

TRATAMIENTO DEL ENVEJECIMIENTO CUTANEO MEDIANTE BIOESTIMULACIÓN CON FACTORES DE CRECIMIENTO AUTÓGENOS

DR. .J. VÍCTOR GARCÍA GIMÉNEZ - DR. .J. ANTONIO GONZÁLEZ NICOLÁS ALBANDEA

International Journal of Cosmetic Medicine and Surgery

VOLUME 7 - NUMERO 2 - 2005

La storia

Negli ultimi anni sono stati presentati numerosi lavori scientifici sull'uso del plasma ricco in piastrine (PRP) e fattori di crescita (FC) autogeni.

Il plasma ricco in fattori di crescita (PRFC) è stato usato per la prima volta nel campo della chirurgia orale negli impianti dentali, ottenendo un miglioramento dell'osteogenesi e, con lei, della stabilità dell'impianto.

Nel campo della chirurgia ortopedica, numerosi autori hanno promosso l'utilizzo del plasma ricco in piastrine e di fattori di crescita per rigenerare le rotture dei tendini, ottenendo il dimezzamento del tempo di recupero dei pazienti con lesioni muscolari, tendinee o fratture ossee. La zona danneggiata inizia a cicatrizzare rapidamente e, alla 7^a giornata, la quantità di cellule che agiscono nella ferita è 4 volte superiore a quella che agirebbe senza trattamento.

L'Istituto Oftalmológico di Alicante, ha presentato una tecnica innovativa per rigenerare i tessuti nella superficie oculare. Cinquantotto pazienti hanno ottenuto la rigenerazione dei tessuti danneggiati grazie ad una soluzione oftalmica preparata col sangue. Questa soluzione è composta da fattori di crescita, che agiscono come mitogeni favorendo localmente la proliferazione, la migrazione e la differenziazione delle cellule corneali.

Infine, in un studio realizzato nell'Università di Stanford ed edito su Nature sono state date le basi per isolare dal sistema circolatorio molecole che migliorano i processi rigenerativi. Animali da sperimentazione anziani, trattati con il plasma di altri più giovani hanno migliorato la rigenerazione muscolare ed epatica. Secondo gli autori, fattori ematici non ancora individuati, permettono la rigenerazione di tessuti. Questi risultati indicano la possibilità d'isolare delle molecole dal sistema circolatorio utili a ridare la giovinezza.

Premessa

Si sa che l'invecchiamento cutaneo consegue alla degradazione della matrice intercellulare, alla diminuzione della vascolarizzazione, alla disfunzione degli annessi cutanei, all'atrofia del grasso e al rilassamento muscolare. In questi fenomeni intervengono: alcuni fattori di base conseguenti al passaggio del tempo, la genetica ed una serie di fattori aggravanti, come l'esposizione al sole, le malattie, generali o cutanee, la situazione ormonale, la nutrizione, l'evoluzione ponderale, i farmaci, l'uso di tossici ed i cosmetici.

Conseguentemente, in ogni individuo, appaiono, nel tempo, i segni dell'invecchiamento (le rughe, le discromie, la ptosi, le variazioni della turgidità cutanea, del tono, del colore, della lucentezza e della luminosità).

Di fronte all'invecchiamento cutaneo, come di fronte a qualunque deterioramento estetico, abbiamo quattro tipi di possibili trattamenti: i preventivi, i restitutivi, i curativi ed i palliativi.

In questo articolo ci concentriamo nei trattamenti restitutivi che definiamo come un insieme di

procedimenti utili a riportare alla normalità il metabolismo ed il funzionamento della cute. Il più importante di questi è la biostimolazione.

Biostimolazione

La biostimolazione è un insieme di procedimenti utili ad attivare biologicamente le funzioni anaboliche del fibroblasto ed, in particolare, la produzione di collagene tipo III, elastina ed acido ialuronico a partire dai suoi precursori, prolina, lisina e glucosamina.

L'adeguata attivazione del fibroblasto è indotta da proteine conosciute come fattori di crescita e, in minore misura, dai frammenti di degradazione della matrice (es.: i monomeri dell'acido ialuronico).

