

# Società Italiana di Mesoterapia

Anno 8

N. 1 Gennaio-Aprile 2002

## Editoriale

**L**a Mesoterapia, che da qui in avanti chiameremo Intradermo-Terapia Distrettuale (ITD), non è altro, infatti, che l'iniezione intradermica distrettuale di farmaci della F.U., gli stessi farmaci che, per le stesse indicazioni cliniche, sarebbero stati utilizzati per via sistemica.

Con aghi molto sottili (27 G o 30 G da 4 mm di lunghezza) s'iniettano piccole quantità di farmaco nel derma, corrispondente alla proiezione cutanea dell'organo o parte di organo che è sede di un processo patologico.

L'assorbimento del farmaco a livello dermico è piuttosto lento, di conseguenza si formerà una sorta di piccolo deposito che andrà esaurendosi in tempi che superano le 12 ore, come hanno dimostrato i lavori del prof. Mario Pitzurra e coll. dell'Università di Perugia alla fine degli anni '70, la prima ricerca di base al mondo sull'argomento.

Quest'azione prolungata del medicamento interesserà soprattutto i recettori del distretto in cui è presente la patologia da trattare, soltanto una minima parte delle molecole farmacologiche entrerà in circolo.

Il metodo, se bene applicato, consente risultati rapidi e duraturi con piccole dosi di medicamento mentre gli effetti iatrogeni risultano ridotti.

La differenza di effetti fra somministrazione sistemica e somministrazione intradermica distrettuale è legata alla diversa cinetica dei farmaci: mentre con la somministrazione sistemica il medicamento deve raggiungere un'ottimale concentrazione plasmatica, affinché un'adeguata frazione possa raggiungere la sede d'azione, con quella intradermica, eseguita in prossimità del processo morboso, l'azione medicamentosa, non necessitando di elevate concentrazioni plasmatiche, è pressoché immediata e si prolunga per parecchie ore.

Da qui l'importanza d'iniettare rigorosamente intraderma piccole dosi di medicamento con ago singolo opportunamente inclinato secondo lo spessore cutaneo. Sono da sconsigliare i multi-iniettori che non permettono una corretta iniezione intradermica né un dosaggio esatto.

Non sono ammesse le miscele di farmaci.

L'effetto riflessogeno, anche se non ricercato, può verificarsi ed aggiungersi a quello medicamentoso, nelle primissime fasi dell'azione farmacologica, ma le modificazioni sintomatologiche corrispondono alle caratteristiche del farmaco scelto in base alla diagnosi.

È presente anche una risposta di tipo immunologico, aspecifica e senza conseguenze (a parte sensibilità individuali a farmaci che possono verificarsi con qualsiasi tipo di somministrazione) ma che, in caso di miscele farmacologiche, può provocare reazioni locali e generali. Altre intuibili azioni, come quella su base biomolecolare, attendono dimostrazioni esaurienti.

La ITD non sostituisce, ovviamente, la via di somministrazione sistemica, le indicazioni sono rappresentate da patologie che interessano apparati di derivazione mesodermica e che possono rispondere a trattamenti farmacologici superficiali come le osteoartroreumopatie, l'insufficienza veno-linfatica, alcune affezioni dermatologiche, le adiposità distrettuali, la pannicolopatia edemato-fibrosclerotica (cellulite), la biostimolazione e/o la correzione dell'invecchiamento cutaneo del volto.

La ITD è un atto medico poiché comporta una diagnosi, una valutazione circa l'opportunità d'impiego rispetto ad altre soluzioni terapeutiche, una scelta farmacologica, un controllo dei risultati. Così inteso, il metodo rientra a buon diritto nelle tecniche di terapia convenzionale.

*Sergio Maggiori*

## Sommario

- 1 Editoriale
- 2 Aspetti biomolecolari in terapia intradermica
- 4 L'Intradermoterapia Distrettuale (ITD) nel blocco lombare acuto

## Aspetti Biomolecolari in Terapia Intradermica

La mesoterapia, come è noto, è una metodica terapeutica che consiste nell'effettuare iniezioni intradermiche localizzate nelle zone cutanee corrispondenti alla regione o all'organo leso o dolorante introducendo ridotte quantità di farmaco.

Tale terapia è particolarmente efficace in malattie che presentano sintomatologia locale evidente e quando sono compromessi organi di origine mesodermica.

Il meccanismo d'azione della terapia intradermica si esplica pertanto attraverso modificazioni tissutali indotte dalle sostanze farmacologicamente attive, con effetti locali, per scatenamento, ad esempio, di una reazione di difesa di elementi del derma appartenenti al sistema immunitario.

