

Trattamento non invasivo delle striae albae con sistema di veicolazione transdermica del farmaco a rilascio controllato

Riepilogo

Le striae bianche o madreperlacee, meglio conosciute sotto la denominazione di smagliature, sono cicatrici atrofiche causate da modificazioni della struttura delle fibre collagene ed elastiche del derma. La terapia può avvalersi della chirurgia (invasiva) o dell'ausilio del laser (seminvasiva) o dei trattamenti topici (non invasivi), ma in ogni caso, la medicina ufficiale rimane molto cauta nell'esprimersi circa l'efficacia. Da quindici anni, la strategia terapeutica proposta in medicina estetica, si avvale, spesso in modo complementare, dello utilizzo di metodiche di veicolazione transdermica. Il presente lavoro di ricerca riguarda lo studio effettuato mediante il sistema terapeutico di veicolazione di farmaci e cosmeceutici della farmaforesi elettrodica (per "bio-electroodic reptation") su un gruppo di 35 pazienti di età compresa tra i 21 e i 52 anni affetti, in varie sedi, da striae albae di dimensioni variabili.

Introduzione

Il collagene, sintetizzato dai fibroblasti, è presente in tutti i tessuti del nostro organismo, specie nella cute, le ossa, i tendini, le cartilagini. La sua struttura a tripla elica è formata da catene costituite da una sequenza di tre amminoacidi (glicina, prolina e idrossiprolina), e fornisce l'integrità degli organi di sostegno. La disorganizzazione dei fasci di fibre collagene è alla base della comparsa delle striae. Tale inestetismo, definito "impossibile" dalla scienza mondiale, nella sua forma bianca-madreperlacea (di lunga data), spesso può diventare un problema nella vita di relazione. Nelle sue varie forme, interessa circa il 34% degli adolescenti con picco tra i 15 e i 30 anni, specie nelle donne durante gravidanza e pubertà. L'eziopatogenesi è multifattoriale. Su un substrato genetico-costituzionale preesistente agiscono diversi fattori ambientali: endocrini iatrogeni (cortisonici, contraccettivi orali), endocrini endogeni (estrogeno, progesterone e glucocorticoidi del surrene), meccanici (rottura del t.connettivo in seguito a obesità, gravidanza, edema, aumento della massa muscolare in attività fisica); da non sottovalutare l'azione negativa dello stress responsabile di un'aumentata secrezione di cortisolo. Oltrepassata la soglia di tolleranza cutanea alla trazione, la cute perde la sua coesione anatomica. Nella degradazione del collagene fibrillare sono implicate le variazioni nella sequenza dei promotori dei geni che modulano l'attività trascrizionale delle metalloproteasi (1,8 e13).

Patogenesi

Risultano crediti due importanti teorie su un substrato genetico-costituzionale: la meccanica e l'endocrina. La prima riconosce la causa principale nelle variazioni repentine del volume del tegumento cutaneo che provoca una forte sollecitazione sui vasi sanguigni con ridotto afflusso, sofferenza e alterazioni di fibre elastiche e collagene c/rottura della trama tessutale(striae).Il cortisolo endogeno o esogeno è il principale inibitore dell'attività dei fibroblasti e quindi sulla sintesi di fibre collagene ed elastiche. Esiste certamente una sinergia nella comparsa delle striae che si presentano sotto forma di lesioni di forma allungata, depresse a superficie atrofica e variabili per larghezza (da 1-2 mm a 1-2 cm), lunghezza (da 1 fino a 10-15 cm) e colore dal rosa al rosso violetto o al rosso bluastro, mentre nella fase successiva, cicatriziale, divengono biancastre madreperlacee). La superficie risulta liscia, priva di annessi e si approfonda alla pressione. L'esordio è di solito asintomatico.Può essere presente leggero prurito o, più raramente, bruciore e dolore. Sono di solito perpendicolari alle linee di tensione cutanea: su addome e fianchi le lesioni sono verticali mentre sono orizzontali sulla schiena. Le regioni più colpite sono addome, fianchi, glutei e cosce, seno e interno braccia.

