

# ACTA VULNOLOGICA

VOL. 14 - No. 1 - MARCH 2016

ORGANO UFFICIALE  
DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA ULCERE CUTANEE

AIUC



## CASE REPORT

# Comparison between HMPA treatment and homologous cadaver skin in chronic ulcerative lesions

Alessandro CRISCI \*, Eugenio BOCCALONE, Michela CRISCI, Annamaria BOSCO

Dermosurgery and Skin Transplantation Service, Nursing Home “Villa Fiorita” Aversa, Caserta, Italy

\*Corresponding author: Alessandro Crisci, Private Hospital “Villa Fiorita”, Aversa (Ce), Italy. E-mail: alessandrocrisci@libero.it

## ABSTRACT

In order to reach a better treatment of chronic ulcerative lesions, our group is implementing the use of the latest products, such as HMPA (Hyaff), comparing the simultaneous use of HMPA and homologous cadaver skin in the surgical treatment of chronic skin ulcers. We treated chronic ulcer of the left leg's front face approximately 13 cm x 8 cm. The considerable size of the lesion was compromising the patient's daily routine. Two months after the operation, the ulcer was 30.74 cm<sup>2</sup> (-65% from the initial value). At the end of the fourth month the wound had completely healed. After two years we analyzed the values of skinmeter obtained in the areas adjacent to the lesion compared with the scar. Transcutaneous Oximetry values were obtained as well. The surgical technique consists in non-viable tissues excisions followed by a coverage with this dermal substitute with consequent tissue graft from cadaver skin (1-3 mm thick). Analysis of the data shows that through the simultaneous treatment of ulcerative lesion with HMPA and homologous cadaver skin, a rapid and complete return to integrum was obtained, reaching a complete cure after four months. Our study group has verified the remarkable utility of using HMPA in improving the healing time of the injury, which in the early stages is more effective than the cute homologous cryopreserved method.

(*Cite this article as:* Crisci A, Boccalone E, Crisci M, Bosco A. Comparison between HMPA treatment and homologous cadaver skin in chronic ulcerative lesions. Acta Vulnol 2016;14:44-9)

**Key words:** Ulcer - Transplantation, homologous - Skin transplantation.

**H**ardly people suffering from pressure sores or dystrophic or postoperative ulcers know whom to turn to in order to resolve the problem properly. As such, they may follow not always orthodox methods, that eventually prevent the patients from healing, and often worse the problem and patients' pain.

Besides, the correct diagnosis of ulcers is an important condition to the ulcers care, through the latest products and/or skin graft from a cadaver.

The use of dermal substitutes in reconstructive plastic surgery has now become a gold

standard for tissue regeneration. In particular, in wound healing they are flexible and usable in different pathologies. The characteristics and application methods differ based on the particular structure of the scaffold.

The aim of the study was to verify the clinic outcome of a new dermal substitute bio-conductive.

In order to better heal chronic ulcerative lesions, our group is implementing the use of the latest products, such as HMPA (Hyaff), comparing the simultaneous use of HMPA and homologous cadaver skin in the surgical treatment of chronic skin ulcers.

## Case report

A 18 years patient, male, Caucasian, student, not hypertensive, non-smoker, non-diabetic, BMI 24 kg/m<sup>2</sup> was admitted into our facility for chronic ulcer of the anterior aspect of the left leg, approximately 13 cm x 8 cm (Figure 1). It presented about two months before, and was caused by surgery osteosynthesis fracture of tibia and fibula treated in a different hospital. The operation caused the necrosis of the skin overlying the site of intervention. The considerable size of the lesion caused impairment of normal daily activity of the patient. Arteriography and Doppler ultrasound performed showed no signs of arterial vascular obstruction or chronic venous insufficiency.

The patient first underwent surgical debridement after negativity of microbiological tests. Then we performed at the same time surgery of dermal graft bio-conductive HMPA for a part of the wound, and skin graft of allogeneic cadaver skin cryopreserved (-80° C) provided by the Conservation Centre of Corte AOU Siena, with mesh-graft 1: 1 for the remaining portion, with the purpose of assessing the size of the ulcer and the variation of the characteristics of the two portions treated.

