

Dr. L. M. Ledwon, Firenze
(articolo redatto a cura di Antonella Demichelis)

Psoriasi: nuove indicazioni terapeutiche associate all'omotossicologia

Nel 1990 mi fu portato un uomo di sessantatré anni affetto da una grave forma di psoriasi che gli aveva causato anche una forte depressione; in effetti il paziente mi fu portato proprio per quest'ultimo motivo ed io praticai la cura omotossicologica con buoni risultati. Ma per quanto riguardava la psoriasi, i risultati furono deludenti.

Proprio in quel periodo lessi un articolo di una rivista scientifica tedesca che riportava numerose lettere di ringraziamento di medici e pazienti che elogiavano la terapia con Acido Fumarico per debellare la psoriasi. Pertanto mi misi in contatto con il medico che l'aveva usata per primo: il dr. Walter Schweckendiek, un tedesco che aveva reso liposolubile la molecola di Acido Fumarico in forma di estere metilico!

Il dr. Schweckendiek mi disse che in Germania questa terapia era già molto diffusa e mi suggerì di provare subito con il dosaggio da lui utilizzato (240 mg.).

Il mio paziente mandò allora un suo incaricato in Germania per farsi prescrivere ed acquistare il prodotto.

Io stessa rimasi stupefatta degli effetti ottenuti: lesioni e squame erano completamente sparite e la pelle era tornata al suo aspetto normale.

Dopo qualche mese mi capitò il secondo caso: si trattava di una ragazza di diciassette anni che, in seguito ad un notevole impegno psico-fisico a causa di un esame, si era riempita da capo a piedi di croste molto spesse e manifestava inoltre un'iniziale alopecia. A quel punto decisi di recarmi a conoscere personalmente il dr.

Schwenkendiek per studiare a fondo la malattia.

Tornata a Firenze decisi, sfruttando le mie conoscenze di omotossicologia, di ridurre la dose di Acido Fumarico da somministrare alla paziente. Infatti, nonostante in Italia non ci fossero problemi riguardo all'utilizzazione dei prodotti galenici, mi sembrava rischioso lanciarsi a prescrivere una terapia sconosciuta a tutti, che mi vedeva come primo ed unico medico a sperimentarla in questa nazione.

Fu quindi soprattutto per quest'ultimo motivo che decisi di utilizzare l'Acido Fumarico con un dosaggio talmente basso, da non rientrare più nemmeno nella dose terapeutica usata in Germania, ma addirittura solo in quella alimentare.

Ho curato nello stesso modo anche il terzo paziente: la Clinica Dermatologica dell'Università di Firenze aveva classificato questo caso come Pemfigo Foliaceo.

Il fattore scatenante questa volta risultava essere la morte di un congiunto della paziente, una donna di quarantatré anni.

Non si trattava comunque del l'usuale pemfigo a bolle, ma di lesioni squamose della grandezza di una moneta che coprivano completamente tutta la superficie cutanea.

Questa donna, venuta a conoscenza degli effetti 'miracolosi' sortiti sul primo paziente, mi fece pressione per provare la cura con Acido Fumarico anche su di lei.

Io ero riluttante, soprattutto in considerazione della diversità del suo caso.

Inoltre la paziente versava in uno stato molto grave: visto che aveva rifiutato di curarsi con i cortisonici, era letteralmente piena di squame che appena si staccavano iniziavano a emettere siero; la circolazione venosa ed arteriosa poi, cominciava ad essere veramente compromessa.

Non volendo assumermi la responsabilità del caso senza un'ospedalizzazione preventiva, convinsi la paziente a tornare a prendere cortisonici a basso dosaggio.

Solo successivamente le feci intraprendere la terapia con Acido Fumarico (senza cortisonici), e da ormai un anno e mezzo la paziente ha poche lesioni al volto e al torace e svolge una vita normale.

I tre casi clinici sono riassunti qui di seguito.

1° Caso 54 anni



Psorasi 70% sup. corp.
 Artropatia psorastica
 Alopecia Psorastica
 Depressione
 Epatopatia
 Frattura spontanea vertebra
 (iatrogena)
 Fattore scatenante: ? (1967)

2° Caso 17 Anni



Psorasi 100% sup. corp.
 Fattore scatenante: Esame di
 maturità antibiotici.

3° Caso 43 anni



Pemfigo Fogliaceo
 Fattore scatenante:
 Morte del padre.1981

Per meglio entrare ora in argomento, vengono proposte delle considerazioni preliminari che introducano allo studio di questa affezione dermatologica: nella tab.1 si può vedere un quadro di definizione generale sulla psoriasi; nella fig.1 la classica immagine microscopica della cute. Nella tab.2 invece, sono riportati gli strati istologici della patologia psoriasica: a questo riguardo a noi interessa la lesione cellulare dello strato basale. La cellula basale infatti, risulta incapace di compiere la normale collagenosintesi e perde i contatti con le cellule vicine. In questo caso, non si avrà quindi un ordinato e normale susseguirsi di strati, ma si noterà una mitosi accelerata della cellula basale (con un turn-over di 3-4 giorni, anzichè dei normali 28): lo strato corneo risulterà pertanto costituito da detriti cellulari e cellule morte con frammenti nucleari. Ed è proprio a livello della collagenosintesi della cellula basale che avviene l'azione dell'Acido Fumarico: nella tab. 3 si ha una breve storia delle tappe rilevanti al fine di questa acquisizione. L'Acido Fumarico è implicato infatti nella respirazione cellulare a livello del ciclo di Krebs e del mitocondrio, in cui avvengono anche la lipogenesi, la biosintesi degli acidi grassi e la glucogenesi. A noi interessa soprattutto la formazione di due aminoacidi - la glicina e l'arginina - che risultano essere carenti in caso di affezione psoriasica (si vedano le fig. 2 e 3. a questo riguardo).

