizzando il parenchima. La ptosi del capezzolo e la ptosi ghiandolare vanno trattate in modo indipendente tra loro.

### **3.5 PSEUDOPTOSI**

La pseudoptosi è l'abbassamento della piega inframammaria. La posizione del capezzolo appare troppo alta, indipendentemente dal fatto che sia effettivamente troppo alta dal punto di vista anatomico, e con un troppo volume nel polo inferiore. Il problema è rappresentato dall' eccessivo volume ghiandolare sotto il capezzolo. Il tessuto mammario “cade”, spingendo la piega sottomammaria.

La correzione si ottiene con l'asportazione di parte del tessuto del polo inferiore, creando un migliore rapporto tra ghiandola mammaria e posizione del capezzolo. La piega inframammaria si alza insieme alla riduzione del polo inferiore ed entrambi questi cambiamenti fanno sì che il capezzolo appaia più basso, anche se in realtà non è stato spostato. (28)

## **4. MASTOPESSI**

La mastopessi e la mastoplastica additiva sono interventi di chirurgia estetica del seno che mirano a creare un seno dall'aspetto giovane e armonico. Si tratta di uno degli interventi di chirurgia estetica più popolari. Le complicazioni sono rare, ma possono verificarsi imperfezioni nei risultati.

L'età, i cambiamenti ormonali, la perdita di peso possono portare ad alterazioni, tra cui uno dei più comuni è la ptosi, che richiedono un intervento sull'involucro cutaneo e sul parenchima mammario.

Sono stati descritti molti approcci chirurgici, tra cui le tecniche periareolari o circumareolari, verticali e a schema *Wise*, ma la maggior parte delle mastopessi moderne include la manipolazione del parenchima mammario per migliorare la longevità della correzione della ptosi mammaria.

L'evoluzione delle tecnologie continuerà probabilmente a migliorare la capacità dei chirurghi plastici estetici di fornire una correzione piacevole e duratura della ptosi mammaria. (30,31)

### **4.1 DIALOGO PAZIENTE-CHIRURGO E GESTIONE DELLE ASPETTATIVE**

La valutazione della paziente che vuole sottoporsi a mastopessi può risultare un dialogo impegnativo per il chirurgo in quanto molte pazienti non comprendono appieno i limiti anatomici e chirurgici della procedura, che includono ad esempio pelle danneggiata, tessuto mammario di scarsa qualità o scarsamente denso e asimmetrie naturali.

Molte pazienti concepiscono l'intervento chirurgico come la soluzione finale alle problematiche estetiche e psicologiche legate alla ptosi mammaria e possono riporre eccessive ed irrealistiche aspettative nei risultati della mastopessi.

L'eziologia della ptosi e l'entità possono variare da paziente a paziente.

Proprio poiché la mastopessi è una fonte frequente di controversie in chirurgia plastica, la gestione delle aspettative della paziente e un consenso informato ben documentato sono componenti importanti della preparazione preoperatoria. Altrettanto importante è la documentazione fotografica del seno della paziente prima dell'intervento. Raramente le pazienti riconoscono, quando presente, la asimmetria preoperatoria del proprio seno, non sono in grado di riconoscerla, o ancora non sono consapevoli delle differenze interindividuali di forma del seno e del torace tra la popolazione, un aspetto importante da sottolineare alla paziente prima dell'intervento. Molte donne hanno poi una forte preferenza per la posizione del capezzolo e la pienezza del polo superiore rispetto a un'inclinazione più naturale della parte superiore del seno, oltre alle dimensioni. È importante discutere questi aspetti con la paziente prima dell'intervento e coniugare ciò che la paziente desidera con ciò che può essere fatto.

Le pazienti devono essere informate in maniera dettagliata sui risultati ottenibili, sui limiti e sulle potenziali complicazioni della mastopessi. La paziente deve accettare che avrà delle cicatrici risultanti al seno il cui impatto estetico varierà a seconda della pelle e del modello di resezione utilizzato, e che la perfetta sintonia non è naturale e non è raggiungibile chirurgicamente. (22-33)

Uno dei problemi più importanti per qualunque mastopessi è l'elevata incidenza di recidive di ptosi parziale o totale e soprattutto di instabilità della pienezza del lobo superiore. (24)

Essendo solo la pelle a sostenere il seno, l'allungamento e il cedimento cutaneo ricorrente sono la regola piuttosto che l'eccezione. Mentre le donne con pseudoptosi o ptosi lieve possono essere soddisfatte anche solo con l'aumento del seno, in presenza di ptosi più importanti, la mastopessi è indicata al fine di ottenere il "sollevamento" desiderato. Lo svantaggio di favorire la mastopessi rispetto al solo aumento risiede nelle inevitabili cicatrici risultanti nel seno. (34)

Una donna che è andata incontro a MWL può avere abbastanza tessuto mammario da essere una buona candidata per una mastopessi, con o senza aumento. Il chirurgo deve

valutare quale sia la tecnica di mastopessi più appropriata al suo caso e quale sia la migliore procedura di aumento. L'approccio migliore è quello di offrire alla paziente la possibilità di scegliere e contemporaneamente guidarla verso direzione che garantisce il risultato migliore.

Il modo più opportuno di procedere è chiedere alla paziente che cosa la infastidisce del proprio seno. Se la taglia è troppo piccola, è sufficiente un aumento. Se sono soddisfatte della taglia ma è presente una ptosi, allora è più appropriata una mastopessi. Se non sono soddisfatte né della ptosi né delle dimensioni, allora è opportuno eseguire una mastopessi e un aumento.

Se una paziente ha una ptosi lieve, ma il suo disturbo principale è l'ipomastia, allora si può decidere se eseguire una mastopessi con aumento, oppure un semplice aumento e aspettare un anno che il seno si assesti bene, evitando così la mastopessi. Se una paziente ha una ptosi e un seno di discrete dimensioni, allora potrebbe essere soddisfatta di una semplice mastopessi, piuttosto che di una mastopessi con aumento.

Queste opzioni e la possibilità di richiedere un futuro intervento chirurgico devono essere discusse a fondo con la paziente. (35)

## **4.2 ANALISI DELLE DIMENSIONI DEL SENO**

Durante l'esame della paziente, il chirurgo deve fare un passo indietro per valutare efficacemente tutte le dimensioni del seno per capire cosa può e cosa non può essere modificato. Occorre valutare in primo luogo l'impronta del seno.

L'impronta del seno è composta da quattro bordi: il bordo superiore del seno, il bordo mediale, il laterale ed il bordo inferiore ovvero la piega sottomammaria. Questi confini sono abbastanza variabili da paziente a paziente. (28)

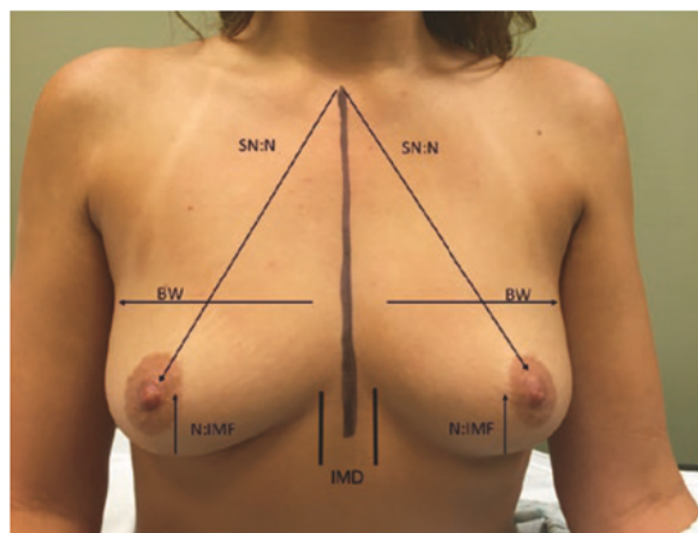
Quando si valuta una paziente con ptosi, è importante determinare lo stato di volume del seno. La mastopessi da sola è riservata alle pazienti in cui la preoccupazione principale è la ptosi mammaria e non un problema di volume del seno o di pienezza del polo superiore,

poiché l'intervento riposiziona il seno con un'asportazione o una trasposizione limitata di tessuto mammario. Le pazienti con carenze di volume o che desiderano un volume significativo del polo superiore spesso richiedono l'inserimento di una protesi con la mastopessi.

L'approccio chirurgico alla paziente con seno ptosico che richiede un impianto di protesi mammaria per la correzione viene determinato dopo un'accurata valutazione. Nella pianificazione dell'intervento si devono considerare le misure appropriate del seno, la densità del tessuto mammario, la qualità della pelle, il CAC e la ptosi mammaria, le caratteristiche della parete toracica, l'impronta del seno e le aspettative della paziente.

Per le pazienti con una ptosi limitata, un aumento del seno da solo può fornire un ringiovanimento adeguato. Se si ritiene necessaria una mastopessi con l'aumento del seno, si possono utilizzare molti tipi di tecniche per affrontare la ptosi, tra cui la tecnica circumareolare, circumverticale, circumverticale con cuneo IMF, inframammaria o la tecnica della cicatrice a T rovesciata.

La valutazione deve iniziare con un esame del seno che preveda la misurazione della larghezza della base, della distanza tra l'incavo sternale e il capezzolo e della distanza tra il capezzolo e la piega, eseguito a riposo e sotto sforzo massimo. [Fig. V]



**Fig. V** - Misurazione del seno. (36)

Si deve anche valutare l'entità della ptosi presente. La ptosi è stata classicamente descritta secondo Regnault in base alla relazione tra la NAC e la piega inframammaria.

La valutazione deve comprendere anche lo spessore e l'elasticità della pelle, la quantità e la distribuzione del grasso sottocutaneo, la composizione e la consistenza del parenchima mammario, l'integrità dei legamenti di Cooper, la natura e la posizione della muscolatura sottostante e la forma e l'inclinazione della parete toracica sottostante. Tutti questi aspetti della composizione del seno influenzano la forma del seno e, in ultima analisi, l'esito della mastopessi additiva. (36,37)

In particolare, uno dei passaggi iniziali è analizzare le componenti della ptosi e del volume in modo indipendente tra loro. La componente ptosica del seno dovrebbe essere affrontata chirurgicamente per rimodellare il seno in una forma estetica più giovane e gradevole. Il volume del seno deve essere valutato sia come problema distinto, sia in relazione alla correzione della ptosi.

Ogni paziente avrà la sensazione di avere poco, troppo o la giusta quantità di volume. Una paziente che non ama la propria forma del seno o la lassità della pelle, potrebbe essere una buona candidata per una sola mastopessi. Sintomi come dolore alla schiena o al collo a causa del volume del seno, orientano la scelta verso una riduzione del seno formale, mentre altre pazienti che desiderano una maggiore pienezza possono richiedere un aumento del seno. Tutto ciò, comunque, deve essere riconciliato con l'effettiva anatomia unica di ognuno per dare un'idea realistica di quello che può essere ottenuto con la chirurgia. In molti casi, ciò che una paziente desidera per quanto riguarda le dimensioni e la forma potrebbe non essere completamente realizzabile. Il chirurgo deve essere in grado di valutare le numerose variabili del tessuto mammario e sintetizzare le opzioni che raggiungeranno la corrispondenza più vicina tra il risultato ideale della paziente ed uno realistico.

In generale, l'esecuzione di una mastopessi senza alcun tipo di aumento crea l'illusione di un seno più piccolo anche se viene rimosso un tessuto minimo. Ciò è dovuto al fatto che il tessuto mammario è compattato in un'area più piccola e questo effetto di compressione sarà più significativo nelle pazienti con tessuto mammario più morbido e con densità minore.



Alle pazienti con un diametro della base del seno naturalmente più ampio il seno apparirà più piccolo del previsto poiché il tessuto mammario ridistribuito si diffonderà su una superficie più ampia, fornendo meno proiezione centrale e scollatura. Queste pazienti potranno considerare l'aumento. (25,27,37)

### **4.3 STORIA ED EVOLUZIONE DELLE TECNICHE DI MASTOPESSI**

La chirurgia plastica del seno è stata documentata già nel 1669, quando vennero riportate le prime descrizioni di ricostruzione mammaria post-mastectomia. Le prime descrizioni della moderna procedura di mastopessi risalgono però al XIX secolo. Molti di questi primi approcci hanno offerto una base significativa per le tecniche attualmente utilizzate. L'evoluzione della mastopessi è stata parallela a quella della riduzione del seno e alcune tecniche sono applicabili a entrambi i tipi di intervento.

Nel 1897, M. Pousson rimediò a una grave ipertrofia mammaria ptosica con la resezione della cute e del tessuto sottocutaneo della metà superiore del seno, seguita dall'elevazione della ghiandola e dal fissaggio all'aponeurosi pettorale. Questa tecnica fu modificata da F. Verchère quando dovette affrontare la sfida di ridurre al minimo le cicatrici in una cantante d'opera. La tecnica di Pousson (1897) e la mammoplastica di Verchère (1898) si basavano entrambe sull'escissione diretta della cute superiore al complesso areolare del capezzolo. Nel 1910, C. Girard, un chirurgo di Berlino, presentò un'operazione inframammaria con approccio senza resezione cutanea e con una separazione della ghiandola dalla fascia pettorale per correggere i seni penduli. Ispirandosi alla tecnica di Girard, R. Gobell fissò strisce fasciali alla terza cartilagine costale con il catgut, creando il "*ligamentum suspensorium mammae*".

La sperimentazione per alleviare i grandi seni penduli continuò per tutti gli anni '20, dando luogo a un'ondata di nuove tecniche di mastopessi. Nel 1882 era stata descritta per la prima volta l'incisione inframammaria per facilitare l'escissione del tumore. Tale approccio fu implementato per facilitare la mastopessi e la mammo-plastica riduttiva e fu infine utilizzata da Passot nel 1925. Fritz Lotsch tentò la trasposizione del NAC con

l'escissione verticale del lembo cutaneo e poi con un approccio inframammario, iniziando lo sviluppo delle cosiddette mastopessi verticali. Nel 1924, Dartigues descrisse la sospensione del seno con catgut e l'asportazione della ghiandola attraverso un'incisione infra-areolare, una procedura che era stata precedentemente eseguita da Villandre nel 1911. Nel 1926, George Axhausen eseguì una "mammoplastica a lembo singolo", in cui la completa separazione della pelle del seno permetteva lo spostamento dell'intero seno verso l'alto con il capezzolo attaccato. Anche Suzanne Noel utilizzò un'incisione sopra-areolare nelle resezioni cutanee progressive. In seguito, creò un secondo metodo in cui la ghiandola veniva separata dalla pelle e appoggiata sulla fascia pettorale. Ancora nel 1925, Joseph descrisse una tecnica double-stage in cui la prima fase prevedeva la trasposizione dei capezzoli nella loro sede definitiva utilizzando peduncoli ampi e affidabili, mentre nella seconda si prevedeva la rimozione del polo inferiore in eccesso, il modellamento e il sollevamento del seno, nonché la massimizzazione della simmetria tra i due lati. Successivamente, nel 1930, E. Glasmer eseguì una mastopessi basandosi esclusivamente sull'anatomia, il sostegno e la resistenza della pelle che ricopre il seno.

È doveroso menzionare Kraske che descrisse una tecnica single-stage innovativa già nel 1923. Sebbene non riscontrò successo poiché i risultati non furono considerati ottimali, a posteriori, questa tecnica ha utilizzato per la prima volta molti dei principi delle moderne operazioni di mastopessi e riduzione, e per questo è degna di nota. Il tessuto mammario e la cute sovrastante venivano rassodati con l'asportazione del tessuto in eccesso, lasciando una tradizionale cicatrice a T inversa.

Solo a metà del XX secolo ci furono altri progressi importanti. Fu adottato un approccio basato sull'anatomia e nel 1960 Strombeck descrisse un peduncolo orizzontale bilaterale. Una resezione significativa veniva effettuata in posizione cefalica rispetto al peduncolo orizzontale. Il peduncolo veniva poi imbrigliato lungo una linea verticale che parte dal plesso areolare del capezzolo e si estende inferiormente. Questo restringimento ghiandolare era simile alle riduzioni di tipo verticale utilizzate attualmente e contribuì a stabilire il principio del mantenimento dei legami tra parenchima mammario e pelle.

Negli anni 70' McKissock sviluppò la tecnica bipedica verticale che offriva analogamente un robusto peduncolo de-epitelizzato per rifornire il capezzolo. La tecnica del peduncolo bipedico verticale si è poi evoluta nella tecnica del peduncolo inferiore descritta da vari

autori. Questo approccio è forse attualmente la tecnica più utilizzata, in particolare per la mastoplastica riduttiva. È stato applicato alle procedure di mastopessi; tuttavia, una critica a questo approccio è che il peduncolo tende a cadere, portando a ptosi ricorrenti e a un aspetto squadrato del seno. In alternativa, il peduncolo superiore, descritto per la prima volta da Weiner nel 1973, elimina la porzione inferiore della riduzione verticale bipedica. Il limite di questo approccio è la distanza a cui il capezzolo può essere trasposto in sicurezza. Quando il lungo peduncolo superiore viene piegato per elevare il capezzolo, il rifornimento vascolare viene compresso e aumenta il rischio di distacco del capezzolo.

Sebbene sia stata riconosciuta l'importanza di modellare la ghiandola, successivamente si è continuato a porre un'enfasi significativa sul concetto e sulle tecniche di "*Skin Brasserie*". Queste tecniche utilizzano il serraggio dell'involucro cutaneo per modellare e sollevare il parenchima mammario. Per evitare lo stiramento dermico che può verificarsi con le mastopessi dermiche, sono state utilizzate reti permanenti e assorbibili per rinforzare il parenchima mammario con un reggiseno interno. La rete sintetica è stata utilizzata per la prima volta nel 1981 per correggere i seni ptosici da Gerald W. Johnson. Nel 1996, Joao Goes ha introdotto una tecnica a doppia cute con un'ampia rete di Dacron per fornire forma e sostegno ai poli superiori del seno. Purtroppo, questi approcci non hanno dato risultati duraturi.

Nel 1990, Louis Benelli approfondì il concetto della vecchia mastopessi a "ciambella", e sviluppò la sua mammoplastica periareolare o circumareolare a "*round block*". Otto anni dopo, Robert Flowers si ispirò al design del bipedico verticale di McKissock e la innovò descrivendo la mastopessi "*flip-flap*", che utilizzava un lembo ampio, a base superiore e profondo rispetto al peduncolo verticale.

La mastopessi verticale elimina la cicatrice inframammaria ed è stata introdotta nella sua forma moderna e resa popolare da Lassus utilizzando il peduncolo superiore. Una successiva modifica è stata apportata da Lejour per includere l'uso della liposuzione. Lo scopo era quello di ridurre la lunghezza della cicatrice che si estende oltre la piega inframammaria sulla parete toracica. Le modifiche più recenti della mastopessi verticale si basano sulla tecnica di Hall-Findlay. La sua proposta di un peduncolo mediale superiore ha portato alla crescente popolarità della mastopessi verticale. Nel 2003, Ruth Graf e Thomas Biggs hanno creato una tecnica che utilizza una cicatrice verticale, un lembo

della parete toracica e un lembo del muscolo pettorale maggiore bipedizzato. L'aspetto postoperatorio immediato della cicatrice verticale sembrava sfavorevole, ma sono stati ottenuti risultati estetici eccellenti a lungo termine.

L'incisione solo verticale è stata raccomandata per ridurre le cicatrici, ma è stata anche modificata per ovviare alle sue carenze. La mammoplastica verticale Y-Scar è un'alternativa per ridurre l'ulteriore lunghezza della cicatrice. Loustau et al. hanno utilizzato la tecnica *Owl* combinata con il peduncolo inferiore nelle mastopessi. Più recentemente, l'aggiunta di una di una cicatrice inframammaria corta ha ridotto il tasso di revisione delle procedure di mastopessi verticale. La resezione inframammaria è particolarmente utile nelle pazienti che presentano un eccesso cutaneo significativo. (38,39)

#### **4.4 ANALISI DELLE TECNICHE CHIRURGICHE**

L'analisi delle tecniche chirurgiche che possono essere utilizzate è fondamentale.

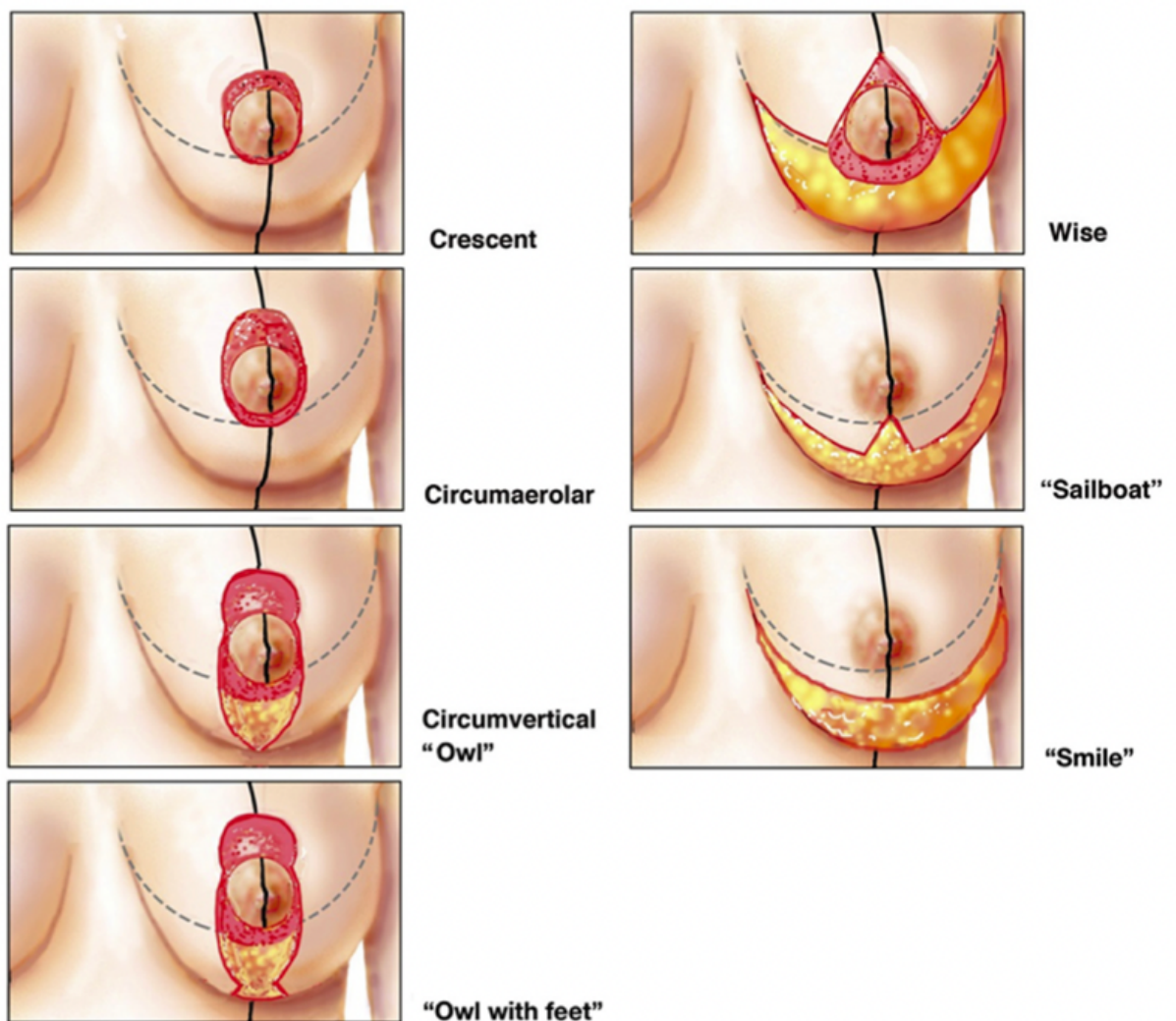
Il problema principale per la paziente che decide di sottoporsi a una procedura di mastopessi è rappresentato dalle cicatrici risultanti. La paziente deve comprendere che la presenza di cicatrici permanenti come compromesso è inevitabile e che la loro estensione e posizione dipenderanno da vari fattori, tecnica chirurgica utilizzata in primis.

