

ISTITUTO ORTOPEDICO DEL MEZZOGIORNO D'ITALIA - REGGIO CALABRIA

*Direttore: Prof. F. Faggiana.*

## GLI AMINOACIDI NEL TRATTAMENTO DELLE AFFEZIONI TORPIDE DELLA CUTE

*Dott. LUIGI EMANUELE*

La patologia della rigenerazione cellulare è certamente legata a fattori biologici ben definiti dalle recenti acquisizioni della biochimica, e di cui la sperimentazione e l'osservazione clinica hanno chiarito l'importanza. Il complesso di intimi fattori con i quali l'organismo interviene nel ripristino di parte di un organo o di un tessuto distrutto solo recentemente è stato chiarito nella sua essenza.

La cicatrizzazione delle ferite cutanee, ed in particolare il ritardo di questo processo è stato studiato in passato da un punto di vista clinico immanente al caso, in rapporto cioè a fattori estrinseci al processo stesso: volta per volta sono state chiamate in causa sesso, età, malattie intercorrenti, clima, stato di sepsi o meno, influenza di fattori ormonali, stato di vascolarizzazione. Su questa falsariga il programma terapeutico fu orientato, con risultati invero poco brillanti. Potremo qui ricordare gli studi riguardanti l'uso di sostanze coloranti, disinfettanti, cheratoplastiche di vitamine (specialmente A e D, trapianti di organi (milza, reni, placenta etc.).

Verso il 1940 cominciarono a fiorire studi sul processo di guarigione delle ferite cutanee in rapporto ai fattori capaci di accelerarne il decorso. I favorevoli risultati iniziali indussero ad estendere lo studio a quelle affezioni o lesioni cutanee che per difficoltà legate al terreno o alle caratteristiche anatomo-patogenetiche, assumono un carattere costantemente cronico. Gli studi suddetti svelarono l'efficacia di alcuni elementi a base proteica, efficaci al punto di modificare completamente la prognosi delle lesioni ad andamento cronico.

Superato il primo momento di entusiasmo indiscriminato, subentrò un periodo in cui furono precisate le reali indicazioni ed i limiti della nuova terapia. Contemporaneamente la sperimentazione permetteva

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

di discernere i vari componenti chimici che entravano a far parte dell'iniziale « fattore biologico ». In questa fase, fondamentali furono le ricerche di Borghi e della sua scuola.

Nella nostra trattazione, per necessità di tema, tralascieremo i risultati del trattamento delle lesioni recenti della cute (ustioni, piaghe), ad andamento tendente verso la cicatrizzazione più o meno rapida,



Fig. 1

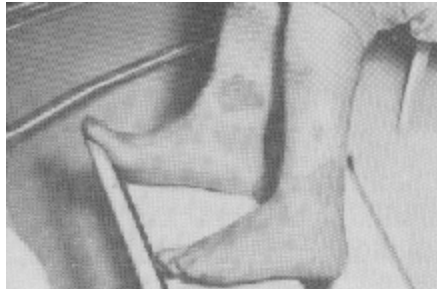


Fig. 2

Fig. 1 e 2

A. R., di anni 57. Vaste ulcere varicose interessanti le facce mediali e laterali del III' distale di ambedue le gambe. Le ulcere sono al centro di una vasta zona di cute con atrofia bianca tipo Milian.

e ci occuperemo invece di quelle in cui la tendenza alla cicatrizzazione è scarsa o addirittura nulla.

Prima di parlare delle nostre esperienze, è necessario chiarire i rapporti che intercorrono tra processo di cicatrizzazione, fattori anatomo-patogenetici che lo sostengono, e fattori biologici che ne sono la base.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze, è possibile solo una grossolana divisione anatomica tra le diverse affezioni, senza che sia ancora chiarita la base vera che la caratterizza. Esiste indubbiamente

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

un terreno « torpido » legato forse a cause ereditarie o a turbe generali di nutrizione, che inducono un deficit delle capacità di difesa e di organizzazione; certamente su questo agiscono modificazioni ormonali, ancora poco note. D'altra parte non è sufficiente questo parallelismo per stabilire un rapporto di causa ad effetto tra modificazioni metaboliche ed ormonali e terreno torpido. Altre turbe generali possono agire sulla mancata, cicatrizzazione, e specialmente turbe nervose, soprattutto simpatiche, infiammazioni croniche, e turbe vasali.

L'influenza dell'iperemia attiva e passiva è nota da lungo tempo: ma, se si può porre in luce la prima quale elemento indispensabile nel processo di cicatrizzazione, non altrettanto si può fare della iperemia passiva, e ne vedremo in seguito la ragione.

La sepsi gioca invece un ruolo secondario. Se è vero che qualsiasi causa che diminuisca la capacità di difesa di un tessuto può trasformare innocui saprofiti in germi patogeni, se non si può negare che i germi, pullulando su un tessuto a troficità diminuita o addirittura abolita, provocano dermiti ed epidermiti secondarie più o meno torpide, con ipertrofia e lichenizzazione, con interessamento del derma, è pur vero che oggi, con gli antibiotici, è facile dominare la sepsi senza peraltro che questo fatto porti alla cicatrizzazione.

E indubbio che la noxa terapeutica è da ricercare in qualcosa di più profondo, tale da provocare, con lo scatenarsi di reazioni generali e locali, una reazione nell'organismo, e contemporaneamente capace di apportare ai tessuti materiale pronto per essere metabolizzato da parte delle stesse cellule.