Ulcer size were measured by the computerized system "Calcderm" developed by our group.<sup>1-3</sup>

The size of the ulcer appeared to be 87.40 cm<sup>2</sup> before surgical debridement (Figure 1). The intervention of graft/transplant was performed in epidural anesthesia.



Figure 1.—Injury to the initial state.



Figure 3.—Injury 60 days after surgery.

sia. The pain just after surgery was reduced spontaneously, in order to require only the occasional use of paracetamol. After 21 days of surgery (Figure 2) the lesion had an abundant newly formed granulation tissue at the implantation site of HMPA, and the total size was reduced to 74.05 cm<sup>2</sup> (-16% from the initial value). During the second month after surgery (Figure 3) ulcer was 30.74 cm<sup>2</sup> (-65% from the initial value). Afterwards it was performed a further homologous transplantation of skin to complete the therapy. At the end of the fourth month the wound had healed completely (see Figure 4).

After two years of recovery we analyzed values skin-meter (Cutometer® MPA 580, Courage+Khazaka electronic, Cologne, Germany) (Figure 5) obtained in the areas adjacent to the lesion (A) compared with those of the scar (B):

R0=Uf (elasticity). A: 0.31mm; B: 0.32 mm

R3=(maximum amplitude of retraction). A: 0.41mm; B: 0.31 mm

R6=UV/EU: (viscoelasticity). A: 0.78; B: 0.2

R7=Ur/Uf: (elasticity). A: 0.31; B: 0.32

R8=(applicability). A 0.2 mm; B: 0.33 mm

Values of transcutaneous oximetry (TCM3, Radiometer Copenhagen) (Figure 6) were obtained with the patient in supine position, after 20 minutes of the acclimation and through an electrochemical transducer heated to 45° C and connected to a monitor properly calibrated with the ambient air.



Figure 2.—Injury to 21 days after surgery.



Figure 4.—Situation the fourth month.



Figure 5.—Cutometer MPA 580.



Figure 6.—Transcutaneous Oximeter TCM3.

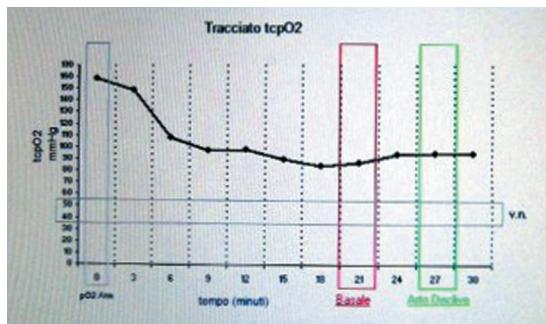
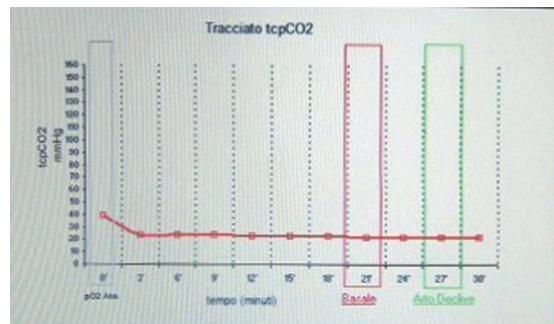
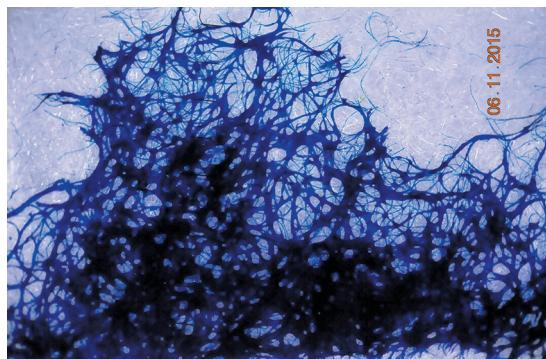
Figure 7.—tcpO<sub>2</sub>.Figure 8.—tcpCO<sub>2</sub>.

Figure 9.—Plot reticular HMPA (ingr.25x).

They highlight values TcPO<sub>2</sub> 20 minutes of 85 mm Hg and 30 minutes with sloping limb of 90 mm Hg, while the tcpCO<sub>2</sub> is 20 mm Hg (Figures 7, 8).