Si possono utilizzare diversi tipi di incisioni cutanee [Fig. VI]: a mezzaluna superiore, circumareolare ("*donut*"), circumverticale ("lecca-lecca" o "*owl*"), circumverticale con piccolo prolungamento della piega inframammaria ("*owl with feet*"), modello Wise completo ("ancora"), un'incisione della sola piega inframammaria per migliorare la pseudoptosi ("*sailboat*"), una pseudoptosi ("*smile*"), o un modello T invertita senza componente circumareolare se il capezzolo e l'areola capezzolo e l'areola in buona posizione ("*sailboat*"). (22)

A prescindere dalla tecnica scelta, ogni paziente dovrà rendersi conto che una parte significativa del modo in cui le cicatrici guariranno è determinata dalla genetica. Dunque, è necessario spiegare che il pattern di cicatrice è in gran parte determinato dall'anatomia

di ciascun paziente e dal grado di ptosi. Infine, è utile un'analisi dello stato psicologico e mentale: oltre all'anamnesi generale, all'esame obiettivo e alla valutazione dei rischi, è consigliato indagare se la paziente abbia una storia di dismorfismo corporeo, disturbi alimentari o qualsiasi altro problema di salute mentale che possono influenzare il risultato finale. (25,33)

Si procede ad analizzare nel dettaglio le varie tecniche utilizzate al momento.



**Fig. VI -** Tecniche di incisura cutanea per mastopessi. (22)

## 4.5 TECNICHE UTILIZZATE

Come già spiegato, la tecnica chirurgica della mastopessi viene stabilita dal chirurgo con il consenso della paziente prima dell'intervento, in base al volume del seno da sollevare e l'eccesso di cute da eliminare.

### 4.5.1 Mastopessi circumareolare con tecnica round-block secondo L. Benelli (1990)

Trattasi di tecnica con accesso circumareolare, che combina il rimodellamento e il riposizionamento del NAC minimizzando le cicatrici, secondo la classica tecnica della “*donut mastopexy*”. La mastopessi secondo Benelli ha oggi un posto di rilievo nella correzione della ptosi da lieve a moderata (I-II°) e viene spesso combinata con la riduzione o l'aumento del seno, anche se quest'ultima combinazione è considerata in modo critico.

Questa tecnica cerca di combinare la correzione della posizione della NAC con una cicatrice appena visibile sul margine esterno delle areole, cioè sul confine tra la pelle pigmentata e quella non pigmentata e, per quanto possibile, la stabilizzazione della parte interna del seno, cioè del tessuto generalmente ghiandolare della mammella. Viene posizionata una sutura con cordino da borsa non assorbibile a livello del derma attorno al perimetro esterno dell'incisione; stringendo la sutura si restringe il diametro della pelle periareolare. [Fig.VII]

Oltre alla possibile riduzione della NAC, che può essere sollevato mediante l'asportazione di una sezione di pelle a forma di mezzaluna dalle ore 9 alle ore 3, con uno schema di incisione concentrica, si può anche stringere l'involucro mammario.

Il vantaggio di questa tecnica risiede nella rapidità, nella semplicità di esecuzione, e nelle cicatrici risultanti. Il seno è inciso solamente intorno al bordo dell'areola rendendo la cicatrice praticamente invisibile. Il risultato finale appare estremamente naturale.

Il più grande svantaggio risiede nel fatto che non trova applicazioni per tutte pazienti. Mammelle con un grado di ptosi elevato non possono essere sollevate con la sola

incisione periareolare. Infine, in alcuni casi può causare un seno con aspetto “toccante” e arricciature. (23,27,37,40)

## Benelli Breast Lift

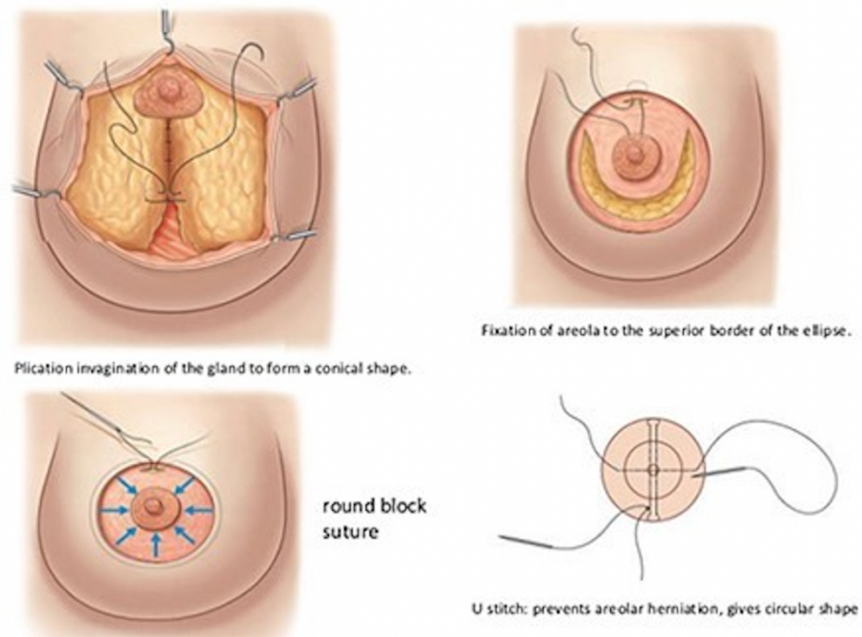


Fig. VII - Mastopessi *round-block* secondo Benelli.

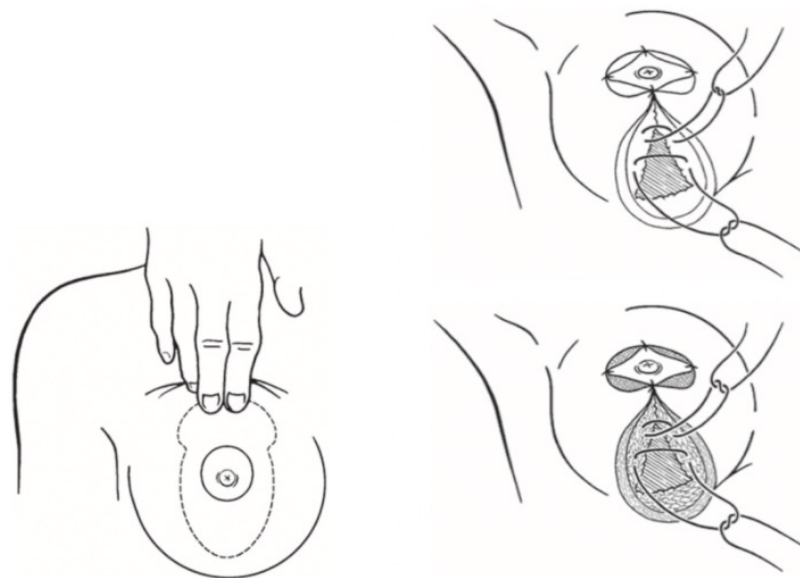
### 4.5.2. Mastopessi circumareolare verticale teorizzata da Lassus-Lejour

Si tratta di una tecnica con accesso periareolare, per prima descritta da Lassus e in seguito modificata da Lejour, che comporta una cicatrice circumareolare e una verticale tra areola e IMF. Lejour ha introdotto la sua tecnica aggiornata nel 1994 con un approccio che è caratterizzato da un peduncolo dermoghiandolare superiore con riduzione centrale del seno e laterale inferiore. Le cicatrici risultanti sono inoltre *tension-free*.

Questa tecnica consente di limitare l'incisione, oltre a quella “circumareolare”, ad una piccola verticale di circa 5 cm che dal capezzolo scende verso il solco sottomammario.

L'aggiunta di un'escissione cutanea verticale aiuta a restringere trasversalmente il diametro del seno e aumenta la forma conica e quindi la proiezione del tumulo del seno. (41)

Lejour fornisce un resoconto dettagliato del suo processo di disegno preoperatorio, iniziando con il paziente in posizione eretta. L'incisione cutanea a cupola e l'area che rappresenta il peduncolo dermoghiandolare superiore vengono marcate. Le marcature standard per tutte le tecniche di riduzione del seno sono utilizzate; si segnano la linea mediana del torace, l'IMF, e l'asse verticale del seno sotto la IMF. Si segna la posizione della futura NAC, facendo attenzione di non posizionare questo segno troppo in alto sul torace. Un emiciclo non più grande di 16 cm è segnato superiormente ad arco verso il basso dalla nuova posizione del capezzolo. Spostando la mammella medialmente e lateralmente rispetto all'asse verticale, si marcano le posizioni degli arti periferici. La futura circonferenza areolare viene marcata intorno al capezzolo. Un segno curvilineo a mano libera che ricorda la cupola di una moschea unisce i segni verticali in un punto 2 cm sopra il futuro capezzolo [Fig.VIII]. (42)



**Fig. VIII** - La mammoplastica riduttiva verticale di Lejour: marcatura preoperatoria e svolgimento schematizzato.



I vantaggi di questa tecnica sono la possibilità di risollevare e rimodellare mammelle con ptosi anche di grado severo. Lo svantaggio principale è rappresentato dalla necessaria piccola cicatrice verticale che nella maggior parte dei casi è quasi invisibile.

Nella valutazione degli effetti positivi che si possono ottenere sulla forma del seno e del risultato estetico complessivo aggiungendo una cicatrice verticale, questa è quasi sempre per la paziente un ragionevole compromesso per ottenere un risultato ottimale. (23)

A differenza delle tecniche a T invertita, questa tecnica riduce la sofferenza del tessuto dove si incrociano i due segmenti della T, corregge la maggior parte delle ptosi mammarie ed in caso di ipotrofia può essere combinata con autoprotesi o con protesi mammaria, mentre in caso di ipertrofia può essere associata ad una riduttiva. Per ottenere una forma piacevole occorrono, tuttavia, alcuni mesi per via di una prominenza eccessiva del polo superiore ed un appiattimento dell'inferiore; talvolta il CAC/NAC è inizialmente orientato verso il basso, condizione che recede dopo qualche mese. Nella tecnica di Lejour si scolla la cute del polo inferiore, nella tecnica di Lassus non si effettua tale operazione. (27)

#### **4.5.3 Tecniche a T invertita**

Nei casi di ptosi grave (III grado) con eccesso cutaneo importante così come la ptosi del tessuto ghiandolare, alle cicatrici circumareolare e verticale si aggiunge una cicatrice orizzontale in prossimità del solco mammario; l'insieme delle cicatrici, verticale e orizzontale, assumerà un aspetto a T invertita.

L'utilizzo di questa tecnica è preso in considerazione in presenza di cute di scarsa qualità ed è applicabile a quasi tutte le mammelle molto voluminose.

La discreta libertà di resezione in ogni quadrante consente maggior sicurezza e migliori possibilità di riorganizzare il parenchima della mammella. Raramente necessita di ritocchi ed il risultato è molto stabile e gradevole fin dall'inizio.

La tecnica a T invertita si traduce in un seno dall'aspetto estetico migliore ma sono presenti un maggior numero di cicatrici, sebbene in una buona parte dei casi gli esiti

cicatriziali siano relativamente poco rilevanti. Da evidenziare, tuttavia, la cicatrice trasversale che è a rischio di ipertrofia specie mediale e laterale. (29)

Il modello cicatriziale a T invertita può essere applicato praticamente a qualsiasi peduncolo, incluso un peduncolo superiore, un peduncolo inferiore, un bipeduncolo verticale (McKissock), un peduncolo monticello centrale e un peduncolo superomediale. Il pattern della cicatrice e il tipo di peduncolo utilizzati nella riduzione del seno sono, per la maggior parte, variabili indipendenti tra loro. Non esiste, inoltre, un limite assoluto che determini quando sia più appropriato un approccio con pattern di cicatrice a T invertita rispetto ad una tecnica verticale che evita o tenta di evitare una cicatrice inframammaria trasversale. Si utilizzano sia tecniche verticali che tecniche a T invertita, a seconda della dimensione del seno, del grado di ptosi e degli obiettivi del paziente. A volte la differenza tra tecnica verticale a T e a T invertita è poco chiara poiché i chirurghi possono aggiungere una breve cicatrice trasversale alle tecniche verticali o accorciano la cicatrice trasversale nelle tecniche a T invertita.

La maggior parte dei chirurghi plastici usa un modello di cicatrice a T invertita, più comunemente con un peduncolo inferiore, sebbene questa preferenza si stia evolvendo verso peduncoli superomediali o centrali. Ci sono innumerevoli importanti vantaggi per il peduncolo inferiore con la tecnica della cicatrice a T invertita. In larga misura, le incisioni cutanee corrispondono alle incisioni sottostanti praticate nel parenchima mammario stesso. In questo modo, una volta tracciate le linee sulla pelle nella fase preoperatoria, il taglio dei tessuti e la chiusura della ferita procedono lungo le linee pianificate. Al contrario, le tecniche di cicatrici verticali spesso comportano una disparità significativa tra le incisioni cutanee e le incisioni ghiandolari sottostanti. Una quantità significativa di giudizio intraoperatorio e regolazione è richiesta nelle procedure di cicatrici verticali in termini sia di rimozione del tessuto che di rimodellamento del tessuto per ottenere un risultato accettabile. La chiusura della pelle, infine, può richiedere un aggiustamento per affrontare l'eccesso di pelle all'estremità caudale dell'incisione verticale. (43)

#### **4.5.4. Tecnica bipeduncolare verticale di McKissock**

McKissock introdusse per la prima volta la sua tecnica verticale bipeduncolare per la trasposizione del capezzolo durante una mammoplastica riduttiva nel 1972.

Con questa tecnica, la parte centrale del seno è ridotta a un lembo bipeduncolato orientato verticalmente, basato superiormente sul margine superiore della nuova finestra areolare e inferiormente sulla piega sottomammaria e la muscolatura della parete toracica.

Il disegno viene eseguito in modo simile a tutte le altre riduzioni mammarie. La linea mediana viene tracciata e il meridiano del seno viene stabilito facendo cadere una linea dalla clavicola mediana attraverso il capezzolo e proseguendo inferiormente attraverso l'IMF. L'IMF è contrassegnata e una tangente alla piega viene tracciata attraverso la parte inferiore del torace, trasposta nella parte anteriore del seno e contrassegnata sul meridiano del seno. Le descrizioni iniziali della tecnica posizionavano il capezzolo circa 2 cm più in alto, tuttavia, dall'esperienza si è visto che forse la posizione migliore per la nuova posizione del capezzolo può essere a livello dell'IMF a seconda di dove si trova il parenchima mammario del paziente. Nelle pazienti con la parte superiore del seno vuota, è importante mantenere la nuova posizione del capezzolo centrata o vicino al punto in cui si trova il volume del seno o si prevede che si trovi alla fine della procedura.

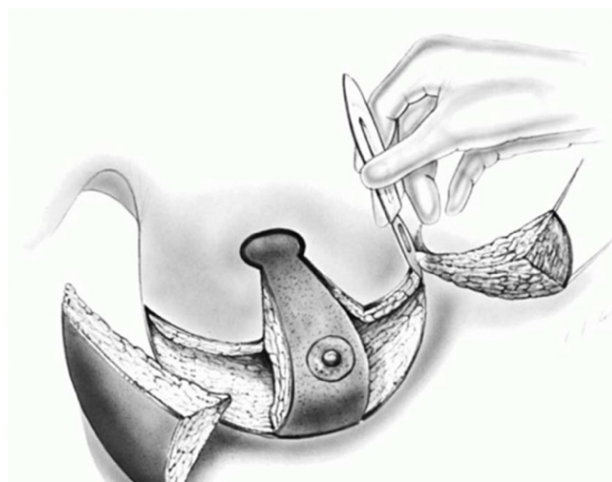
L'intera lunghezza dell'FMI misura tra i 20 e i 24 cm. Usando un filo, viene tracciato un breve arco sulla superficie del seno. Le linee divergenti vengono quindi tracciate dal nuovo punto del capezzolo; passano come tangenti a entrambi i lati dell'areola esistente e incontrano la linea dell'arco tracciata dalle estremità del FMI. Un modello di buco della serratura a filo viene quindi regolato con un angolo di divergenza simile e sovrapposto alle linee, indicando la dimensione e la posizione corrette della nuova finestra areolare. La lunghezza degli arti del disegno è compresa tra 5 e 8 cm. Da queste estremità, le linee sono dirette medialmente e lateralmente per intersecare il FMI [Fig. IX].



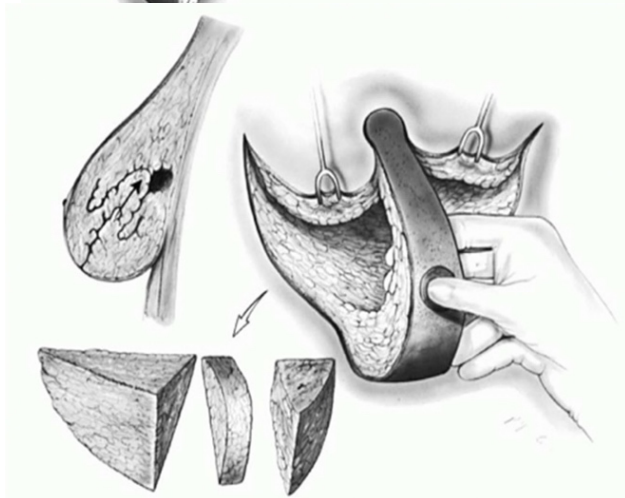
**Fig. VIII - Marcature preoperatorie.** A. Disegnare i punti di riferimento di base, inclusi la linea mediana e il meridiano del seno, per la maggior parte delle procedure mammarie. B. Si traccia una tangente dalla porzione più bassa del FMI attraverso la linea mediana. C. Questa tangente viene quindi sovrapposta alla superficie del seno. D. Viene quindi misurata la lunghezza della piega. È spesso lungo tra i 20 ei 24 cm. E. Un arco che è poco più della metà della lunghezza della piega viene trasposto medialmente sulla superficie del seno. F. Un modello di buco della serratura di filo metallico (che è centrato attorno al sito del capezzolo) può quindi essere sovrapposto al seno. G. Il disegno del buco della serratura si completa realizzando gli arti della lunghezza desiderata, ovunque da 5 a 8 cm di lunghezza, a seconda delle dimensioni del seno. È importante ricontrollare che la lunghezza di questi lembi laterali e mediali a base superiore proposti lungo i bordi inferiori tagliati, liberi, corrisponda alla lunghezza della piega alla quale devono essere approssimati.

La nuova areola viene circoscritta all'interno dell'areola esistente. Il peduncolo verticale è delineato estendendo le linee degli arti verticali inferiormente al FMI come due linee parallele a cavallo del meridiano del seno. L'intero peduncolo, tranne l'areola del capezzolo ridotta, è de-epitelizzato. Il peduncolo verticale viene quindi inciso lungo i suoi margini mediale e laterale fino alla fascia della muscolatura sottostante e vengono asportati i cunei dermoghiandolari mediali e laterali

Il tessuto mammario aggiuntivo viene asportato dai restanti elementi mediali e, soprattutto, laterali, includendo la coda ascellare. Una finestra di tessuto mammario viene rimossa dalla porzione superiore del lembo, dal livello del capezzolo all'altezza del modello del buco della serratura, creando un manico a secchio.



**Fig. X** - Tecnica McKissock. Resezioni dermoghiandolari mediali e laterali.



**Fig. XI** - Tecnica McKissock. La resezione ghiandolare centrale produce un lembo con impugnatura a secchio per il ripiegamento.

Questa resezione non deve estendersi oltre il limite superiore della finestra areolare per evitare la perdita del volume superiore del seno. La parte superiore di questo lembo deve essere mantenuta almeno 2 cm se non 3 cm di spessore. Il lembo dal bordo superiore dell'areola ora ridotta fino all'IMF viene lasciato a tutto spessore. Il lembo è piegato superiormente su sé stesso, portando l'areola in posizione all'interno del modello del buco della serratura. I lembi mediale e laterale vengono riuniti sul peduncolo e si inizia la chiusura, lavorando dalle estremità verso il centro [Fig. IX e X]. (43,44)

#### **4.6 APPROCCIO CHIRURGICO E TECNICHE UTILIZZATE IN PAZIENTI MWL**

Le pazienti con perdita di peso massiccia presentano sfide uniche, a causa dell'involucro cutaneo gravemente ridondante e anelastico, della significativa ptosi del capezzolo e dei prominenti rotoli cutanei laterali (38)

Nelle pazienti con MWL, la presentazione tipica è quella di una donna con un'ampia circonferenza toracica, una lunga piega inframammaria che si estende a volte fino alla schiena, una qualità della pelle non ottimale con strie, lassità dei muscoli e della pelle, con un volume di grasso variabile e una grave ptosi.

A causa di questa tipica presentazione anatomica, un lifting minimo che può offrire qualche beneficio nelle donne con ptosi lieve, come una mastopessi a mezzaluna o una mastopessi Benelli, non riuscirà a raggiungere il risultato desiderato a lungo termine a causa dello stiramento del CAC, della distorsione, dell'abbassamento del seno o perché non si ottiene un sollevamento sufficiente.

Le mastopessi circumareolari, tra cui la mastopessi Benelli, possono essere utilizzate in pazienti solo con ptosi di grado I o II, asimmetria del capezzolo o areola allargata. Nascondono la cicatrice lungo la giunzione areolare-seno, tuttavia la rimozione della pelle in modo concentrico può causare un appiattimento e una riduzione della proiezione del seno. Può inoltre verificarsi l'allargamento della cicatrice e l'eventuale allargamento dell'areola, ma spesso si utilizza una sutura spinata o permanente per controllarlo. (43)

La mastopessi *Wise pattern*, per queste pazienti, con incisione del peduncolo inferiore e sollevamento dell'ancora è una tecnica affidabile, a condizione che venga eseguita una dissezione appropriata e che si ottenga un sollevamento sufficiente a minimizzare l'effetto "*bottoming out*". La ragione di questa scelta è che in un paziente con MWL questa tecnica affronta e corregge i problemi anatomici sopra elencati. Altre varianti della tecnica di mastopessi verticale, potrebbero essere prese in considerazione. (35)

La premessa alla base delle tecniche verticali è quella che entrambe incorporano la correzione della ptosi con escissione di materiale ghiandolare utilizzando un approccio periareolare con componente verticale in linea con il meridiano mammario.