PSORIASI

POPOLAZIONE AFFETTA:	3%. Razza nera, biondi e rossi Aggravati dal sole; bruni migliorati.
DEFINIZIONE:	Dermatosi cronica - eritemato-squamosa - circoscritta o diffusa - familiare - sede preferenziale: gomiti, ginocchia, cuoio cap., dotto auricolare
ISTOLOGIA:	Iperparacheratosi (frammenti nucleari nello strato corneo) Dilatazione papillare capillare (nel derma sott.) Microaccessi epidermici sterili Accelerato turn-over cellulare
FORME:	Psoriasi Psoriasi palmare e plantare Psoriasi di Barber Psoriasi di Zumbusch Psoriasi eritrodermica secondaria
GENETICA:	Incid. HLA B17 HLD B13
BIOCHIMICA:	aumento lipidi, fosfolipidi, steroli Cute " mucopolisacc. acide, -acide Sangue " diminuz. folati, vit. B12 Aumentate idrossiprolinemia e iperuricemia Cellula " minor AMP ciclico (inib. mitosi) maggior GMP ciclico (aumenta mitosi) << PGE₂ " adenilciclasi AMP cicl.o

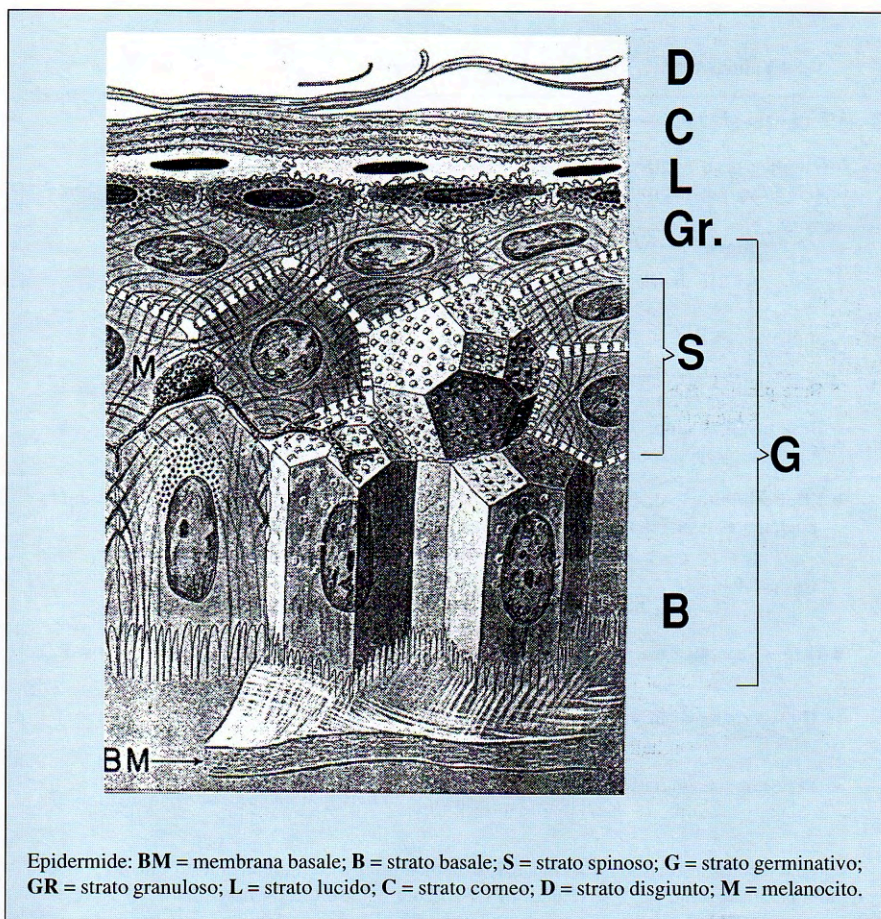
Poliamine, Putrescine, Spermidina, Spermina
 generalmente trovate in tessuti che degenerano ed in ambiente connettivale alterato.

Tab. 1:

Come vedremo più estesamente in seguito, ciò che ci interessa riguarda in particolare i meccanismi che attivano o che sono d'ostacolo al Ciclo di Krebs, per quanto riguarda appunto la respirazione mitocondriale. In parole povere, osserveremo come nella cellula entrino aminoacidi, carboidrati e acidi grassi attraverso il piruvato, e come si formi l'Acetil-CoA; si attiva così il Ciclo, al termine del quale si forma Acqua. Il problema nasce quando si crea un blocco fra Succinato e Fumarato; la mancanza di un enzima contenente 4 atomi di ferro - la Succinato Deidrogenasi - crea un blocco a livello del Succinato, impedendogli di andare verso Fumarato, poi Malato e Ossalacetico. Del resto abbiamo già visto come fu scoperto che per bloccare il Fumarato proprio in questa posizione basti aggiungere Malonato. Invece, se aggiungiamo ad un mitocondrio o ad una cellula, Ossalacetico, Malato o Fumarato, la respirazione cellulare riparte velocemente. Quali sono dunque le sostanze che possono danneggiare un mitocondrio? Citiamo per primi gli Antibiotici, la cui azione si può

esemplificare prendendo in considerazione la formula della Vallicomicina. In ragione della sua struttura, si esplica un'azione assimilabile a quella di moltissimi altri antibiotici (per esempio tutti i macrolidi): essa si lega al Potassio con un legame stabile. D'altro canto il Potassio non dovrebbe mai entrare nel mitocondrio: ecco perchè quindi la membrana mitocondriale viene danneggiata tramite l'assunzione di Antibiotici che sono, per questo, detti Ionofori, proprio in considerazione del fatto che spaccano la membrana formando un legame stabile con il Potassio.

Normalmente c'è una pompa attiva che regola l'afflusso di Sodio e Potassio nel mitocondrio. Sulla membrana mitocondriale è attivo anche il sistema dei citocromi, un gruppo di sostanze assai importanti per la respirazione cellulare. Così, come si rilevano danni all'emocromo in seguito all'assunzione di cianuro, insetticidi, barbiturici e antibiotici, allo stesso modo c'è danno anche per i citocromi, seppure non ce ne si accorga manifestamente e tale processo risulti comunque meno evidente.



Epidermide: **BM** = membrana basale; **B** = strato basale; **S** = strato spinoso; **G** = strato germinativo; **GR** = strato granuloso; **L** = strato lucido; **C** = strato corneo; **D** = strato disgiunto; **M** = melanocito.