Stadi

Se ne evolvono tre successivi: I stadio o fase infiammatoria o preclinica per assenza di rilievi all'esame obiettivo e asintomatica o con lieve prurito o bruciore; II stadio o fase rigenerativa, in cui si manifestano le striae rubrae, lesioni rosso-violaceo intensamente eritematose; III stadio o fase finale, con presenza delle lesioni biancastre-madreperlacee a superficie depressa con aspetto di cicatrice atrofica. Un insulto di natura ambientale su un soggetto geneticamente predisposto induce: danno alle fibre collagene ed elastiche, inibizione fibroblastica e modificazioni chimico-fisiche della s.fondamentale. Ciò provoca una reazione di tipo infiammatorio, liberazione di sostanze c/aumento della permeabilità vascolare, induzione chemiotassi di c. infiammatorie c/ neo-angiogenesi (eritema). Tali processi tentano di riavviare l'attività fibroblastica che invece provoca la formazione di fibre collagene lasse, disunite e a volte spezzate e fibre elastiche interrotte, a mo'di groviglio con anomalie nelle strutture e nelle funzioni fino al tessuto cicatriziale. Tale evoluzione rende l'approccio terapeutico alle smagliature molto complesso e dunque decisamente insoddisfacente.

Nuove tecniche terapeutiche

Un nuovo sistema terapeutico si sta imponendo nel tentativo di raggiungere un effetto estetico soddisfacente senza invasività e con costi limitati. Numerosissimi studi attuali e antecedenti hanno costantemente evidenziato come l'azione di un impulso elettrico sui tessuti biologici sia strettamente correlato con fenomeni di trasferimento di energia alle cariche elettriche del tessuto. Un campo elettrico su qualsiasi t.biologico interagisce con gli aggregati ionici e molecolari di cui è carico elettricamente, sia con meccanismi di conduzione, che con meccanismi di polarizzazione (le molecole polari mostrano fenomeni di rotazione, vibrazione e allineamento indotte dall'azione del campo elettrico).

Studio clinico

Sulla base di queste considerazioni e della vasta esperienza di quasi un ventennio nel campo del trasporto di sostanze attive attraverso il derma fino ai recettori dei tessuti sede di lesione, è stato condotto uno studio clinico su 35 pazienti affetti da striae albae per verificare l'efficacia del sistema combinato della veicolazione transdermica dopo terapia vacuum. L'obiettivo prefissato è stato quello di ottenere la veicolazione di sostanze di grosso peso molecolare in grado di stimolare i fibroblasti e indurli a sintetizzare nuove fibre collagene ed elastiche al fine di favorire il rimodellamento del derma, aumentare il grado di elasticità cutanea, diminuire fino ad annullare depressioni e rilievi e quindi migliorare l'ineestetismo possibilmente fino alla risoluzione.