Questa tecnica ha il vantaggio di poter essere utilizzata per tutti i gradi di ptosi mammaria e garantisce risultati più soddisfacenti e duraturi rispetto a qualsiasi altra procedura. Ovviamente in caso di ptosi estremamente grave, è meglio aggiungere anche una resezione cutanea trasversale, trasformando la procedura in una mastopessi a T rovesciata (22)

Un'altra opzione è rappresentata dalla mastopessi SPAIR, resa popolare da Hammond. La tecnica SPAIR si basa sul quarto perforatore intercostale o peduncolo inferiore per trasportare l'afflusso di sangue al NAC. Si tratta di una chiusura periareolare a girandola o ad incastro pattern. (23)

La mastopessi verticale di Hall-Findlay utilizza invece i peduncoli superomediali o mediali per il NAC basati rispettivamente sul secondo e terzo perforatore intercostale. Mentre nella tecnica SPAIR viene preservato il peduncolo inferiore, nella tecnica Hall-Findlay il polo inferiore del tessuto mammario viene asportato. Per fornire sostegno strutturale e garantire un NAC sopraelevato, i pilastri mediale e laterale vengono quindi suturati insieme. Rimuovendo il peso dal polo inferiore del seno verrà esercitata una minore attrazione gravitazionale sul NAC sollevato e sul seno. (29)

In generale le mastopessi verticali creano una forma del seno con pienezza del polo superiore esagerata e polo inferiore inclinato. I pazienti dovrebbero essere informati che tale effetto può durare settimane o mesi prima che il seno o l'eventuale l'impianto si stabilizzino ed il seno assuma il suo aspetto finale.

La mastopessi *Wise pattern* o a T invertita è stato un metodo potente e tradizionale per ridurre la discrepanza tra la pelle e il parenchima mammario. Da quel momento, la tecnica si è evoluta per includere la redistribuzione parenchimale e può essere utilizzata praticamente con qualsiasi peduncolo per l'apporto di sangue al NAC. Questa versatilità la rende popolare tra i chirurghi. Le cicatrici finali si trovano lungo l'areola, il meridiano verticale del seno e lungo l'estremità della FMI come una T invertita o a forma di "ancora". Questa tecnica ha il più importante carico di cicatrici di qualsiasi altra mastopessi. (43)

Lassus, Lejour e Hall-Findlay sono responsabili di gran parte del lavoro pionieristico sulla riduzione della cicatrice verticale della plastica mammaria, oltre a rendere popolare questo approccio alla riduzione del seno. Nel 1969, Lassus ha descritto una tecnica di cicatrici verticali che utilizza un peduncolo dermoghiandolare superiore per la trasposizione del complesso capezzolo-areola e un'asportazione centrale del tessuto del seno. La forma del seno è stata realizzata riavvicinando i pilastri mediale e laterale con la sola sutura della pelle.

Nel 1994, Lejour ha descritto una modifica della tecnica di Lassus in cui la liposuzione è stata utilizzata prima dell'escissione per eliminare il grasso che contribuisce al volume del seno. In questa tecnica di cicatrice verticale, il capezzolo è stato trasposto utilizzando un peduncolo dermoghiandolare superiore che è stato suturato alla fascia pettorale e i pilastri parenchimali sono stati suturati per produrre una forma del seno più resistente. Si è intervenuti inoltre per mantenere la cicatrice verticale sopra la piega sottomammaria.

Nel 1999, Hall-Findlay ha descritto una modifica alla tecnica di Lejour che utilizza un peduncolo dermoghiandolare mediale a tutto spessore per trasportare il complesso capezzolo-areola. La liposuzione è stata utilizzata solo raramente per ridurre il volume del seno. (47)





## 5. RUOLO DELLA CUTE NEL BODY CONTOURING

La pelle è l'organo più esteso del corpo umano e funge da prima linea di difesa dell'organismo, proteggendo gli organi interni dai traumi esterni e dalle infezioni patogene. È composta da tre strati: lo strato più esterno chiamato epidermide, lo strato intermedio più spesso ed elastico chiamato derma e lo strato interno chiamato ipoderma. (48)

La qualità e le caratteristiche della pelle influenzano in modo significativo i risultati ottenibili dalle procedure di body contouring. In particolare, gli studi sui fenomeni che interessano la pelle dopo MWL possono fornire importanti informazioni in grado di migliorare i risultati degli interventi di rimodellamento corporeo.

L'obesità è spesso accompagnata da diverse dermatositi, come l'*acanthosis nigricans* e le *striae distensae*, ed è ben riconosciuto che i pazienti obesi subiscono cambiamenti fisici e metabolici significativi nella pelle e nel suo collagene. Molti chirurghi ritengono che la qualità della pelle sia compromessa nei pazienti in forte perdita di peso e alcuni ritengono che la forte perdita di peso sia un fattore predittivo di lassità cutanea dopo un intervento di body contouring. (49)

Come è noto, l'obesità patologica causa uno stato di infiammazione cronica. L'infiammazione costante ha un effetto degradante sul tessuto e può contribuire al deterioramento dell'architettura della matrice extracellulare che può portare a complicazioni della ferita.

La pelle dei pazienti che si sottopongono a chirurgia bariatrica è caratterizzata da ridotta elasticità, turgore proporzionale alla progressione della perdita di peso e mostra una grande lassità dovuta ai processi di rimodellamento e riassorbimento del tessuto adiposo ed alla modificazione delle sue proprietà elastiche. Tutto ciò si traduce in edema, ulcerazione e tendenza a patologie localizzate. Allo stesso modo sono presenti alterazioni nella matrice extracellulare, costituite da degradazione di fibre elastiche e alterazioni quantitative e strutturali delle fibre collagene.

Queste alterazioni, nel contesto della ptosi mammaria, determinano un deterioramento dell'efficacia del supporto legamentoso della mammella, con cute relativamente anelastica e derma sottile, che alla fine portano a esiti estetico-chirurgici meno gradevoli e ad una generale diminuzione della soddisfazione della paziente. In particolare, è aumentato il rischio di recidiva della ptosi e di mal posizionamento di un eventuale impianto, di conseguenza è aumentata pure la possibilità che procedure di revisione si rendano necessarie.

È dunque indispensabile comprendere meglio le conseguenze della perdita massiccia di peso sulla pelle. (49-52)

## **5.1 QUALITÀ MECCANICHE DELLA CUTE**

Le qualità meccaniche della cute sono garantite dalle due principali componenti della matrice extracellulare: la rete di collagene, come struttura di supporto di tessuti e cellule, il sistema di microfibrille di elastina, che distribuisce uniformemente lo stress per mantenere la resilienza adatta alle esigenze dei tessuti locali. Insieme, collagene ed elastina forniscono una disposizione unica di forza ed elasticità. (53)

La pelle è costituita da due compartimenti principali, l'epidermide e il derma. Questi sono fisicamente separati da una struttura di matrice altamente specializzata, la membrana basale, che fornisce un'interfaccia stabilizzante e dinamica. La resistenza meccanica dell'epidermide si basa su una fitta rete di filamenti di cheratina intracellulari interconnessi da giunzioni specifiche dell'epitelio, i desmosomi. Per quanto riguarda il derma, la sua resistenza alla trazione e la sua elasticità sono determinate dalla matrice extracellulare, composta da collagene, microfibrille e fibre elastiche, incorporate in una sostanza composta principalmente da proteoglicani. (49)

Il collagene è la proteina maggiormente presente e quella più spiccatamente durevole tra le proteine del corpo. L'elastina della pelle, invece, fornisce capacità elastica e distensibilità e la sua struttura è costituita in modo da fornire il massimo allungamento.

Dal punto di vista biochimico, il derma papillare è composto da collagene di tipo III, mentre il derma reticolare è composto da collagene di tipo I. Le fibre elastiche compaiono nel derma molto più tardi rispetto alle fibre collagene. La densità delle fibre collagene aumenta con l'età in entrambi i sessi fino a 30-40 anni. Nel derma reticolare di entrambi i sessi, c'è un aumento della densità delle fibre elastiche nella prima decade di vita, seguito da un calo particolarmente marcato nei maschi.

La disposizione del collagene dermico è progettata al fine di garantire forza e resistenza al tegumento umano. Appare meno parallela nel derma profondo rispetto al derma superficiale della cute normale.

La rete elastica del derma è una degli attori principali nel determinare la qualità della pelle, la consistenza e il grado di resilienza. Oltre a ruoli strutturali e meccanici, l'elastina ha proprietà di segnalazione cellulari naturali che sostengono una vasta. (54)

## **5.2 COLLAGENE**

La struttura e la funzione della pelle si basano sulla complessa espressione e organizzazione delle macromolecole della matrice extracellulare, di cui i collagene sono una componente principale. I collagene fibrillari, di tipo I e III, costituiscono oltre il 90% del contenuto di collagene nella pelle e sono i principali determinanti della resistenza e della rigidità del tessuto. Tuttavia, i collagene minori svolgono anche un ruolo regolatore cruciale in una serie di processi, tra cui l'ancoraggio delle cellule, l'assemblaggio della matrice e la segnalazione dei fattori di crescita. (55)

### **5.2.1 La superfamiglia del collagene e struttura**

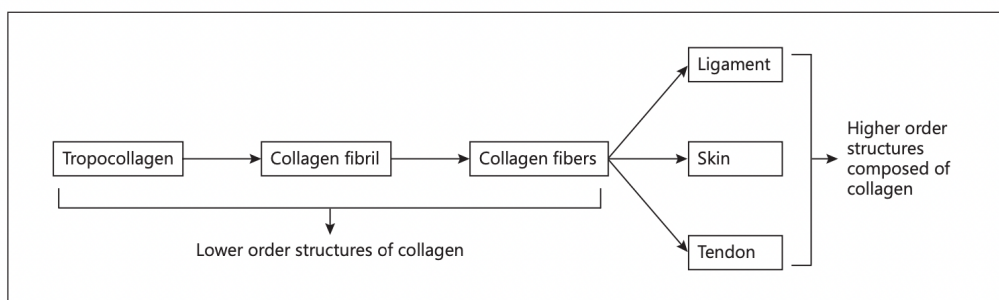
Il collagene è la proteina strutturale più abbondante nel corpo umano e si può trovare nel tessuto connettivo, nelle ossa, nella cartilagine e nella pelle.

La superfamiglia del collagene comprende 28 membri numerati con numeri romani in verticale (I-XXVIII). La caratteristica strutturale comune è la presenza di una triplice elica

che può variare dalla maggior parte della struttura (96% per il collagene I) a meno del 10% (collagene XII). La diversità della famiglia dei collageni è ulteriormente aumentata dall'esistenza di diverse catene alfa, di diverse isoforme molecolari e strutture sovramolecolari per ogni singolo tipo di collagene, nonché dall'uso di promotori alternativi e di splicing alternativi. (56)

I collageni sono molecole trimeriche composte da tre catene polipeptidiche alfa, che contengono la sequenza ripetuta (G-X-Y) n, di cui X è spesso prolina e Y idrossiproteina. Queste ripetizioni permettono la formazione della caratteristica tripla elica. Ogni membro della famiglia del collagene contiene almeno un dominio tripla-elica (COL), che si trova nella matrice extracellulare, e la maggior parte dei collageni è in grado di formare aggregati sovramolecolari. Oltre ai domini tripla-elica, i collageni contengono domini non tripla-elica (NC), utilizzati come mattoni da altre proteine della matrice extracellulare e sono quindi proteine modulari.

La struttura più basilare è nota come tropocollagene, ed è una semplice tripla elica destrorsa composta da tre catene polipeptidiche. Le molecole di tropocollagene reticolate in modo covalente formano fibrille di collagene polimerico e le fibrille si aggregano per formare fibre di collagene [Fig. XII].



**Fig. XII** – Ordine di strutture formate dal collagene. (48)

La combinazione delle catene polipeptidiche che formano il tropocollagene determina i tipi di fibrille di collagene da formare. Ad oggi sono stati identificate 46 diverse catene polipeptidiche che possono combinarsi in 28 differenti tipi di collagene.

I vari tipi di collagene sono classificati in “classici” o “fibrillari”, collageni di membrana, collageni “transmembrana” o “proteine di membrana *collagen-like*” e infine “*multiplexins*”.

I collageni fibrillari comprendono cinque membri: i più frequenti sono i collageni di tipo I, II, III e i collageni minori di tipo V e XI. Per la loro struttura relativamente semplice (una grande tripla elica continua affiancata da due estensioni globulari terminali) e perché rappresentano i primi membri scoperti della superfamiglia del collagene, questi primi collageni sono anche chiamati collageni classici. Condividono la proprietà unica di aggregarsi in fibrille altamente ordinate, che presentano un pattern a bande a livello ultrastrutturale.

Il collagene di tipo IV è uno dei principali componenti della membrana basale in quasi tutti i tessuti, compresa la pelle. Forma una rete intrecciata di fibrille che forniscono struttura alla membrana e agli altri costituenti.

Il sottogruppo dei collageni transmembrana comprende i collageni omotrimerici XIII, XVII, XXIII, XVII e le proteine di membrana simili al collagene, come l'ectodisplasina e il *macrophage receptor* (MARCO).

Nell'ultima categoria troviamo i collageni XV e XVIII che sono omotrimeri con forti omologie di sequenza e strutturali nella parte C-terminale della molecola. Contengono domini multipli a tripla elica (nove per il collagene XV e dieci per il collagene XVIII). (55-59)

### **5.2.2 Proprietà biomeccaniche del collagene**

Il collagene presenta una proprietà unica: la rigidità aumenta drasticamente con l'applicazione di una deformazione. La sollecitazione delle reti di collagene è approssimativamente esponenziale rispetto alla deformazione applicata. (48)

Le proprietà meccaniche dei collageni che formano fibrille dipendono da legami incrociati covalenti che includono. (56)

È stato stabilito che le proprietà delle fibrille di collagene si riflettono nelle strutture di ordine superiore che formano a causa della loro elevata abbondanza, come tendini, legamenti e pelle. Il modulo di Young (YM) è una proprietà comune del collagene e dei tessuti collagenosi che viene misurata come mezzo per descrivere le sue proprietà biomeccaniche. È definita come il rapporto tra stress e deformazione. In altre parole, YM descrive la capacità intrinseca dei materiali di resistere alla deformazione quando viene applicata una forza fisica.

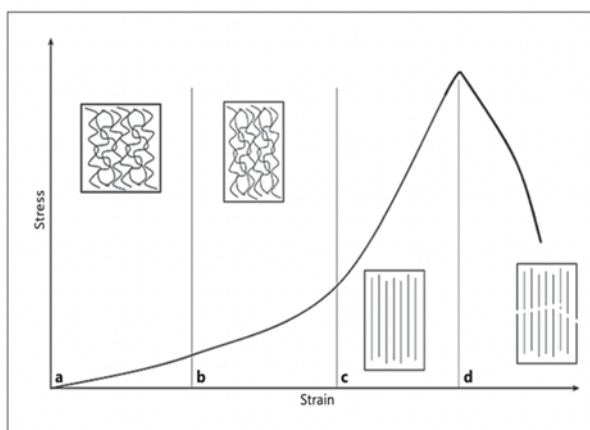
I differenti tessuti collagenosi hanno valori di YM diversi; tuttavia, questi valori variano notevolmente a causa di una serie di fattori. La funzione del tessuto è il fattore che più determina il suo YM. I tessuti come la pelle, i polmoni e i vasi sanguigni devono essere in grado di sopportare un'estensione elastica, ma non richiedono una forza elevata per deformarsi, il che equivale a un valore YM relativamente più basso. Altri tessuti strutturali, come la cartilagine e l'osso, devono essere abbastanza forti da sopportare forze di compressione e quindi tendono ad avere valori di YM più elevati.

È stato riportato che la pelle presenta valori YM che vanno da 6 kPa a 50 MPa se misurati con l'indentazione, ma da 21 a 39 MPa se misurati con lo stiramento tensile.

Come la maggior parte dei campioni biologici, la curva sforzo-deformazione dei tessuti collagenosi come la pelle [Fig. XIII] è non lineare, e ha una forma a J suddivisa in tre regioni.

La prima è nota come "*toe region*" e corrisponde alla parte della curva più parallela all'asse x, di solito fino a deformazioni di circa 0,3. In questa fase, le pieghe microscopiche delle fibrille di collagene vengono eliminate e il collagene offre poca resistenza alle sollecitazioni applicate. Ciò è dovuto alla natura naturalmente ondulata e fasciata del collagene. Il comportamento della pelle in questa fase è dominato dalle fibre elastiche e sono sufficienti basse quantità di stress per causare grandi deformazioni. Ciò contribuisce alla bassa deformazione in questa regione della curva. A deformazioni più elevate, la pendenza della curva aumenta e questa regione è nota come "*heel region*". Le pieghe molecolari nelle regioni gap delle fibrille iniziano a raddrizzarsi e le fibrille iniziano ad allungarsi e a riallinearsi nella direzione della sollecitazione applicata. Questa fase della curva sforzo-deformazione è quella in cui il collagene inizia a resistere alla

deformazione e sono necessarie quantità maggiori di stress per continuare a deformare il tessuto. La fase finale della curva sforzo-deformazione è chiamata “linear region” e corrisponde alla regione della curva con la massima pendenza. Le fibrille di collagene si sono già riallineate e le pieghe nella regione della lacuna si sono raddrizzate nella direzione della forza applicata. Pertanto, in presenza di uno stress elevato, la deformazione è probabilmente causata dallo scivolamento delle molecole di collagene vicine o dallo stiramento delle molecole di tropocollagene all'interno delle fibrille stesse. In determinate condizioni *in vitro*, tuttavia, si può osservare una quarta regione. In questa fase, la quantità di tensione applicata ai tessuti collageni è eccessiva, il che porta le fibrille oltre il loro punto di snervamento e, in ultima analisi, conduce al cedimento, dove alcune fibrille si rompono. (48)



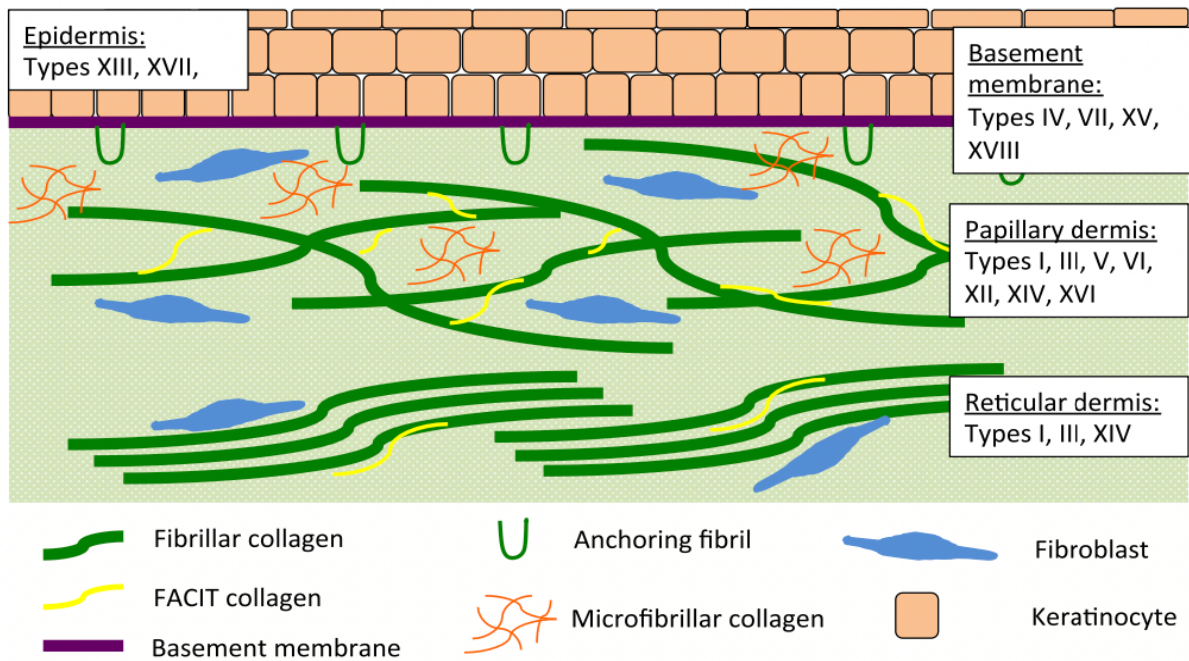
**Fig. XIII** - La curva stress-deformazione della pelle, con la morfologia del collagene in ogni rispettivo stadio. a, *Toe region*. b, *Heel region*. c, *Linear region*. d, Quarta regione: in determinate condizioni *in vitro*, si può osservare una quarta regione. Durante questa fase, la quantità di tensione applicata ai tessuti collageni è eccessiva, il che porta le fibrille oltre il loro punto di snervamento e, in ultima analisi, conduce al cedimento, con la rottura di alcune fibrille. (48)

### 5.2.3 Distribuzione del collagene nell'anatomia cutanea

Nella pelle sono espressi 20 tipi diversi di collagene [Fig. XIV]. I tipi predominanti sono i collageni fibrillari I e III, che costituiscono oltre il 90% dei collageni e sono responsabili della resistenza e della rigidità del tessuto. Gli altri collageni minori comprendono quelli associati alla membrana basale (tipi IV, VII, XV e XVIII), i collageni dermici (tipi V, VI, XII, XIV e XVI) e i collageni transmembrana (tipi XIII e XVII). Viene prodotto dai



fibroblasti del tessuto, insieme agli ad altri componenti della matrice extracellulare come elastina e glicosamminoglicani.



**Fig. XIV** – Distribuzione del collagene nella pelle. Rappresentazione schematica della pelle che mostra la localizzazione preferenziale di ciascuno dei collageni in relazione all'epidermide, alla membrana basale e ai collageni fibrillari all'interno del derma papillare e reticolare. (55)

La regione del derma reticolare è la più ricca di fibre collagene ed elastina rispetto agli strati superiori dell'epidermide e del derma papillare.

La viscoelasticità, ovvero la capacità di deformazione reversibile, consente alla pelle di allungarsi fino a un certo limite fisiologico per poi tornare allo stato di riposo una volta rimosso il carico. Lo scorrimento e il riallineamento delle fibrille collagene consentono alla pelle di deformarsi mantenendo la sua integrità e prevenendo i danni, mentre le fibre elastiche riporteranno la pelle al suo stato di riposo dopo la rimozione della forza esterna. Oltre allo stress meccanico, anche fattori biologici e ambientali possono alterare l'architettura strutturale delle reti di collagene ed elastina nella pelle. I meccanismi

coinvolti nel mantenimento dell'equilibrio omeostatico di queste reti sono numerosi e comprendono la regolazione dell'espressione genetica, la secrezione di fattori di crescita, le vie di segnalazione, i sistemi di messaggistica secondaria e l'attività dei canali ionici. Tuttavia, molti fattori sono in grado di interrompere queste vie, il che porta a un'alterazione dell'equilibrio omeostatico. In definitiva, questo porta a cambiamenti nella natura fisica della pelle, sia dal punto di vista funzionale che cosmetico. (48,58)

### **5.3 ELASTINA E FIBRE ELASTICHE**

La matrice extracellulare (ECM) dei tessuti vascolari e di altri tessuti connettivi è costituita da una rete di fibre elastiche.

