

UNIVERSITA' DEGLI STUDI di BOLOGNA

- ALMA MATER STUDIORUM –

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE DERMATOLOGICHE

XIX Ciclo

Coordinatore Prof. Claudio Varotti

L'USO DELL'ACIDO POLILATTICO E DI ALTRI SISTEMI
INIETTIVI NEL RIPRISTINO DEI VOLUMI DEL VOLTO

Tesi di Dottorato di Ricerca

Presentata da:

Dott. Nicola Venturo

Relatore :

Chiar.mo Prof. Claudio Varotti

Anno Accademico 2007

SOMMARIO

| | | |
|---------------|--------------|--------------------------------------|
| Pag. 4 | Cap I..... | INTRODUZIONE |
| Pag. 5 | Cap II | PROCESSI DI INVECCHIAMENTO DEL VOLTO |
| | | - Lipoatrofia |
| Pag. 9 | Cap. III ... | SISTEMI CORRETTIVI |
| Pag. 10..... | - Par 1) .. | SISTEMI INIETTIVI |
| | | - Generalità |
| Pag. 16 | - Par 2) | ACIDO POLILATTICO |
| | | - Modalità d'uso |
| Pag. 22 | - Par 3) | IDROSSIAPATITE |
| | | - Modalità d'uso |
| Pag. 26 | - Par 4) | ALTRI |
| Pag, 29 | Cap IV | RISULTATI |
| Pag. 31 | Cap. V | CONCLUSIONI |
| Pag. 35 | | BIBLIOGRAFIA |

Cap.I

Numerosi trattamenti e procedure sono a disposizione del medico per affrontare la risoluzione di problemi estetici del volto.

La maggior parte di essi sono rivolti alla correzione di rughe e solchi del viso che perciò vengono trattati come se fossero gli unici segni del danneggiamento causato dall'età.

Concentrarsi sulla superficialità del problema (rughe) della cute porta ad ignorare il problema vero più complesso: la sottostante perdita di volume e la conseguente diminuzione della compattezza e del tono dei tessuti che necessariamente si verifica con il passare del tempo o come conseguenza di terapie debilitanti o dimagrimenti eccessivi.

Quello che invece rende maggiormente visibili i segni dell'età è la progressiva perdita dei volumi del volto, la quale è il risultato di un complesso di processi fisiologici di decadimento che includono, oltre ad una distro/atrofia dermica, anche un certo grado di riassorbimento osseo e delle masse adipose e di rilassamento e ptosi dei muscoli.

Cap. II

Con l'età il derma comincia ad assottigliarsi, la giunzione dermo-epidermica si appiattisce e lo strato corneo perde la sua integrità. Questi cambiamenti dermici più facilmente espongono la cute invecchiata a forze di rottura e questo determina perdita di compattezza.

L'epidermide può inspessirsi per effetto di un'inflammazione indotta dal fotoaging, o viceversa assottigliarsi se l'invecchiamento è stato solo cronologico in assenza di fotoesposizioni.



Fig.1 Fotoaging. Rughe glifiche , cutis laxa

In ogni caso comunque si svilupperanno rughe per perdita di elasticità ed in aggiunta il riassorbimento osteo-scheletrico e il rilassamento e la ptosi muscolare contribuiranno a conferire un aspetto invecchiato del volto.

Le cavità orbitali tenderanno ad allargarsi, i processi mascellari a rimpicciolirsi, riducendo con ciò le superfici di appoggio a disposizione dei soprastanti strati tissutali.

In aggiunta a questi cambiamenti fisiologici la perdita maggiore di volume, causa principale dell'insorgenza dei solchi, è determinata dalla lipoatrofia e dalla complessiva ridistribuzione della massa grassa che interviene associata all'invecchiamento.

La riduzione di volume dei cuscinetti adiposi (periorali, orbitali e delle guance) oltre al più generale riassorbimento adiposo del grasso contenuto nello spessore dell'ipoderma del volto, farà perdere l'aspetto giovanile ai contorni del viso, finché riducendosi il supporto offerto agli strati superiori, la cute comincerà a flettersi ed afflosciarsi vinta dalla forza di gravità.