Ricerche condotte dalla scuola di Seldon e Young avevano dimostrato fin dal 1943 l'influenza favorevole di un preparato a base di eritrociti, anche in affezioni complicate da deficienze circolatorie. Certamente l'attività di questo preparato, come fu prospettato dal Bianchi, è dovuta alla liberazione di elementi proteici, per mezzo di azioni enzimatiche. La liberazione di sostanze capaci di eccitare il processo di rigenerazione e di epitelizzazione non era la sola caratteristica del preparato, ma ne era certamente la principale. Su questa base Curtis e Brever, Cò-Tui, Borghi, stabilirono che l'azione terapeutica dei preparati proteici può essere scissa in azioni secondarie legate a singoli costituenti elementari del composto proteico, ossia agli amminoacidi.

I primi studi condotti in vitro, coordinati con quelli già condotti in

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

maniera isolata da altri Autori (Weiss, Aron, Puccinelli) ne misero in luce l'influenza diretta sulla rigenerazione cellulare.

Borghi distinse gli aminoacidi attivi sui processi di rigenerazione in tre categorie: quelli capaci di favorire la crescita del tessuto connettivale, quelli capaci di rigenerare il tessuto epiteliale, e infine quelli capaci di ambedue le azioni.

Gli aminoacidi più studiati furono la norvalina, l'istidina, l'asparagina, il triptofano, l'arginina, la cistina, la prolina, l'ossiprolina, la tirosina, l'acido glutammico.

Separatamente esamineremo i risultati fondamentali della sperimentazione condotta sui singoli aminoacidi.

*Norvalina.* - Nel 1942 Vacirca e la sua scuola dimostrarono che la norvalina è dotata di azione antibiotica e cicatrizzante. Oria condusse

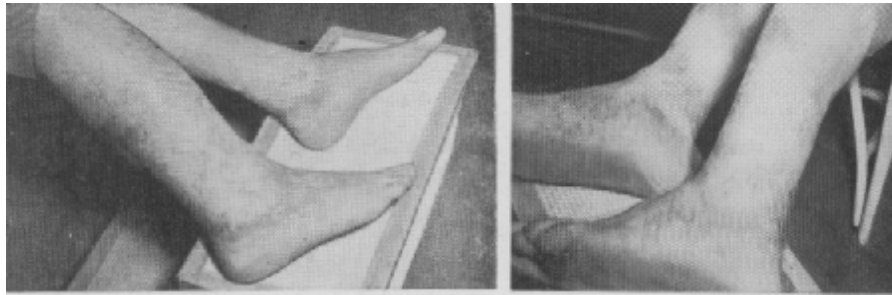


Fig 3

Fig. 4

Fig. 3 e 4 - Le stesse dopo 40 giorni, guarite.

rigorosi esperimenti sulle cavie, nelle quali provocò ferite sperimentali infette: oltre ad una rapida bonifica delle ferite stesse, Oria, con il metodo della ricerca dei nuclei in cariocinesi, notò una più rapida cicatrizzazione delle ferite trattate con norvalina: in esse la granulazione era vivace senza essere esuberante, la superficie più secca, l'orletto marginale più marcato e più vivo.

*Istidina.* - E' l'aminoacido più intensamente e più precocemente studiato. Abbiamo già accennato alle ricerche di Weiss e Aron e a quelle di Puccinelli. Certamente l'istidina incrementa in maniera energica i processi riparativi.

Craps e Akechinsky dimostrarono una favorevole influenza sulle lesioni della cute umana. Puccinelli riferisce ottimi risultati sulla rigenerazione

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

delle cellule epiteliali e dei fibroblasti. L'istidina, a contatto con i tessuti, viene metabolizzata, a partire dalla seconda giornata, con le caratteristiche dell'attacco ossidativo (Tarantino). Borghi ha dimostrato che solo attraverso questo meccanismo un aminoacido può incrementare i processi rigenerativi, in accordo a quanto sostiene Rondoni, che cioè i processi necroformativi attingono la massima energia dalle reazioni ossidative, mentre le scissioni anossibiotiche (idrolitiche ,etc.) hanno scarsa importanza. Che l'istidina sia metabolizzata con intensità crescente dal tessuto in rigenerazione, è dimostrato dal fatto che la quantità di ossigeno necessaria per il metabolismo dell'aminoacido, è proporzionale al numero e alla intensità delle cariocinesi.

Secondo Capitolo e Bongiovanni, l'istidina esplica azione disidratante sia nei tessuti che nel sangue, aumentando il carico idrico negli emuntori e l'eliminazione delle scorie.

*Asparagina - Acido glutammico.* - Ricerche di Schaeffer, condotte sulla asparagina e sull'acido glutammico, dimostrarono che i due aminoacidi favorivano la rigenerazione della cornea di cavia e di coniglio. Secondo Ehrensward, asparagina e acido glutammico sarebbero essenziali per la crescita dei fibroblasti del cuore in embrione. Recentemente Charpy e collaboratori hanno dimostrato l'azione dell'acido glutammico in affezioni cutanee ad andamento torpido. Secondo l'Autore, l'acido glutammico agirebbe per un meccanismo adrenergico, oppure potrebbe avere una azione stimolante sulla ipofisi, con aumento della secrezione di stimuline ipofisarie e quindi di glucocorticoidi surrenali.