L'elastina è una proteina presente in diversi tessuti connettivi e conferisce un'elasticità fisiologica unica. Sebbene corrisponda solo al 2% del totale delle proteine dermiche, l'elastina promuove importanti funzioni per l'omeostasi cutanea.

L'elastina è un biopolimero estremamente resistente e insolubile che non si trasforma in modo apprezzabile nei tessuti sani con un'emivita stimata di circa 70 anni (Petersen et al., 2002).

In termini di struttura proteica, l'elastina è ricca di residui di glicina, prolina, alanina, leucina e valina ed è generalmente organizzata in brevi sequenze ripetute da tre a nove aminoacidi che formano strutture flessibili e altamente dinamiche. L'elevato contenuto di glicina, prolina e alanina rendono l'elastina una molecola piuttosto idrofobica.

Sintetizzata da fibroblasti e cheratinociti, l'elastina fornisce supporto ai vasi sanguigni, ai polmoni e alla pelle. I fibroblasti sono un importante gruppo di cellule del derma coinvolte nell'elastogenesi, un processo che si verifica nel derma superficiale. Il processo inizia con la sintesi della forma solubile dell'elastina, nota come tropoelastina, che viene impacchettata, assemblata, reticolata e trasferita nella ECM per formare fasci di fibre elastiche mature. Durante questo processo, il monomero di tropoelastina viene sintetizzato nel reticolo endoplasmatico ruvido e subisce una modifica intracellulare post-traduzionale andando incontro a splicing alternativo. Sempre nell'ambiente intracellulare,

la proteina legante l'elastina si associa ai monomeri di tropoelastina per formare un complesso prima di essere rilasciata sulla superficie cellulare e nella ECM. Questa associazione tra proteina legante l'elastina e monomeri di tropoelastina è responsabile della stabilità dell'elastina.

Successivamente avviene il processo di biosintesi delle fibre elastiche. Le fibre elastiche, la parte più importante della ECM, sono costituite da due componenti principali: un nucleo di elastina polimerica insolubile e un mantello periferico di microfibrille dall'aspetto tubolare. Le microfibrille determinano la forma e l'orientamento delle fibre elastiche una volta che le molecole di tropoelastina sono depositate. In sintesi, le fibre elastiche sono formate da diverse molecole solubili di tropoelastina, un precursore dell'elastina nella sua forma monomerica che, tramite reticolazione, genera una struttura polimerica amorfa, insolubile e stabilizzata che conferisce elasticità alla pelle.

Al microscopio ottico, le fibre elastiche appaiono tipicamente in uno schema ondulato. Le fibre elastiche, a differenza del collagene, possono essere allungate e retratte. La loro presenza nella pelle conferisce la capacità al tessuto di tornare allo stato di riposo dopo essere stato deformato da uno stress o da una forza deformante. È stato osservato che nel derma reticolare le fibre elastiche appaiono grossolane e intrecciate con fasci di fibre collagene, mentre il derma papillare presenta fibre elastiche più fine e che salgono verso l'epidermide. Nei tessuti normali l'elastina mostra un tipico disegno a candelabro orientato perpendicolarmente alla lamina basale. (59) (61) (62) (63)

### **5.3.1 Proprietà biomeccaniche dell'elastina**

L'elastina è più abbondante nelle fibre elastiche e contribuisce alle proprietà caratteristiche del contraccolpo elastico. Mentre il collagene contribuisce alla resistenza alla trazione della pelle, le fibre elastiche contribuiscono all'estensibilità e al contraccolpo reversibile della pelle, che le permette di sopportare ripetute deformazioni meccaniche senza subire danni plastici irreversibili. (48)

Il modulo di Young fornisce una misura dell'elasticità o della rigidità di un materiale (cioè, maggiore è il modulo di Young, più rigido è il materiale). Il modulo è determinato dalla pendenza di una curva di sollecitazione/deformazione. La pendenza di questa curva per l'elastina rimane lineare fino a un'estensione del 70% (Gosline, 1976). Il modulo di Young delle fibre elastiche è di 300-600 kPa; per il collagene è di 1 106 kPa. L'estensione massima delle fibre elastiche varia dal 100 al 20% (Fung, 1993). Le fibre elastiche sono in grado di subire miliardi di cicli di estensione e riavvolgimento senza cedimenti meccanici

Le proprietà fisiche dell'elastina sono considerate le principali responsabili della funzione dei tessuti elastici (Keeley et al., 2002). L'elastina costituisce il 30-57% dell'aorta, il 50% dei legamenti elastici, il 28-32% dei vasi vascolari principali, il 3-7% dei polmoni, il 4% dei tendini e il 2-5% del peso secco della pelle (Vrhovski e Weiss, 1998). (61)

La perdita di proprietà elastiche causata da variazioni nella produzione di elastina, dall'aumento della degradazione e/o dalla trasformazione produce un impatto sostanziale sull'estetica e sulla salute dei tessuti. (48)

## **5.4 GLICOSAMMINOGLICANI**

I glicosaminoglicani (GAG) sono polisaccaridi con carica negativa presenti nella maggior parte dei tessuti connettivi e nelle matrici extracellulari (ECM), nonché sulla superficie di molti tipi di cellule. Costituiti da unità disaccaridiche ripetute, i GAG sono classificati in quattro tipi: eparano/heparan solfato, condroitina/dermatan solfato, cheratina solfato e ialuronano non solfato. I GAG solfatati presenti nella ECM si presentano come proteoglicani, che consistono tipicamente in catene multiple di glicosaminoglicani attaccate a una proteina di base (64).



## 6. CARATTERISTICHE DELLA CUTE POST BARIATRICA

Le caratteristiche anatomico-cliniche della pelle postbariatrica pongono grandi sfide per lo sviluppo e il raggiungimento ottimale degli obiettivi delle procedure chirurgiche di body contouring.

È convinzione diffusa tra i chirurghi che la qualità della pelle sia compromessa nei pazienti con perdita di peso massiccia. In effetti, durante l'esecuzione di procedure di body contouring su pazienti post-bariatrici, i chirurghi hanno ottenuto prove cliniche di differenze macroscopiche nella struttura del tessuto dermico e adiposo, rispetto ai pazienti non-bariatrici. Tuttavia, i dati relativi alle conseguenze di una massiccia perdita di peso sulla fisiologia della pelle sono scarsi.

Già a partire dal semplice esame clinico la cute dei pazienti MWL si presenta generalmente secca, sottile, anelastica, rugosa, molto piegata e successivamente, durante gli interventi di rimodellamento, si nota ancora come la pelle sia molto più sottile di spessore e come l'integrità dermoepidermica sia clinicamente compromessa al punto tale che in molti casi l'epidermide tende a staccarsi facilmente dal derma sottostante.

Anche le complicanze postoperatorie sono comunemente più elevate in questi pazienti che vanno dalla guarigione ritardata, alla rottura della ferita e alla ridondanza della pelle dopo intervento chirurgico, soprattutto se confrontate con le persone di peso normale sottoposte agli stessi interventi.

Recentemente sono state raccolte numerose informazioni per caratterizzare i cambiamenti dovuti a una massiccia perdita di peso in alcune delle molecole della matrice extracellulare associate alla pelle, in particolare i collagene e l'elastina. La maggior parte di queste sono state condotte a partire da campioni di pelle addominali. Tuttavia, il numero di studi in letteratura rimane ancora relativamente esiguo, i loro risultati sono in qualche modo conflittuali e fino ad ora i cambiamenti che avvengono nella pelle dopo MWL sono compresi fino in fondo.

La convinzione clinica non ancora confermata dai dati è che l'obesità e la massiccia perdita di peso provochino lassità cutanea dopo l'intervento chirurgico a causa della pelle danneggiata. La degenerazione del derma produce cambiamenti in: densità e morfologia delle fibre elastiche, densità e qualità delle fibre collagene, spessore dell'epidermide, attività/infiammazione dei fibroblasti, qualità degli adipociti.

Per comprendere i danni della pelle in eccesso alcuni studi si sono concentrati su malattie genetiche caratterizzate da pelle cascante e anelastica, come la sindrome di Marfan, *cutis laxa* e la sindrome di Ehlers-Danlos, nonché sul processo di invecchiamento cutaneo naturale che ricorda l'aspetto della pelle dopo MWL. Durante l'invecchiamento la sintesi di collagene ed elastina diminuisce e la pelle diventa sottile e meno elastica. Mutazioni nei geni che codificano per collagene o per le proteine che compongono le fibre elastiche possono provocare una serie di disturbi nella pelle e nei tessuti connettivi. Sia la *cutis laxa* che la sindrome di Marfan sono dovute a mutazioni nelle fibre elastiche, mentre la sindrome di Ehlers-Danlos è dovuta a difetti nella sintesi del collagene. I risultati di questi studi indicano che potrebbero esserci somiglianze in termini di qualità alterata della pelle dopo perdita di peso con i cambiamenti causati dall'aging naturale e con le alterazioni proprie dei disturbi ereditari di collagene e fibre elastiche. (65)

Uno studio di Light, Arvanitis et al. condotto su campioni addominali di pazienti sottoposti ad addominoplastica descrive le alterazioni riscontrate nella cute dopo MWL rispetto alla pelle normale. La pelle di soggetti normali non obesi presenta una matrice dermica papillare costituita da fasci di collagene e sottili fibre irregolari di elastina. Lo strato è popolato da fibroblasti, cellule dendritiche mesenchimali e mastociti. Il collagene nel derma reticolare si trova uniformemente in fasci spessi intrecciati in varie direzioni e generalmente paralleli alla superficie della pelle. Anche l'elastina è più spessa nel derma reticolare. Le strutture annessiali attraversano gli strati cutanei e, escludendo l'epidermide, esiste un'estesa rete vascolare all'interno della pelle. L'analisi istologica condotta, nel suddetto studio, ha mostrato che l'architettura di tutti i tessuti cutanei bariatrici analizzati presenta alcune anomalie e la matrice extracellulare può essere generalmente descritta come lassa rispetto al tessuto cutaneo normale. Le qualità anomale non sono associate alla presenza di specifiche condizioni infettive cutanee preoperatorie o alla crescita di una particolare specie batterica nei campioni di tessuto. Tuttavia,

l'aumento del carico biologico associato a questo tessuto era evidente nei segni di infezione cronica osservati nelle strutture annessiali. L'infiammazione costante ha un effetto degradante sul tessuto e può contribuire al deterioramento dell'architettura della matrice extracellulare osservato. La cute mostra una marcata riduzione dello spessore dei fasci di collagene e sacche di riassorbimento evidenti in tutto il tessuto. Le fibre di elastina appaiono fini e disperse. Sebbene la pelle obesa manifesti alterazioni fisiche, il contenuto di collagene della pelle nell'obesità cronica semplice non differisce da quello della pelle normale. Tuttavia, come nel caso del collagene dei diabetici, è stato riscontrato che il collagene degli obesi contiene un'elevata quantità di collagene cross-linkato riducibile derivante dalla glicosilazione. (66)

Studi condotti in vitro, dopo chirurgia bariatrica, hanno evidenziato sulla pelle del paziente concentrazioni inferiori di eparansolfato, perlecano e un aumento del collagene di tipo III. Gli eparansolfati sono proteine che possono essere trovate nel nucleo, nella membrana basale e nella ECM. Interagiscono con un'ampia gamma di proteine che inducono attività biologiche come la proliferazione cellulare, l'infiammazione, l'emostasi, l'angiogenesi e altre ancora. Il perlecano è uno dei componenti principali della membrana basale e interagisce con vari fattori di crescita come il VEGF-A essenziali per la formazione dell'epidermide. Attraverso l'immunofluorescenza, è stata dimostrata ulteriormente l'aumento dell'espressione di collagene III nella pelle dei pazienti post-bariatriche. Il collagene III è un collagene immaturo con minori capacità di guarigione. (52,67)

Veiga et al. sembrano confermano questo risultato su uno studio condotto su campioni addominali di pelle postbariatriche. Anche in questo caso l'analisi di immunofluorescenza ha dimostrato un'aumentata espressione di collagene III nella pelle addominale post-bariatrica. (49)

Choo et al. hanno condotto uno studio per valutare la resistenza della pelle nei pazienti MWL rispetto a un gruppo di controllo formato da pazienti sottoposti a addominoplastica cosmetica dal punto di vista biofisico, biochimico e istologico, confrontando campioni di pelle addominale mediale e laterale tra pazienti con perdita di peso massiva con pazienti normali sottoposti a rimodellamento cosmetico. I campioni addominali sono stati prelevati freschi in sede di addominoplastica estetica o panniculectomia addominale



conseguente a MWL e la forza di scoppio è stata testata in direzione orizzontale e verticale. Il contenuto di collagene è stato misurato ed è stato determinato istologicamente lo spesso dermico ed epidermico, la vascolarizzazione e la morfologia e la densità delle fibre collagene. I risultati hanno mostrato un'assenza di differenza di trazione tra la pelle addominale del gruppo di controllo e la pelle MWL e anzi la pelle mediale MWL è risultata essere più forte rispetto alla pelle normale in entrambe le direzioni analizzate. È stato inoltre osservato che la pelle del gruppo che aveva subito un MWL era più spessa di quella del gruppo di controllo con un aumento dello spessore sia nel derma che nell'epidermide. (68)

Un altro studio istochimico prospettico è stato progettato da Orpheus et al. col fine di confrontare la pelle dell'epigastrio e dell'ipogastrio di pazienti con MWL e pazienti mai obesi sottoposti a chirurgia di rimodellamento. Sui campioni ottenuti da biopsia addominale è stata eseguita un'indagine istomorfometrica per valutare collagene e fibre elastiche. È stato riscontrato che la pelle delle pazienti MWL era impoverita di collagene, ma non di fibre elastiche, il cui contenuto era addirittura moderatamente aumentato nell'epigastrio. Nello studio non sono state analizzate le differenze tra i diversi strati di pelle né sono state rese disponibili informazioni dettagliate circa spessore, orientamento e percentuale di collagene nel derma cutaneo. (69)

Light et al. hanno condotto uno studio atto a valutare la qualità della pelle dopo intervento chirurgico per la perdita di peso e la sua idoneità a produrre matrice extracellulare da riutilizzare nelle procedure ricostruttive. Sono stati prelevati dieci campioni cutanei da pazienti postbariatriche durante lipectomia circonferenziale. I campioni sono stati analizzati istologicamente e studiati tramite calorimetria differenziale a scansione. Il tessuto cutaneo in esame presentava segni significativi di danno ai componenti della matrice extracellulare, a prescindere dal lasso di tempo trascorso dalle procedure bariatriche alla chirurgia plastica di rimodellamento corporeo (66)

Gallo et al. hanno progettato uno studio in cui sono state indagate le differenze nella composizione proteica della pelle tra i pazienti con obesità patologica e quelli dopo una forte perdita di peso e stabilite delle correlazioni tra le proteine espresse in modo differenziato e le caratteristiche cliniche del tessuto cutaneo postbariatrico, al fine di migliorare le tecniche di chirurgia del contorno del corpo. Sono stati prelevati frammenti

di pelle dall'addome di 32 pazienti, suddivisi in 3 gruppi: obesi patologici, grandi perdite di peso senza chirurgia e chirurgia post-bariatrica. I campioni sono stati sottoposti ad analisi proteomica e i profili proteici dei gruppi sono stati confrontati. Sei proteine differenzialmente espresse di interesse clinico sono state convalidate mediante immunostochimica e analisi statistica. Le analisi comparative hanno confermato le differenze nel profilo proteico della pelle tra i gruppi di obesi patologici e di grandi perdenti peso. In tutti i gruppi è stato osservato un aumento persistente di marcatori infiammatori come l'aptoglobina e una diminuzione dell'espressione del collagene XIV, che regola le proprietà fisiche del tessuto cutaneo, nel gruppo postbariatrico. I cambiamenti nel metabolismo del collagene, iniziati dall'obesità, rimangono presenti anche dopo la perdita di peso e sono fondamentali per comprendere l'elaborazione che avviene nella pelle dei pazienti con perdita di peso dopo la chirurgia bariatrica. COL14A1, che svolge un ruolo centrale nella regolazione delle proprietà biomeccaniche della pelle, ha mostrato una minore espressione nella pelle dei pazienti sottoposti a chirurgia postbariatrica rispetto al gruppo in cui la grande perdita di peso era avvenuta senza chirurgia, suggerendo una carenza acquisita di questo collagene dopo la chirurgia bariatrica. COL14A1, un collagene associato a fibrille con una tripla elica interrotta, regola la fibrillogenasi e coordina l'organizzazione strutturale dei tipi di collagene I, III e V. Questa proteina controlla le associazioni tra le fibre della ECM, i cheratinociti e i fibroblasti cutanei. La composizione strutturale e l'organizzazione molecolare del collagene nel tessuto cutaneo dei pazienti sottoposti a chirurgia postbariatrica diventano disordinate, il che differisce dai processi in atto nella pelle dei pazienti con forte perdita di peso senza chirurgia. Pertanto, le sfide della chirurgia postbariatrica di rimodellamento del corpo vanno al di là dello sviluppo tecnico necessario per rimuovere grandi quantità di pelle in eccesso. (50)

Uno studio osservazionale, che mira a valutare le caratteristiche morfometriche del collagene e delle fibre elastiche della pelle nella regione epigastrica addominale, ha confrontato frammenti di pelle della regione epigastrica di 20 pazienti che hanno subito MWL in seguito a chirurgia bariatrica con frammenti di pelle provenienti da 20 pazienti con obesità patologica. L'analisi morfometrica è stata eseguita con il metodo Picrosirius/luce polarizzata e con il metodo resorcina-fucsina di Weigert per valutare rispettivamente collagene e fibre elastiche. Le alterazioni strutturali del derma nel gruppo

con perdita di peso massiva postbariatrica hanno dimostrato un rimodellamento del collagene, con conseguente riduzione delle fibre spesse, organizzate e strutturate a favore di fibre sottili, disallineate e disposte in modo lasso. La perdita di peso è stata anche associata ad una maggiore elasticità della pelle. I cambiamenti morfometrici nelle fibre collagene ed elastiche hanno significativamente spiegato la percezione clinica già consolidata delle alterazioni cutanee in pazienti che hanno avuto una massiccia perdita di peso a seguito di interventi di chirurgia bariatrica. (70)

Per comprendere a livello microscopico gli effetti dell'obesità e della massiccia perdita di peso sulla pelle e sulla guarigione delle ferite e al fine di valutare le possibili cause di lassità cutanea conseguenti alle procedure di body contouring, è stato effettuato da Sami et al. uno studio. Sono stati prelevati campioni di cute dalla pelle asportata durante le operazioni chirurgiche di rimodellamento in 30 diversi pazienti. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: pazienti sottoposti a procedure di rimodellamento cosmetico senza anamnesi per MWL; pazienti con obesità patologica, sottoposti a chirurgia bariatrica con conseguente MWL; pazienti con perdita di peso in eccesso sottoposti a procedure di rimodellamento cosmetico dopo una riduzione stabile di peso per 6 mesi. I risultati sono stati chiari nel mostrare che la pelle dei pazienti con MWL è molto più debole e meno resistente: manca dell'integrità dell'epidermide e del derma; l'epidermide risulta significativamente assottigliata, irregolare e con cellule atipiche con evidenti alterazioni della giunzione dermoepidermica; le fibre collagene appaiono danneggiate in gradi diversi con mancanza di forma, distribuzione e densità uniforme principalmente nel derma reticolare con marcata diminuzione del diametro delle fibre di collagene; le fibre elastiche risultano danneggiate e persino quasi assenti in alcuni soggetti. Procedendo con lo studio biomeccanico, si è evidenziato che la pelle dei pazienti MWL va incontro a rottura più facilmente rispetto agli altri gruppi con una differenza statisticamente significativa. È stato poi notato che nessuno risultato era identico poiché la pelle di ogni paziente presentava caratteristiche uniche che non possono essere viste in nessun'altra persona, come se fosse un'impronta di tessuto. L'obesità patologica non ha influito sulla qualità della pelle in quanto sembrava quasi normale con buon spessore e densità di fibre di collagene e solo la rete di fibre elastiche appariva compromessa, probabilmente a causa dell'eccessivo allungamento applicato sulla pelle. (71)

L'analisi proteomica, ovvero dell'espressione proteica globale, è una nuova tecnologia scientifica attualmente applicata con successo a diversi campi della medicina e non possono non essere prese in considerazione le potenzialità di questo strumento nella chirurgia bariatrica. La proteomica potrebbe avere un grande potenziale per nuove intuizioni nel processo decisionale diagnostico terapeutico basato su una migliore conoscenza delle regolazioni metaboliche negli interventi pre e post- chirurgici in pazienti gravemente obesi. (72)

Molto interessante è stato pertanto uno studio mirato ad approfondire il comportamento dinamico del collagene e di altre proteine nel tessuto cutaneo, in grado di modificarne la struttura, le interazioni con altre proteine e le funzioni biologiche in risposta ai cambiamenti nelle condizioni locali e sistemiche di organismo.

L'analisi proteomica e l'immunoistochimica IHC hanno permesso di determinare la composizione proteica della pelle e di effettuare confronti tra cute di pazienti patologicamente obesi, e MWL senza o dopo chirurgia bariatrica. Le differenze tra i profili proteici della pelle dei pazienti con massiva perdita di peso senza chirurgia rispetto al gruppo, invece, con dimagrimento post bariatrico hanno confermato necessità di ulteriori analisi delle conseguenze indesiderate dopo chirurgia bariatrica. L'identificazione e l'analisi dei ruoli biologici di proteine come HP (proteine di fase acuta) e proteine strutturali come collagene XIV e VCL potrebbero aprire la strada a nuovi protocolli di trattamento in grado di prevenire la progressione delle lesioni cutanee infiammatorie e favorire la sostituzione di elementi essenziali al mantenimento delle caratteristiche fisiche e meccaniche della pelle dopo importanti dimagrimenti.

HP è un biomarker di infiammazione e stress ossidativo ed è uno dei fattori che partecipano al progressivo deterioramento delle condizioni cliniche e delle alterazioni istologiche osservate nel tessuto cutaneo dei pazienti post bariatrici.

Trattamenti contrastanti l'infiammazione cutanee dei pazienti in dimagrimento possono ridurre gli effetti negativi dell'HP su collagenasi, elastasi, riducendo lo sviluppo di fibrosi tissutale, preservando l'elasticità cutanea e migliorando le condizioni cliniche degli interventi di rimodellamento corporeo.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica la struttura e l'organizzazione molecolare del collagene del tessuto cutaneo diventano disordinati e differiscono dai processi propri della pelle dei pazienti con grande perdita di peso senza chirurgia. L'elevata espressione di HP contemporaneamente alla diminuzione di Collagene XIV, VCL e PPL nei gruppi MWL, principalmente post bariatriche, conferma che la lesione infiammatoria rimane attiva nella pelle e provoca cambiamenti nella sua organizzazione strutturale con importanti ripercussioni sulle sue caratteristiche cliniche e proprietà fisiche.

## **7. RAZIONALE DELLO STUDIO**

Alla luce della scarsa disponibilità di dati clinici e sperimentali e dei risultati discordanti in letteratura riguardanti le alterazioni che subisce la cute postbariatrica dopo MWL, il presente studio si propone di studiare qualitativamente e quantitativamente il contenuto di collagene, fibre elastiche e glicosaminoglicani nella pelle e nel tessuto adiposo mammari di pazienti postbariatriche.