Fig. 1: Epidermide

ANATOMIA PATOLOGICA

- STRATO CORNEO:** normale 0,02-0,5 mm.
Ispessito → Ipercheratosi contiene Nuclei → Paracheratosi
- STRATO LUCIDO:** normale cellule piatte, prive di nucleo,
contiene **Eleidina**
QUI: cellule globose con nucleo
- STRATO GRANULOSO:** cell., tipiche basofile secern. Eleidina
QUI: mancante → Paracheratosi
- STRATO SPINOSO:** desmosomi tra cellule = tono fibrille e so
stanza fondamentale cementate acidofili
- STRATO CELLULE BASALI:** cell. basofile ricche RNA > mitosi cellulare
migrano verso l'alto
Povero di mitocondri
Melanociti intercalati
- STRATO BASALE:** impermeabile, solo fibre sost. cementate
lamine → lucide → basale → fibrilliose
- DERMA:** papillare → vasi, cellule linfatiche
medio - f. collagene - fibroblasti
profondo - f. elastiche
- sost. fondamentale
- liquido interstiziale

Tab. 2:

STORIA

- 1935 Szent-Györgyi (Premio Nobel)**
Scoprono che il Fumarato, Malato e Succinico accelerano il consumo di Ossigeno su un muscolo triturato.
- 1937 Krebs e Johnson**
Scoprono il blocco della catena con Malonato, e l'accelerazione della stessa con Ossalacetico e Fumarato (si scoprono cioè, tutte le implicazioni della respirazione cellulare)
- 1948 Kennedy e Lehninger**
Scoprono che il consumo di Ossigeno dipende dai Mitocondri cellulari tanto che si riesce a separarli dalla cellula, facendoli funzionare senza alcun aiuto da parte della vita cellulare
- 1958 Walter Schwenkendiek** Chimico Medico Rende liposolubile la molecola di Acido Fumarico
- 1959 1ª pubblicazione med. Monatszeitschr.**
- 1959 Simposio medico, Bingen**
- 1991 Gunther Schäfer** Medico Pubblicazione su Neurodermatiti e Psoriasi

Tab. 3:

Infatti cianuro, rotenone, barbiturici e streptomine possono causare un blocco dei citocromi.

Nella fig. 4 possiamo osservare come altre sostanze pericolose per la respirazione cellulare siano costituite dai Sulfamidici: infatti, sebbene sia universalmente conosciuto il danno che essi arrecano al sistema glutatione del globulo rosso, all'emoglobina e all'insulina, sono assai meno note le lesioni che essi provocano al sistema citocromiale delle cellule connettivali ed epiteliali.

Se esaminiamo adesso più da vicino il tessuto connettivo (si veda la Fig. 5) osserviamo come esso sia costituito da fibre collagene, fibrille, cellule connettivali, fibrociti, mastzellen e da sostanza fondamentale. In questo contesto notiamo anche come in fase acida avvenga una solubilizzazione del connettivo per idrolisi (normalmente essa avviene dalle 3 di notte fino alle 15, oppure patologicamente nelle infezioni febbrili), mentre in fase alcalina (che invece copre l'arco di tempo che intercorre tra le 15 e le 3 di notte) abbiamo una gelificazione del connettivo e, sempre in questa fase, avvengono i processi di sintesi (come la diminuzione della febbre e la terapia

cortisonica). Una corretta terapia omotossicologica dovrà pertanto ripristinare queste due fasi, per ovviare al costante disturbo arrecato alla collagenosintesi dall'alterazione del loro funzionamento. Inoltre la mancanza di alcuni aminoacidi, come la prolina e la glicina – che si verifica per il blocco del ciclo di Krebs – determina una struttura del collagene scadente; d'altra parte anche l'ambiente acido o basico determina la qualità del collagene sintetizzato. Per questo l'aggregazione del tropocollagene a collagene avverrà secondo diversi gradi di densità. (Si vedano le fig. 4 e 5)

Parliamo adesso delle dosi che è opportuno somministrare in una terapia con Acido Fumarico. Nella Tab. 4 sono riportate a destra la dose letale (DL), al centro la dose terapeutica e a sinistra la dose alimentare (ADI)² da me utilizzata.

Nella Tab. 5 sono invece rispettivamente riportati il contenuto di 100 gr. di Acido Fumarico in preparazione galenica e il dosaggio da me usato con la terapia omotossicologica generale.

Altri fattori molto importanti sono l'alimentazione per drenare i tessuti e gli alimenti che vanno eliminati. I tempi della terapia con Acido Fumarico sono illustrati nella fig. 6.

Passiamo adesso a considerazioni più dettagliate inerenti all'omotossicologia e a maggiori spiegazioni sulla terapia con Acido Fumarico che – ricordiamo – è volta ad agire direttamente sul funzionamento del Ciclo di Krebs. Se si usano i ratti come animali da laboratorio e si inietta in una sola volta 3-metilcolantrene per via perito-

Valori ADI	Dose terapeutica	DL
= 1% di ogni effetto tossico	< 2 g/giorno peso totale	
0-6 mg/Kg peso corporeo 0,0006 g/Kg peso corporeo	28,7 mg/Kg peso corporeo 0,0287 g/Kg peso corporeo	6,88 g/Kg peso corporeo

1% di DL (6,88 g/Kg) = 0,0688 g/Kg peso corporeo	0,0287 g/Kg peso corporeo = $\frac{1}{242}$ di DL
---	--

- Base per il calcolo: 70 Kg di peso corporeo
La dose terapeutica effettiva sta tra 120 mg- 1500 mg.
- Effetto inibitorio di FSMÄ relativamente all'introduzione timidina, uridina in acido nucleico e di alanina, leucina in proteine viene segnalata da 10 mg/Kg.
Ciò corrisponde a $\frac{1}{688}$ di DL (6,88 g/Kg peso corporeo).
- Dose terapeutica media: 750 mg/70 Kg peso corporeo = 10,7 mg/Kg peso corporeo
Ciò corrisponde in valori secondo Peters a $\frac{1}{643}$ di DL
Per esempio Digitalis: 1/4 mg = dose terapeutica
1/1 mg = tossica

La dose terapeutica corrisponde a circa 0,75% della dose tossica minima: questo calcolo proviene da una pubblicazione su "Der Hautarzt", un articolo dell'istituto farmaceutico ETH Zurigo.

Tab. 4: Studio sulla tossicità

neale, si può osservare la presenza di un enzima nel fegato: si tratta di una N-demetilasi dell'azocolorante che disattiva non solo il metilcolantrene, ma anche altri azocoloranti.

Questo esperimento ci fa osservare quindi come nel fegato sia possibile la sintesi induttiva di un sistema enzimatico, mediante il quale generalmente gli azocoloranti vengono disintossicati attraverso una N-demetilazione.