Materiali e Metodi

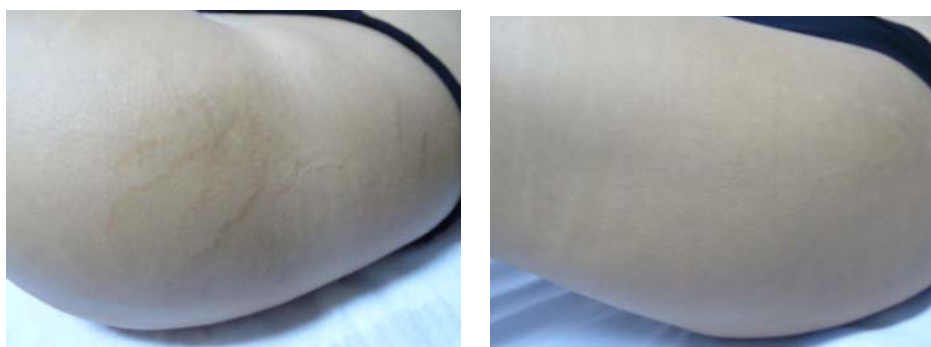
Sono state sottoposte a cicli di trattamento terapeutico presso i nostri istituti di ricerca medica e tecnologica, n°35 pazienti femmine di età compresa tra i 21 e i 52 anni, affette da striae albae di dimensioni variabili, localizzate in sedi diverse. Vista l'età eterogenea dei pazienti, tutti i vari meccanismi patogenetici risultavano coinvolti nella comparsa delle lesioni. È stato utilizzato un dispositivo di "farmaforesi per bio-electroodic reptation" dotato di un generatore di corrente iterativa a bassa intensità, collegato ad un manipolo al quale era stato applicato un elettrodo attivo in acciaio con rullo singolo (diam. 20 mm, spessore 3 mm) e una piastra neutra. È stata impostata per l'intera durata di trattamento la modalità operativa a basso trasferimento energetico (potenza del generatore: 25%), utilizzando sostanze in grado di aumentare la biosintesi del collagene e supportarne la disponibilità assieme a elastina, acido ialuronico, acidi nucleici, amminoacidi, oligoelementi e stimolare l'attività metabolica dei fibroblasti, al fine di aumentare il firming, indurre un'azione antiinfiammatoria, antiossidante e stimolare complessivamente la rigenerazione dei tessuti. Prima di ogni seduta di trattamento l'area interessata è stata adeguatamente deteresa per allonta-

nare il film idrolipidico e trattata con apparecchio per vacuumterapia al fine di abradere i tessuti atrofici e provocare iperafflusso ematico. Sono state effettuate 20 sedute della durata di 30 minuti per area, durante le quali sono stati veicolati circa 19 ml di sostanze attive. La frequenza delle sedute è stata trisettimanale. Ogni ciclo di trattamenti terapeutici è stato monitorato durante e al termine dei trattamenti previsti mediante effettuazione di controlli tramite confronto fotografico e nel corso dell'anno corrente tramite controlli fotometrici e spettrofotometrici.

Alcuni "case report"