La totalità delle pubblicazioni in materia in letteratura si concentra sullo studio della pelle postbariatrica addominale nel contesto di interventi di rimodellamento come addominoplastica. Scarso rilievo è stato dato alle alterazioni e alle modifiche a cui la cute e il tessuto adiposo di pazienti postbariatriche o con MWL vanno incontro. Per tale motivo si è ritenuto appropriato svolgere questo studio su campioni di tessuto cutaneo e sottocutaneo del seno prelevati durante interventi di rimodellamento mammario.

L'obiettivo di questo studio è quello di approfondire e comprendere meglio le alterazioni di pelle e tessuto adiposo causate da MWL e correlare tali alterazioni con l'esperienza clinica-chirurgica per dare una spiegazione della lassità cutanea che si riscontra generalmente in questi pazienti e che spesso, nella mammella, esita in un cedimento della stessa e nella ptosi mammaria. In collaborazione con la Sezione di Anatomia Umana di Padova sono state condotte analisi anatomo-microscopiche sui campioni prelevati, per evidenziare come le alterazioni istologiche possano incidere sull'efficacia e sul risultato della procedura chirurgica.

I risultati ottenuti dall'analisi dei campioni provenienti da pazienti postbariatriche con MWL sono stati confrontati con quelli ottenuti da dei campioni provenienti da un gruppo di controllo, al fine di delineare con maggiore evidenza quale siano le alterazioni proprie della cute postbariatrica.



## **8. MATERIALI E METODI**

### **8.1 RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI E RACCOLTA DEI CAMPIONI**

I pazienti arruolati nel presente studio hanno dato il consenso informato per la raccolta dei campioni di tessuto mammario e il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico Istituzionale.

Per il presente studio sono stati selezionati interventi di chirurgia plastica di rimodellamento della mammella, effettuati presso la Clinica di Chirurgia Plastica di Padova da Maggio 2022 ad Agosto 2022, e relativi a 14 pazienti di sesso femminile. Durante gli interventi chirurgici, si è proceduto a prelevare dei campioni di cute e sottocute mammaria. I campioni prelevati sono stati analizzati dal punto di vista anatomico microscopico, in collaborazione con la Sezione di Anatomia Umana di Padova. Le pazienti sono state divise in due gruppi: il gruppo A (n=6) include pazienti con MWL precedentemente sottoposte a chirurgia bariatrica (i.e, pazienti postbariatriche); il gruppo B, che funge da controllo (n=8), include pazienti con o senza MWL non precedentemente sottoposte a chirurgia bariatrica. Dalla lettura delle cartelle cliniche e dei registri operatori si sono estratte le informazioni relative alla coorte di pazienti: sesso, età, tipo di intervento bariatrico (per il gruppo A), BMI, diagnosi di ammissione al reparto di chirurgia plastica, tipo di intervento di rimodellamento. A seconda della quantità/tipologia di tessuto che era possibile ottenere dalla procedura chirurgica e dalle caratteristiche della paziente, sono state prelevate tre tipologie diverse di campioni di tessuto mammario, ove possibile bilateralmente: i) prelievo a tutto spessore (cute + tessuto adiposo), ii) solo cute (epidermide e derma), iii) cute e tessuto adiposo separati. I campioni prelevati sono stati fissati in formalina per le analisi istologiche, come in seguito descritto. Inoltre, campioni prelevati da 7 pazienti sono stati congelati a -80°C per la successiva analisi di quantificazione dei GAG.

Un prospetto riassuntivo dei campioni prelevati è presentato in Tabella 1.



Paziente n.	Gruppo	Campioni	Tipologia di campione	Congelato
1	A	Mammella Dx	Cute e tessuto adiposo separati	No
		Mammella Sx	Cute e tessuto adiposo separati	No
2	B	Mammella Sx	Cute e tessuto adiposo separati	No
3	B	Mammella Dx	Cute e tessuto adiposo separati	No
4	B	Mammella Sx	Prelievo a tutto spessore	No
5	B	Mammella Dx	Cute	Si
6	B	Mammella Sx	Prelievo a tutto spessore	No
7	B	Mammella Dx	Prelievo a tutto spessore	No
		Mammella Sx	Prelievo a tutto spessore	
8	A	Mammella Dx	Cute	No
		Mammella Sx	Cute	
9	A	Mammella Dx	Cute	Si
		Mammella Sx	Cute	
10	A	Mammella Dx	Cute	Si
		Mammella Sx	Cute	
11	A	Mammella Dx	Cute	Si
		Mammella Sx	Cute	
12	B	Mammella Dx	Cute	Si
13	A	Mammella Dx	Prelievo a tutto spessore	Si
		Mammella Dx	Cute	
14	B	Mammella Dx	Cute	Si

**Tabella I** – Prospetto riassuntivo dei campioni prelevati.

## **8.2 ALLESTIMENTO DEI CAMPIONI PER LE ANALISI ISTOLOGICHE E IMMUNOISTOCHEMICHE**

I prelievi destinati alle analisi istologiche e immunoistochimiche sono stati riposti all'interno di cassette istologiche e immersi in un adeguato volume di fissativo, formalina al 10% a pH 7, per un tempo di almeno due settimane. Lo scopo principale della fissazione è quello di preservare e stabilizzare la morfologia strutturale/ultrastrutturale e i costituenti delle cellule e dei tessuti. Allo stesso tempo, questo processo porta all'inattivazione dei processi autolitici che si innescano dopo il prelievo, in seguito alla variazione di temperatura e pH. Questo consente di preservare i campioni da fenomeni degradativi, nonché dalla contaminazione di muffe e batteri che potrebbero proliferare nutrendosi delle strutture stesse. Inoltre, un altro importante scopo del processo di fissazione è quello di preservare i determinanti antigenici che dovranno essere riconosciuti e legati dall'anticorpo primario durante l'analisi immunoistochimica per la rilevazione di marker specifici espressi dalla cellula o dal tessuto.

Dopo la fissazione, i campioni di tessuto cutaneo e sottocutaneo sono stati sciacquati con PBS per favorire la rimozione dell'eccesso di fissativo che può causare artefatti di colorazione. Le successive fasi di disidratazione, diafanizzazione e infiltrazione sono state eseguite con l'ausilio del processatore automatico con rotazione del carrello Leica TP1020 (Leica). All'interno del processatore, i campioni sono stati sottoposti a disidratazione per la rimozione della componente acquosa attraverso il passaggio del tessuto in una serie di alcoli a concentrazione crescente (70%, 80%, 90% e 100%) e successivamente sono stati immersi nel liquido diafanizzante, lo xilene: quando i tessuti ne sono completamente imbevuti, acquistano un aspetto trasparente (diafano) e sono penetrabili dalla paraffina. Infine, i pezzi chiarificati sono stati portati in paraffina fusa a 60°C per consentirne la penetrazione (infiltrazione) nei più profondi interstizi del campione dapprima occupati dalle molecole di acqua e poi progressivamente sostituite da concentrazioni crescenti di alcoli e infine dall'agente diafanizzante. Lo scopo di questi passaggi, di durata totale pari a 8 ore (h) e 32 minuti (min), è quello di uniformare le diverse caratteristiche di composizione ed elasticità dei tessuti, affinché durante il taglio

la lama non incontri differenze di consistenza. Il pezzo impregnato di paraffina è stato posto in una apposita formella di acciaio e ricoperto con il mezzo d'inclusione fuso al quale è stato aggiunto un supporto che fungesse da base di aggancio per il microtomo. Il tutto è stato lasciato solidificare in freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$  fino al momento del taglio al microtomo a slitta, la cui lama effettua un movimento scorrevole su una guida orizzontale. La lama è fissata in un blocco che viene azionato manualmente dall'operatore avanti e indietro; durante questa corsa esso incontra il pezzo da tagliare e dopo ogni corsa il blocco porta-pezzo si solleva verso la lama di uno spessore corrispondente a quello prefissato (5-10  $\mu\text{m}$ ). Per evitare l'arricciamento delle sezioni è stata utilizzata una vaschetta riempita di acqua deionizzata ( $\text{dH}_2\text{O}$ ) a  $37^{\circ}\text{C}$ , un bagnetto che permette alla sezione appena tagliata di stendersi per essere poi raccolta agevolmente sul vetrino portaoggetto. I vetrini utilizzati per l'immunoistochimica sono quelli di tipo SuperFrost con carica positiva. Le sezioni sono state lasciate essiccare in stufa a  $37^{\circ}\text{C}$  *overnight*, quindi conservate a temperatura ambiente. Prima della colorazione, sotto cappa chimica le sezioni sono state deparaffinate con due immersioni in xilolo per 10 min ciascuna e reidratate mediante scala discendente di alcoli: due passaggi in etanolo 100% per 5 min, etanolo 95% per 5 min, etanolo 70% per 5 min,  $\text{dH}_2\text{O}$  per 5 min.

## 8.3 ANALISI ISTOLOGICHE

### 8.3.1 Colorazione Ematossilina/Eosina (*Hematoxylin and Eosin*, H&E)

Per una preliminare analisi della microstruttura dei campioni è stata effettuata la colorazione Ematossilina/Eosina (*H&E*), una colorazione bicromica che sfrutta il diverso valore di pH dei vari tessuti e dei vari organelli costituenti la cellula. Nell'Emallume di Mayer la specie chimica attiva è il complesso formato dall'emateina con l'alluminio solfato. In particolare, l'emateina è la forma ossidata dell'ematossilina (sostanza incolore di origine vegetale, *Haematoxylum campechianum*) ad opera del potassio iodato. Il complesso emateina-alluminio solfato ha carica positiva ed è quindi in grado di legarsi ai siti anionici presenti nelle proteine istoniche della cromatina e i vari componenti acidi del

citoplasma colorandoli in blu o viola scuro. L'Eosina è un colorante acido che interagisce con le proteine citoplasmatiche ricche in amminoacidi basici per formare un complesso di colore rosso-rosa brillante.

Dopo la processazione dei campioni descritta nel paragrafo 8.2, le sezioni deparaffinate e reidratate sono state immerse in Ematossilina per 8 min, acqua di fonte per 5 min ed Eosina per 1 min. Le sezioni sono state poi disidratate in una serie di alcoli a concentrazione crescente, etanolo 95% per meno di 1 min e etanolo assoluto per 3 min (x2), ed infine immerse in xilene. Su ciascun vetrino le sezioni tissutali sono quindi state ricoperte con una minima quantità di Eukitt (Merck Life Science), un mezzo di montaggio sintetico composto da resine acriliche, procedendo poi con l'applicazione del vetrino coprioggetto. I vetrini sono stati lasciati ad asciugare in obliquo sotto la cappa chimica e conservati a temperatura ambiente (TA).

### **8.3.2 Colorazione Tricromica di Masson (MTS)**

Per l'analisi istologica del tessuto connettivo (fibre collagene) è stata effettuata la colorazione Tricromica di Masson con l'utilizzo del kit Masson Tricromica Goldner con luce verde (Bio-Optica, Milano, Italia). Si tratta di un preparato per l'allestimento di campioni cito-istologici da esaminarsi in microscopia ottica, che associa una colorazione nucleare ottenuta con l'ematossilina ferrica di Weigert, una colorazione delle emazie con acido picrico, una colorazione citoplasmatica con coloranti acidi (fucsina ponceau) ed una colorazione elettiva per il collagene ottenuta con il colorante acido verde luce. Tale kit è il metodo di elezione per la colorazione istologica del tessuto connettivo, indicato per l'evidenziazione di gameti, nuclei, neurofibrille, nevroglia, collagene, cheratina, fibrille intracellulari e immagine in negativo dell'apparato di Golgi.

Dopo essere state deparaffinate e reidratate, le sezioni sono state colorate con Ematossilina ferrica secondo Weigert per 10 min, sgocciolate e colorate con la soluzione alcolica stabilizzata di Acido picrico per 4 min, lavate rapidamente in dH<sub>2</sub>O e colorate con la soluzione di Ponceau B per 4 min, lavate rapidamente in dH<sub>2</sub>O e colorate con la soluzione stabilizzata di Acido fosfomolibdico per 10 min, sgocciolate e colorate con

Verde luce secondo Goldner per 5 min. Le sezioni sono infine state lavate in dH<sub>2</sub>O e disidratate rapidamente attraverso la serie ascendente degli alcoli. Dopo l'immersione in xilene, sono stati applicati montante sintetico e vetrino coprioggetto.

### **8.3.3 Colorazione Weigert-Van Gieson**

Il kit di colorazione WEIGERT per fibre elastiche-metodo rapido (Bio-Optica) fornisce i reagenti per evidenziare le fibre elastiche secondo la metodica di Weigert, con contro-colorazione di Van Gieson per evidenziare il tessuto connettivo. Solitamente si ottengono risultati brillanti utilizzando la soluzione di resorcinolo-fucsina secondo Weigert, che è una colorazione specifica per le fibre elastiche che vengono colorate selettivamente in nero-viola su un fondo praticamente incolore, in combinazione con una soluzione di picrofucsina secondo Van Gieson per la colorazione del collagene in rosso, e la colorazione nucleare con la soluzione di ematossilina di ferro Weigert.

Le sezioni precedentemente deparaffinate e reidratate sono state immerse in una soluzione di Acido periodico per 5 min, lavate in dH<sub>2</sub>O, immerse in Fucsina-resorcina Weigert per 10 min, lavate in dH<sub>2</sub>O, immerse in un tampone acido di differenziazione per 2 min, lavate in acqua corrente per 5 min, lavate in dH<sub>2</sub>O, immerse nel colorante Van Gieson per 20 secondi (s), disidratate in etanolo 95% e 100%, poi immerse in xilene. Sui vetrini è stata applicata una quantità di montante sintetico sufficiente a ricoprire la sezione, poi è stato montato il vetrino coprioggetto. I vetrini sono stati lasciati ad asciugare in obliquo sotto la cappa chimica, poi conservati a TA.

## **8.4 ANALISI MORFOMETRICA**

Le valutazioni morfometriche quantitative del contenuto in fibre collagene e fibre elastiche nei campioni cutanei e sottocutanei mammari sono state eseguite su sezioni colorate rispettivamente con Tricomica di Masson e Weigert-Van Gieson, utilizzando il software Image J (versione 1.53c, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Rockville, MD, USA). In particolare, i costituenti del tessuto connettivo sono stati

quantificati come aree percentuali colorate in verde (fibre collagene) e violaceo (fibre elastiche) rispettivamente con colorazione Tricomica di Masson e Weigert-Van Gieson. Le immagini delle sezioni tissutali colorate sono state acquisite considerando 5 diversi campi/sezione per ciascun paziente considerato. Le immagini sono state acquisite in campo chiaro con un ingrandimento di 10× e salvate come file TIFF. Le aree verdi e violacee sono state identificate visualizzando gli istogrammi della distribuzione di colore, saturazione e luminosità e impostando soglie adeguate per ciascuno di questi parametri. Gli intervalli specifici di colore, saturazione e luminosità erano, rispettivamente, 50-138, 0-255 e 0-195 per il colore verde (collagene) e 127-225, 0-255 e 0-185 per il colore violaceo (fibre elastiche). Gli intervalli di colore corrispondenti al collagene e alle fibre elastiche sono stati selezionati manualmente e mantenuti per tutte le analisi morfometriche. Sulle immagini elaborate, le aree di colore verde/violaceo corrispondenti alle fibre collagene/elastiche sono state selezionate e misurate automaticamente. I risultati sono stati quindi presentati come percentuale dell'area colorata di verde/viola rispetto all'area totale del campo di acquisizione.

## 8.5 INDAGINE IMMUNOISTOCHEMICA

L'immunoistochimica (IHC) è una tecnica biochimica ampiamente utilizzata per l'identificazione e la localizzazione istologica di antigeni e di costituenti cellulari *in situ* come proteine, carboidrati e lipidi mediante l'impiego di anticorpi. I metodi di IHC utilizzati per la localizzazione dell'antigene possono essere diretti, coniugati o indiretti, possono utilizzare immunocomplessi o sfruttare l'affinità tra avidina e biotina.

Per l'analisi IHC le sezioni di tessuto cutaneo e sottocutaneo mammario sono state fissate, disidratate, chiarificate e incluse in paraffina, tagliate utilizzando il microtomo a slitta e quindi deparaffinate e reidratate secondo le metodiche precedentemente descritte. È stata innanzitutto eseguita la procedura di *antigen retrieval*, necessaria per rompere l'eccesso di legami aldeidici dati dalla fissazione e permettere l'accessibilità degli epitopi antigenici al legame con l'anticorpo primario. A tale scopo è stato impiegato lo strumento *PT Link, Pre-Treatment Module for Tissue Specimens* (Agilent Dako, Milano, Italia), che combina l'uso di calore (65°C-96 °C per 15 min) e soluzione tampone come sali di metalli pesanti,

tampone citrato 10 mM pH 6,6, urea 6 M, Tris HCl 10 mM pH 8 e EDTA 1 mM pH 8. Per la localizzazione del Collagene I e IV è stato effettuato un *antigen retrieval* a base di acido citrico a pH 6e a pH9, rispettivamente.

Le reazioni immunohistochimiche sono state, quindi, eseguite tramite lo strumento *Dako Autostainer/Autostainer Plus* (Agilent Dako). Le sezioni sono state delimitate tramite PAP-Pen a base di paraffina e lavate con soluzione *EnVision FLEX Wash Buffer* (Agilent Dako) prima di procedere con il blocco delle perossidasi endogene allo scopo di inibirne l'azione ed evitare la formazione di una colorazione non specifica. Nelle sezioni di tessuto, l'inibizione è stata effettuata con perossido di idrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) in metanolo per 10 min, seguito da un secondo lavaggio con *EnVision FLEX Wash Buffer*. Le sezioni sono state quindi incubate per 45 min con i seguenti anticorpi primari diluiti in PBS: anti-Collagene I (*polyclonal rabbit anti-COL1A1*, sc-28657, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA) (1:500); anti-Collagene IV (*monoclonal mouse anti-COL4A3*, sc-52317, Santa Cruz Biotechnology) (1:100). Dopo un terzo lavaggio con *EnVision FLEX Wash Buffer*, si è proceduto con l'incubazione in anticorpo secondario *EnVision FLEX Rabbit-Linker o Mouse-Linker* (Agilent Dako) per 20 min e successivamente in polimero *horseradish peroxidase (HRP)* (*EnVision FLEX/HRP polymer*; Agilent Dako) per 20 min. Dopo un ulteriore lavaggio, è stata applicata per 5 min la soluzione 3,3-diaminobenzidina tetraidrocloruro (DAB) (*EnVision FLEX Substrate Buffer + DAB + Chromogen*; Agilent Dako), il substrato elettivo per la immunoperossidasi, che produce una intensa colorazione marrone resistente all'alcol. Le sezioni sono state quindi sottoposte a lavaggio e a controcolorazione nucleare con Ematossilina per 5 min. Infine, si è proceduto con un ulteriore step di lavaggio, seguito dalla disidratazione dei campioni in scala ascendente di alcol (Etanolo 70%, 95% e 100%), chiarificazione in xilene e montaggio con Eukitt del vetrino coprioggetto.

## **8.6 QUANTIFICAZIONE DEI GLICOSAMMINOGLICANI (GAG)**

La componente di GAG nei tessuti cutanei e sottocutanei mammari di pazienti sottoposte a chirurgia postbariatrica rispetto ai pazienti di controllo è stata quantificata mediante l'impiego del kit *Glycosaminoglycans Assay Kit* (Chondrex, Inc, Woodinville, WA,

USA). Esso si basa sull'utilizzo del colorante cationico 1,9 blu dimetilene (DMB) che si lega ai GAG solfati altamente caricati, escluso l'acido ialuronico, riducendo al minimo l'interferenza con contaminanti caricati negativamente come il DNA e l'RNA, e fornisce il solfato di condroitina come standard per l'ottenimento del dato quantitativo.

Per il test sono stati prelevati circa 10 mg da ogni campione, che sono stati ridotti in frammenti e sospesi in 1 ml di soluzione per la digestione enzimatica (0.05 M PBS a pH 6,5 + 5 mM di Cisteina + 5 mM di EDTA + 125,5 µg/ml di Papaina), condotta in stufa a 60°C *overnight*. Successivamente, i campioni sono stati centrifugati a 10.000 rpm per 5 min a TA, e il surnatante è stato raccolto e analizzato. Dopo aver preparato lo standard per la retta di taratura alle concentrazioni di 50 µg/ml, 25 µg/ml, 12.5 µg/ml, 6.3 µg/ml, 3.1 µg/ml e 0 µg/ml (bianco), 100 µl di ciascun punto della retta e di ciascun campione sono stati aliquotati in pozzetti di una piastra 96-well. Come indicato dal protocollo del kit, sono state allestite 2 repliche per ciascuna concentrazione dello standard e 3 repliche per ciascun campione. Prima della lettura dell'assorbanza, nei pozzetti dello standard e dei campioni sono stati aggiunti 100 µl di *Dye Solution* (DMB), mentre negli altri tre pozzetti contenenti i campioni sono stati aggiunti 100 µl di PBS 1X (controlli non colorati). La reazione colorimetrica è stata valutata mediante il lettore di micropiastre VICTOR3™ (PerkinElmer, Waltham, MA, USA), con lettura dell'assorbanza a 530 nm.

## 8.7 ANALISI STATISTICA

I dati sono presentati come media ± deviazione standard di almeno tre repliche. Il test t di Student parametrico è stato utilizzato per determinare eventuali differenze significative tra i gruppi sperimentali. In particolare, le differenze sono state considerate significative con  $p \leq 0,05$ .





## 9. RISULTATI E DISCUSSIONE

Le pazienti selezionate per lo studio sono state divise in due gruppi: gruppo A (pazienti postbariatriche) e gruppo B (controllo).

Il gruppo A (n=6) presenta un'età compresa tra i 39 e i 58 anni con una media di 44,7 anni, e un BMI pre-intervento di 27,1. Nessuna paziente presentava un BMI <18,5 (sottopeso), due presentavano un BMI <25 (normopeso), tre presentavano un BMI >25 (sovrappeso) e una presentava un BMI >30 (obesità). La totalità dei membri della coorte di studio è giunta all'attenzione del reparto di Chirurgia Plastica di Padova per "esiti di chirurgia bariatrica" ed è stata sottoposta a una o più procedure di rimodellamento corporeo comprendenti sempre un intervento di mastopessi.

Il gruppo B (n=8) è stato reclutato per fungere da controllo. Presenta un'età compresa tra 29 e 62 anni, con una media di 49,6 anni. Il BMI medio rilevato è pari a 26,1. Nessuna paziente presentava un BMI <18,5 (sottopeso), tre presentavano un BMI <25 (normopeso), due presentavano un BMI >25 (sovrappeso) e due presentavano un BMI >30 (obesità). Cinque membri di questa coorte sono giunti all'attenzione del reparto di Chirurgia Plastica di Padova per "esiti di mastectomia destra o sinistra", tre invece per "gigantomastia". Tutte le pazienti del gruppo B sono state sottoposte a una o più procedure di chirurgia plastica comprendenti sempre almeno un intervento di rimodellamento mammario.