## Discussion

The HMPA consists of a double layer of hyaluronic acid esterified with reticular pattern lying at the bottom of a silicone membrane (Figures 9, 10). The dressing so formed allows applying the layer of hyaluronic acid to the bottom of the lesion, while the silicone mem-

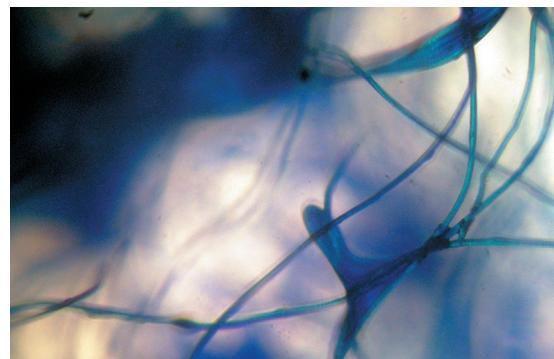


Figure 10.—Plot reticular HMPA (ingr.100x).

brane, which is located immediately above, acts as a temporary barrier for the epidermis. The mechanism of such materials is based on their ability to revascularization and colonization of areas ulcerated by fibroblasts.

The surgical technique consists in the excision of non-viable tissues followed by coverage with this dermal substitute with consequent tissue graft from cadaver skin (1-3 mm thick).<sup>4-6</sup> In the skin homologous cryopreserved at -80° C the cell viability is maintained and the fabric has the ability to be integrated into the wound

bed. The safe use of skin from the donor is assured by procedures and quality standards in accordance with the directions of the EATB (European Association of Tissue Banking). Serological screening of the donor provides: HIV-1/2, HBV, HCV (antibody titration is that PCR), HTLV I / II, CMV, syphilis screening and microbiological research of aerobic/anaerobic bacteria and fungi in fast, medium and slow growth of skin samples pre and postprocessing. Lastly, a quality control of the processed material, based on microscopic investigations and tests of cell viability residual, is carried out.<sup>6-8</sup>

The analysis of the data shows that through the simultaneous treatment of ulcerative lesion both with HMPA and homologous cadaver skin a rapid and complete return to integrum was obtained, with a complete cure after four months.

Instrumental tests carried out after two years of recovery (but it is likely that these results can be highlighted earlier) showed, moreover, that the areas adjacent to the lesion express values similar to those of the scar and it has also been possible to establish, based on the values of the voltage Transcutaneous O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>, a normal skin perfusion.

### Conclusions

In literature the contemporary treatment of an ulcer with HMPA and homologous cadaver skin in a patient with skin lesions, especially in the post-traumatic period, have never been compared before.

Our study group has verified the remarkable utility of using HMPA in improving the healing time of the injury, which in the early stages is even more effective than the cute homologous cryopreserved method.

The transplantation of autologous skin with a cut-mesh thickness is still not optimal and causes the formation of scars not acceptable. Probably the lack of sufficient substance in the dermal layer thin autologous and a delay in

wound closure are responsible for this adverse phenomenon. Especially the interstices of the graft knitted are prone to hypertrophic scars. Although the clinical requirements for the function of dermal substitute are well defined, the translation of these requirements in physical and mechanical-biological scaffold is difficult. The materials should provide the correct mechanical properties of the dermis, such as the tensile strength and the flexibility, but they also should provide a model for the cells. You should create a molecular microenvironment in which these cells can migrate, grow, and acquire the correct phenotype to allow the regeneration of a new dermis. The scaffolds are generally based on biomolecules present in the dermis, as glycosaminoglycans, collagen and elastin.

These considerations may be the basis for future studies in the search for new biomaterials and new techniques to further progress in the therapeutic process of healing of chronic ulcers.