Importante è anche il mantenimento di un pH fisiologico di 7,4 per conservare lo stato colloidale di *sol*, liquido, della matrice intercellulare assicurando scambi cellulari adeguati; la normotermia locale fisiologica (36,8-37,2°C), inoltre, permette la massima velocità delle reazioni biologiche; ed, il controllo dei radicali liberi, che non debbono superare le 200-280 U. Carr., consente di ridurre il danno derivato da questi.

Pertanto, gli obiettivi fondamentali della biostimolazione sono:

1. attivare il fibroblasto
2. fornire la disponibilità di precursori;
3. mantenere il pH tissutale a livello fisiologico
4. regolare la concentrazione di radicali liberi dell'ossigeno;
5. riscaldare fisiologicamente i tessuti.

Farmacoterapia orale

Da queste prime considerazioni si evidenzia l'importanza di un trattamento farmacologico con precursori biologici e con antiossidanti.

Rispetto ai precursori biologici, raccomandiamo, secondo i concetti messi a punto da Ceccarelli in Italia, l'endomodulazione. Questa si basa sulla supplementazione di substrati ed enzimi che permette di ottimizzare la formazione di prodotti di reazione, senza causare eccesso di questi.

Prescriviamo ai nostri pazienti un endomodulatore con prolina, valina, leucina, isoleucina, arginina, ornitina, zinco, manganese, piridossina, nicotinamide, vitamina C e silicio.

Rispetto agli antiossidanti abbiamo progettato una formula specifica, con coenzima Q₁₀ (ubichinone), echinacea, lievito di birra, olio di borragine, estratto di ginseng, omega 3, vitamina E e C ed acido lipoico.

Biostimolazione

Per la biostimolazione, per via intradermica, usiamo Skin B®, questo è un prodotto progettato da Ceccarelli che contiene aminoacidi, glucosamina, coenzimi biologici e frammenti di acido ialuronico (frazioni di 20-38 monomeri, con la funzione di attivare il fibroblasto) ad un pH di 7,4 per mantenere il valore fisiologico nel derma. Questo prodotto ha recentemente ottenuto la marcatura CE come dispositivo medico di III classe.

Realizziamo con Skin B® un'infiltrazione intradermica in alcuni punti definiti, dai quali si ha una diffusione sufficiente alla copertura di tutto il viso ed il collo. Si infila fino a 0,5 cm₃ della soluzione in ogni punto.

Effettuiamo una seduta settimanale per 4 settimane; poi 2 o 3 sessioni quindicinali ed, in fine, una sessione ogni 30-40 giorni come mantenimento.

Bioestimolazione con fattori di crescita autogeni

Questa è la parte fondamentale della nostra proposta.

I Fattori di Crescita sono piccoli frammenti proteici biologicamente attivi del gruppo delle citochine. Questi si uniscono ai recettori di membrana per attivare, o inibire, le funzioni cellulari e determinano la rigenerazione o lo sviluppo cellulare del tessuto specifico al quale si legano. I Fattori di Crescita sono mediatori biologici che regolano le funzioni essenziali della rigenerazione e della riparazione dei tessuti: la chemiotassi; la mitosi; l'angiogenesi; la proliferazione, la differenziazione e la regolazione cellulare; la sintesi di matrice extracellulare.

Dobbiamo, quindi, approfittare dell'attività terapeutica dei Fattori di Crescita che sono prodotti da numerose cellule: piastrine, fibroblasti, osteoblasti, cellule renali, ghiandole salivari, ghiandole lacrimali, eccetera.

Ci siamo incentrati sulle piastrine, perchè queste sono relativamente facili da ottenere ed, inoltre, trasportano, oltre alle proteine utili nella rigenerazione e riparazione tissutale, alcune provenienti dalla cellula precursore, il megacariocita, ed altre plasmatiche catturate per endocitosi nel torrente circolatorio.

Lavoro sperimentale

Abbiamo valutato la capacità biologica dei Fattori di Crescita piastrinici per infiltrazione intradermica al fine di utilizzarli nel trattamento dell'invecchiamento cutaneo.

Nessuno dubitava della loro utilità, ma non si sapeva che cosa sarebbe successo in assenza di una lesione e in particolare se li si infiltrava per via intradermica.

Rispettando il RD 223/1988 sulla protezione degli animali utilizzati per sperimentazione e ad altri fini scientifici, si sono effettuate, su cani, estrazioni di sangue per ottenere concentrati di piastrine, che sono state reiniettate per via intradermica. I risultati sono stati verificati con esame istologico.