Fig.2 Perdita del profilo zigomatico

Ptosi della guancia

Nel complesso il risultato di questi processi si tradurrà nella comparsa di concavità a livello delle guance e delle tempie, e di rughe, pieghe e di solchi profondi nasolabiali e sotto commisurali.

Diverse variabili contribuiscono a determinare il grado della lipoatrofia: l'età, il peso, fattori genetici, ma anche fattori individuali (fumo, elioesposizione, dieta) oltre a patologie anche complesse come l'infezione HIV.

Non esiste a tutt'oggi una scala di valutazione clinica condivisa che consenta di stabilire severità e trattamento della lipoatrofia.

Tuttavia una classificazione semplice permette di distinguere tre forme di lipoatrofia:

- LIEVE (da cronoinvecchiamento tra i 20 e i 40 anni)
- MODERATA (da cronoinvecchiamento oltre i 30 anni a cui si aggiungano fattori individuali di aggravamento)
- SEVERA (tipicamente associata a patologie)



Fig 3-3b Lipoatrofia severa



Ripristino dei volumi .Ac.polilattico

Cap. III

La portata dei cambiamenti legati all'invecchiamento richiedono un'approccio globale al ringiovanimento del volto piuttosto che trattare isolatamente le singole rughe (o solchi) createsi.

La ricostituzione del volume perduto dai tessuti molli e dei contorni del viso oltre all'appianamento delle rughe sarà quindi l'obiettivo da perseguire per conferire quel risultato di aspetto più giovane richiesto dai pazienti.



Fig 4 Zone da trattare per la correzione
dei volumi del volto

I trattamenti cui normalmente si fa ricorso nella pratica medica per contrastare i segni del tempo e tentare di ripristinare o mantenere un aspetto “giovane” del volto se si escludono le procedure chirurgiche o comunque invasive, sono soprattutto sistemi iniettivi.

- 1) A questo scopo si utilizzano varie sostanze chiamate fillers, capaci di distendere ed attenuare rughe e solchi, e di restituire alla cute un aspetto migliore in virtù del loro meccanismo di azione.

Varie sono le classificazioni proposte per i fillers, ciascuna tiene presente una caratteristica diversa:

- ETEROLOGHI (collagene bovino)
- 1) - OMOLOGHI (collagene da donatore)
- AUTOLOGHI (lipofilling, collagene autologo)
- SEMISINTETICI (collagene, acido ialuronico)
- 2) - SINTETICI (polimetilmetacrilato, poliacrilamide, dimetilpolisilossano)
- AUTOLOGHI

La più utile al nostro scopo è quella che suddivide le sostanze in Temporanei, Semipermanenti e Permanenti.

- collagene animale

- TEMPORANEI - acido ialuronico (+ destano o mannitolo)

- acido polilattico

- condroitinsolfati-chitine

- SEMIPERMANENTI - idrossiapatite

- polivinilpirrolidone

- grasso autologo

- dimetilpolisilossano

- politetrafluoroetilene

- PERMANENTI - resine cianoacrilamidiche

- polimetilmetacrilato

- gore-tex

Dei prodotti temporanei di cui sono note le caratteristiche di sicurezza si conosce molto perché utilizzati da anni.

Ma la loro stessa natura e meccanismo d'azione e la conseguente breve durata della correzione, ci impediscono di considerarli strumenti utili nella ricostituzione dei volumi del volto e per la correzione di importanti difetti cutanei.

Possono essere ottimamente utilizzati per distendere singole rughe e ridare turgore e idratazione alla cute invecchiata.