Un prospetto riassuntivo delle informazioni principali delle pazienti è presentato in Tabella 2.

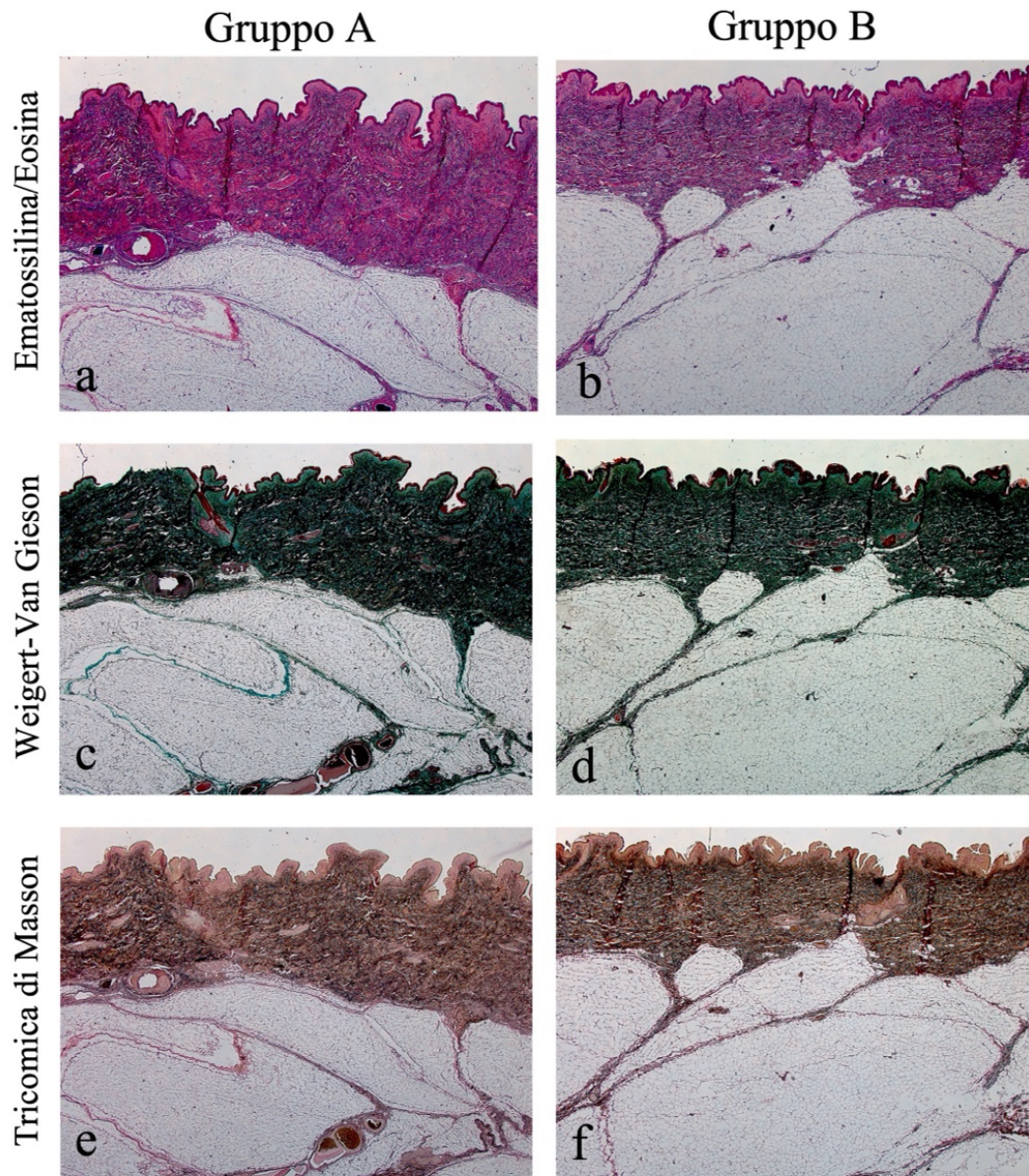
I campioni prelevati, così come illustrato in Tabella 1, sono stati processati secondo le metodiche precedentemente descritte in collaborazione con Sezione di Anatomia Umana di Padova.

Paziente n.	Gruppo	Età	BMI	Diagnosi	Procedura di chirurgia plastica	Intervento bariatrico
1	A	49	26,2	Esiti di chirurgia bariatrica	Mastopessi per lipofilling	BGR 2005 e 2008
2	B	35	21,6	Esiti di mastectomia dx e ricostruzione con espansore + nodulo mammario	Sostituzione espansore mammella destro e posizionamento protesi + asportazione nodulo mammella sx e simmetrizzazione mediante mastopessi e posizionamento protesi	No
3	B	62	23,0	Esiti di mastectomia sx	Capsulotomia e sostituzione protesi mammella sx con rivestimento Braxon e mastopessi controlaterale	No
4	B	47	23,7	Esiti di mastectomia sx e successiva infezione e rimozioni	Ricostruzione con lembo microcutaneo di gran dorsale e protesi a sx + mastopessi di simmetrizzazione mammella dx	No
5	B	59	20,9	Esiti di mastectomia dx (k mammella dx) con rottura protesi	Capsulotomia anteriore, sostituzione protesica e mastoplasica additiva di simmetrizzazione sx	No
6	B	47	32,8	Ipertrafia mammaria bilaterale gigantomastia	Mastoplastica riduttiva bilaterale	No
7	B	60	25,4	Gigantomastia bilaterale	Mastoplastica riduttiva bilaterale	No
8	A	58	22,9	Esiti di chirurgia bariatrica	Mastopessi e dermilipectomia braccia	Sleevegastrectomy 2019
9	A	30	34,4	Ptesi mammaria e dermatocalasi braccia in esiti di chirurgia bariatrica	Mastopessi con autoprotesi + brachioplastica bilaterale	2015 e 2018 sleevegastrectomy, 2019 mini-bypass gastrico
10	A	40	26,7	Esiti di chirurgia bariatrica	Intervento combinato di brachioplasti bilaterale e mastopessi periareolare con protesi con lembi autologhi	Diversione bilio-pancreatica 2009 + colicestectomia
11	A	52	28,4	Esiti di chirurgia bariatrica	Mastopessi + brachioplastica bilaterale	Sleevegastrectomy
12	B	58	29,4	Esiti di ricostruzione mammaria sx (k mammella sx) con lembo tram	Lipoasirazione dei quadranti superiori mammella sx e mastopessi periareolare round block destra di simmetrizzazione	No
13	A	39	24,2	Esiti di chirurgia bariatrica	Mastopessi bilaterale con protesi + brachioplastica bilaterale	Bypass gastrico 2015
14	B	29	32,3	Gigantomastia	Mastoplastica riduttiva bilaterale	No

**Tabella II** – Caratteristiche della coorte di pazienti.

## 9.1 ANALISI MORFOLOGICA DI TESSUTI CUTANEI E SOTTOCUTANEI

Per l'analisi morfologica della struttura microscopica dei tessuti, i campioni di cute +/- tessuto adiposo sono stati colorati con ematossilina ed eosina, colorazione tricromica di Masson (per le fibre collagene) e colorazione Weigert-Van Gieson (per le fibre elastiche).



**Fig. XV** – Analisi istologiche mediante colorazioni Ematossilina/Eosina, Weigert Van Gieson e Tricomica di Masson sulle sezioni dei prelievi a tutto spessore (cute + tessuto adiposo) ottenuti dai pazienti inclusi nei due gruppi sperimentali A (a,c,e) e B (b,d,f). Ingrandimento: x125.

Analizzando le sezioni “a tutto spessore” a ingrandimento x1,25 [Fig. XV] si può osservare che lo spessore di epidermide e soprattutto del derma è maggiore nel gruppo A rispetto al controllo B. La trama del tessuto adiposo sottocutaneo appare più fitto nel gruppo A rispetto al controllo B.

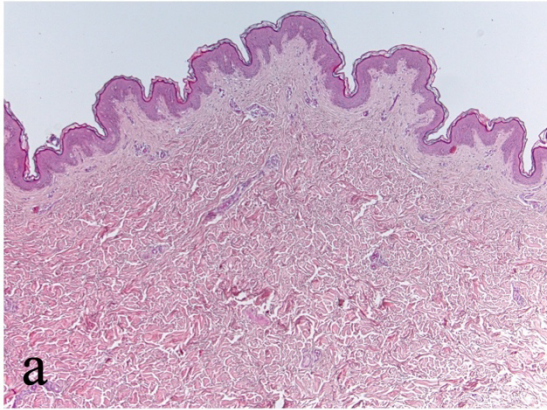
Osservando invece le sezioni a ingrandimento maggiore della cute [Fig. XVI, XVII, XVII] si è potuto apprezzare meglio la separazione in strati del tessuto, l’architettura e l’organizzazione del connettivo dermico. Non si rilevano differenze significative nello spessore e nell’organizzazione dell’architettura dell’epidermide tra i due gruppi. Il connettivo dermico, in particolare il derma reticolare, mostra un aspetto più denso nel gruppo A rispetto al controllo. La trama di fibre collagene e fibre elastiche risulta più fitta nei campioni delle pazienti postbariatriche rispetto ai controlli. Inoltre, il derma appare essere maggiormente vascolarizzato nelle sezioni del gruppo A.

Uno studio su pelle addominale confrontando pazienti MWL e controlli è stato condotto da Choo et al. (2010). Nel suddetto studio, è stato osservato che le fibre collagene dei pazienti MWL sono più spesse dei controlli contribuendo a rendere la trama del connettivo dermico più densa. Anche la vascolarizzazione del derma è risultata aumentata. (68)

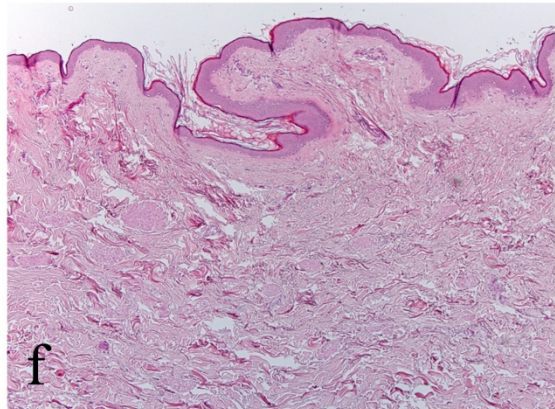
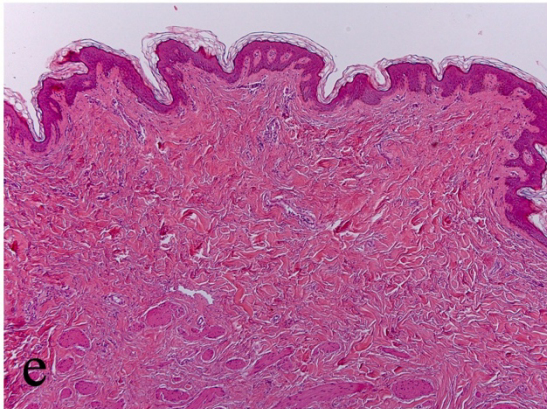
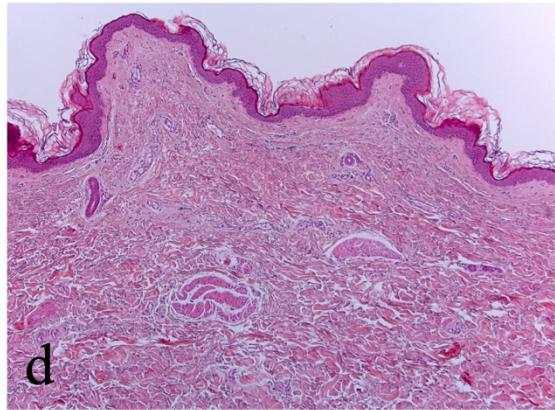
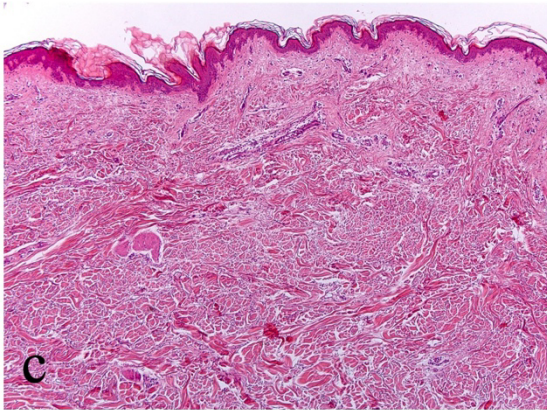
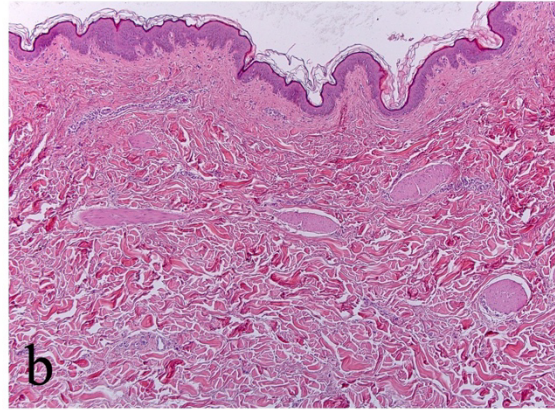
Inoltre, la pelle addominale di pazienti postbariatriche sottoposte a chirurgia plastica ha mostrato, in uno studio condotto da Orpheu et al. (2010), una più alta concentrazione di collagene, soprattutto delle fibre più spesse, nel derma profondo rispetto a un gruppo controllo. Si sono potuti inoltre documentare cambiamenti qualitativi nelle fibre elastiche, che hanno mantenuto una disposizione approssimativamente parallela all’impalcatura delle fibre collagene. Queste microstrutture erano occasionalmente rotte e frammentate, suggerendo una lieve elastolisi dermica. (69)

Le evidenze sopra riportate sulla morfologia della cute postbariatrica addominale sembrano essere concordi con quanto riscontrato in questo lavoro sui campioni di cute mammaria postbariatrica, che presentano una trama di connettivo dermico, formato da collagene e fibre elastiche, più fitta.

## Gruppo A

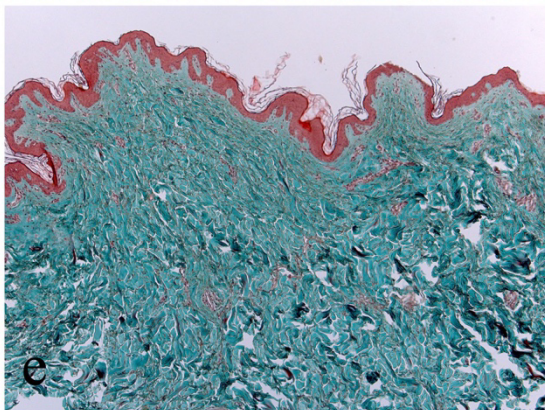
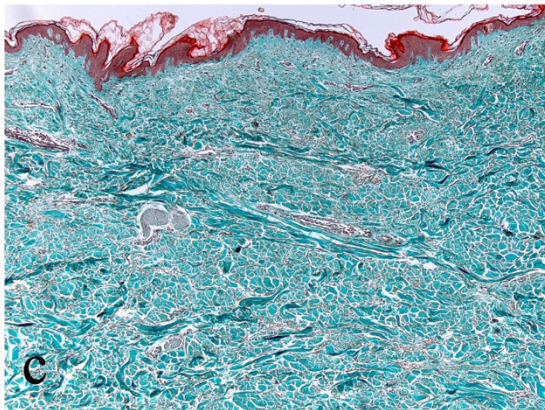
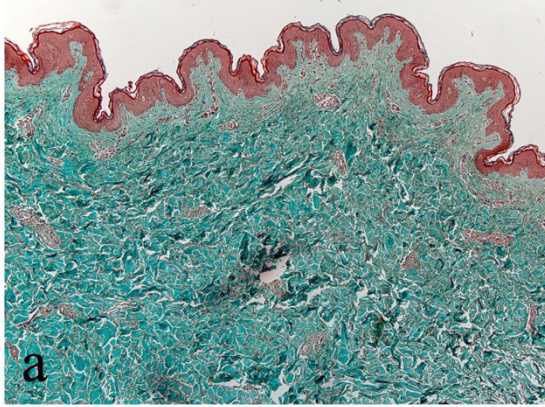


## Gruppo B

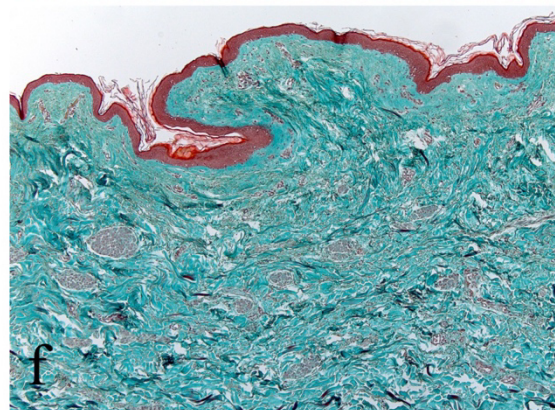
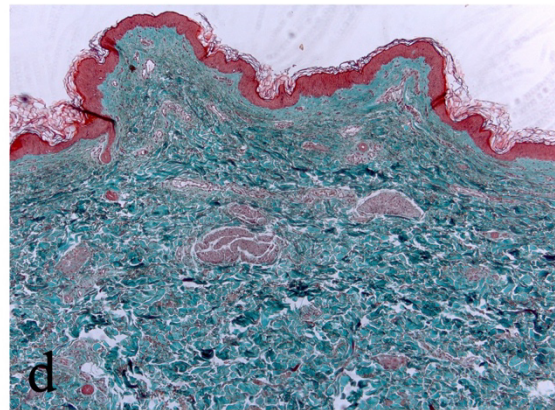
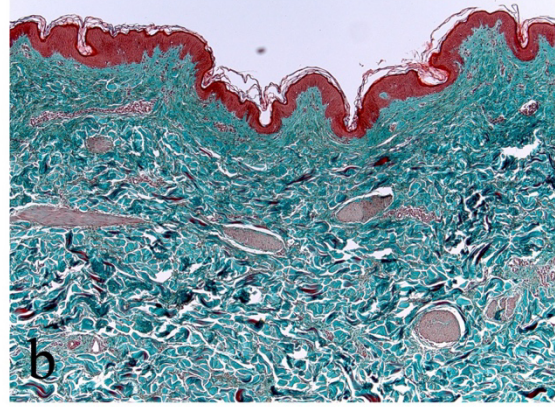


**Fig. XVI** – Analisi istologica tramite colorazione Ematossilina/Eosina della struttura microscopica dei campioni di cute ottenuti dai pazienti inclusi nei due gruppi sperimentali A (a,c,e) e B (b,d,f). Ingrandimento: x50.

## Gruppo A

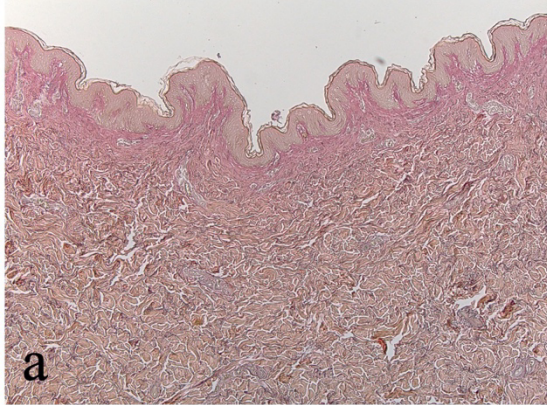


## Gruppo B

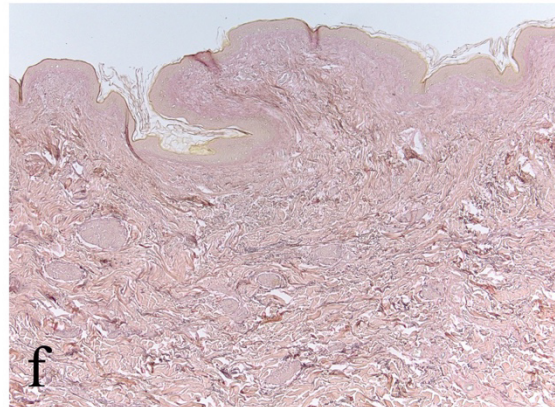
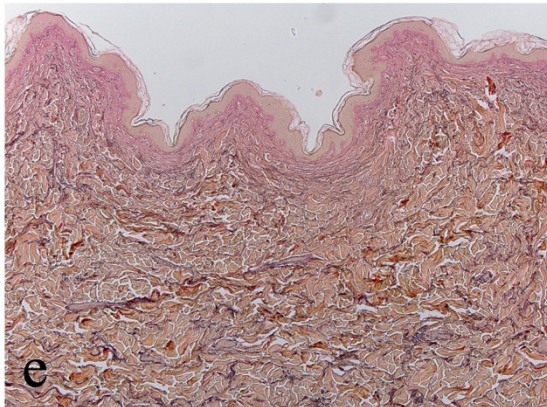
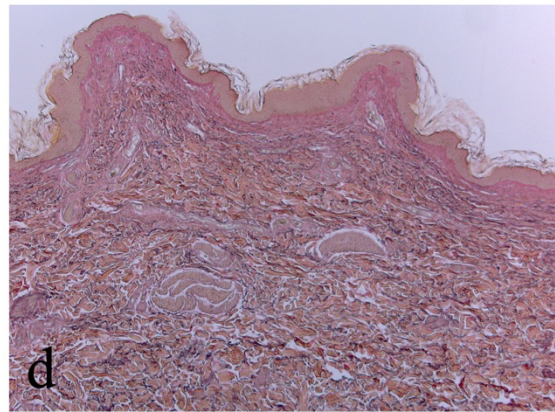
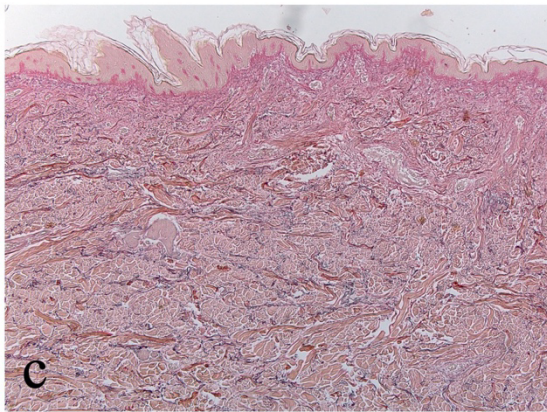
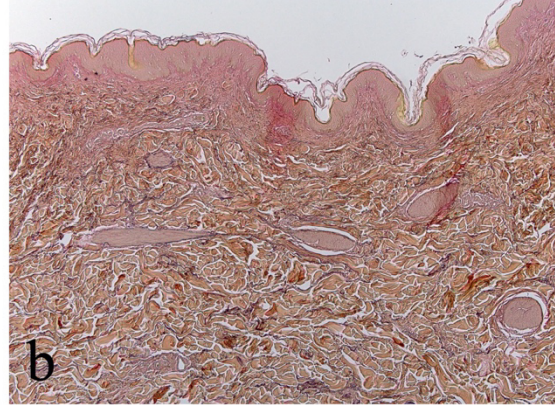


**Fig. XVII** – Analisi istologica tramite colorazione Tricromica di Masson delle fibre collagene (in verde) nei campioni di cute ottenuti dai pazienti inclusi nei due gruppi sperimentali A (a,c,e) e B (b,d,f). Ingrandimento: x50.