Prima e dopo



Prima e dopo



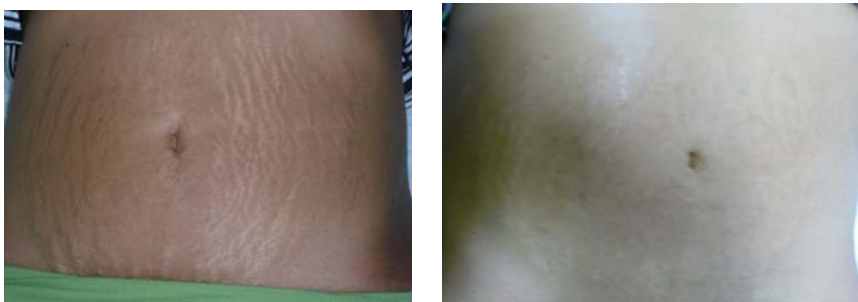
Prima e dopo



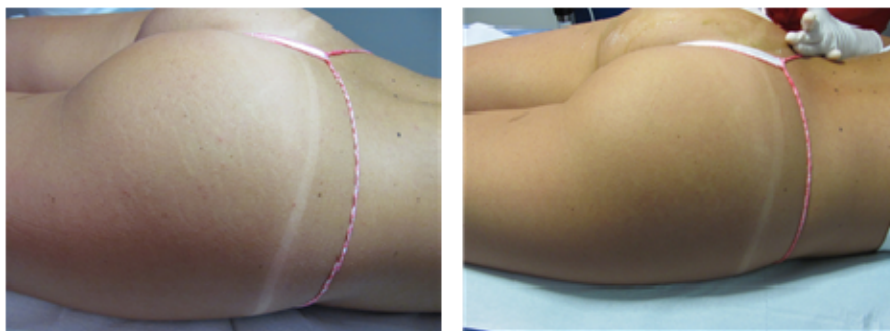
Prima e dopo



Prima e dopo



Prima e dopo



Prima e dopo

Discussione

I risultati ottenuti sono estremamente incoraggianti soprattutto in quanto relativi al trattamento di una condizione per la quale le terapie convenzionali risultano troppo invasive, costose e comunque poco o del tutto inefficaci (limite massimo di risoluzione delle striae albae del 50% con ausilio di tutti i dispositivi convenzionali disponibili). Il sistema utilizzato è in grado di gestire autonomamente e contemporaneamente gli impulsi e le frequenze con veicolazione dei principi attivi terapeutici attraverso il derma, con notevole incremento della capacità di assorbimento. Attraverso il sistema di sicurezza integrato, il dispositivo è inoltre in grado di valutare costantemente la variazione di impedenza dei tessuti interessati e di correggere in tempo reale l'emissione energetica, permettendo in tal modo di ottimizzare la biostimolazione dei tessuti in modo automatico e garantire la massima efficacia clinica mai raggiunta con le attuali metodiche convenzionali.

Conclusioni

La metodica da noi utilizzata, sfruttando la capacità di interazione con i tessuti biologici, consente di eseguire ambulatoriamente, senza anestesia, in modo del tutto non invasivo e indolore il trattamento delle lesioni, con completa assenza di effetti collaterali e complicanze cicatriziali. Da non sottovalutare la possibilità di utilizzare tale metodica in tutte le fasce di età, compresa eventualmente quella pediatrica, e l'assenza di interazioni con i raggi ultravioletti che non impone limiti stagionali al suo utilizzo. È possibile concludere quindi che tale tecnica si può inserire come nuova e valida alternativa nel trattamento delle striae albae mostrandosi decisamente efficaci, non invasiva, rapida, di facile esecuzione e totalmente sicura.

Bibliografia

- 1) Chien et al. In vivo transdermal delivery of insulin. *Annals of New York Academy of Sciences* (1987), pag. 38-47.
- 2) Hadgraft J, Guy RH. *Transdermal drug delivery*. Vol 35, *Drugs and the Pharmaceutica. Sciences*, Marcel Dekker, 1998.
- 6) Cantor, Schimmel Editore. *Physical Biochemistry Ionic channels of excitable membranes Hill Bertil Biophysical chemistry*.
- 8) *Manuale di intradermoterapia distrettuale La mesoterapia in Italia Edizione mediche scientifiche internazionali – Roma*.
- 10) M. Materia, A. Aloisi, G. Mangano, N. Longo: "Studio valutativo del trasporto transdermico di principi attivi ionizzabili mediante crioelettroforesi".
- 11) D'Africa A, Sartori M. Jason Ed. 2001. *Hydroelettroforesi*. Reggio Calabria.
- 12) Marting.t. Pliquet U.F. "Theoretical analysis of localized heating in human skin" *Bioelectrochemistry* 57(1) 55-64 2002.
- 13) Pliquet U.F. "Kinetics of the temperature rise within human s. c. " *Bioelectrochemistry* 57(1): 65-72.
- 14) Y. Chizmadhzev et al. "Electrical properties of skin at moderate voltage" *Biophysical Journal* vol. 74 843-856
- 15) Kuzmin P.I. et al. "Mechanism of skin appendage macropores electroactivation during iontophoresis " *Membr Cell .Biol.* 10:699- 706.
- 16) R.Rhoades-R.Pflanzer. 2004 Piccin Nuova Libreria S.p.A Padova pag.114-147 *Fisiologia Generale e Umana II Edizione italiana su IV Americana*.
- 17) Paul L.Munson-Robert A.Mueller-George R.Breese.1999 Piccin Nuova Libreria S.p.A Padova pag.21-31 *Principi di Farmacologia*.
- 19) Kenji Mori et al. "Effect electric field on the enhanced skin permeation" *Biophysical Journal* vol.76 1999.
- 20) Pliquet U.F. et al "Nonlinearity of molecular transport trough human skin due to electrical stimulus" *J. of Controlled Release* 68(3):373-386 2000.
- 21) Vanvever et al "Comparison of the effects of short H.V. and long- medium voltage pulses on skin and transport properties" *J. of Contr. Release* 60(1) 35-47 1999.
- 22) Y. Chizmadhzev et. al. "Lipid flow trough fusion pores" *Biophys J.* vol.76-2951-2965.