*Cistina - Prolina - Ossiprolina - Tirosina.* - Secondo Puccinelli questi aminoacidi non hanno alcuna azione sulla cute, perché non vengono attaccati dai tessuti con le modalità del metabolismo ossidativo. Solo l'ossiprolina verrebbe attaccata e ossidata dalla cute rigenerante (Borghi), specialmente nei primi otto giorni del processo. Poiché in questa prima fase più vivace è la crescita del tessuto connettivale, parrebbe esistere uno stretto rapporto tra proliferazione di quest'ultimo e metabolismo della ossiprolina, la quale rappresenterebbe la pietra costitutiva della sostanza fondamentale del connettivo.

*Triptofano.* - Secondo Borghi esso influenza in maniera modesta ma costante i processi rigenerativi. Un aumento delle cariocinesi è stato notato negli animali trattati, rispetto ai controlli.

*Arginina.* -- Tarantino e Pasquinelli dimostrarono che l'arginina

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

è da considerare, insieme con la norvalina e l'istidina il più importante aminoacido nel campo della rigenerazione cellulare. La sua azione, secondo la già ricordata teoria di Borghi, è in rapporto con l'ossidazione che essa subisce da parte del tessuto rigenerante. Questo processo metabolizzante si svolge in due fasi; nella prima l'arginina modifica di poco il trofismo cellulare, in quanto viene scissa in ornitina e urea. Le modalità di questo primo periodo, che occupa la prima settimana del trattamento, sarebbero l'espressione di fenomeni regressivi cellulari. Solo a partire dal sesto giorno il metabolismo diviene ossidativo, ed allora lo

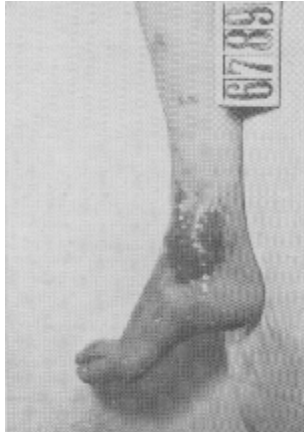


Fig. 5 - P. M., di anni 50. Ulcera varicosa sulla regione malleolare mediale Ds. Sono visibili numerosi nodi varicosi sulla faccia ante-romediale della gamba.

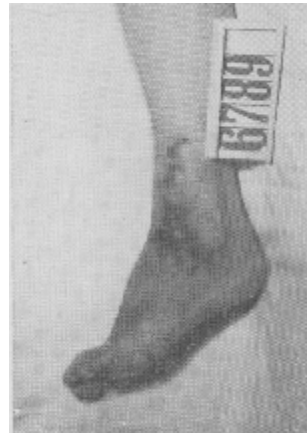


Fig. 6 - La stessa dopo 37 giorni. Residua una dermite pigmentata tipo Favre.

aminoacido esalta il processo rigenerativo, specialmente nel tessuto epiteliale, in quanto non sono state notate modificazioni degli elementi fibro-connettivali.

*Leucina.* -- Secondo la scuola di Borghi la leucina, pur essendo attaccata e ossidata dalla cute normale, non favorisce i processi rigenerativi, anzi li deprime. Le ricerche, condotte da Harkevitch, non hanno dimostrato quindi alcuna attività da parte della leucina, almeno nello stadio iniziale della rigenerazione. Si crede che questo sia dovuto al fatto che la leucina, aminoacido chetogeno, blocchi le valenze alcaline, abbassando il pH del mezzo. Poiché l'alcalinizzazione è necessaria

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

all'incremento delle cellule epiteliali, indirettamente la leucina deprime questo processo.

*Lisina.* - La lisina fa un po' parte a se nel quadro degli aminoacidi Puccinelli dimostrò che la lisina incrementa di poco i processi rigenerativi dei tessuti epiteliali e mesenchimali. D'altra parte si pensa che la lisina venga impiegata a scopi plastici, senza subire modificazioni metaboliche.

Nella sintesi mentale di tutti questi risultati non bisogna dimenticare che il problema dei reciproci rapporti intercorrenti tra i diversi aminoacidi, tra questi e gli enzimi tissulari, è ancora oggetto di studio da parte dei chimici e dei fisiologi.

La questione presenta due lati fondamentali: quello chimico e quello biologico. Il primo trova indubbiamente un risalto nella analogia strutturale dei vari aminoacidi, ben dimostrabile con l'identità dei prodotti finali del metabolismo. A questo proposito è necessario fare una considerazione: l'arginina e l'istidina che sono i due aminoacidi più importanti per la rigenerazione del tessuto cutaneo, sono anche quelli che presentano maggiori affinità chimico-strutturali con i corpi purinici. Si comprende quindi come arginina e istidina siano attivamente metabolizzate nella prima fase della rigenerazione, allorchè maggiore è la formazione di sostanza nucleare con aumentata utilizzazione dei radicali purinici.

L'aspetto biologico del processo è legato al sinergismo di azione dei vari aminoacidi, dato che è necessario un equilibrio fisiologico per l'adempimento delle azioni richieste, ma è difficile dire in quale misura intervengano i vari aminoacidi nei processi di rigenerazione, con un meccanismo complesso, per l'elevato valore biologico di essi, la cui azione plastica e trofica è di difficile interpretazione.

Tutto il processo deve essere ricondotto allora alla questione fondamentale della modalità della sintesi proteica.

Attualmente si è propensi a credere che gli aminoacidi debbano essere fosforilati prima di entrare a far parte della molecola proteica; questa fosforilazione avverrebbe a spese degli adenosintrifosfati.