## Gruppo A



## Gruppo B



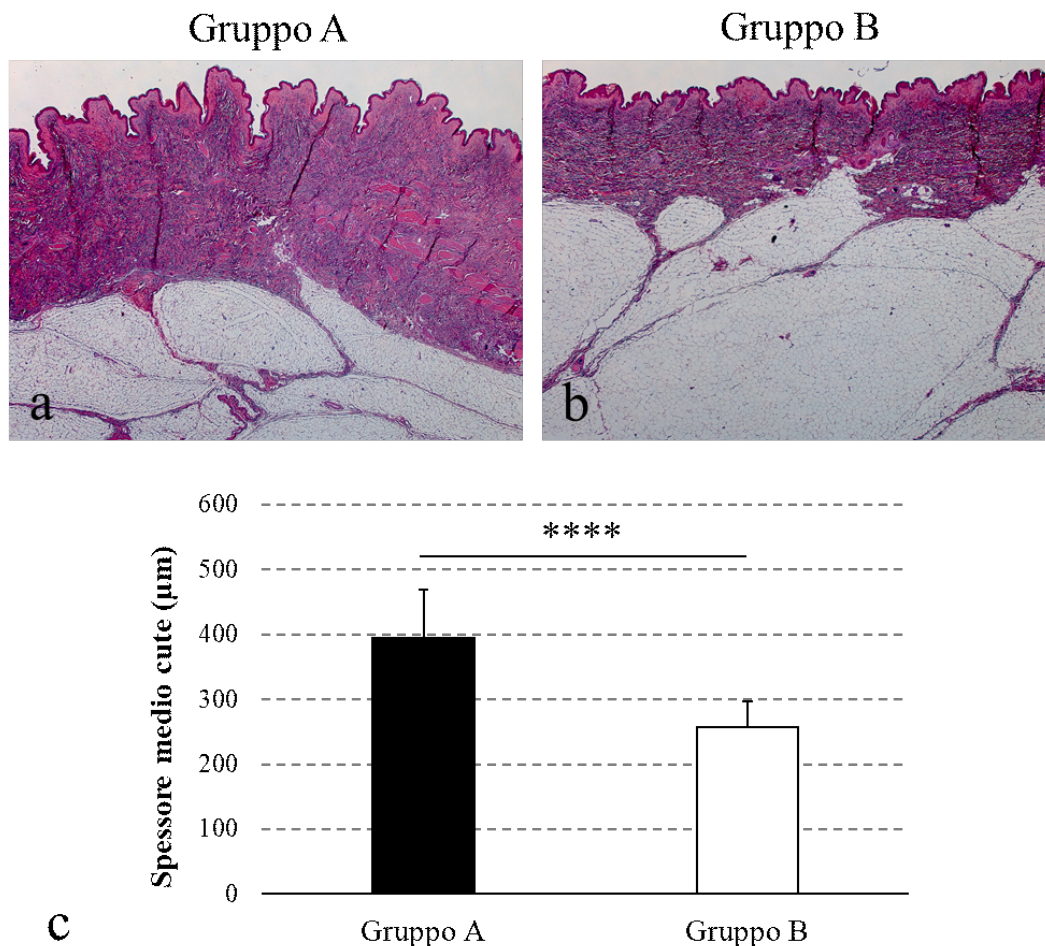
**Fig. XVIII** – Analisi istologica tramite colorazione Weigert Van Gieson delle fibre elastiche (in violaceo) nei campioni di cute ottenuti dai pazienti inclusi nei due gruppi sperimentali A (a,c,e) e B (b,d,f). Ingrandimento: x50.



## 9.2 ANALISI MORFOMETRICHE

Sulle sezioni istologiche ottenute si è proceduto ad eseguire l'analisi morfometrica di alcune caratteristiche strutturali della cute mammaria delle pazienti postbariatriche *versus* il gruppo di controllo.

È stato innanzitutto misurato lo spessore della cute (epidermide e derma) nelle sezioni dei campioni a tutto spessore. Dalla media dei valori misurati è emerso che la cute delle pazienti del gruppo A è significativamente più spessa della cute delle pazienti del gruppo B, con  $p < 0,001$  [Fig. XI]. Ciò è molto probabilmente una conseguenza dovuta alle alterazioni strutturali a cui la pelle va incontro a quando il soggetto subisce un MWL.

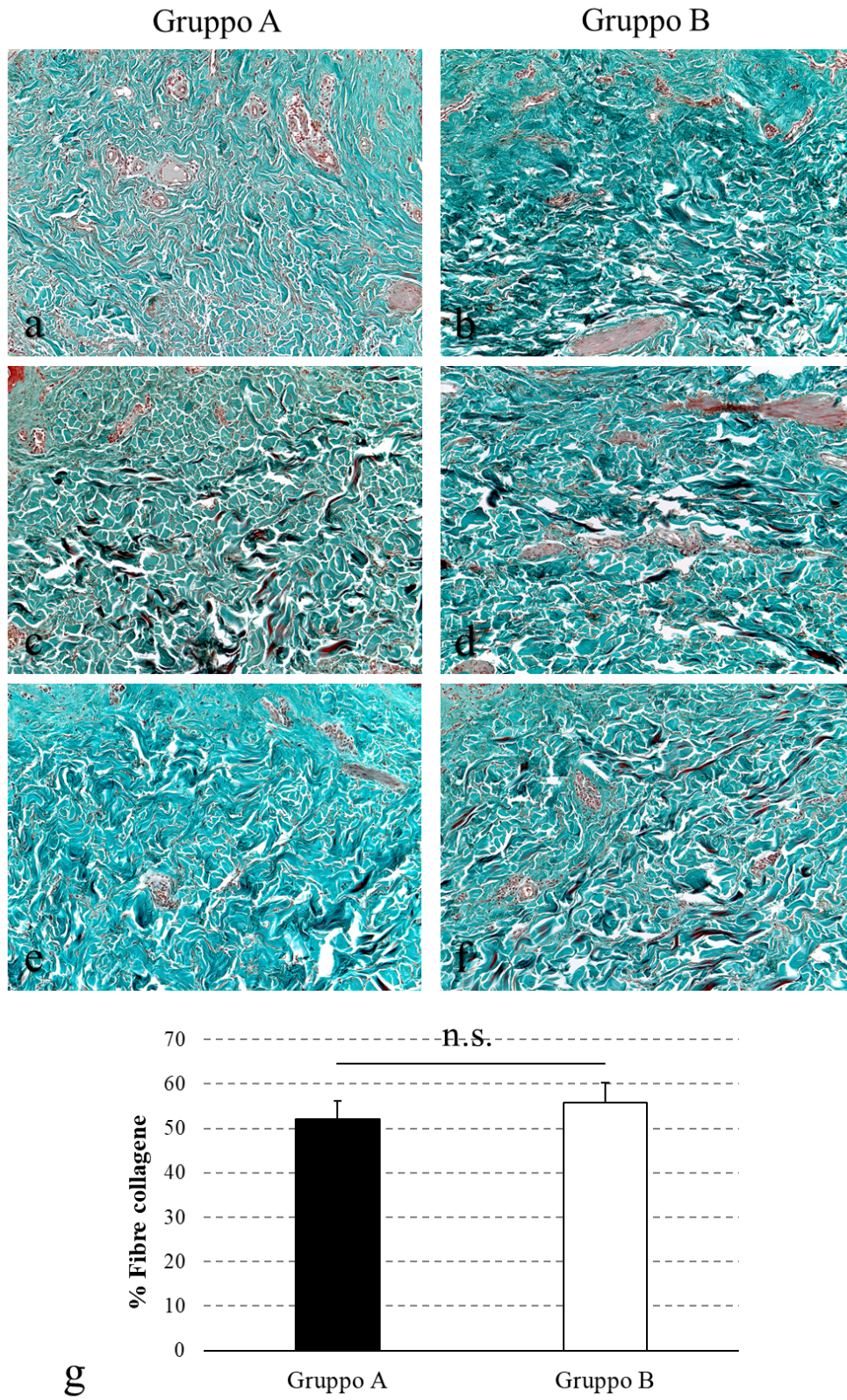


**Fig. XIX** – Analisi morfometrica per la misurazione dello spessore medio della cute (c) nelle sezioni istologiche dei prelievi a tutto spessore (cute + tessuto adiposo sottocutaneo) (a, b) ottenuti dai pazienti inclusi nei due gruppi sperimentali. Ingrandimento: x50.

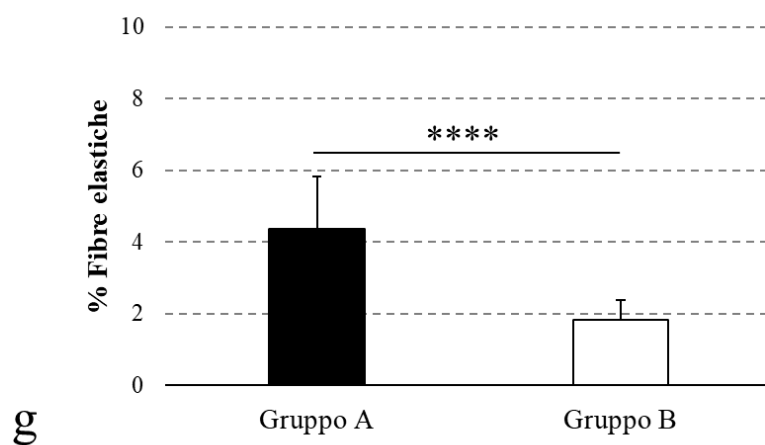
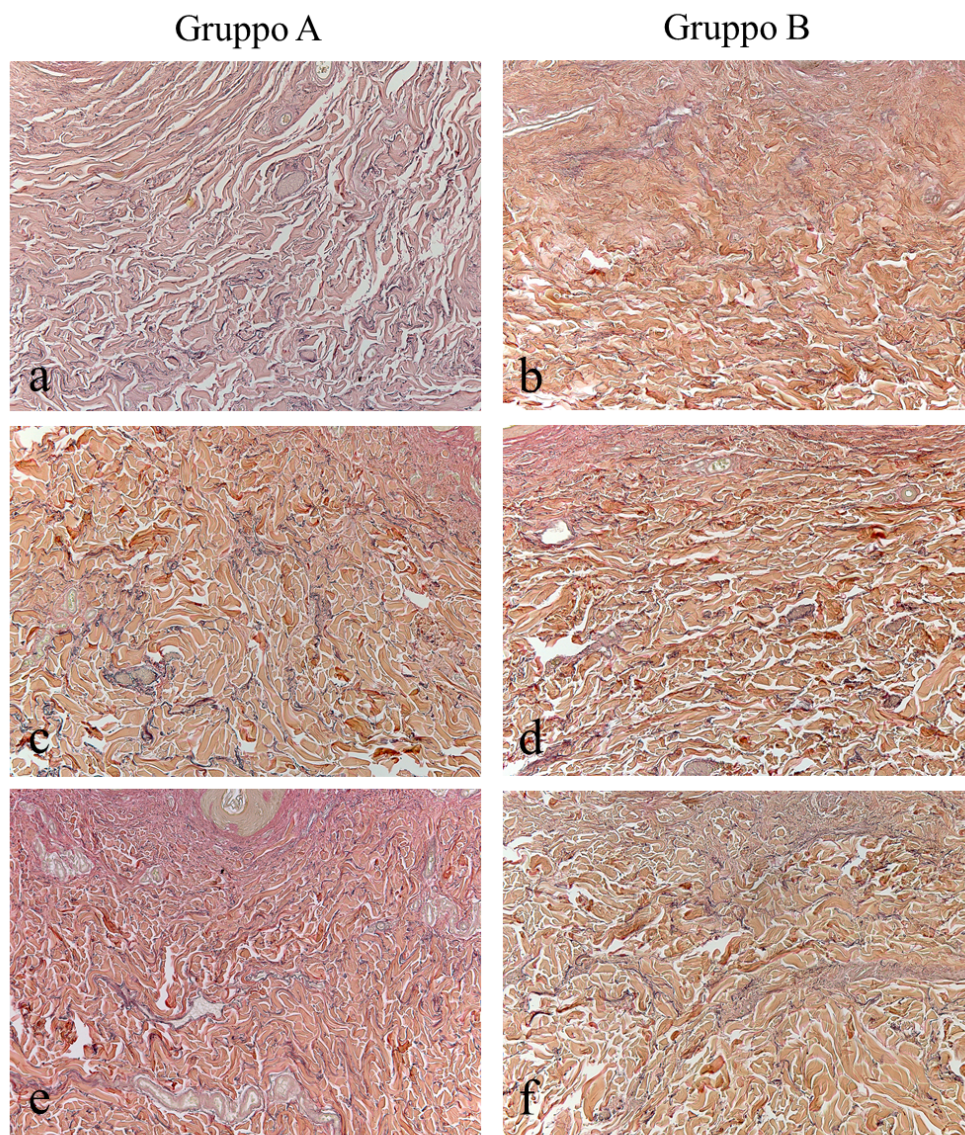
Uno spessore epiteliale e dermico maggiore nella pelle addominale mediale MWL era stato riscontrato anche da Choo et al. (2010) (68), tuttavia, dalle misurazioni eseguite in questo studio tale aumento non era risultato statisticamente significativo. Al contrario, i dati raccolti nel presente studio mostrano che l'aumento di spessore della cute mammaria dei pazienti postbariatrici con MWL rispetto ai controlli sia molto significativo. Sembra emergere che, come conseguenza del MWL, la pelle del seno vada incontro a un ispessimento maggiore rispetto a quella addominale. Ulteriori studi sono necessari per verificare questa ipotesi.

L'analisi morfometrica per la determinazione del contenuto in fibre collagene ha preso in considerazione n=5 sezioni istologiche/paziente con colorazione specifica Tricromica di Masson a ingrandimento 50x. I dati mostrano che la quantità totale di collagene è leggermente maggiore nel gruppo B rispetto al gruppo A, anche se l'analisi statistica ha evidenziato che non sussista una differenza significativa tra i due gruppi, con  $p=0,0689$  [Fig. XX].

Per l'analisi morfometrica delle fibre elastiche sono state considerate n=5 sezioni istologiche/paziente con colorazione specifica Tricromica di Masson a ingrandimento 50x. I dati e l'analisi statistica mostrano che la quantità totale di fibre elastiche è significativamente molto aumentata nel gruppo postbariatrico con MWL rispetto ai controlli ( $p<0,0001$ ) [Fig. XXI].



**Fig. XX** – Analisi morfometrica per la valutazione delle fibre collagene (g) nei campioni di cute ottenuti dai pazienti inclusi nei due gruppi sperimentali A (a,c,e) e B (b,d,f). Ingrandimento: x50. (n.s.: non significativo).



**Fig. XXI** – Analisi morfometrica per la valutazione delle fibre elastiche (g) nei campioni di cute ottenuti dai pazienti inclusi nei due gruppi sperimentali A (a,c,e) e B (b,d,f). Ingrandimento: x50. (\*\*\*\*:  $p < 0,0001$ ).

Facendo riferimento allo studio di Choo et al. (2010) (68), l'analisi della cute addominale ha dimostrato una diminuzione del collagene di nuova formazione nella parte mediale dell'addome dei pazienti con MWL rispetto ai controlli, senza però raggiungere la significatività statistica. Per quanto riguarda le fibre elastiche, è stato riscontrato nella parte mediale dell'addome un contenuto in fibre elastiche minori in numero ma maggiori in dimensioni nel gruppo MWL, mentre nella parte laterale dell'addome numero e dimensioni delle fibre elastiche erano simili tra i due gruppi.

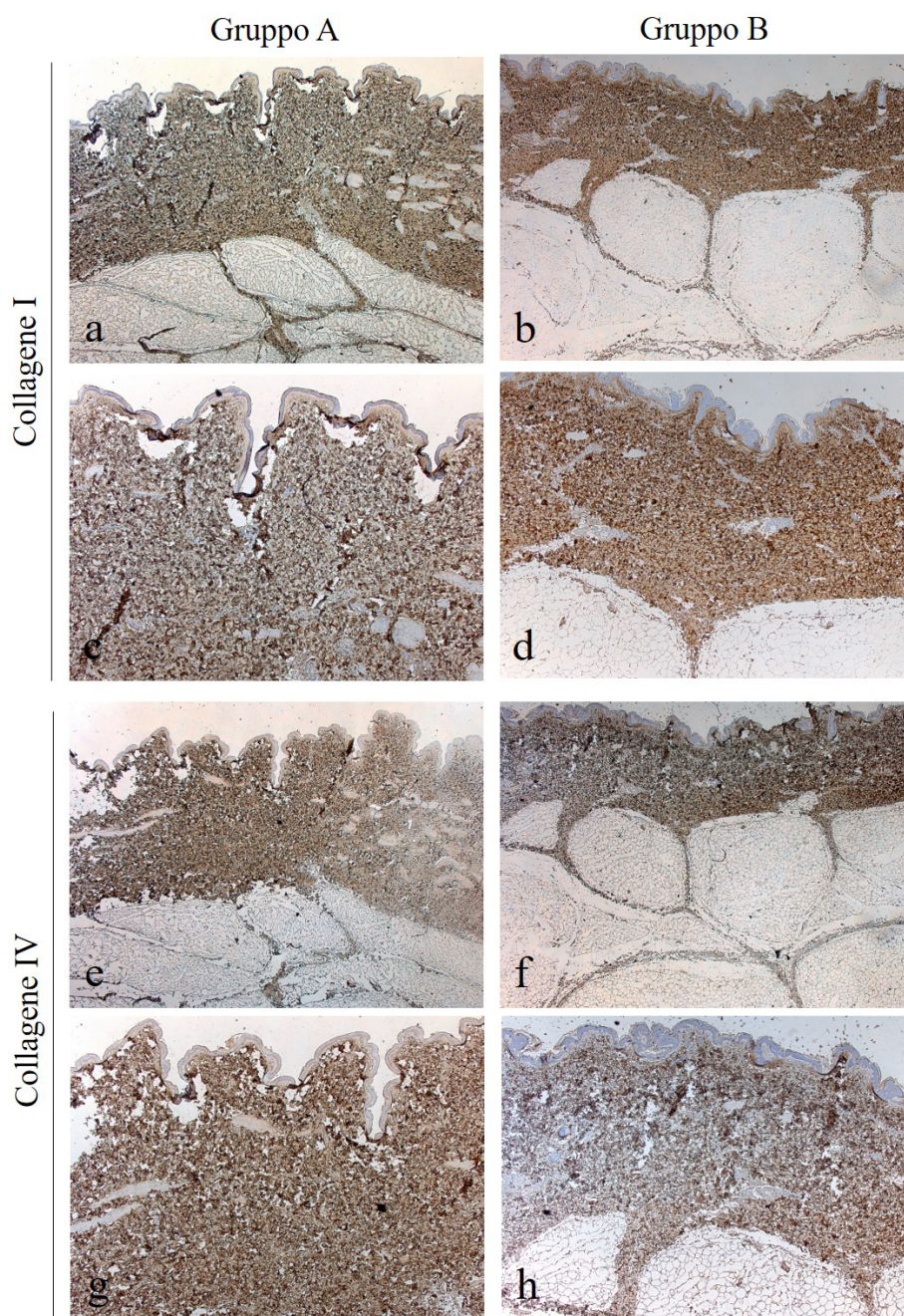
I nostri dati raccolti dall'analisi della cute mammaria risultano concordi con lo studio sopracitato nel rilevare una diminuzione non significativa nella cute postbariatrica del collagene rispetto ai controlli. Tuttavia, mentre Choo e colleghi hanno rilevato un quantitativo di fibre elastiche variabili tra i due gruppi a seconda della zona addominale indagata, il nostro studio ha dimostrato che le fibre elastiche sono aumentate nella pelle mammaria postbariatrica rispetto ai controlli.

Nel già citato studio su pelle addominale postbariatrica, Orpheu et al. (2010) rilevavano che i soggetti bariatrici presentavano la stessa concentrazione di fibre collagene nelle regioni epigastrica ed ipogastrica; tuttavia, le fibre elastiche erano più abbondanti nella parte superiore dell'addome. Per quanto riguarda il confronto con pazienti non bariatrici di controllo, il collagene risultava diminuito in entrambe le sedi considerate, epigastrio e ipogastrio mentre le fibre elastiche mostravano risultati simili tra i gruppi nell'ipogastrio, con un aumento nei pazienti bariatrici solo nella regione al di sopra dell'ombelico. Nell'ipogastrio non si rilevavano cambiamenti per quanto riguarda le fibre elastiche, ma la popolazione bariatrica appariva svantaggiata per quanto riguarda l'accumulo di collagene (69).

L'esperienza empirica chirurgica riferisce che la pelle postbariatrica si presenta anelastica, spessa e con elevata lassità. Fatta questa premessa, ci si aspetterebbe che le fibre elastiche siano diminuite nelle pazienti postbariatriche rispetto ai controlli. Al contrario, come confermato da altri studi citati, abbiamo invece rilevato un aumento significativo e importante delle fibre elastiche nella cute postbariatrica. Tale discordanza potrebbe suggerire che l'anelasticità e l'elevata lassità cutanea non sia da attribuire ad una carenza delle fibre elastiche ma debba essere ricercata in un'altra causa.

### 9.3 ANALISI IMMUNOISTOCHEMICA

Per una caratterizzazione più dettagliata della componente di collagene nei tessuti cutanei e sottocutanei di pazienti postbariatriche, è stata eseguita l'immunolocalizzazione di collagene di tipo I e IV sui prelievi a tutto spessore [Fig. XXII].



**Fig. XXII** – Analisi immunohistochemica per la localizzazione del collagene I e IV nei campioni a tutto spessore ottenuti dai pazienti inclusi nei due gruppi sperimentali A (a,c,e,g) e B (b,d,f,h). Ingrandimento: x125 (a,b,e,f); x250 (c,d,g,h).