I prodotti permanenti che sarebbero interessanti per i nostri scopi, avendo come qualità intrinseca quella maggiormente apprezzabile sia da parte del paziente che dell'operatore, cioè la durata dell'effetto di correzione, benché utilizzati comunemente, presentano alcuni limiti a mio avviso determinanti:

- incerta stabilità della struttura molecolare dei materiali
(der.alchilimmidici)
- possibile migrazione del materiale d'impianto (Es. silicone) o parziale riassorbimento dello stesso (Es. grasso autologo-lipofilling)

- poca sicurezza degli impianti nel tempo (non perfetta raggiungibilità dell'interno degli impianti da parte dei sistemi omeostatici dei tessuti)
- possibile induzione di granulomi da corpo estraneo (Es. silicone, polimetilmetacrilato)
- Mantenimento "fisso" della correzione nel tempo (Es. silicone, goretex)

Per il raggiungimento del migliore effetto è richiesto un prodotto più flessibile, capace cioè di conferire un risultato più adattabile alle fisiologiche modificazioni di volume e di forma nel tempo.

Negli ultimi tempi, per merito di una ricerca scientifica sempre molto attiva nel settore, si sta sempre meglio delineando una categoria intermedia di prodotti cosiddetti semipermanenti, interessanti per molti aspetti, cui gli operatori rivolgono molta attenzione e speranze.

Si tratta di sostanze spesso già da tempo note e frequentemente utilizzate in altri settori della medicina e della chirurgia e delle quali si sfruttano alcune capacità mutuandone l'uso;

- polivinilpirrolidone
 - agarosio
 - acido polilattico
 - idrossiapatite
- etc.

Sono queste quindi sostanze che pur essendo riassorbibili e sicure, conferiscono un risultato di correzione dei difetti cutanei duraturo e costante in base ad alcune peculiarità della loro azione:

- raffinata e complessa struttura molecolare più difficilmente attaccabile dagli enzimi specifici (acido ialuronico reticolato)
- assenza dell'enzima specifico di degradazione nel sito di inoculazione (condroitinsolfato, agarosio)

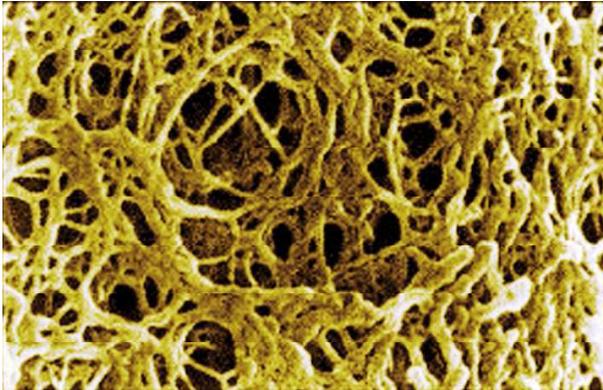


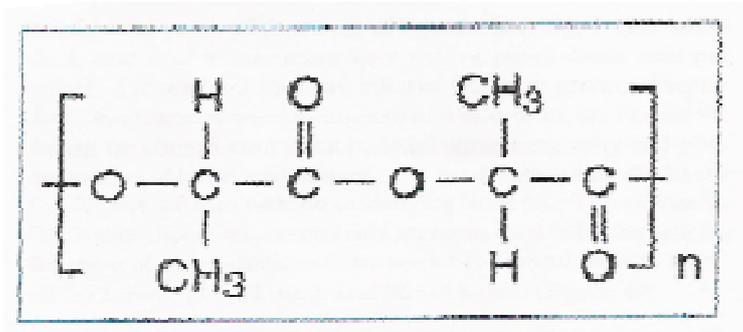
Fig 5 - Struttura tridimensionale dell'agarosio

- azione di stimolo sull'attività cellulare dermica con conseguente aumento della produzione di neocollagene e sostanze della matrice connettivale fino all'induzione di fibroplasia dermica in particolare per quest'ultima appare evidente come l'effetto di correzione del difetto permanga ben oltre la stessa presenza nel derma dell'agente filler, in virtù dell'attivazione di un meccanismo intrinseco.