Si è rilevato:

1. proliferazione fibroblastica dovuta all'infiltrazione intradermica di PRP in assenza di lesione.
2. sintesi di collagene tipo III (reticolare) e di componenti della sostanza fondamentale

I risultati indicano una stimolazione del processo fisiologico di rigenerazione dermica in assenza di lesione, cioè, rigenerazione di tessuto nuovo identico a quello originale e funzionale. Questo evidenzia che, a parità di stimolazione, la risposta biologica è influenzata dallo stato chimico-fisico dell'ambiente nel quale opera il fibroblasto.

Ottenimento del plasma ricco di piastrine

Una tecnica valida per ottenere PRP deve:

1. realizzarsi con un piccolo volume di sangue, 20-30 cm³, cioè con un prelievo equivalente a quello necessario per un normale esame ematochimico;
2. permettere un aumento delle concentrazioni basali di piastrine almeno di 3 o 4 volte;
3. attivare la funzione piastrinica.

Per l'ottenimento del PRP, ci riferiamo ai lavori del dottor Eduardo Anitua, Spagna, uno dei pionieri nello sviluppo di sistemi utili all'ottenimento di PRP ed all'utilizzo terapeutico dei FC.

Ottenimento dei fattori di crescita autogeni

Una volta ottenuto il PRP, è fondamentale ottenere la liberazione completa ed efficace dei FC e del resto delle proteine piastriniche: per ottenere questo, si deve riprodurre il processo naturale di attivazione piastrinica che avviene nella coagulazione, conosciuto come "degranolazione" delle piastrine.

Dopo avere estratto accuratamente circa 20 cm³ di sangue venoso in provette con un anticoagulante speciale, si procede ad una centrifugazione protocollata.

Centrifugando si ottiene la separazione delle differenti frazioni del sangue. Se la centrifugazione è realizzata in modo adeguato, le emazie si concentrano in fondo al tubo, le piastrine, più superficialmente, nel plasma, ed i leucociti, nella zona intermedia.

La maggior concentrazione di piastrine starà nella zona prossima alle emazie ed ai leucociti. Questo è il PRP che utilizziamo.

Per ottenere la degranolazione delle piastrine, dobbiamo poi procedere alla loro attivazione con cloruro di calcio, ripristinando la concentrazione di questo catione variata con un anticoagulante che chela gli ioni calcio.

Alla fine di questo procedimento si ottiene il plasma ricco in fattori di crescita autogeni.

Trattamento con PRFC

Nell'ambito della medicina estetica, conosciamo quattro forme di utilizzazione del PRFC:

1. per terapia topica, utilizzando il coagulo piastrinico per una riparazione cutanea.
2. per terapia subdermica, infiltrandolo con adipociti omologhi, per riempire solchi o cicatrici depresse.
3. per terapia intradermica, mesoterapia, che rappresenta la proposta di questo lavoro.
4. per terapia topica dopo una esfoliazione chimica.

Terapia intradermica con PRFC

A partire dai nostri lavori sperimentali e dalle nostre osservazioni cliniche, proponiamo due sessioni annuali (una in caso di pazienti giovani con invecchiamento lieve), nelle quali si effettuano infiltrazioni intradermiche su tutto il viso, il collo ed il décolleté con depositi di 0,01-0,02 cm³, distanziati tra loro di 1 cm.

Se è necessario, almeno dieci o quindici giorni prima, realizziamo un'esfoliazione superficiale ed una sessione di terapia topica per polverizzazione sulla zona disepitelizzata.

Normotermia locale fisiologica

La cosa più fisiologica per ottimizzare la biostimolazione è:

1. produrre una temperatura conveniente nel tessuto bersaglio, in questo caso il derma; l'ideale è 36,8-37,2°C, perché determina la maggiore velocità delle reazioni biologiche.
2. mantenere questa temperatura il maggiore tempo possibile.

Riusciamo ad ottenere questo mediante il metodo Indiba® che permette di trasformare un'energia fredda di alta frequenza, 0,5 Mhz, in temperatura interna, per effetto Joule.