### References

1. Crisci A, Moccia G, Malinconico FA, Foroni F, Agresti E, Galietta G, et al. Risultati preliminari di una ricerca sperimentale su una tecnica di misurazione delle lesioni cutanee ulcerative. Acta Vul 2011;2:53-63.
2. Crisci A. Presentazione di un software per la misurazione delle lesioni cutanee ulcerative. Atti X Congresso AIUC 2011;87.
3. Crisci A, Crisci M, Boccalone E. Risultati definitivi di una ricerca sperimentale su una tecnica di misurazione delle lesioni cutanee. Esperienze Dermatologiche, 2014;16:147-52.
4. Caravaggi C, Grigoletto F, Scuderi N. Wound Bed Preparation With a Dermal Substitute (Hyalomatrix® PA) Facilitates Re-epithelialization and Healing. Wounds 2011;23:228-35.
5. Crisci A. Uso degli allogenisti cutanei da cadavere nell'ulcera ipertensiva di Martorell: descrizione del caso. Journal of Plastic Dermatology 2013;9:197-201.
6. Ulrich MMW, Boekema BKHL. Tissue engineering: constructing a new skin. Journal of Wound Technology 2013;19:32-4.
7. Pianigiani E, Ierardi F, Di Simplicio C et al. A new surgical approach for the treatment of severe epithelial skin sun induced damage. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:680-3.
8. Pianigiani E, Ierardi F, Fimiani M. Importance of good manufacturing practices in microbiological monitoring in processing human tissues for transplant. Cell Tissue Bank 2013;4:601-7.

Presented at the 13<sup>th</sup> AIUC National Congress (October 7-10, 2015 - Bari, Italy).

*Conflicts of interest.*—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Manuscript accepted: February 5, 2016. - Manuscript received: January 30, 2016.

## Confronto tra trattamento con HMPA e cute omologa da cadavere nelle lesioni ulcerative croniche

**D**ifficilmente chi soffre di piaghe da decubito o di ulcere distrofiche o postoperatorie sa a chi rivolgersi per affrontare e risolvere correttamente il problema, seguendo così metodi non sempre ortodossi, che finiscono per allontanare il paziente dalla guarigione e spesso ampliare le dimensioni del problema e accrescere soprattutto le sofferenze del paziente.

Inoltre il corretto inquadramento delle lesioni stesse pone le migliori basi per la cura delle stesse utilizzando prodotti di ultima generazione e/o trapianto cutaneo da cadavere.

L'utilizzo dei sostituti dermici in chirurgia plastica ricostruttiva è divenuto ormai un gold standard per la rigenerazione tissutale. In particolare nel wound healing risultano versatili ed utilizzabili in differenti patologie. Le caratteristiche e le modalità applicative differiscono in base soprattutto alla struttura dello scaffold.

Scopo dello studio è di verificare l'out-come clinico di un sostituto dermico bioconduttivo di nuova generazione.

Il nostro gruppo sta implementando, al fine di una migliore terapia delle lesioni ulcerative croniche, l'utilizzo di prodotti di ultima generazione, quali l'HMPA (Hyaff), confrontando l'utilizzo in contemporanea di HMPA e cute omologa da cadavere nella terapia chirurgica di ulcere cutanee croniche.

### Caso clinico

Giunge alla nostra osservazione un paziente di 18 anni, sesso maschile, caucasico, studente, non iperteso, non tabagista, non diabetico, BMI 24 kg/m<sup>2</sup>, a cui è stato chiesto il consenso a partecipare alla ricerca e alla pubblicazione. È stato ricoverato nella nostra struttura per ulcera cronica della faccia anteriore della gamba sinistra di circa 13 cm x 8 cm (Figura 1). Essa era presente da circa due mesi ed è stata causata da intervento chirurgico di osteosintesi da frattura tibio-peronea trattata in altro nosocomio e determinante necrosi della cute sovrastante la sede di intervento. La notevole dimensione della lesione andava a determinare compromissione della normale attività giornaliera del paziente. L'arteriografia e l'ecocolordoppler effettuate non mostravano segni di ostruzione vascolare arteriosa né insufficienza venosa cronica.

Il paziente è stato dapprima sottoposto a debridment chirurgico dopo negativizzazione degli esami microbiologici. Poi il paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico contemporaneo di innesto dermico bioconduttivo HMPA per una parte della ferita e di trapianto cutaneo di cute allogenica da cadavere crioconservata (-80° C) fornita dal Centro Conservazione Cuta della A.O.U. Senese, con mesh-graft 1:1, per la rimanente porzione, con il fine di valutare le dimensioni dell'ulcera e la variazione delle caratteristiche delle due porzioni trattate.