2) ACIDO POLILATTICO

L'acido polilattico e i poliesteri alifatici sono biomateriali sintetici sviluppati dal CNR francese negli anni '60 .

Appartengono alla famiglia dei poliesteri alifatici l'A.P. , l'acido poliglicolico ed altri polimeri.



L'A.P. è un polimero dell'acido lattico biocompatibile e bioriassorbibile

I più utilizzati sono L' A.P. e A.Poliglicolico per impianti biologici, come vettori e sostituti del plasma (miscele di poliesteri alifatici).

Il bioriassorbimento dell' A.P. si realizza in 4 stadi:

- Idratazione
- Rottura dei legami covalenti
- Perdita di peso molecolare
- Solubilizzazione degradazione ed eliminazione sotto forma di CO₂ (29%)

L' A.P. è un derivato di sintesi di laboratorio ; è quindi immunologicamente inerte (non necessita di test) e non è esposto a rischio di contaminazioni da parte di virus o prioni.

L' A.P. si scompone per azione idrolitica, non enzimatica in monomeri di acido lattico che seguono il ciclo di eliminazione in glucosio e CO₂.

Da tempo viene usato in vari settori della medicina come sistema di fissaggio in ortopedia, come materiale per suture riassorbibili, per viti e placche, e per favorire la rigenerazione dei tessuti.

In farmacologia per capsule riassorbibili e come vettore di farmaci in oncologia

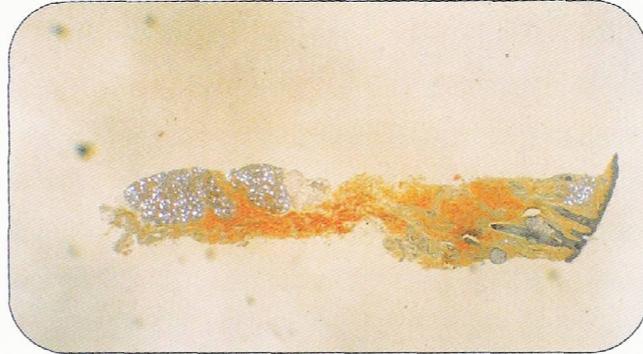
Il prodotto iniettabile contiene Acido L-Polilattico, Mannitolo, Carbossimetilcellulosa come liofilizzato sterile in forma cristallina del p.m. di 170000 da. , da ricostituire in soluzione con quantità variabili (a seconda dell'uso) di acqua sterile per preparazioni iniettabile.

Quella che si ottiene è una sospensione lattescente iniettabile con aghi da 26G.

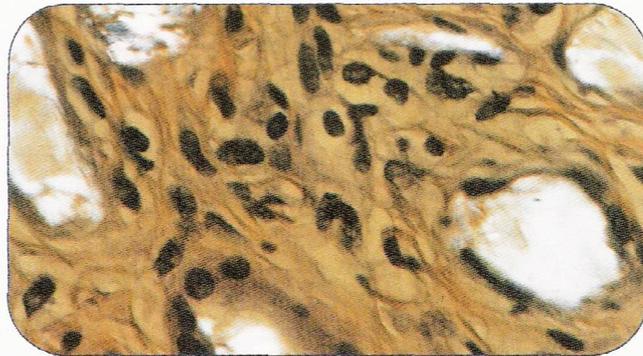
La correzione dei difetti cutanei avviene mediante un riempimento immediato ma transitorio (qualche giorno) per il riassorbimento dell'acqua, vettore inerte.

Interviene poi (dopo circa 30-40 giorni) un certo grado di correzione progressiva ed a lungo termine per stimolo della neocollagenesi .

La correzione avviene quindi non per un riempimento (l' A.P. non può essere considerato un filler in senso stretto) ma per un ispessimento dermico del tessuto infiltrato derivante dalla formazione di neocollagene dai fibroblasti.



Presenza dell'impianto sotto forma di microparticelle nel derma profondo. Assenza di effetti sull'epidermide.