- 23) Martin V.S. Albanesi J. P. "Membrane fusion stalk model revisited" *Biophys. J.* 82:693-712 2002.
- 24) Prausnitz M.R. et al "Transdermal transport during iontophoresis" *J. of Controlled Release* 382-3) 205-217.
- 25) Weaver J.C. et al. » Heparin alters transdermal transport" *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 29 637-640.
- 26) Kuzmin P.J. "A quantitative model for membrane fusion based on low-energy intermediates" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 7235-7240 (2001).
- 27) Loke "Molecular transport of biological macromolecules in Hydrogels and tissue with applications to drug delivery" *J. Contr. Release* 74 (2003).
- 29) Alice Dautry-Varsat e Harvey F. Lodish. *Rivista Le Scienze - Proteine e particelle immesse dai recettori nelle cellule.*
- 30) Alessandro Chiabrera, Massimo Grattarola, Giancarlo Parodi e Massimo Marcer. *Interazione tra campo elettromagnetico e cellule.*
- 31) De Felice Maurilio et al. Agosto 1975 n°84 *Rivista Le Scienze -La permeabilità delle membrane cellulari.*
- 32) Langer Robert. Maggio 2003 n°417 *Rivista Le Scienze Dove una pillola non arriva.*
- 33) Allen Robert Day. Aprile 1987 n°224 *Rivista Le Scienze -Il microtubulo come motore intracellulare.*
- 34) QuagliarIELlo Ernesto, Saccone Cecilia. Febbraio 1980 n°138 *Rivista Le Scienze -Trasporto di proteine attraverso membrane biologiche.*
- 35) Misefari M, d'Africa A, Sartori M, Morabito F. Transdermal transport by hydroelectrophoresis: a novel method for delivering molecules. *J Biol Regul Homeost Agents* 2009;1 Oct-Dec Wighting Editore 2001;15(4):381-2.
- 36) Angela Salvino, Fortunato Morabito, Pierfrancesco Tassone, Piersandro Chair of Medical oncology, Catanzaro, Italy, Hematology Department, Bone Marrow Transplant Unit, Reggio Calabria, Italy Dicembre Sunday December 9 2001 1000 AM Poster Session: Health Services and Outcomes Research (10:00AM-6:00 PM) Hall C Poster Board Number 909 "Successful control of localized opioid resistant acute incidental pain by hydroelectrophoresis in cancer patients with bone metastases".
- 37) V. Iorno, M. Sartori, A. D'Africa, G. Donarini. Centro di Terapia del dolore 2002 Istituti Clinici di Perfezionamento Milano "Effetti del trasporto transdermico mediante idroelettroforesi sul dolore cronico".
- 38) Joaquin García Sorando (neurologia, neurocirugía), Luisa García Solana (laserterapia), Ana García Solana (medicina de familia, laserterapia) 2001. Aplicaciones de hidrofor en el tratamiento del dolor 2001.
- 39) M. Parabita. VII congresso nazionale gibus bologna, 18-19 maggio 2009: un "caso di pseudoatrosi di tibia trattato infortunatamente con hydroform e neridronato".
- 40) Garagnani L., Addonizio T. *Benessere & Salute. 2003; 1; 7-16, C.E.S.I. srl, Roma "L'idroelettroforesi: applicazioni e Meccanismo d'azione".
- 41) M. Ribuffo, D. Sordi, M.T. Viviano, C. Ventrice P. Piazza. Abstracts idi 78° congresso nazionale della società italiana dermatologica e venerologia ROMA giugno 2003 "Tecniche non invasive nella terapia dell'invecchiamento cutaneo e del melasma mediante idroelettroforesi".
- 42) S. Cominiti M.S. Tarico, P. Siragò Univ. degli Studi di Catania U.O. di Ch. Plastica Az. Ospedaliera Cannizzaro-Catania Lavoro sulle smagliature con tecnica di idroelettroforesi.
- 43) Insufficienza venosa e linfatica. A d'Africa esperienze e metodi terapeutici.
- 44) Francesco Paolo Bonina Università di Catania. "Valutazione dell'efficacia d'uso della Hydroelettroforesi in cosmetica e nella terapia topica."
- 45) Michele Rosa. Alfawassermann news e views "Medicina.
- 46) V international congress Pisa 24-27 marzo 2003. "Therapy in andrology" felice editore medicina "
- 47) M. Misefari, A. D'Africa, F. Morabito *Journal Of Biological Regulators & Homeostatic Agents* 2001, 15:381-2, "Transdermal Transport by hydroelectrophoresis: a novel method for delivering molecules".
- 48) Sunday December 9 2001 1000 AM Poster Session: Health Services and Outcomes Research (10:00AM-6:00 PM) Hall C Poster Board Number 909.
- 49) Abstracts IDI 78° congresso nazionale della società italiana dermatologica e venerologia ROMA giugno 2003.
- 50) "Tecniche non invasive nella terapia dell'invecchiamento cutaneo e del melasma mediante idroelettroforesi" M. Ribuffo, D. Sordi, M.T. Viviano, C. Ventrice P. Piazza.
- 51) Univ. degli Studi di Catania U.O. di Ch. Plastica Az. Ospedaliera Cannizzaro- Catania Lavoro sulle smagliature con tecnica di idroelettroforesi S. Cominiti M.S. Tarico, P. Siragò.
- 52) Università di Catania "Valutazione dell'efficacia d'uso della Hydroelettroforesi in cosmetica e nella terapia topica." Francesco Paolo Bonina.
- 53) Hamill O. P., Marty A., Neher E., Sakmann B. e Sigworth F. J., Improved Patch-Clamp Techniques for High-Resolution Current Recording from Cells and Celi-Free Membrane Patches in «Pflügers Archiv: European Journal of Physiology», 391, n. 2, agosto 1981.