Bisogna assolutamente sottolineare come il metilcolantrene sia stato usato in quantità di 1 mg., 0,5 mg. e 0,1 mg., cioè in diluizione decimale omeopatica da D3 a D4. Oltre ad avere la dimostrazione dell'effetto inverso, dobbiamo anche notare come il nuovo enzima – indotto mediante il metilcolantrene – non abbia efficacia specifica sul substrato limitatamente al metilcolantrene ma – ed è questo il dato rilevante – il suo raggio di azione si amplia verso tutti gli azocoloranti (nel senso *ad similia* omeopatico) che vengono disintossicati con l'enzima N-demetilasi.

Nella medicina moderna, le tendenze sono volte a considerare la malattia

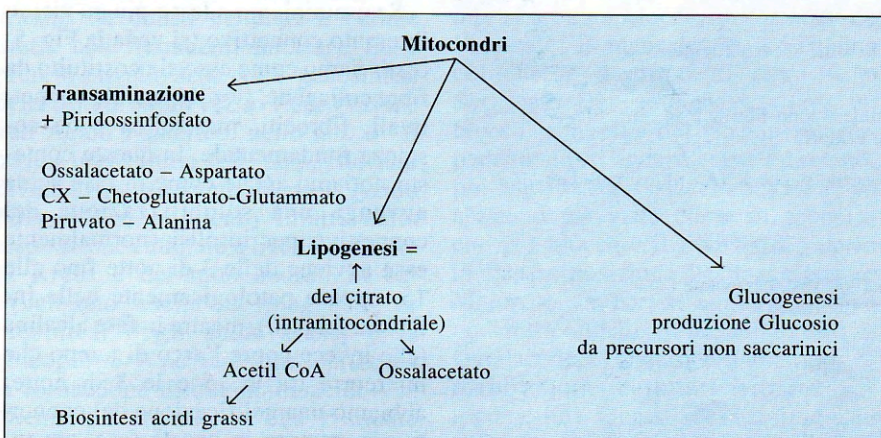


Fig. 2:

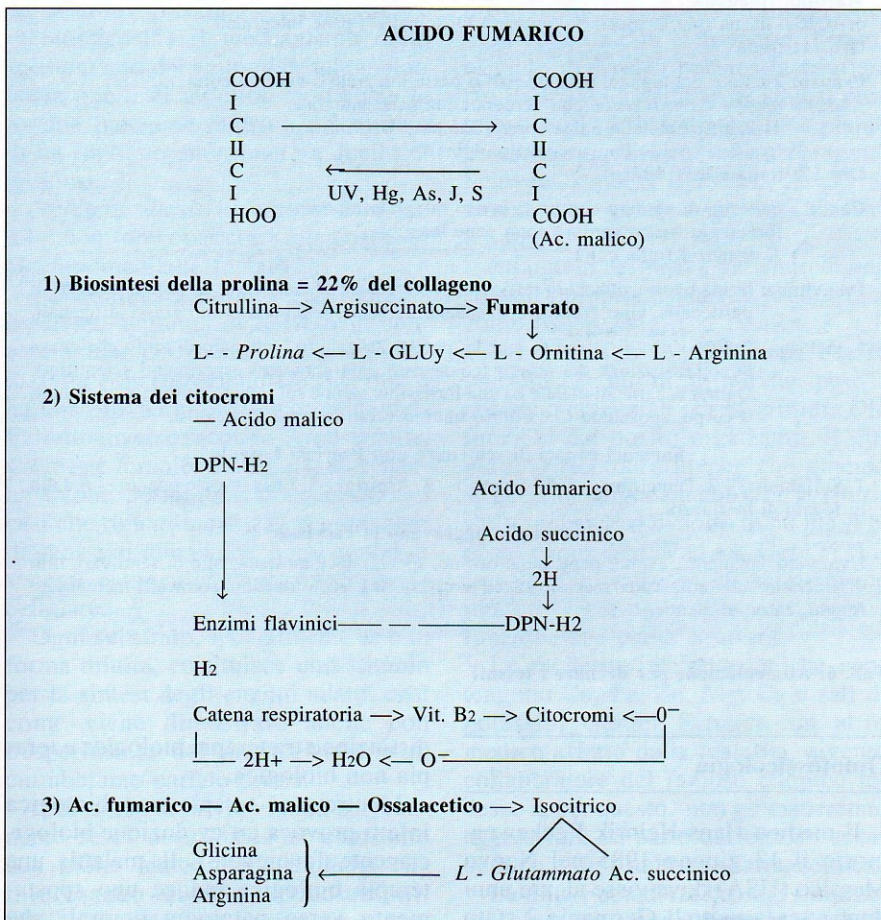


Fig. 3:

come un qualcosa di malvagio che va combattuto e debellato. Se si pensa all'espressione "lotta alla malattia", così comune nell'abituale terminologia medica, capiamo come spesso le terapie imbrocchino strade sbagliate improntate per lo più a metodi distruttivi e comunque in genere non risolutivi.

Riguardo allo specifico caso della psoriasi appunto, risulta subito chiaro come il danno alla catena respiratoria cellulare sia causato dalla mancanza di enzimi, o dei loro precursori e di proteine: pertanto la cellula diventa non più in grado di assolvere alla sua normale funzione di produrre sostanza fondamentale, di collagenosintesi, di sintesi di desmosomi, di glicina e asparagina.

Forse il difetto dipende addirittura dal gene interessato. Tuttavia fornendo all'organismo la sostanza mancante, il sistema riprende subito ad evolversi in modo ordinato e a produrre una cute sana.

Bisogna, a questo proposito, considerare meglio anche cosa si intenda quando si definisce "embrionale" una cellula tumorale impazzita.