Gli studi da noi citati hanno rivelato l'importanza che assume una miscela di tutti gli aminoacidi citati, sia che essi siano semplici vettori di sostanze atte ad essere metabolizzate, desaminate, ossidate, o che assumano il carattere di veri e propri eccitatori e organizzatori. Resta però da chiarire che le funzioni degli aminoacidi, nel campo da noi

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

considerato superano il puro compito nutritivo, che originariamente venne considerato come loro unica funzione. Essi infatti partecipano alle reazioni metaboliche, in maniera indipendente dalla loro funzione plastica. Non è senza importanza che alcuni tra i fermenti essenziali siano a base proteica, o almeno contengano nella loro molecola un gruppo proteico. Così alcune proteine tissulari, sia per coniugazione con enzimi ematici o per caratteristiche strutturali proprie, assumono la funzione di fermenti e catalizzano perciò processi idrolitici e metabolici.

Non è forse azzardato affermare che il terreno « torpido » da noi precedentemente considerato nei suoi caratteri clinici, sia legato a particelari

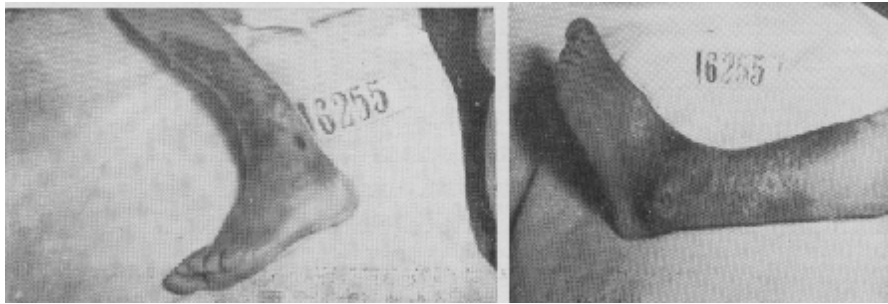


Fig. 7 - P. N., di anni 60. Ulcera varicosa più volte recidivata, resistente ad ogni trattamento, al centro di una vasta area pigmentata.

Fig. 8 - La stessa dopo 25 giorni.

carenze chimiche, da ricercare proprio in quel gruppo di aminoacidi « essenziali » che non possono essere sintetizzati dall'organismo, e che possono assumere anche la funzione di enzimi endocellulari. Per il metabolismo qualitativo tali sostanze sono necessarie, e sono necessarie in blocco. I rapporti genetici esistenti tra l'uno e l'altro aminoacido sono legati alla presenza e del triptofano e della lisina, della leucina, della valina e così via (Gladstone, Lecamp, Schaeffer).

Molti risultati da noi citati sono stati ottenuti in condizioni sperimentali, ossia in condizioni ben differenti da quelle che normalmente esistono in clinica nelle affezioni a decorso cronico della cute.

Nelle nostre esperienze abbiamo usato un preparato standard,



## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

contenente tutti gli aminoacidi citati e le vitamine del gruppo B in soluzione acquosa contenente il 5% di destrosio. La presenza delle vitamine del gruppo B è legata alle ben note qualità di catalizzatori da esse espletate. Basti qui ricordare come la vitamina B2 influisca sui processi ossido-riduttivi sotto forma di coenzima, come la vitamina B6 intervenga nel metabolismo e nella sintesi delle proteine, come l'acido pantotenico svolga una azione protettiva sugli epitelii.

I nostri esperimenti sono stati condotti su pazienti che presentavano due tipi di forme torpide: ulcere da decubito in seguito a lesioni traumatiche midollari, ed ulcere da turbe circolatorie periferiche.

La profonda diversità della patogenesi della anatomia delle lesioni non ci consente una trattazione unica dei vari casi da noi curati. Parleremo dapprima delle piaghe nei soggetti neurolesi, quindi delle ulcere circolatorie. Bisogna precisare che nell'uno e nell'altro caso siamo stati costretti spesso a lottare contro infezioni già in atto, sostenute non solo da una flora batterica mista, ma soprattutto da una incapacità dei tessuti a reagire, da una circolazione capillare pressoché abolita, da un abbondante e spesso strato di tessuti necrotici non capaci di processo rigenerativo e costituenti un ricco pabulum per i microbi.

E' noto che le ulcere nei soggetti neurolesi rappresentano una complicità non solo scarsamente evitabile, ma soprattutto difficilmente curabile. Ciò è dovuto a vari fattori, generali e locali; tra i primi bisogna ricordare i fattori nervosi, e particolarmente i disturbi simpatici, dovuti a lesioni del tratto intermedio-laterale della sostanza grigia midollare. Ancora importantissimi sono i fattori biologici, legati alle turbe nutritive di origine metabolica. I neurolesi sono soggetti a crisi azotopeniche, con iperazoturia. E' stato dimostrato che l'alterazione del bilancio azotato è dovuta ad aumento del catabolismo proteico, specialmente nell'asse epato-renale.

Parallele a questi fattori generali sono le alterazioni locali: il fattore tissulare è legato ad una perturbazione della vaso-motilità della pelle; su questo terreno, in parte necrobiotico, si instaura il fattore meccanico (pressione) di cui l'importanza appare evidente.

Le ulcere sono frequenti, multiple, di aspetto caratteristico; si estendono in superficie ed in profondità, spesso ricoperte da una crosta nerastra, spesso ad andamento fagedenico. Frequenti sono le ipercheratosi marginali, le proliferazioni dello strato corneo.