È noto che nel derma cutaneo esistono recettori diffusi sia come espansioni libere che come corpuscoli sensitivi. Al proposito, una ricerca di Wilson e Martin del 1999

sottolinea che l'alcool benzilico può essere una valida alternativa all'anestetico locale. Iniettando intraderma una soluzione al 9% di alcool benzilico contenente epinefrina oppure una soluzione all'1% di lidocaina con la stessa concentrazione di epinefrina, gli autori hanno osservato che la soluzione contenente alcool benzilico in associazione all'epinefrina provocava una prolungata anestesia cutanea e un minore dolore all'iniezione anche se l'effetto era meno efficace dell'associazione lidocaina/epinefrina.

Ci si può domandare se le sostanze iniettate a livello intradermico possano agire in modo paracrino, analogamente ad alcune sostanze che, prodotte e secrete da una cellula, agiscono anche su quelle vicine. In bibliografia troviamo dei dati al riguardo.

Jindo et al. (1998) hanno sperimentato che iniezioni intradermiche per 5-7 giorni consecutivi di 1µg di HGF/SF ricombinante in soluzione isotonica (Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor) provocava un aumento di follicoli nel derma e un moderato allungamento di peli dei topi trattati, suggerendo che tale fattore agisce con effetto paracrino alterando il ciclo di crescita del pelo e, in particolare, ritardando il passaggio dalla fase di anagen a quello di telogen.

Un altro esempio sperimentale si riferisce all'azione dell'endotelina-1 (ET-1), noto peptide ad attività vasocostrittrice e regolatore della crescita. Iniezioni percutanee di tumor necrosis factor alpha (TNF-α) o di interleuchina-1 (IL-1α) nella cute di topi, provocavano un aumento significativo dell'espressione e del legame dell'ET-1 nell'epidermide, ghiandole sebacee e vasi sanguigni degli

animali trattati. Di conseguenza sembra che l'ET-1 possa agire come fattore autocrino/paracrino durante un processo infiammatorio (Ahn et al., 1998).

Il rapido progresso della biologia molecolare rende lecita la seguente domanda: le sostanze iniettate intraderma possono interagire a livello trascrizionale?

Quando un segnale extracellulare - fattori di crescita, citochine, ormoni, neurotrasmettitori - giunge ad una cellula, si crea un legame con il recettore posto sulla membrana plasmatica, con la conseguenza che tale segnale esterno viene portato all'interno della cellula provocando una serie di possibili azioni che conducono tutte alla trascrizione di geni specifici. Tali azioni possono modificare le concentrazioni di alcuni ioni o possono attivare le GTP binding protein o ancora rendere attivi recettori legati ad enzimi. Alla fine di questi diversi processi a cascata che comportano comunque la fosforilazione di secondi messaggeri, il segnale arriva al nucleo dove viene attivato il promotore di determinati geni.

Esistono numerosissimi esempi di tali segnali oltre a quelli già ricordati: la bone morphogenic protein (BMP) il cui legame al recettore comporta l'attivazione delle Smad protein che a loro volta inducono l'espressione di specifici geni, oppure l'EGF (Epidermal Growth Factor), il cFos la cui attività trascrizionale sulla crescita, il differenziamento e lo sviluppo cellulare può essere attivata da molteplici segnali extracellulari tra cui anche agenti farmacologici.

Nel tentativo di legare la terapia intradermica e tali aspetti biomolecolari, possono essere esemplificativi alcuni lavori sperimentali presenti tra la bibliografia più recente.

Fagiolo et al., (1999) hanno trattato pazienti affetti da orticaria idiopatica cronica (CIU) con iniezioni intradermiche di siero autologo o di siero con eparina ed hanno osservato, in seguito a questo secondo tipo di trattamento, una inibizione della risposta immunitaria agli istamina releasing-factors (HRFs) presenti nel siero delle persone trattate.

Il RANTES (Regulated upon Activation Normal Expressed and Secreted) è un potente chemioattrattore di monociti e linfociti e media la risposta infiammatoria. Iniezioni intradermiche di tale sostanza (10ng/50µl) nella cute di topi provocano un richiamo di basofili ed un aumento di istamina dopo quattro ore in modo dose dipendente. Inoltre tale sostanza agisce anche a livello trascrizionale perchè l'mRNA per l'istidina decarbossilasi aumenta nella cute dei ratti trattati rispetto ai controlli (Conti et al., 1997).

Moderni approcci alla guarigione delle ferite sono raccolti nel lavoro di Komarcevic (2001) in cui vengono va-

lutati diversi metodi di trattamento. L'applicazione esogena di fattori di crescita quali PDGF (platelet-derived growth factor) e TGF- $\beta$  (transforming growth factor-beta), favorisce una guarigione più rapida nelle ferite da ustioni. L'applicazione esogena di citochine quali l'interferon  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) favorisce invece una riduzione delle cicatrici, determinata da una diminuzione dell'mRNA che codifica per il collagene e la fibronectina.