L'aspetto della cellula potrebbe invece voler significare un suo disperato tentativo di sopravvivenza ad uno stato di vita inferiore, che manca, poiché non più legato alla propria sede,

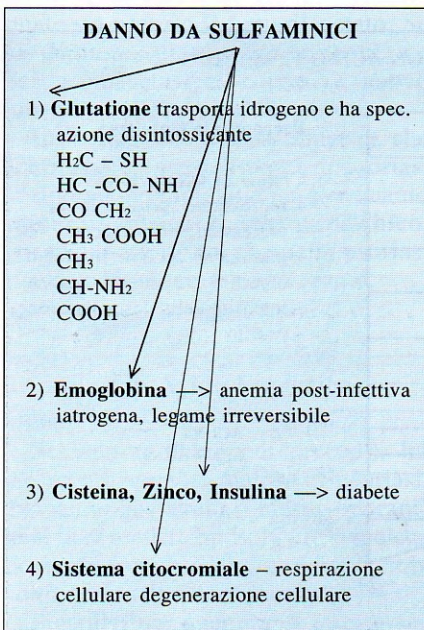


Fig. 4:

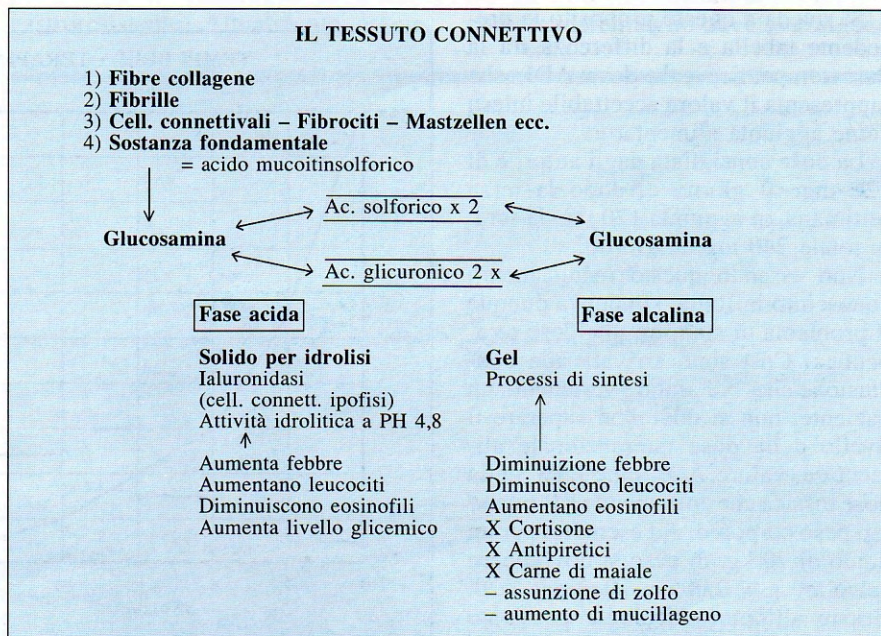


Fig. 5:

15,00	gr.	Esteredimetilico Acido Fumarico
4,50	gr.	Acido Fumarico
5,00	gr.	Monoestere Acido Fumarico e Carbonato di calcio
11,50	gr.	Monoestere Acido Fumarico e Sali di magnesio
5,00	gr.	Monoestere etilico Acido Fumarico e Sale di zinco
1,50	gr.	Fumarato di ferro II
1,20	gr.	Fumarato di manganese
0,25	gr.	Fumarato di rame
20,00	gr.	Glicina
5,00	gr.	Carbonato di potassio, privo d'acqua
12,00	gr.	Acido ascorbico + CaSO ₄ · 2H ₂ O a 90 gr.

Questa è una preparazione galenica che il farmacista può produrre. Come si vede, l'Acido Fumarico è dosato in una piccola percentuale.

Dosaggio dell' Acido Fumarico comp.: 60 mg. al giorno assunto la mattina con fruttosio (un cucchiaino) e spremuta di arancio.

Tab. 5: Contenuto dell'acido fumarico comp. 100gr

di gran parte del corredo enzimatico originario e che, per questo, assume allora una forte distruttività in seno al suo stesso evolversi.

Dobbiamo allora porci il problema della reale tossicità di una qualche sostanza. La dose terapeutica di Acido Fumarico corrisponde a circa lo 0,75% della dose minimale tossica³; il paziente dovrebbe cioè assumerne 450 g. per intossicarsi.

Si riveda a questo proposito la precedente tabella e la differenza tra la dose terapeutica e la dose ADI, che rappresenta il valore accettabile inteso come aggiunta alimentare.

La dose consigliata dagli autori è di 120 mg. al giorno e, dopo la terza settimana, in aggiunta 120 mg. la sera: in totale 240 mg. al giorno.

Non essendo questo medicamento conosciuto in Italia, si poneva dunque il problema di stabilire una dose terapeutica. Così sono arrivata alla conclusione che, per aiutare veramente un paziente, non si dovrebbe superare il livello della dose internazionale alimentare, valore ADI, cioè l'1% della dose tossica che corrisponde a 0-6 mg./kg. peso corporeo. Ad esempio: per un uomo di 70 kg. di peso si dovrebbero calcolare $g = 0,006 \times 70 = \text{mg. } 420$. Grazie all'omotossicologia possiamo invece usare semplicemente 125 mg., oppure Acidum Fumaricum Injeel forte (con Acidum Fumaricum D6)

Mattino: spremuta

orzo, tè o tisana (per la psoriasi, "Fumaria Officinalis") pane integrale

Ore 11: frutta

Pranzo: 2 carote grattugiate, insalata riso o pasta integrale e verdura cotta oppure carne o pesce con verdura cotta pane integrale Tisana Epatobiliare Salus oppure Fumaria Off. infuso (contiene Acido Fumarico e Protopina)

Ore 17: frutta e tè (o tisana)

Cena: minestra di verdura con pasta o riso integrale insalata formaggio fresco verdura cotta pane integrale A distanza: frutta cotta

Da evitare: farina bianca, zucchero raffinato, pizze, insaccati, conserve, surgelati, prodotti di pasticceria, vino, frutta secca, spezie, sottaceti, gelati contenenti grassi idrogenati.

È vietato: Inoltre l'uso di: carne di maiale, perchè ha un alto contenuto di zolfo che causa la solidificazione dei tessuti (come risulta da numerosi esperimenti scientifici). Quindi la carne di maiale ha una fortissima azione sul tessuto connettivale di tutto il corpo, spostando l'equilibrio interno verso lo stato di alcalosi.

Farmaci capaci di scatenare una Psoriasi Latente

1. Sulfamidici - 2. Penicilline - 3. β -bloccanti - 4. Aspirina - 5. Litio in gran quantità - 6. Olio di fegato di merluzzo

Alimenti che aggravano la Psoriasi

Uva, vino, spumante, uvetta; pepe, peperoncino, spezie, noce moscata; olio di semi vari, olio di arachide; arachidi, frutta secca (escluse le mandorle); aceto di vino, sottaceti, maionese; funghi; carne di maiale.