Stante il quadro da noi tracciato, è logico che si andrebbe incontro

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

ad un insuccesso se le ulcere di questi pazienti venissero affrontate senza ricorrere ad una contemporanea normalizzazione della sindrome biologica; di qui il metodo di associare ad applicazioni topiche di aminoacidi un trattamento generale, imperniato sulla necessità di ricondurre alla norma il metabolismo azotato.

Un ausilio prezioso, soprattutto per quel che riguarda la prognosi delle ulcere è rappresentata dai dati di laboratorio. Prima del trattamento i pazienti presentavano una eliminazione di azoto compresa tra ventinove grammi al giorno, sui quali l'ingestione di azoto non incideva che per il 50%. La protidemia era bassissima, talvolta al di

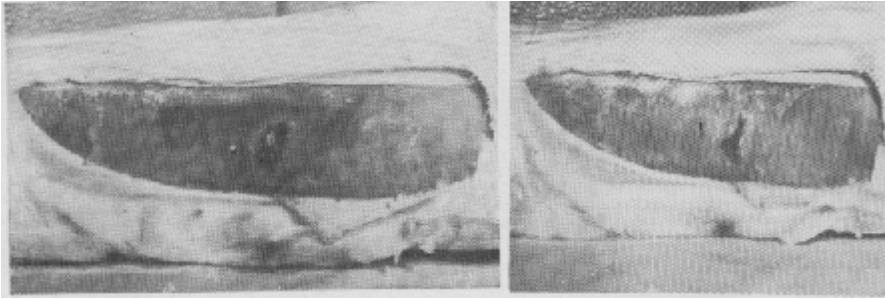


Fig. 9 - M. D., di anni 27. Vasta piaga torpida sulla regione poplitea Ds. in esito a lesione chimica.

Fig. 10 - La stessa dopo 40 giorni.

sotto dei 4 gr. %, con un rapporto albumine-globuline capovolto; localmente era da mettere in evidenza una acidosi notevole, con pH compreso tra 4,5 e 5.

E' da tener presente che i processi di rigenerazione della cute trovano il loro optimum in un mezzo alcalino (Borghi).

Il trattamento dei pazienti è stato necessariamente protratto nel tempo. Potremo dividerlo in tre fasi:

1) Nella prima fase, le ulcere, sottratte ad ogni azione meccanica, mediante speciali letti a rotazione (vedi fig. 13), sono state trattate con impacchi di soluzione standard continuamente rinnovati, in maniera da mantenere una costante medicazione umida. Insistiamo sul principio della medicazione umida, in quanto lo stato di disidratazione è sfavorevole ad un normale svolgersi dei processi biochimici e biologici, il cui optimum è rappresentato dal fisiologico mezzo acquoso.

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

Contemporaneamente i pazienti sono stati trattati con la somministrazione della soluzione standard per via parenterale, sotto forma di fleboclisi giornaliera di cc. 250 di soluzione.

Alcuni malati hanno sofferto di una ipersensibilità al preparato somministrato per via endovenosa, manifestatasi con ipertermia, brividi, talvolta con comparsa di reazioni urticarioidi cutanee. A questi inconvenienti si è ovviato sia desensibilizzando, quando possibile, i pazienti, sia sospendendo necessariamente le fleboclisi e associando alla applicazione topica la somministrazione della soluzione per via rettale (250 cc. giornaliera, a 20 gocce al minuto).

In questo primo periodo, protratto a volte per 30-40 giorni si sono ottenuti due risultati. Il primo è stato quello di normalizzare il ricambio azotato dei pazienti. L'eliminazione di urea è scesa a circa 40 grammi per mille, sui quali la percentuale di azoto è di 10-12 grammi. La protidemia è tornata alla norma, e il rapporto albumine-globuline superiore all'unità. Certamente il miglioramento della sindrome biologica, consentendo, con la normalizzazione degli emuntori, una maggiore eliminazione di scorie, incide favorevolmente sulla situazione delle piaghe. E' scomparso infatti da esse quel materiale sanioso, che abbiamo già descritto come dannosissimo. La secrezione si è attenuata, divenendo sempre più filante e sierosa, fino a scomparire del tutto. I bordi della piaga sono diventati meno spessi, meno duri, meno rilevati. Il fondo ha perso il caratteristico colorito rossa-grigiastro per assumere a poco a poco il colore rosso-vivo della piaga che granuleggia. E' da aggiungere che al termine di questa prima fase il pH locale era nettamente alcalino (8-8,5).

Nei pazienti che presentavano ulcere simmetriche (regioni lombosacrali, ali iliache, talloni) abbiamo praticato dei controlli, trattando le ulcere da un lato con la soluzione standard e dall'altro con i medicamenti più diversi (plasma o eritrociti essiccati o liofilizzati, paste porose medicate, antibiotici polverizzati, estratti tissulari). Ebbene, mentre al termine della prima fase le piaghe trattate con gli aminoacidi avevano assunto l'aspetto di una ulcera granuleggiante, con un orletto epiteliale già fermato e rapidamente progrediente, le altre erano rimaste allo stadio iniziale, non risentendo che poco o nulla dei vari medicamenti.

Nella seconda fase, notevolmente più breve della prima (20 giorni circa), si è assistito al definitivo passaggio dalla piaga all'ulcera. Sul fondo la formazione di nuovi capillari era vivace: i bottoni di granula-

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

zione davano facilmente emorragie puntiformi, per cui la piaga era sovente ricoperta da croste ematiche, tolte le quali si notava che i margini erano diventati piani e uniti al fondo senza soluzione di continuità. L'esame istologico ha dimostrato di giorno in giorno un numero sempre più alto di nuclei in cariocinesi.