Indicazioni, controindicazioni e complicazioni

Come detto già all'inizio, l'indicazione fondamentale della biostimolazione è l'invecchiamento cutaneo ed i suoi segni.

Le controindicazioni sono quelle dei prodotti (farmaci) impiegati e le aspettative smisurate del paziente.

Le complicazioni potrebbero essere l'inquinamento del materiale biologico e, pertanto, il rischio di infezione.

Valutazione di risultati

La valutazione è fondamentalmente soggettiva.

Il 95% dei pazienti si manifesta soddisfatto dai miglioramenti dell'aspetto, della tramatura, della lucentezza e del tono della pelle trattata.

I risultati possono oggettivarsi misurando e paragonando parametri, come la corneometria o la sebometria. Ugualmente, possiamo ricorrere alla microfotografia dei rilievi cutanei, ma questo procedimento è molto più sofisticato.

Bibliografía

- Abrahamsson SO. Similar effects of recombinant human insulin-like growth factor -1 and II on cellular activities in flexor tendons of young rabbits: experimental studies in vitro. *J Orthop Res* 1997;15:256-262
- Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529-535.
- Anitua E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery, *PractProcedAesthet Dent* 2001;13:487-493
- Anitua E, Andía I. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Ed. Eduardo Anitua, Puesta al Día Publicaciones; 2000
- Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *AM J Surg* 1993;165(6):728-7373
- Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II: Role in normal and chronic wound healing. *Am J Sug* 1993; 166(1):74-81
- Bonn D. The application of cell biology to broken bones. *The Lancet*, 1999;353:650-653
- Byzova TV, Goldman CK, Pampori N, Thomas KA, Bett A, Shattil SJ, Plow EF. A mechanism for modulation of cellular responses to VEGF: activation of integrins. *Molecular Cell*, 2000;6:851-860
- Folkman J, Browder J, Palmblad J. Angiogenesis Research: Guidelines for translation to clinical applications. *Thromb Haemost* 2001;86:23-33
- Howell HT, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile wV, Lynch SE. A phase I/11 clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factorBB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1997;68:1186-1193
- Okazaki R, Sakai A, Uenzo Y, Ootsuyama A, Kunigita N, Nakaruma T, Norimuna Y. Sequential changes of transforming growth factor (TFC)-betal concentration in synovial fluid and mRNA expression of TFC-betal receptors in chondrocytes after immobilization of rabbit knees. *J Bone Miner Metab* 2001;19:228-235
- Petersen W, Unterhauser F, Pufe Th, Zantop Th, Südkamp NP, Weiler A. *The angiogenic peptide vascular endothelial growth factor (VEFC) is expressed during the remodelling of free tendon grafts in sheeps.* ring the remodelling of free tendon grafts in sheeps. Springer-Verlag; 2003
- Pollard Th. The Future of biomedical research: From the inventory of genes to understanding physiology and the molecular basis of disease. *JAMA* 2002;287(13):1725-1727
- Redd GL, Fitzgerald ML; Polgár J. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the "secrete" life of thrombocytes. *Blood*, 2000;96(10):3334-3342
- Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets* 2001;12:261-273
- Reddi AH. Bone morphogenetic proteins: from basic science to clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83(A):1-6
- Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Mujika I. Use of autologous plasma rich in growth factors in the reatment of a large nontraumatic ablucion of articular cartilage: a case report. *Med Sci Sport Exer*, 2002
- Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Mujika I. Enhanced Achilles tendon healing with autologous plasma rich in growth factors. *KBr J Sports Med*, 2003
- Sandell L, Silva MJ. What's new in orthopaedic research. *J Bone Joint Surg Am* 83-A (7): 1117-1124
- Uludag H, Gao T, Porter Th, Friess W, Wozney J. Delivery systems for BMPs: factors contributing to protein retention at an application site. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83(A):128-135
- Van Der Berg WB, Van Der Kraan PM, Scharsthul A, van Beuningen HM. Growth factors and cartilage repair.

Clin Orthop 2001;391:S244-S250

Wikesjb U, Sorensen R, Wozney JM. Augmentation of alveolar bone and dental implant osseointegration: clinical implications of studies with rhBMP-2: a comprehensive review. *J Bone Joint Surg Am* 2001;136-145

Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The platelet-activating factor signalling system and its regulator in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med*, 2000;30:5294-301