Tab. 6: Alimentazione per drenare i tessuti

Omotossicologia

Il medico Hans Heinrik Reckeweg, morto il 13 giugno 1985 nel Nuovo Messico (USA) dove visse alcuni anni dopo aver lasciato la Germania, è stato l'ideatore dell'omotossicologia.

La sua teoria ha reso possibile la

distinzione tra terapia biologica e terapia non biologica.

Mentre una terapia non biologica infatti provoca un'evoluzione biologicamente sfavorevole nella malattia, una terapia biologica induce uno spostamento verso patologie umorali che terminano con l'espulsione delle tossine stesse.

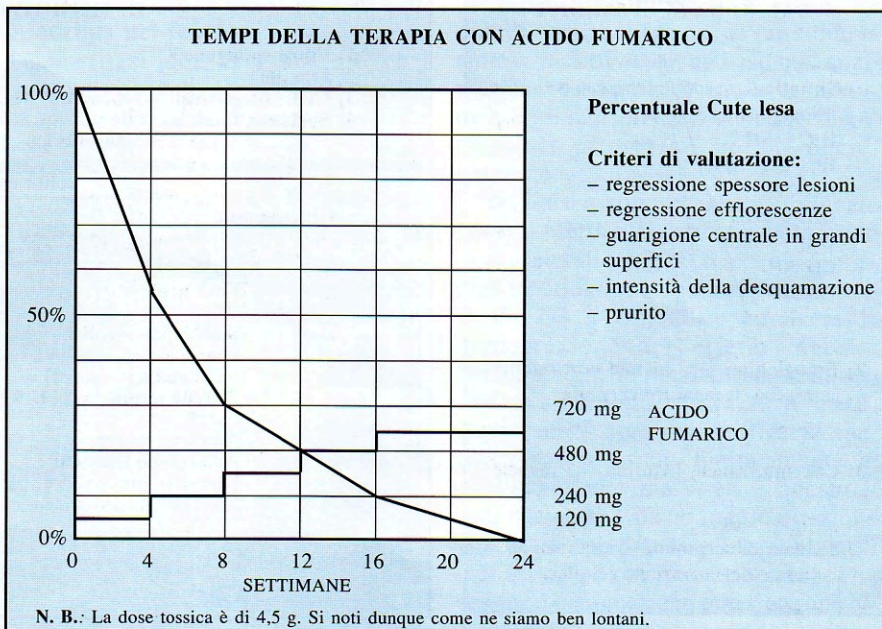


Fig. 6

Già nel 1955 Reckeweg espose in un trattato (Problemi terapeutici e omotossicosi⁴) il meccanismo dello spostamento dei sintomi di una malattia in quelli di un'altra, cioè come le tossine patogene migrino dal tessuto di un foglietto embrionale a quello di un altro.

Vediamo adesso un esperimento con diluizioni omeopatiche sulla fosfatasi alcalina mediante fosfato.

La fosfatasi alcalina viene repressa mediante aggiunta di K_2HPO_4 in concentrazione D3, mentre viene stimolata dalla concentrazione D6. Da qui si ha una prova chimico-enzimatica dell'effetto inverso secondo Arnd-Schulz.

Queste terapie di stimolazione hanno buone possibilità di successo nei casi che riguardino il danneggiamento di geni e di mutazioni, o nel danno di sistemi enzimatici della respirazione cellulare.

Ogni substrato, specialmente se è in forma diluita, costituisce uno stimolo per la sintesi degli enzimi adatti, così come viene dimostrato anche con l'esperimento del metilcolantrene di cui abbiamo parlato prima.

Il discorso si fa via via più sorprendente se ci dedichiamo al confronto con molte malattie metaboliche che interessano cute e articolazioni. fenilchetonuria, ipertirosinemia, alcaptonuria, forse anche demenza e albinismo.

Questi gravi disturbi derivano dallo stesso gene: una catena alla fine della quale sta proprio il fumarilacetato. Se si trattasse di un difetto genetico dell'acetacetasi avremmo di nuovo una carenza di Acido Fumarico.

La terapia sostitutiva dimostra che artropatia e cute con segni di psoriasi si riprendono rapidamente. Per quanto riguarda invece l'aspetto psichico, possiamo affermare che nella psoriasi risulta comunque poco rilevante.

Terapia con Acido Fumarico

Schwenkendiek (vedi preced.), lui stesso gravemente malato di psoriasi, aveva dunque avuto il merito quarant'anni fa di rendere liposolubile la molecola di Acido Fumarico, somministrandola sotto forma di estere metilico.

Piccolissime quantità di questa sostanza bastavano per produrre una leggera reazione di *flush* cutaneo che spariva dopo pochi minuti. Fu da quel

momento che l'Acido Fumarico intraprese la sua avventurosa utilizzazione.

In sintonia con le scoperte inerenti al ciclo di Krebs, per cui la psoriasi risulta legata a carenza di sintesi proteica, è il fatto che nelle squame psoriche mancano glicina e asparagina. Schwenkendiek del resto, ha perfezionato nel corso degli anni la sua terapia.

Stiamo in definitiva parlando di una sostanza propria del nostro organismo; come Na, K, Mg, Ca, Fe, Zn, P, Cl, zolfo e fosfato che devono essere presenti per più di 50 mg./hg. peso e che sono essenziali per la struttura e le funzioni del nostro organismo. È opportuno ricordare invece che quando si parla di oligoelemento, ci si riferisce a sostanze al di sotto di 50 mg./kg. peso, come: Mg, Va, As, Ger, Ti, Li, Se, Sn. I metalli tossici sono invece distruttivi per l'organismo, sia come funzione che come struttura.

Le moderne ricette galeniche contengono Cu, Fe, Zn, Mg, Ca e sali di potassio. Günter Schäfer, un altro medico affetto dalla malattia, diventò collaboratore del famoso chimico tedesco e, per questo, non gli mancarono aggressioni da parte del mondo accademico e dell'industria farmaceutica.

La ditta Fumaderm ha oggi finalmente superato tutte le pratiche richieste per l'approvazione del farmaco in Svizzera, dove vige – come sappiamo – una prassi molto severa. Questo preparato ha il vantaggio di essere gastroresistente. Attualmente possia-

mo trovare l'Acido Fumarico solo in forma galenica.