Reazione di tipo istiocitario con presenza di macrofagi e di cellule giganti multinucleari a contatto diretto dell'impianto.



Presenza di fibre di collagene attorno le microparticelle di acido polilattico. Assenza di reazione infiammatoria.

Fig. 6 Aspetti istologici dei depositi di Acido polilattico

Il protocollo d'impiego prevede 2-4 sedute spaziate di 4-6 settimane. Numero di sedute e diluizioni del prodotto dipendono dal distretto trattato, dal tipo di derma da infiltrare e dalla tipologia del difetto da correggere.

Il prodotto va preparato molte ore prima della seduta (almeno 12), instillando nella fiala l'acqua per soluzioni iniettabili goccia a goccia e lasciando riposare, per meglio solubilizzare la polvere liofilizzata, per alcune ore senza agitare.

Una volta pronta la soluzione si agita energicamente la fiala prima di aspirare il prodotto con un ago da 18G ed iniettarlo con un ago da 26G.

Iniettare rigorosamente nel sottocute e nel derma profondo con la tecnica dei piccoli boli o delle iniezioni lineari retraenti (anche infiltrazioni trasversali , tecnica di pavimentazione)

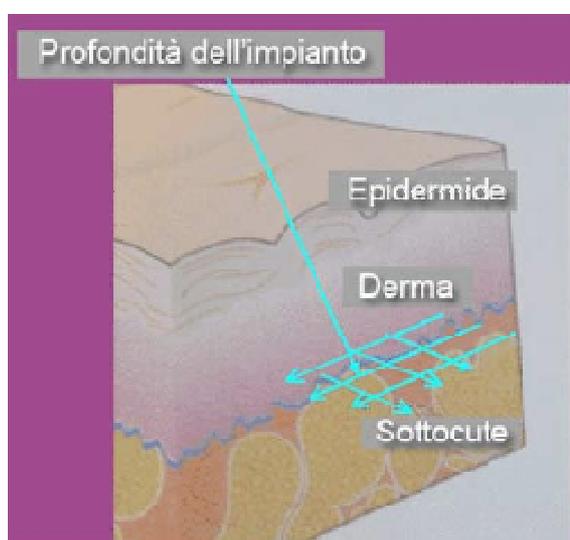


Fig. 7 Livello di impianto dell'acido polilattico

disperdendo bene il prodotto con un massaggio energetico, che va continuato anche dal paziente stesso, più volte al giorno per un periodo di un paio di settimane, onde prevenire la comparsa di noduli.

Alle diluizioni che variano da 5 a 8 ml. per fiala può essere sostituito 1 ml. di lidocaina/xylocaina 1% ad un volume corrispondente di acqua per ridurre il disagio della procedura. Va ricordato che con questo sistema va trattato l'intero distretto interessato, non la singola ruga.

3)

Anche l'impianto a base di Idrossiapatite è stato studiato per aumentare il volume del tessuto, infiltrandolo e con ciò prevenendo la migrazione del prodotto. Esso consente di ottenere una struttura della zona trattata simile al tessuto naturale che lo circonda.

L'impianto è costituito da microparticelle di bioceramica in sospensione in un gel carrier composto da sodio carbossimetilcellulosa, glicerina e acqua purificata . Una volta iniettato il prodotto forma un'impalcatura nel tessuto infiltrato.

Il gel carrier viene gradualmente riassorbito e rimpiazzato dalle cellule circostanti, che andranno ad abitare lo spazio precedentemente occupato dal volume di prodotto iniettato.

Il risultato è un impianto di lunga durata composto dalle particelle originarie disperse nella struttura stessa del tessuto infiltrato.

Le particelle adoperate sono sfere di idrossiapatite di calcio.

Questo composto ha una lunga storia di uso sicuro in impianti in un vasto campo di applicazioni.

L'idrossiapatite composta da ioni calcio e ioni fosfato, è duratura e biocompatibile e inoltre non calcifica e non ossifica nei tessuti molli.