- 54) Penner Reinhold E Neher Erwin, The Patch-Clamp Technique in the Study of Secretion in «Trends in Neurosciences», 12, n. 4, aprile 1989.
- 55) Edwards F. A., Konnerth A., Sakmann B. E Takahashi T., A Thin Slice Preparation for Patch Clamp Recordings from Neurones of the Mammalian Central Nervous System in «Pflügers Archiv: European Journal of Physiology », 414, n. 5, settembre 1989.
- 56) Unwin Nigel, The Structure of Ion Channels in Membranes of Excitable Cells in «Neuron», 3, n. 6, dicembre 1989.
- 57) Stohmer W., Structure-Function Studies of Voltage-Gated Ion Channels in «Annual Review of Biophysics and Biophysical Chemistry», 20, pp. 65-78, 1991.
- 58) Colombini Marco, A Candidate for the Permeability Pathway of the Outer Mitochondrial Membrane in «Nature», 279, pp. 643-645, 1979.
- 59) Benz Roland, Porin from Bacterial and Mitochondrial Outer Membranes in «CRC Critical Review in Biochemistry », 19, pp. 145-190, 1985.
- 60) De Pinto Vito, Ludwig Otto, Krause Jurgen, Benz Roland E Palmieri Ferdinando, Porin Pores of Mitochondrial Outer Membranes from High and Low Eukaryotic Cells: Biochemical and Biophysical Characterization in «Biochimica et Biophysica Acta», 894, pp. 109--119, 1987.
- 61) Benz Roland E Bauer Katharina, Permeation of Hydrophilic Molecules through the Outer Membrane of Gram -Negative Bacteria in «European Journal of Biochemistry», 176, pp. 1-19, 1988.
- 62) De Pinto Vito, Benz Roland E Palmieri Ferdinando, Interaction of Ion-classical Detergents with the Mitochondrial Porin. A New Purification Procedure and Characterization of the Pore-Forming Unit in «European Journal of Biochemistry», 183, pp. 179-187, 1989.
- 63) Palmieri Ferdinando E De Pinto Vito, Purification and Properties of the Voltage-dependent Anion Channel of the Outer Mitochondrial Membrane in «Journal of Bioenergetics and Biomembranes », 21, pp. 417-425, 1989.