La L-prolina è sintetizzata dall'arginina, attraverso l'arginasi, e così convertita in urea e ornitina. L'ornitina a sua volta reagisce con chetoglutarato e diventa L-Glutamato γ -semialdeide ed infine L-prolina (vedi fig. 7).

L'ultimo stadio riguarda il ciclo dell'urea. Come abbiamo già potuto osservare negli schemi iniziali, si nota – in chi è affetto da psoriasi – una certa iperuricemia.

La formazione dell'urea avviene dalla sintesi del carbamilfosfato ossia di anidride carbonica, ione ammonio e ATP. Il carbamilfosfato reagisce con l'ornitina, trasformandosi in citrullina che si condensa con acido aspartico per così formare arginisuccinato che – a sua volta – si scinde tramite un enzima in fumarato e arginina. Il fumarato prodotto dal citoplasma in questa reazione può venire trasformato in malato dalla fumarasi citoplasmatica. Ma, mentre il malato può venire trasportato nei mitocondri per diventare ossalacetato, diverso è il destino dell'arginina che invece si combina con acqua e – mediante l'arginasi – produce ornitina e urea. In questo ciclo in pratica tutti i componenti vengono rigenerati, eccetto l'urea che si produce da ione ammonio e anidride carbonica (vedi fig. 8).

Per terminare l'aspetto biochimico, merita osservare ancora la cellula per comprendere meglio dove si svolgono

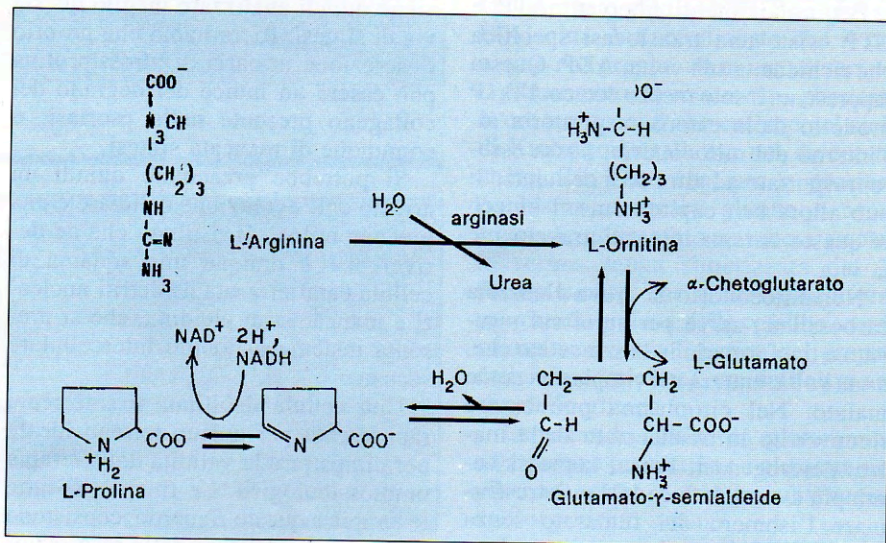


Fig. 7: Biosintesi della prolina

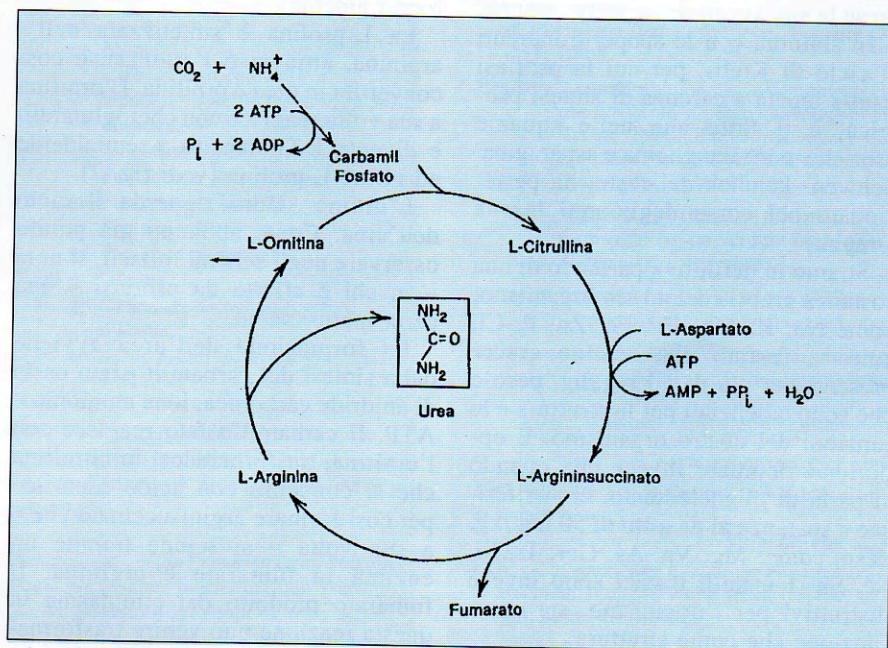


Fig. 8: Ciclo dell'Urea

le sue principali funzioni. Distinguiamo subito i compartimenti mitocondriali interni ed esterni; infatti le loro membrane risultano permeabili solo ad alcune sostanze in maniera selettiva e differente. Così i composti intermedi del ciclo di Krebs, che derivano direttamente dal piruvato per semplice transaminazione, possono penetrare direttamente all'interno dei mitocondri. Composti invece come citrato, fosfoenolpiruvato e diidrossiacetato-fosfato ne possono uscire.

Per i movimenti liberi di ATP e GTP esiste una translocasi specifica che richiede, a sua volta, ADP. Questa rappresenta il solo mezzo con cui l'ATP prodotto dalla catena respiratoria all'interno del mitocondrio, possa essere trasportato ad altre sedi cellulari. Si può allora ben capire come il blocco di questo sistema minacci gravemente la vita.

Nel mitocondrio si trova l'enzima carbossilasi; serve per agire sul piruvato e trasformarlo in ossalacetato che, a sua volta, entrerà nel citoplasma come malato. Nel citoplasma può essere riconvertito in ossalacetato dalla malato-deidrogenasi. Forse, come si vedrà più avanti, la luce UV può trasformare l'isomero del fumarato senza l'aiuto di alcun enzima.