A lungo termine il tessuto sede della infiltrazione rimane morbido, soffice e flessibile, poiché le stesse cellule diventando parte integrante del volume di correzione con caratteristiche di grande naturalezza.

Per la preparazione di particelle di I. sono state impiegate tecniche avanzate di trattamento della ceramica.

Esse sono state lavorate fino a raggiungere dimensioni comprese tra i 25 e i 125 micron di diametro e lavate con un procedimento brevettato per rimuovere eventuali fini residui di polvere.

La forma sferica e la relativa uniformità delle particelle di I. creano, come delle biglie contenute in un barattolo, uno spazio interstiziale complessivo considerevole fra le stesse, aumentando così il volume del tessuto infiltrato.

Negli studi di laboratorio a lungo termine questo tipo di impianto è rimasto intatto nel sito di iniezione per un tempo di 3 anni.

Dopo le particelle di Ca-idrossiapatite lentamente si dissolvono e vengono metabolizzate mediante gli stessi processi omeostatici con i quali vengono riassorbiti i frammenti di osso, conseguenti a fratture comuni, dispersi nei tessuti.

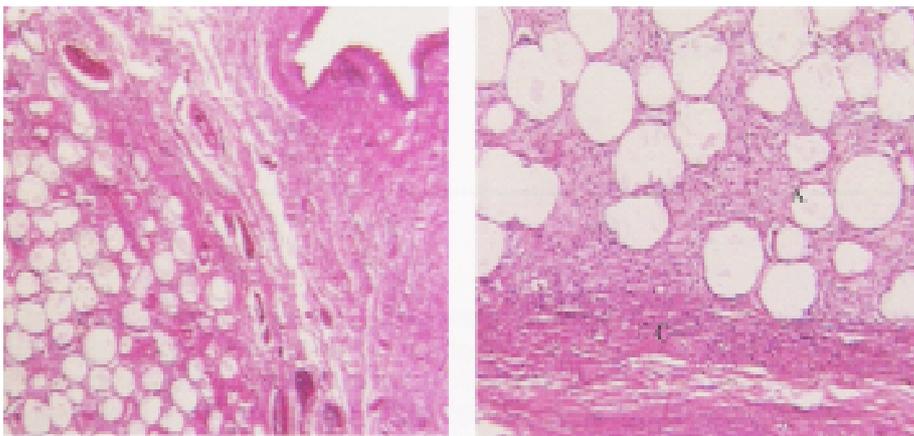


Fig. 8-8b Microsfere intatte di HAP circondate da tessuto fibroso

Il prodotto commercializzato è contenuto in siringhe preriempite di 1,3 ml. Ed è iniettabile con aghi 27 G.

Deve essere infiltrato nel derma profondo , nello strato sottocutaneo

E disperso con un leggero massaggio.

Bisogna iniettare la quantità di prodotto sufficiente ad ottenere una correzione ottimale del difetto. Evitare quindi la ipercorrezione.

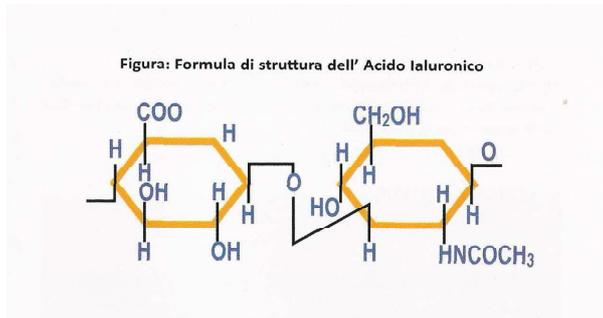
Nel caso si voglia trattare un distretto ampio per ottenere un effetto volumizzante (Es. Area zigomatica), si ricorrerà alla tecnica della “pavimentazione” con iniezioni lineari traccianti retrograde incrociate in tutta l’area.