In questa seconda fase abbiamo diradato la somministrazione per via parenterale. Normalizzato infatti il sistema degli emuntori, scomparsa ogni alterazione metabolica, superato il periodo critico azotopico, cadono le ragioni per cui era necessario completare le razioni ana-

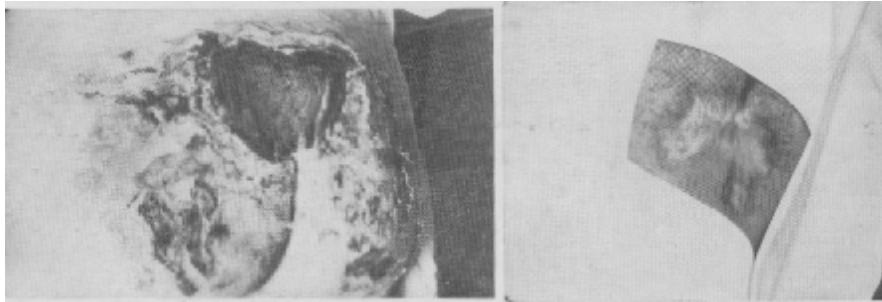


Fig. 11 - P. T., di anni 22. Piaga da decubito, in soggetto con frattura mielica di C6, interessante tutta la regione sacrale (fino al piano osseo) e le regioni glutee.

Fig. 12 - La stessa, guarita.

boliche dei pazienti con fleboclisi giornaliere. Anche le medicazioni sono state distanziate nel tempo al fine di non danneggiare i delicatissimi tessuti neoformati.

Siamo così giunti alla terza fase, o fase di cicatrizzazione. La lunghezza di quest'ultimo periodo è ovviamente dipendente dalla vastità delle lesioni iniziali. In questa fase, altissimo è il quoziente di cicatrizzazione calcolato secondo il metodo di Gussio e Gibilisco. In alcuni casi solo pochi giorni sono intercorsi tra la fine della seconda fase e la cicatrizzazione completa.

Ben diverso è il quadro anatomo-patogenetico dell'ulcera cosiddetta circolatoria. Le complicanze della insufficienza venosa cronica costituiscono un capitolo complesso, in quanto, pur essendo esse essenzialmente meccaniche, infettive, trofiche, ben difficilmente sono separabili e nella descrizione e nel trattamento. In sostanza al quadro

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

dell'ulcera si giunge attraverso gli stati molteplici di edema, epidermiti, dermiti, capillariti.

Anatomo-patologicamente l'importanza maggiore è assunta dallo edema che è precoce e costante. Il ristagno di liquido negli spazi tissulari dipende da fattori complessi, tanto meccanici che chimici, neuro-endocrini o infettivi, con ripercussioni distrofiche gravissime. Infatti esso si accompagna ad una fibrosi sottocutanea, con sclerosi invadente l'ipoderma e la cute.

L'edema, classico fenomeno di stasi, produce un aumento della pressione locale, turbando l'equilibrio liquido, con alterazioni dei capillari, ristagno delle scorie, progressiva acidosi tissulare e povertà degli scambi nutritivi endo- e peri-cellulari. Diminuendo la nutrizione e l'ossigenazione dei tessuti, questi si avviano decisamente verso la necrobiosi. In questo quadro sono da considerare le manifestazioni cutanee superficiali, con eczemi e capillariti, che si presentano sotto l'aspetto della dermite pigmentata di Favre o quello della atrofia bianca di Milian.

La cute, in preda a disturbi gravissimi di nutrizione, infiltrata, invasa da dermiti torpide con ipertrofia e lichenizzazione, rapidamente si ulcera.

L'aspetto è caratteristico, per il fatto che le ulcere si trovano al centro di una placca generalmente ipercromica; di forma tondeggianti, si presentano dure, sclerotiche, con margini e fondo infiltrati, sovente ipercheratosici.

In questi casi nostra cura costante è stata quella di combattere ed evitare in ogni modo la stasi venosa: riteniamo completamente superata infatti l'ipotesi che l'iperemia passiva favorisca i processi di rigenerazione della cute. Basterebbero a dimostrare il contrario i danni da noi citati derivanti da un prolungato stadio di anossia e da un accumulo di cataboliti acidi in seno ai tessuti.

Siamo ricorsi perciò a fasciature semirigide, dopo aver ottenuto la detumefazione dell'arto mediante prolungato clinostatismo. Contemporaneamente abbiamo praticato medicazioni con soluzione di aminoacidi secondo le modalità precedentemente descritte. La scomparsa dell'edema e dell'infiltrazione fibrosa dei tessuti sono stati i primi risultati, prodromi di un energico risveglio delle capacità di cicatrizzazione. Come per i decubiti dei neurolesi, le piaghe sono passate per le tre fasi sopra descritte.

Ci siamo costantemente preoccupati di constatare in che misura

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

il riposo incidesse sulle possibilità di guarigione dell'ulcera. Dallo studio dei pazienti trattati abbiamo potuto mettere in evidenza il fatto che all'elemento riposo ed a quello detumefazione si deve dare solo un valore di collateralità, in quanto un vero rapporto di causa ad effetto esiste solamente tra l'applicazione di aminoacidi e la guarigione delle piaghe.