Farmaci antiossidanti come la vitamina E, l'acido ascorbico o il thymic peptide thymosin- $\beta$ , invece, favoriscono la guarigione per stimolazione dell'angiogenesi.

Esistono però altre evidenze sperimentali che, pur partendo da iniezioni intradermiche, vanno ad agire su altri organi e non solo a livello cutaneo. Monzani et al. (1997) hanno osservato che iniezioni percutanee di etanolo 95% potevano essere una cura efficace ed alternativa nel trattamento dei follicoli tiroidei in pazienti con singoli o più noduli. Dopo un follow-up di cinque anni, infatti, tali iniezioni avevano favorito una diminuzione di volume dei noduli. Egualmente, iniezioni percutanee di etanolo risultano una terapia sicura ed efficace nel trattamento del carcinoma del lobo caudato del fegato che generalmente è una sede di difficile accesso terapeutico (Shibata et al., 2000). Ancora, iniezioni percutanee di metacrilato o etanolo a livello di osteolisi acetabolare favoriscono sollievo al dolore rinforzando l'osso (Cotten et al., 1999).

Le ricerche mediche, negli ultimi anni, si sono spinte anche oltre con la terapia genica, coniugando in modo sorprendente gli aspetti propriamente di carattere molecolare alle esigenze nella cura dei pazienti. Pertanto, dato che la cute è un interessante organo bersaglio per gli approcci in terapia genica, si può tentare di correlare questa terapia a quella intradermica.

I punti chiave delineati da Pfützner e Vogel (2000) riguardo la terapia genica applicata alla cute sono i seguenti:

1. le proprietà strutturali e biologiche fanno della cute un interessante organo bersaglio per gli approcci in terapia genica;
2. l'approccio per l'inserimento di DNA nella cute non deve influenzare l'efficienza della distribuzione del DNA e nemmeno il livello e la durata di espressione del transgene;
3. cellule epiteliali, cheratinociti, melanociti o cellule dendritiche possono essere modificate geneticamente per il trattamento di un largo spettro di malattie inclusi disturbi congeniti della cute, tumori, malattie metaboliche e infettive.

Tutti e tre questi aspetti qui brevemente descritti possono essere bene adattabili alla terapia intradermica. Infatti, uno dei sistemi di trasporto di geni a livello cutaneo

è l'iniezione diretta, gli altri consistono nell'introduzione con microproiettile, nell'applicazione topica e, più recentemente, nell'elettroporazione una tecnica che prevede l'applicazione di impulsi elettrici dopo iniezione intradermica di DNA.

L'agente terapeutico per l'iniezione diretta sono oligodeossinucleotidi che contengono sequenze immunostimolatrici detti CpG/ISS-ODN e le applicazioni riguardano:

l'immunizzazione con la promozione della risposta immunitaria Th-1 che favorisce il controllo dell'infezione causata da patogeni cellulari anche con produzione di interferon  $\gamma$ ;

l'attivazione delle cellule di Langherans cutanee che sono potenti nella presentazione dell'antigene. Queste cellule derivano dal midollo osseo, si localizzano nell'epidermide e dopo l'attivazione e l'acquisizione dell'antigene, perdono la loro adesione all'epidermide e migrano nei linfonodi regionali dove presentano l'antigene alle cellule T immunocompetenti.

Altro tipo di applicazione è il trattamento antitumorale allo scopo di favorire un aumento della risposta immunitaria contro il tumore e la sua conseguente possibile regressione (Vogel, 2000).

In un recente lavoro sperimentale su ratti che avevano ricevuto ustioni sul 40% della superficie corporea, Spies et al. (2001) hanno iniettato via percutanea, a livello dei margini delle ferite, liposomi cationici contenenti un cDNA codificante per l'insulin-growth factor-1 (IGF-1) o soluzione salina come controllo. I ratti sono stati poi sacrificati in tempi diversi fino a 10 giorni dal trauma.

Gli autori hanno determinato una diminuzione dell'espressione dell'mRNA per l'interleuchina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) di cinque volte rispetto ai controlli e ancora una diminuzione dell'espressione dell'mRNA per il tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ) di ben otto volte rispetto ai controlli.

Tali osservazioni hanno permesso di concludere che il trasferimento locale dell'IGF-1 favorisce la guarigione dalle ustioni diminuendo la produzione di citochine e di TNF- $\alpha$  e, di conseguenza, l'infiammazione locale.

Le informazioni qui esposte derivano da approfondimenti bibliografici che possono essere correlati alla terapia intradermica e vorrebbero offrire lo spunto per iniziare a chiedersi e conoscere se e quali fattori, cellulari e molecolari, possano essere coinvolti in tale pratica terapeutica.

Tali conoscenze garantirebbero nuove prospettive scientifiche e sperimentali alla terapia intradermica.

**Monica Colitti**

*Dipartimento di Scienze della Produzione Animale  
Facoltà di Medicina Veterinaria - Università di Udine*