In casi particolari (Es. Ricostituzione della silhouette della piramide nasale/ Esiti rinoplastica o dell’arco mandibolare) il prodotto deve

essere iniettato profondamente, a contatto del periostio e modellato con un massaggio energetico fino al raggiungimento della correzione voluta.

In generale 2-3 sedute spaziate ogni 6-8 settimane sono sufficienti a raggiungere un risultato che, manifestandosi compiutamente a distanza di alcuni (3-4) mesi, si mantiene stabile per anni.

4) Recentemente altri nuovi prodotti hanno suscitato un certo interesse e si mostrano promettenti:



Uno è costituito da un gel di acido ialuronico reticolato ad alto peso molecolare nel quale sono dispersi frammenti di chitina (un polimero polisaccaridico con residui solforati) .

La chitina dovrebbe avere funzione di stimolo sull'attività fibroblastica dermica, permanendo a lungo a contatto del derma stante l'assenza in loco di attività enzimatica specifica in grado di degradarne la molecola.

Si attendono studi di valutazione clinica e di follow up.

L'altro, che ha già superato questa fase ed è provvisto di registrazione CE, è pronto per poter essere commercializzato.

E' un iniettabile a base di fosfato tricalcico b, composto anche questo che fa parte della famiglia delle ceramiche biocompatibili e riassorbibili (è riassorbibile infatti da qualche settimana ad alcuni mesi), ma diverso dalla Idrossiapatite, con formula chimica bruta $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ e rapporto Ca/P di 1,5 .

Anche questo composto è utilizzato in ortopedia da molti anni come impianto intraosseo nel corso di terapie di rigenerazione ossea post frattura.

Le proprietà fisiche e meccaniche delle ceramiche dipendono dai rapporti fra gli atomi delle molecole e dalla tipologia della loro struttura cristallina. E' proprio questo rapporto fra gli atomi che determina delle strutture cristalline più o meno stabili che conferiscono alle molecole delle cinetiche di riassorbimento che si differenziano molto. La degradazione è proporzionalmente più lenta quando il rapporto atomico è elevato e la rispettiva dimensione della molecola è maggiore.

Per questo motivo il b TCP vanta una riassorbibilità rapida e totale, mentre l'HAP presenta una cinetica di riassorbibilità inferiore.

La composizione del gel è : Fosfato tricalcico b, acido ialuronico (pm. 2-3 mil. Da.), soluzione salina tamponata, carmellosi sodica (carbossimetilcellulosa).

Il prodotto è contenuto in siringhe preriempite di 1 ml.

Il fosfato tricalcico b è presente sotto forma di microparticelle di diametro medio di 40 micron in sospensione in un gel di acido ialuronico.

Il diametro maggiore >10 micron evita una fagocitosi immediata da parte dei macrofagi, ma < 80 micron garantisce estrudibilità con aghi sottili da 26 (27) G.

Una porosità delle microsfele del 90% (HAP 55%) garantirebbe al fosfato tricalcico b un riassorbimento dell'86% già dopo 12 settimane (degradazione completa stimata entro 10 mesi) secondo gli studi effettuati.

Se ciò verrà confermato da ulteriori studi di follow up su trattamenti già effettuati, si tratterebbe di un ulteriore passo avanti

nell'allestimento di un prodotto sicuro, riassorbibile e dagli effetti duraturi.

Cap.IV RISULTATI

Nei 38 pazienti trattati per questo studio con acido polilattico (32 donne, 6 uomini) di età compresa tra i 28 e i 64 anni il risultato di correzione desiderato è stato raggiunto progressivamente nel tempo di circa 1 anno. Sono state necessarie mediamente 3-4 sedute spaziate di almeno 6 settimane l'una dall'altra (5 le sedute necessarie in 2 casi) . Il volume di prodotto utilizzato per seduta è variato tra i 2 ed i 4-5 ml. nei casi più severi di lipoatrofia.

Le aree trattate sono state: area zigomatica, guance, a. zigomatico-malare (poches malaires) , mandibola-mentoniera, solchi nasogenieni.