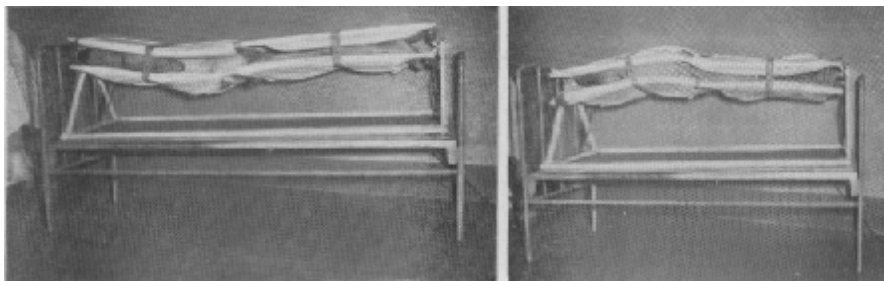
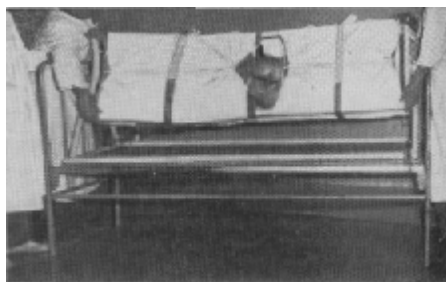


Fig. 13

Fig., 14



Fil., 15

Fig. 13, 14, 15 - Letto a rotazione per paraplegici, in uso nel nostro Istituto, nelle posizioni ventrale (fig. 13), dorsale (fig. 14) e nella fase di rotazione (fig. 15).

Ciò è dimostrato dal fatto che riposo e detumefazione non bastano a provocare la guarigione delle ferite.

I nostri malati sono stati controllati a distanza di tempo variabile tra sei mesi ed un anno. In tutti la cicatrizzazione dell'ulcera era ormai stabile, essendo evitato anche il pericolo di eventuali recidive

## CONCLUSIONI

I casi da noi trattati ci hanno permesso di rilevare la influenza degli aminoacidi sui processi di rigenerazione degli epiteli e del connettivo. La sperimentazione condotta in molti casi di piaghe ribelli ad ogni trattamento, o ripetutamente recidivate, ci ha fatto stabilire l'ipotesi che l'azione degli aminoacidi sul trofismo dei tessuti cutanei non sia dovuto solamente all'apporto di materiale plastico pronto per essere utilizzato in processi di sintesi di sostanze superiori, ma anche e soprattutto allo scatenarsi di reazioni enzimatiche complesse: i fermenti endo- e pericellulari, a base chimica simile a quella degli aminoacidi intervengono nella fase anabolica del metabolismo cellulare, sia direttamente influenzandolo, sia permettendo, attraverso azioni collaterali a tipo adrenergico, un maggiore afflusso di sangue ed una più rapida asportazione delle scorie.

Non è senza significato che attraverso queste azioni enzimatiche di ossido-riduzione sia possibile modificare stabilmente il terreno « torpido » di cui ci siamo precedentemente occupati. Il risultato più notevole è quello di permettere un rinnovato scambio tra anaboliti e complessi cito-fermentativi capaci di assimilarli.

Le qualità dei singoli aminoacidi vengono così ad essere collaterali a questa nuova situazione biologica: le proprietà disinfettanti, antibiotiche, antitossiche, dermoplastiche, vengono ad essere fuse in una proprietà generale, che solo recentemente la biologia ha posto in luce, e cioè la possibilità di indurre in un organismo nuove tendenze generative attraverso i delicati ingranaggi dei catalizzatori. Alla luce di questa ipotesi lo sfondo patogenetico delle lesioni torpide passa in secondo piano di fronte al dato positivo, comune a tutte le forme trattate, rappresentato dalla spinta evolutiva subita dai tessuti, dalla rapida modificazione delle piaghe, dalla completa e definitiva cicatrizzazione.

## RIASSUNTO

L'A., dopo aver esposto i risultati del trattamento di ulcere cutanee ad andamento cronico, con una soluzione di aminoacidi « essenziali », spiega il meccanismo d'azione. Egli fa risalire l'attività degli aminoacidi, oltre che all'apporto di materiale plastico, allo scatenarsi di complessi cito-fermentativi a base proteica.

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

## RESUME

L'A., après l'exposition des résultats obtenus dans le traitement des plaies de la peau avec une solution d'acides aminés « essentiels » parle du mécanisme d'action qu'il reporte, soit à l'activité plastique des acides aminés, soit à une activité fermentative que ils expliquent.

## SUMMARY

The auctor, after having explained the results of the « *skin-ulcus* » treatment by « essential » solution of *amino acidi*, he describes the mechanism of action. He has the mind that activity of those *aminoacidi* depends not only of plastic but also of *proteik-complexes citofermentativi*.

## ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem der Autor die Ergebnisse der Behandlung von Haut-Ulcussen durch eine Lösung von Aminosäuren « essentiell », erläutert hat, schildert er das Mechanismus der Aktion. Er meint, dass die Aktivität der Aminosäuren, ausser der Zuschaffung von plastischen Materiale von der Zusammensetzung der Proteik-Basis abhängt.