Le dimensioni dell'ulcera sono state misurate con il sistema computerizzato "Calcderm" messo a punto dal nostro gruppo <sup>1-3</sup>.

Le dimensioni dell'ulcera risultavano essere di 87,40 cm<sup>2</sup> prima del debridment chirurgico (Figura 1). L'intervento di innesto/trapianto è stato eseguito in anestesia epidurale. Il dolore appena dopo l'intervento si è ridotto spontaneamente al punto da richiedere occasionalmente il solo uso di Paracetamolo. Dopo 21 giorni dall'intervento (Figura 2) la lesione presentava un abbondante tessuto di granulazione neoformato nella sede di impianto di HMPA, le dimensioni totali erano ridotte a 74,05 cm<sup>2</sup> (-16% dal valore iniziale). Al secondo mese dall'intervento (Figura 3) l'ulcera era di 30,74 cm<sup>2</sup> (-65% dal valore iniziale). Successivamente è stato eseguito un ulteriore trapianto omologo di cute per completare la terapia. Alla fine del quarto mese la lesione era guarita completamente (Figura 4).

A distanza di due anni dalla guarigione sono stati analizzati valori di cutometria (Cutometer MPA 580, Cutometer® MPA 580, Courage+Khazaka electronic, Colonia, Germania) (Figura 5) ottenuti nelle zone limitrofe alla lesione (A) confrontati con quelli della cicatrice (B):

R0=Uf (elasticità). A: 0,31 mm; B: 0,32 mm

R3=(massima ampiezza della retrazione). A: 0,41 mm; B: 0,31 mm

R6=Uv/Ue: (viscoelasticità). A: 0,78; B: 0,2

R7=Ur/Uf: (elasticità). A: 0,31; B: 0,32

R8=(plicabilità). A: 0,2 mm; B: 0,33 mm

Sono stati, inoltre, ottenuti i valori di ossimetria transcutanea (TCM3, Radiometer Copenhagen) (Figura 6) con paziente in posizione supina, dopo 20 minuti di acclimatazione e mediante un trasduttore elettrochimico riscaldato a 45° C e collegato ad un monitor opportunamente calibrato con l'aria ambiente.

Si evidenziano valori di tcpO<sub>2</sub> a 20 minuti di 85 mm Hg e a 30 minuti con arto declive di 90 mm Hg, mentre la tcpCO<sub>2</sub> è di 20 mm Hg (Figure 7, 8).

### Discussione

L'HMPA consiste in un doppio strato di acido ialuronico esterificato con trama reticolare che giace al di sotto di una membrana di silicone (Figure 9, 10). La medicazione così costituita consente di applicare lo strato di acido ialuronico al fondo della lesione, mentre la membrana di silicone che si trova subito al di sopra, agisce come barriera temporanea per l'epidermide. Il meccanismo d'azione di tali materiali è basato sulla loro capacità di rivascolarizzazione e colonizzazione delle aree ulcerate mediante fibroblasti.

La tecnica operatoria consiste nell'exeresi dei tessuti non vitali seguita da copertura con questo sostituto dermico con conseguente innesto di tessuto cutaneo da

cadavere (1-3 mm di spessore).<sup>4-6</sup> Nella cute omologa crioconservata a -80° C la vitalità cellulare viene mantenuta e il tessuto ha la possibilità di essere integrato nel letto della ferita. La sicurezza d'impiego di cute da donatore è garantita da procedure e standard qualitativi in conformità con le indicazioni dell'EATB (European Association of Tissue Banking). Lo screening sierologico del donatore prevede: HIV-1/2, HBV, HCV (sia titolazione anticorpale che PCR), HTLV I/II, CMV, lue ed uno screening microbiologico con ricerca di batteri aerobi/anaerobi e miceti a rapida, media e lenta crescita su campioni di cute pre e post-processing. È previsto, infine, un controllo di qualità del materiale processato, basato su indagini microscopiche e test di vitalità cellulare residua.<sup>6-8</sup>

Dall'analisi dei dati si evince che attraverso il trattamento contemporaneo della lesione ulcerativa con HMPA e cute omologa da cadavere si è ottenuta in breve tempo una rapida e completa restituito ad integrum raggiungendo al quarto mese una completa guarigione.