Tranne la comparsa di edema, rossore, senso di calore nelle aree trattate e la possibile insorgenza di ecchimosi, non si sono verificate altre complicazioni.

Solo in due casi c'è stata l'insorgenza di noduli palpabili ma non visibili , a distanza di 8-10 settimane circa dalla seduta, risoltisi dopo infiltrazioni intralesionali ripetute con semplice soluzione fisiologica.

Con l'impianto di HAP invece sono stati trattati 15 pazienti (11 donne e 4 uomini) nell'arco di 1 anno.

Le aree trattate sono state principalmente: naso (regolarizzazione del profilo, columella), solchi nasogenieni, mento (regolarizzazione e prominenza), angolo mandibolare e arco zigomatico.

Il numero di sedute per paziente è stato di 2-3; quello strettamente necessario a raggiungere la correzione desiderata.

Gli intervalli fra le sedute hanno avuto durata fra le 4 e le 8 settimane.

Non si è mai superata la quantità di 1,3 ml. (quella contenuta in una siringa) in ogni seduta per paziente.

Oltre ad un modesto dolore nel sito di iniezione e ad un senso di tensione accusato dai pazienti in qualche caso, non si sono verificati altri effetti indesiderati.

CONCLUSIONI

La ricostituzione dei volumi del volto nelle corrette proporzioni, appannaggio esclusivo fino a ieri della sola chirurgia, sembra ora essere un risultato alla portata di sistemi più maneggevoli come quelli iniettivi.

La scelta del materiale da iniettare si dimostra essere determinante.

Il criterio principale che la deve orientare è in assoluto la sicurezza.

Vanno evitati prodotti che possano esporre a rischio la salute del paziente o che si possano rivelare inaffidabili anche solo nel mantenimento nel tempo del risultato estetico di correzione, oltre che nella loro stabilità molecolare.

L'esperienza maturata con questi interessanti prodotti di ultima generazione, ha rafforzato la convinzione che la scelta debba cadere su prodotti riassorbibili, anche se di lunga durata, sfruttando

così solo il vantaggio della loro azione di attivatori di processi cellulari dermici, senza che per questo si debba rischiare la permanenza di sostanze instabili e potenzialmente dannose.



Fig 9-a,b,c,d Risultati a 10 mesi di trattamento con acido polilattico in 4 sedute, ogni 6 settimane. Volume medio iniettato per sed. 3,5ml





Fig.10 a,b Risultato ad 1 anno A.P. 4 sedute (vol. medio 4ml.)

Gilding D.K., Reed A.M. Biodegradable polymers for use in surgery polyglycolic/polylactid acid homo and copolymers:1. Polymer 1979;20:1459—1464.

Jeanrot R., Lagadic M., Gouchet F. BIO-PLA® : implant injectable destiné au comblement des rides faciales. Tolérance cutanée chez le lapin. Etude TC 971110. Rapport interne du 20 janvier 1998.

Li S., Vert M. Aliphatic polyesters. Degradable polymers. Edited by Gerald Scott and Dan Gilead. 1995, Chapman et Hall. Londres.

Park A., Cima L.G. In vitro cells response to differences in poly-L-Lactide crystallinity. J. Biomed Mater. Res. 1996;31:117-130.

New fill (package insert) Luxembourg: Biotech Industry SA; 2004
Valantin MA, et al. Polyactic acid implants (New Fill) ® to correct facial lipoatrophy in HIV- infected patients: results of the open label study VEGA. AIDS 2003 ;17: 2471-7.

Orentreich D. Liquid injectable silicone: Techniques for soft tissue augmentation. Clin Plast Surg 2000; 27: 595.

Conrad K, Reifen E. Gore-Tex implant as tissue filler in cheek lipogroove rejuvenation. J Otolaryngol 1992 ; 21:218.

Vert M., Li SM, Garreaw H. Attempts to map the structure and degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids. *J Biomater Sci Polym Ed* 1994; 6:639.