## BIBLIOGRAFIA

- AUERBACH E., DOLJANKI L. - Brit. J. Esper. Pat. 1944, 25, 38.  
 BAKER L. E., CARREL A. - Journ. Esper. Med. 1926, 44, 387.  
 BAKER L. E., CARREL A. - Journ. Esper. Med. 1926, 44, 397.  
 BARIATTI R. - Min. Med., 1946, 37, 273.  
 BIANCHI F. - Rass. Intern. Clin. Ter., 1947, 27, 329.  
 BORGHI B. -- Riv. di Biol., 1940, 30, 262.  
 BORGHI B. - Lo Sperim., 1940, 94, 36.  
 BORGHI B. - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1943, 18, 135. BOULANGER P.,  
 DRIESSENS J. - C. R. Soc. Biol., 1944, 138, 916. BRANCATO U. - Rass.  
 Intern. Clin., 1947, 27, 87.  
 BRANCATO U. - Med. Journ., 1947, 18, 87.  
 BROCA P. - Stephanopoli Ter. Mem. Accad. Chir., 1947, 72, 416.  
 BUSCAINO V., LAVITOLA G. - Acta Neurol., 1947, 1, 613. CAPITOLO C.,  
 BONGIOVANNI M. - Chemoterapia, 1952, 6, 193-8. CAPITOLO C.,  
 BONGIOVANNI M. - Chemioterapia, 1952, 6, 199-205.



## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

- CARREL A. - Proc. Chicago Instit. Med., 1942, 6, 17.
- CHARPY I. e coll. - Bull. Soc. Frane. Derm. Syphil., 1952, 4, 336.
- CHARPY I., ODDOZE L. e coll. - La Presse Med. 1952, 60, 52, 1117.
- CIOCIA E. - Boll. Ist. Sier. Mil., 1944, 23, 85.
- CO-TUI. - Boll. New York Accad. Med., 1945, 21, 631. CO-TUI. - Boll. Als., 1946, 20, 2447.
- DRIESSENS M. J. - Venderville Phem. Mod., 1947, 55, 345.
- DRIESSENS M. J. - C. R. Soc. Boll., 1.944, 138, 691.
- EHRENSWARD G. - Acta Fisiol. Scand., 1949, 18, 218.
- FERRARI .- Min. Med., 1951, 1, 14, 437.
- FICAI A. - Arch. Biol., 1949, 33, 19.
- FISCHER A. - Acta Fisiol. Scand., 1941, 2, 143.
- FISCHER A. - Bioch. Journ., 1948, 43, 491.
- GLADSTONE G. P. -- Brit. Journ. Exp. Path., 1939, 20, 189.
- GOLBER D. Y. - Sovet. Med., 1942, 6, 17.
- HARKEVITCH N. - Lo Sperim., 1938, 92, 587.
- HOFFMANN R. S., DINGWALL Y. A. - Surg. Gyn. Obstr., 1944, 79, 103.
- KLOSA. - Dtsch. Gesundheitswes, 1949, 4, 690.
- LECAMP. - Com. Rend. Acad. Scient., 1924, 214, 330.
- MANDI, F. - Journ. Intern. Coll. Surgeons, 1944, 7, 34.
- MURRAY CT., SHAAR C. M. - J.A.M.A., 1947, 152, 544.
- NARKER L. E., CARREL A. - Journ. Exp. Med., 1926, 45, 387.
- ORIA M. - Min. Med., 1947, 1, 38, 578.
- PASQUINELLI F. - Lo Sperim., 1947, 98, 389;
- Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1943, 18, 49; 1943, 18, 136; 1945, 20, 704-6; 1946, 22, 125.
- PASQUINELLI F. e NEGRI L. - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1946, 22, 127.
- PASQUINELLI e BIANCHI P. - Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1946, 22, 127.
- PASQUINELLI F. e TARANTINO C. -- Lo Sperim., 1940, 94, 43.
- PUCCINELLI V. - La Clin. Chir., 1937, 13, 10;
- Lo Sperim., 1938, 92, 580; 1939, 33, 494.
- ROCH J., LAURENS A., MANDEL P., THOMAS O. - C. R. Soc. Biol., 1944, 138, 937.
- ROSE, HAINES, JOHNSON, WARNER. - Journ. Biol., 1943, 148, 457.
- ROSSI F. - Boll. I. S. M., 1944, 23, 95.
- RUSSEL E. S. - Proc. Linn. Soc. Lond., 1944, 1942, 43, 186.
- RUSTIZIAN R., CIPRIANI A. - J.A.M.A., 1947, 133, 224.

## EMANUELE - ULCERE CUTANEE E AMINOACIDI

- SCHAEFFER A. - Journ. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1946, 61, 165. Journ. Ass. Pharm. Scient. Ed., 1946, 35, 317; Biol Abs., 1946, 20, 10248.
- SELDON T. H., YOUNG H. H. - Proc. Staff Meet. Mayo Clin, 1943. 18, 385.
- SORESI A. - Soc. Ital. Biol. Sper., Seduta 21 nov. 1944.
- TARANTINO C. - Lo Sperim., 1932, 31, 463;  
Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1943, 18, 44; 1946, 22, 130; 1946, 22, 1160.
- TOSIC J. - Nature, 1947, 152, 544.
- VACIRCA F. - Gli aminoacidi in biologia e in terapia, Ed. 1948, 15, 4; Boll. I.S.M., 1943, 22, 380.
- VOGELAAR J. P. M. - Am. Journ. Cancer., 1938, 33, 246.
- VOGELAAR J. e ERLICHMANN H. E. - Am Journ Cancer., 1936, 28, 301.
- WEISS, ARON. - Presse Médic., 1934, 42, 1200.
- WIGGLESWORTH V. B. - Journ. Exper. Biol., 1937, 14, 364.
- WILLIAMS R. H., BISSEL G. W. - Arch. Surg., 1944, 40, 225.