Gli esami strumentali effettuati a distanza di due anni dalla guarigione (ma è probabile che questi risultati possono essere evidenziati anche prima) mostravano, inoltre, come le zone limitrofe alla lesione esprimessero valori di Cutometria sovrapponibili a quelli della cicatrice ed inoltre si è potuta constatare, dai valori della Tensione Transcutanea di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, una normale perfusione cutanea.

### Conclusioni

Dalle ricerche bibliografiche non risulta sia stato mai effettuato finora un confronto tra il trattamento contemporaneo di un'ulcera con HMPA e cute omologa da cadavere in un paziente con lesioni cutanee, in particolar modo in quelle post-traumatiche.

Il nostro gruppo di studio ha verificato la notevole utilità dell'utilizzo di HMPA nel migliorare i tempi di guarigione della lesione, che nelle prime fasi, è anche migliore rispetto alla zona trattata con cute omologa crioconservata.

Il Trapianto di cute autologa con un taglio a maglie dello spessore non è ancora ottimale e provoca la formazione di cicatrici poco accettabili. Probabilmente la mancanza di sufficiente sostanza dermica nel sottile strato autologo e una chiusura della ferita in ritardo sono responsabili di tale fenomeno avverso. Soprattutto gli

interstizi dell'innesto a maglia sono inclini a cicatrici ipertrofiche. Anche se i requisiti clinici per la funzione di sostituto dermico sono ben definiti, la traduzione di tali requisiti in proprietà fisiche e meccano-biologiche di scaffold è difficile. I materiali dovrebbero fornire le corrette proprietà meccaniche del derma, quali la resistenza alla trazione e la flessibilità ma anche fornire un modello per le cellule. Si dovrebbe creare un microambiente molecolare in cui queste cellule possano migrare, crescere e acquisire il corretto fenotipo per consentire la rigenerazione di un nuovo derma. Gli scaffolds si basano generalmente su biomolecole presenti nel derma, come glicosaminoglicani, collagene e elastina.

Queste considerazioni possono essere la base per futuri studi per la ricerca di nuovi biomateriali e nuove tecniche che consentano ulteriori passi in avanti nel processo terapeutico di guarigione delle lesioni ulcerative croniche.

### Riassunto

Il nostro gruppo sta implementando, al fine di una migliore terapia delle lesioni ulcerative croniche, l'utilizzo di prodotti di ultima generazione, quali l'HMPA (*Hyaff*), confrontando l'utilizzo in contemporanea di HMPA e cute omologa da cadavere nella terapia chirurgica di ulcere cutanee croniche. Abbiamo trattato nella nostra struttura un'ulcera cronica della faccia anteriore della gamba sinistra di circa 13 cm x 8 cm. La notevole dimensione della lesione andava a determinare compromissione della normale attività giornaliera del paziente. Al secondo mese dall'intervento l'ulcera era di 30,74 cm<sup>2</sup> (-65% dal valore iniziale). Alla fine del quarto mese la lesione era guarita completamente. A distanza di due anni dalla guarigione sono stati analizzati i valori di Cutometria (Cutometer MPA 580) ottenuti nelle zone limitrofe alla lesione confrontati con quelli della cicatrice. Sono stati, inoltre, ottenuti i valori di Ossimetria Transcutanea. La tecnica operatoria consiste nell'exeresi dei tessuti non vitali seguita da copertura con questo sostituto dermico con conseguente innesto di tessuto cutaneo da cadavere (1-3 mm di spessore). Dall'analisi dei dati si evince che attraverso il trattamento contemporaneo della lesione ulcerativa con HMPA e cute omologa da cadavere si è ottenuta in breve tempo una rapida e completa restituito ad integrum raggiungendo al quarto mese una completa guarigione. Il nostro gruppo di studio ha verificato la notevole utilità dell'utilizzo di HMPA nel migliorare i tempi di guarigione della lesione, che nelle prime fasi, è anche migliore rispetto alla zona trattata con cute omologa crioconservata.

Parole chiave: Ulcera cronica - Cute omologa - Innesto dermico.