Il collagene è la principale proteina strutturale della pelle e occupa il 70-80% del suo peso secco. Il collagene cutaneo è sintetizzato dai fibroblasti ed è composto per l'80–85% di collagene di tipo I e per il 10–15% di collagene di tipo III. (73)

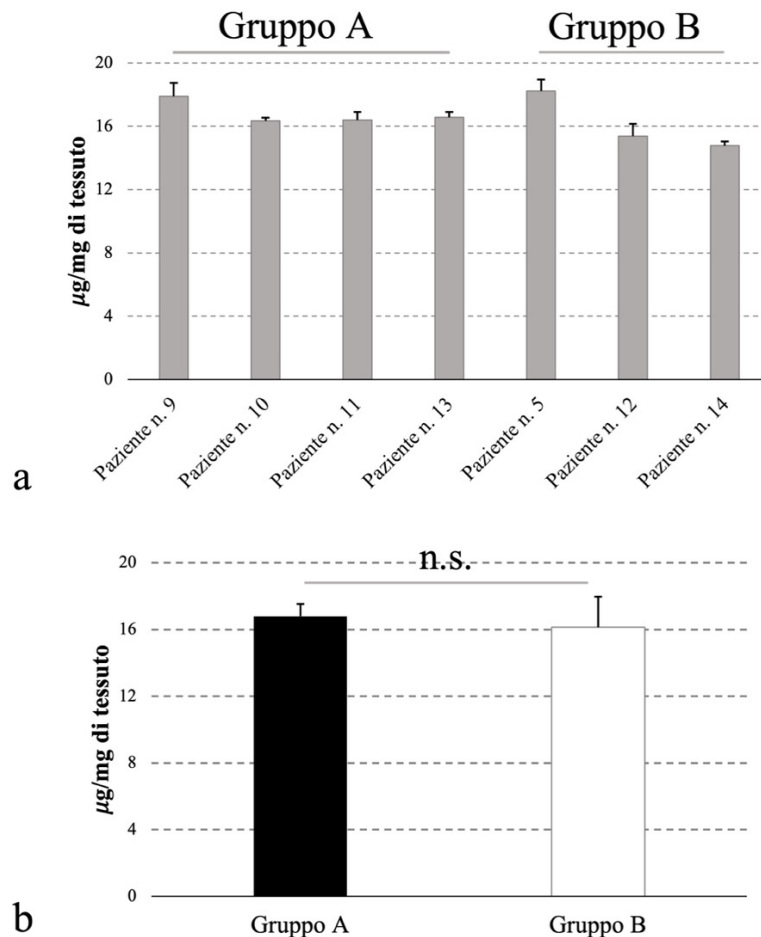
All'interfaccia tra i compartimenti dermico ed epidermico della cute si localizza la membrana basale costituita da diverse biomolecole, come ad esempio proteoglicani, glicoproteine (i.e., laminina, fibronectina) e collagene di tipo IV. Oltre a garantire l'adesione tra i due strati, questa membrana regola il differenziamento e la proliferazione delle cellule epidermiche ed è un importante serbatoio di citochine e fattori di crescita. Inoltre, la membrana basale è un componente chiave per l'adesione dei melanociti e la produzione di melanina (74). In particolare, il collagene di tipo IV è una proteina adesiva della membrana basale che regola l'adesione, la proliferazione e il differenziamento dei cheratinociti.

Nella cute addominale post-bariatrica è stato rilevato un aumento dell'espressione di collagene di tipo III (49), mentre non ci sono ancora evidenze in letteratura riguardo alla variazione di espressione del collagene di tipo I e IV, che potrebbe ugualmente fornire delle indicazioni riguardo ai cambiamenti della struttura cutanea dopo MWL. Nel presente studio, i due markers sono stati localizzati soprattutto nello strato dermico sottocutaneo, mentre lo strato epidermico è risultato non immunoreattivo. Ulteriori indagini morfometriche, nonché un aumento della numerosità dei pazienti analizzati, potranno mettere in luce eventuali differenze nell'espressione di queste proteine strutturali nella cute mammaria di pazienti postbariatriche, contribuendo a delineare eventuali effetti del MWL sulla loro *up-* o *down-*regolazione.

#### **9.4 QUANTIFICAZIONE DEI GAG**

Sette campioni (n=4 appartenenti al gruppo A e n=3 al gruppo B) congelati a -80°C subito dopo essere state prelevati sono stati analizzati per la quantificazione dei GAG secondo il protocollo precedentemente spiegato. Sono stati presi in considerazione i valori medi di concentrazione calcolati sulla base di tre rilevamenti per ciascuno paziente.

I dati raccolti dimostrano che il quantitativo totale di GAG nella cute è leggermente maggiore nel gruppo A (16.79  $\mu\text{g}/\text{mg}$  di tessuto) rispetto al gruppo B di controllo (16.12  $\mu\text{g}/\text{mg}$  di tessuto); tuttavia, l'analisi statistica ha evidenziato che non sussiste una differenza significativa tra i due gruppi sperimentali ( $p=0,6204$ ). [Fig. XXIII]



**Fig. XXIII** – Quantificazione del contenuto in glicosaminoglicani nei campioni di cute congelati ottenuti dai pazienti inclusi nei due gruppi sperimentali A e B. Sono riportati i risultati per ogni singolo paziente (a) e i valori medi per ciascun gruppo sperimentale (b). (n.s.: non significativo).

La resistenza alla trazione e l'elasticità del derma sono determinate dalla matrice extracellulare, composta da collagene, microfibrille e fibre elastiche, inserite in una sostanza composta principalmente da proteoglicani. I GAG svolgono un importante ruolo nel regolare il comportamento cellulare. Possono interagire con una vasta gamma di proteine che determinano attività biologiche, come la proliferazione cellulare, l'infiammazione, l'emostasi e l'angiogenesi, tra le altre. I principali GAG presenti nella



pelle umana sono l'acido ialuronico e il dermatansulfato, mentre l'eparansolfato e il condroitinsolfato si trovano in quantità molto minori. Per questi motivi è possibile ipotizzare che la scarsa qualità della pelle dopo MWL possa essere associata a un'alterazione della matrice extracellulare e in particolare a una variazione del contenuto di GAG.

Una quantificazione dei differenti tipi di GAG nella pelle addominale postbariatrica è stata effettuata da Veiga et al. (2011), misurando la concentrazione di due dei GAG più comuni nei tessuti connettivi, dermatansolfato ed eparansolfato, in un gruppo postbariatrico e uno di controllo. Lo studio ha riscontrato una diminuzione significativa del solo eparansolfato nel gruppo postbariatrico rispetto al controllo. Nessuna differenza statistica è stata trovata riguardo al dermatansolfato. (49)

La presente analisi mirava a misurare unicamente il quantitativo totale dei GAG nella pelle mammaria e non ha indagato la concentrazione dei singoli GAG. Un'indagine immunostochimica di approfondimento sulla concentrazione di acido ialuronico, dermatansolfato ed eparansolfato permetterebbe di confrontare i risultati ottenuti su pelle mammaria con quelli del suddetto studio ottenuti da pelle addominale.

## **10. CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE**

L'obiettivo di questo studio era quello di approfondire e comprendere meglio le alterazioni di pelle e tessuto adiposo causate da MWL in pazienti postbariatriche e correlare tali alterazioni con l'esperienza clinica-chirurgica per dare una spiegazione della lassità cutanea che si riscontra generalmente in questi pazienti e che spesso, nel seno, è causa di ptosi mammaria o della sua ricorrenza.

Il nostro studio presentava dei limiti nella selezione dei pazienti in quanto non sono state prese in considerazione o sufficientemente eliminate variabili come età, razza, variazione di BMI nel MWL, fototipo di pelle, grado di infiammazione dei tessuti. Il numero delle pazienti reclutate era inoltre limitato per assumere che questi risultati valgano per la popolazione generale.

Date queste premesse, i risultati ottenuti dalle varie tipologie di analisi effettuate hanno dimostrato che a seguito di MWL la cute mammaria subisce delle modifiche morfologiche e strutturali. Tali alterazioni non sembrano però poter spiegare in modo soddisfacente la lassità cutanea e l'anelasticità che vengono invece rilevate macroscopicamente sulla cute di queste pazienti. Non si è quindi riusciti a correlare la ptosi mammaria e la sua ricorrenza con i risultati istologici ottenuti.

Ulteriori studi in materia sono sicuramente necessari, vista l'assoluta mancanza in letteratura di dati istomorfometrici che caratterizzino i tessuti cutanei e sottocutanei mammari di pazienti postbariatriche. Al fine di correlare anatomico-clinicamente le alterazioni tissutali della pelle MWL e la ptosi mammaria, sarebbe consigliabile svolgere approfondimenti maggiori sui tipi di collagene e sui tipi di GAG espressi.

L'avvio di ulteriori studi osservazionali e programmi di follow up potrebbe inoltre studiare come e quanto le caratteristiche della pelle postbariatrica influiscono sul risultato estetico finale della procedura chirurgica di rimodellamento mammario.



## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Ertelt, T.W., Marino, J.M., Mitchell, J.E. (2010). Psychosocial Aspects of Body Contouring Surgery After Bariatric Surgery. In: Shiffman, M., Di Giuseppe, A. (eds) Body Contouring. Springer, Berlin, Heidelberg
2. Song P, Patel NB, Gunther S, Li CS, Liu Y, Lee CY, Kludt NA, Patel KB, Ali MR, Wong MS (2016) Body image and quality of life: changes with gastric bypass and body contouring. *Ann Plast Surg* 76(Suppl 3):S216–S221
3. Pavan C, Marini M, De Antoni E, Scarpa C, Brambullo T, Bassetto F, Mazzotta A, Vindigni V. Psychological and Psychiatric Traits in Post-bariatric Patients Asking for Body-Contouring Surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 2017 Feb;41(1):90-97. doi: 10.1007/s00266-016-0752-4. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28032161
4. Wagenblast AL, Laessoe L, Printzlau A (2014) Self-reported problems and wishes for plastic surgery after bariatric surgery. *J Plast Surg Hand Surg* 48(2):115–121.
5. Kortesis, B.G., Bharti, G., Rammos, C.“. (2020). Augmentation Mastopexy in the Massive Weight Loss Patient. In: Calobrace, M.B., Kortesis, B.G., Bharti, G., Mays, C. (eds) Augmentation Mastopexy. Springer, Cham.
6. Michelle A.Shermak, Body Conoturing, McGraw-Hill Medical 2011
7. Sarwer, D.B. (2010). Psychosocial Issues in Body Contouring. In: Shiffman, M., Di Giuseppe, A. (eds) Body Contouring. Springer, Berlin, Heidelberg.
8. James P. O'Toole, J. Peter Rubin, Chapter 2 - Evaluation of the Massive Weight Loss Patient Who Presents for Body-Contouring Surgery, Editor(s): J. Peter Rubin, Alan Matarasso, *Aesthetic Surgery After Massive Weight Loss*, W.B. Saunders, 2007,Pages 13-20,

9. Dielthem Wallwiener, Sven Becker, Umberto Veronesi – Atlas of breast Surgery – Thieme (2015)
  
10. Veitia, N., Hurwitz, D.J. (2010). Total Body Lift After Massive Weight Loss. In: Shiffman, M., Di Giuseppe, A. (eds) Body Contouring. Springer, Berlin, Heidelberg.
  
11. Pang JH, Coombs DM, James I, Fishman J, Rubin JP, Gusenoff JA. Characterizing Breast Deformities After Massive Weight Loss: Utilizing the Pittsburgh Rating Scale to Examine Factors Affecting Severity Score and Surgical Decision Making in a Retrospective Series. *Ann Plast Surg.* 2018 Mar;80(3):207-211
  
12. J. Peter Rubin and Joseph Micheal “ Breast Surgery after Massive weight Loss” in Bostwick’s Plastic and Reconstructive Breast Surgery Glyn E. Jones, Fourth Edition-Thieme 2020
  
13. J. Peter Rubin, James O’Toole And Siamak Agha-Mohammadi “Approach To The Breast After Weight Loss” In J. Peter Rubin, Alan Matarasso, *Aesthetic Surgery After Massive Weight Loss – Saunders Elsevier 2007*
  
14. Song, Angela & O’Toole, Jim & Jean, Raymond & Hurwitz, Dennis & Fernstrom, Madelyn & Scott, John & Rubin, J. (2006). A Classification of Contour Deformities after Massive Weight Loss: Application of the Pittsburgh Rating Scale. *Body Contouring: Art, Science, and Clinical Practice.* 20.
  
15. Mostafa, Gamal; Cathey, Lamont; Greene, Frederick L. (2006). Review of Surgery || Breast Anatomy. , 10.1007/978-0-387-44952-4(Chapter 65), 161–162.
  
16. Tse, Gary; Tan, Puay Hoon; Schmitt, Fernando (2013). Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast || Anatomy and Physiology of the Breast. , 10.1007/978-3-642-35000-9(Chapter 1), 1–5.

17. Gatzoulis M.A., e Gui PH G. 2009 “Parete toracica e mammella” In Anatomia del Grey. Le basi anatomiche per la pratica clinica, di Strandrig S., 912-919. Milano: Elsevier Masson
  
18. Allen Gabriel and G. Patrick Maxwell, “Anatomy of the Breast” in Augmentation Mastopexy Mastering the Art in the Management of the Ptotic Breast – M. Bradley Calobrace Bill G.Kortesis – Gaurav Bharti Chet Mays – Springer 2020
  
19. Giuseppe Anastasi et al. “Trattato Di Anatomia” Volume 2 Quarta edizione Edi ermes-2012
  
20. John V. Larson, Maria E. Nelson, Stephen F. Sener and Ketan M.Pate “Breast anatomy for plastic surgeon” in Peter C. Neligan Plastic Surgery Fourth edition volume five – Elsevier 2018
  
21. Moustapha Hamdi, Elisabeth Wuringer, Ingrid schlenz, and Rafic Kuzbar “Anatomy of the breast: A clinical Application” in Moustapha Hamdi, Vertical Scar Mammoplasty – second edition- Springer 2018
  
22. F Michelle A. Spring, Emily C. Hartmann, W. Grant Stevens, Strategies and Challenges in Simultaneous Augmentation Mastopexy, Clinics in Plastic Surgery, Volume 42, Issue 4, 2015
  
23. Dennis Hammond, Atlats of Aesthetic Breast Sugery – Saunders Elsevier 2009
  
24. Botti, G., Botti, C. (2018). Mastopexy with Autoprosthesis. In: Hamdi, M. (eds) Vertical Scar Mammoplasty. Springer, Berlin, Heidelberg
  
25. Robert Cohen “Mastopexy options and technique” in Peter C. Neligan Plastic Surgery Fourth edition, volume five – Elsevier 2018

26. Eric Swanson “A Measurement System and Ideal Breast Shape” – in Evidence-Based Cosmetic Breast Surgery – Springer 2017
  
27. Purushottam Nagarkar, Reduction Mammoplasty And Mastopexy – SRPS – Volume 11 – Issue C9- 2017
  
28. Amy K. Alderman and Elizabeth J. Hall-Findlay “Principles of Mastopexy “ in Augmentation Mastopexy Mastering the Art in the Management of the Ptotic Breast – M. Bradley Calobrace Bill G. Kortesis Gaurav Bharti Chet Mays – Springer 2020
  
29. Elizabeth J. Hall-Findlay Aesthetic Breast Surgery Concepts & Techniques – Thieme 2011
  
30. Lavigne B. Mastopexie [Mastopexy]. Ann Chir Plast Esthet. 2019
  
31. Ali A Qureshi, MD, Terence M Myckatyn, MD, FRCSC, FACS, Marissa M Tenenbaum, MD, Mastopexy and Mastopexy-Augmentation, *Aesthetic Surgery Journal*, Volume 38, Issue 4, 2015
  
32. Marzia Salgarello and Giuseppe Visconti “Short Scar Mastopexy with L-Scar” in Moustapha Hamdi, Vertical Scar Mammoplasty – second edition- Springer 2018
  
33. Glyn E. Jones “Decision Making in Mastopexy” in Postwick’s Plastic and Reconstructive Breast Surgery, ap 21 – Fourth Edition, Thieme 2020
  
34. Howard A. Tobin “Regnault B mastopexy: A versatile approach to breast lifting and reduction” in Melvin A. Shiffman, Alberto Di Giuseppe (eds), Body Contouring Art, Science, and Clinical Practice – Springer 2010

35. George John Bitar “Transaxillary Breast Augmentation/Wise Pattern Mastopexi in The Massive Weight Loss Patient” in Melvin A. Shiffman, Alberto Di Giuseppe (eds), *Body Contouring Art, Science, and Clinical Practice* – Springer 2010
  
36. M. Bradley Calobrace and Chet Mays “Preoperative Assesment in Augmentation Mastopexy” in *Augmentation Mastopexy Mastering the Art in the Management of the Ptotic Breast* – M. Bradley Calobrace, Bill G. Kortesis, Gaurav Bharti, Chet Mays – Springer 2020 cap 5
  
37. Calobrace, M.B., Mays, C. (2021). Avoiding and Solving Problems with Augmentation Mastopexy: The Impact of Blood Supply on Decisions for Mastopexy and Pocket Selection. In: Kim, J.Y. (eds) *Managing Common and Uncommon Complications of Aesthetic Breast Surgery*. Springer 2021
  
38. de la Torre, J.I., Long, J.N., Váscónez, L.O. (2009). History of Mastopexy. In: Shiffman, M.A. (eds) *Mastopexy and Breast Reduction*. Springer, Berlin, Heidelberg – Springer 2009
  
39. Champaneria, M.C., Wong, W.W., Hill, M.E. *et al.* The Evolution of Breast Reconstruction: A Historical Perspective. *World J Surg* **36**, 730–742 (2012)
  
40. Schneider-Affeld, F. (2009). Benelli Concentric Mastopexy. In: Shiffman, M.A. (eds) *Mastopexy and Breast Reduction*. Springer, Berlin, Heidelberg
  
41. Glyn E. Jones “Vertical Mastopexy” in *Botswick’s Plastic and reconstructive Breast Surgery*, cap 2 – Fouth Edition, Thieme 2020
  
42. Thornton, J.F., McCluskey, P.D. (2009). Vertical (Lejour) Breast Reduction. In: Shiffman, M.A. (eds) *Mastopexy and Breast Reduction*. Springer, Berlin, Heidelberg.



43. Ali A. Qureshi and Terence M. Myckatyn "Augmentation Mammoplasty, Mastopexy, and Mastopexy-Augmentation" in Grabb and Smith's Plastic Surgery, Kevin C. Chung, Eighth Edition – Wolters Kluwer 2020
  
44. McKISSOCK, P. K. REDUCTION MAMMAPLASTY WITH A VERTICAL DERMAL FLAP. Plastic and Reconstructive Surgery – 1972 by the Williams&Wilkins Co. Vol.49, No.3
  
45. PAUL K. McKISSOCK, Reduction Mammoplasty by the Vertical Bipedicule Flap Technique: Rationale and Results, Clinics in Plastic Surgery, Volume 3, Issue 2,1976, Pages 309-320
  
46. Scott L. Spear, Surgery of the Breast: Principles and Art, Third edition, Wolters Kluwer/ Lippincott Williams&Wilkins 2012
  
47. Wu, Cindy, and James C. Grotting. "Vertical Sculpted Pillar Reduction Mammoplasty." *Vertical Scar Mammoplasty*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2018. 215-245.
  
48. Aziz, J., Shezali, H., Radzi, Z., Yahya, N. A., Kassim, N. H. A., Czernuszka, J., & Rahman, M. T. (2016). Molecular mechanisms of stress-responsive changes in collagen and elastin networks in skin. *Skin pharmacology and physiology*, 29(4), 190-203.
  
49. Veiga DF, Bussolaro RA, Kobayashi EY, Medeiros VP, Martins JR, Garcia EB, Novo NF, Nader HB, Ferreira LM. Glycosaminoglycans of abdominal skin after massive weight loss in post-bariatric female patients. *Obes Surg*. 2011 Jun;21(6):774-82
  
50. Gallo JRB, Maschio-Signorini LB, Cabral CRB, de Campos Zuccari DAP, Nogueira ML, Bozola AR, Cury PM, Vidotto A. Skin Protein Profile after Major Weight Loss and Its Role in Body Contouring Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019 Aug 19;7

51. Fearmonti RM, Blanton M, Bond JE, Pestana IA, Selim MA, Erdmann D. Changes in dermal histomorphology following surgical weight loss versus diet-induced weight loss in the morbidly obese patient
  
52. Morales-Olivera J.M., Plassencia Beltràn J.C., Vázquez Mendoza X. "Histological dermal changes after massive weight loss and its impact on surgical wound after abdominoplasty". *Cir. Plàst. Iberolatinoam.*-Vol 45 – N.3 Julio – Septiembre 2019 / Pag 275-282
  
53. Ushiki, Tatsuo. "Collagen fibers, reticular fibers and elastic fibers. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint." *Archives of histology and cytology* 65.2 (2002): 109-126
  
54. Naveen, K., Pramod, K., & Keerthana, P. (2012). A histological study on the distribution of dermal collagen and elastic fibres in different regions of the body. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 4(8), 171-176.
  
55. Theocharidis G, Connelly JT. Minor collagens of the skin with not so minor functions. *J Anat.* 2019 Aug;235(2):418-429
  
56. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011 Jan 1;3(1)
  
57. Ricard-Blum S, Ruggiero F. The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane. *Pathol Biol (Paris)*. 2005 Sep;53(7):430-42
  
58. Reilly DM, Lozano J. Skin collagen through the lifestages: importance for skin health and beauty. *Plast Aesthet Res* 2021;8:2.
  
59. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens--structure, function, and biosynthesis

60. Cocciolone, A. J., Hawes, J. Z., Staiculescu, M. C., Johnson, E. O., Murshed, M., & Wagenseil, J. E. (2018). Elastin, arterial mechanics, and cardiovascular disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 315(2), H189-H205.
61. Mithieux SM, Weiss AS. Elastin. *Adv Protein Chem*. 2005;70:437-61
62. Weihermann, A. C., Lorencini, M., Brohem, C. A., & De Carvalho, C. M. (2017). Elastin structure and its involvement in skin photoageing. *International journal of cosmetic science*, 39(3), 241-247.
63. Baumann, Leslie, et al. "Clinical relevance of elastin in the structure and function of skin." *Aesthetic Surgery Journal Open Forum*. Vol. 3. No. 3. US: Oxford University Press, 2021.
64. J. Yoon, J. Halper, Tendon Proteoglycans: Biochemistry and Function. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 5, 22-34 (2005).
65. Staalesen, Trude. *Assessment of excess skin and outcome of body contouring surgery in post bariatric patients*. 2014.
66. Light D, Arvanitis GM, Abramson D, Glasberg SB. Effect of weight loss after bariatric surgery on skin and the extracellular matrix. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Jan
67. Manzoni, Ana Paula Dornelles da Silva, and Magda Blessmann Weber. "Skin changes after bariatric surgery." *Anais brasileiros de dermatologia* 90 (2015): 157-166.
68. Choo, S., Marti, G., Nastai, M., Mallalieu, J., & Shermak, M. A. (2010). Biomechanical properties of skin in massive weight loss patients. *Obesity surgery*, 20(10), 1422-1428.

69. Orpheu, Simone C., et al. "Collagen and elastic content of abdominal skin after surgical weight loss." *Obesity surgery* 20.4 (2010): 480-486.
70. Rocha, Rodrigo I., et al. "Skin changes due to massive weight loss: histological changes and the causes of the limited results of contouring surgeries." *Obesity Surgery* 31.4 (2021): 1505-1513.
71. Sami, K., Elshahat, A., Moussa, M., Abbas, A., & Mahmoud, A. (2015). Image analyzer study of the skin in patients with morbid obesity and massive weight loss. *Eplasty*, 15.
72. Brandacher, Gerald, et al. "Potential applications of global protein expression analysis (proteomics) in morbid obesity and bariatric surgery." *Obesity surgery* 18.7 (2008): 905-910.
73. Riekkari R, Parikka M, Jukkola A, Salo T, Risteli J, Oikarinen A. Increased expression of collagen types I and III in human skin as a consequence of radiotherapy. *Arch Dermatol Res*. 2002; 294(4): 178-84.
74. Motter Catarino C, Kaiser K, Baltazar T, Motter Catarino L, Brewer JR, Karande P. Evaluation of native and non-native biomaterials for engineering human skin tissue. *Bioeng Transl Med*. 2022; 7(3): e10297.