I proteoglicani o mucopolisaccaridi rappresentano un altro gruppo di pro-

teine legate appunto a polisaccaridi, e ci interessano perché costituiscono la sostanza fondamentale della cartilagine, osso e cute. La proteina a cui viene unito un D-xilosio con aggiunta di due unità D-galattosidiche è la serina. Ma il precursore della serina è la glicina che già sappiamo essere carente nella psoriasi. Questa via è reversibile con L-serina che, tramite un gliossilato, si trasforma in glicina. Dato che il collagene contiene il 33% di glicina, il 22% di prolina e idrossiprolina, conviene quindi analizzare meglio questa via di sintesi. Ricordiamo che proprio l'escrezione urinaria di idrossiprolina può essere un indice del degrado del collagene presente nella psoriasi, o comunque di mancata sintesi.

Si potrebbe presumere quindi un arresto dell'evoluzione cellulare e una precoce mitosi. Il risultato che ne deriverebbe è dunque una squama di cellula caratterizzata da detriti nucleari e mancanza di eleidina, che si presenta insieme a liquido intercellulare seccato.

Una cellula debilitata e sofferente rappresenta per noi un terreno ideale per dimostrare la validità della terapia omotossicologica. Le finalità di tutte le terapie a questo riguardo, consistono proprio nel ripristino della respirazione mitocondriale così pesantemente compromessa ed intervengono così nei

delicati meccanismi delle vie metaboliche. Probabilmente la medicina del futuro sarà capace di affrontare le patologie a questo livello, entrando specificatamente nel luogo del difetto dell'ingranaggio, senza dover prima passare o eventualmente ledere altre vie.

Ci dobbiamo anche chiedere, a questo punto, se una mitosi cellulare sia veramente una degenerazione pericolosa o solo un disperato tentativo cellulare di sopravvivere ad un livello vegetativo più basso, ma complessivamente intollerabile per la convivenza delle altre popolazioni presenti.

Vorrei a questo proposito ricordare proprio una terapia antitumorale. L'enzima asparaginasi catalizza la trasformazione della L-asparagina in acido L-aspartico. L'attività antitumorale del sopraddetto enzima trova la sua giustificazione teorica nella particolare richiesta di L-asparagina, perché permette di inglobare timidina nell'elica che si forma durante la duplicazione del DNA. Una cellula che si avvia verso una mitosi non possiede nessuna attività di sintesi proteica che serva ad altre funzioni cellulari, ma è unicamente intenzionata a duplicare se stessa.

Nella leucemia linfatica acuta accade proprio questo. Il linfocita non è più in grado di svolgere la sua funzione e non fa altro che replicare se stesso. Fornendo alla cellula il giusto enzima - in questo caso L-asparaginasi - essa smette di duplicare il suo DNA; così si evita la continua mitosi e il linfocita progredisce ad un livello più maturo e non pericoloso. Anche in questo caso abbiamo la sostituzione attraverso un farmaco che si inserisce nella catena metabolica e che addirittura impedisce la mitosi cellulare. Gli effetti collaterali dovuti all'impiego di L-asparaginasi dimostrano che l'azione prodotta non è unicamente limitata ai linfociti. Evidentemente, fornendo alle altre cellule sane questo enzima, si avrà un blocco della mitosi in molte altre popolazioni di cellule, dove invece occorrerebbe un rapido turn-over di crescita per rimpiazzare le cellule morte per usura. Forse così si spiegano le lesioni al rene, al fegato, ecc.

L'uso del corticosteroide non arresta tutte le mitosi cellulari solo nelle patologie tumorali ma, se vogliamo, anche nella psoriasi. La differenza che intercorre tra una terapia corticosteroidea e l'impiego dell'Acido Fumari-

co si caratterizza come scelta tra un'azione generale o una finalizzata. Il primo infatti agisce su tutto l'organismo; l'Acido Fumarico invece si limita a intervenire nelle cellule cutanee, nei fibroblasti e nei fibrociti. Possiamo dire allora che abbiamo un farmaco selettivo, ed innocuo per il resto dell'organismo.

Alla luce di queste considerazioni anche il metotrexato, come farmaco, sarebbe da scartare; infatti, essendo un antagonista dell'acido folico, la sua azione si svolge come anti-proliferativo cellulare, ma la contropartita è troppo alta per tutto l'organismo, per il sistema immunitario, ecc. Si dovrebbe infatti vietare l'impiego di queste sostanze per una malattia tutto sommato benigna, come la psoriasi. Lo stesso discorso vale anche per la ciclosporina.

Parliamo adesso più dettagliatamente di cosa venga comunemente usato nella cura della psoriasi.

Primo fra tutti è il cortisolo, sintetizzato dalla corteccia surrenalica e largamente usato nelle terapie. Oltre alla ben nota funzione immunosoppressiva ricordiamo la stimolazione del catabolismo proteico e la formazione degli aminoacidi detti gluconeogenetici, che però nel loro iter trasformativo devono passare necessariamente attraverso lo stato di fumarato, sostanza - questa - carente in chi è ammalato di psoriasi (Fig. 9).

Anche il metotrexato interessa la conversione di ASP-asparagina in fumarato (vedi Fig. 10).

Il metotrexato veniva usato nella terapia della psoriasi.

Se la premessa è che al malato di psoriasi manca l'Acido Fumarico (in quanto la sua assunzione fa sparire la patologia cutanea e anche il difetto della sintesi del collagene nelle artropatie psoriasiche), diventa opportuno osservare che l'ossigeno entra in que-

sto sistema proprio tra succinato e fumarato.

Inoltre c'è una conversione spontanea reversibile di acido malico in Acido Fumarico - il suo isomero ottico - tramite l'azione della luce UV, Hg, As, J, S, sulla cute (vedi Fig. 11); lo psoriasico potrebbe avere una soglia di sensibilità alla luce minore del soggetto normale, derivata appunto dalla carenza di Acido Fumarico.

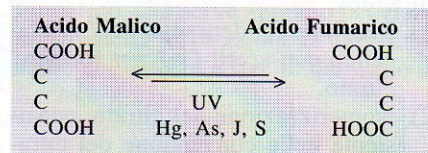


fig. 11

Ribadendo dunque l'importanza del ciclo di Krebs come acceleratore o inibitore della sintesi proteica, ricordiamo che ogni cellula, a seconda della propria specificità, contiene il proprio nucleo con gli specifici organismi citoplasmatici, capaci di sintetizzare gli aminoacidi.

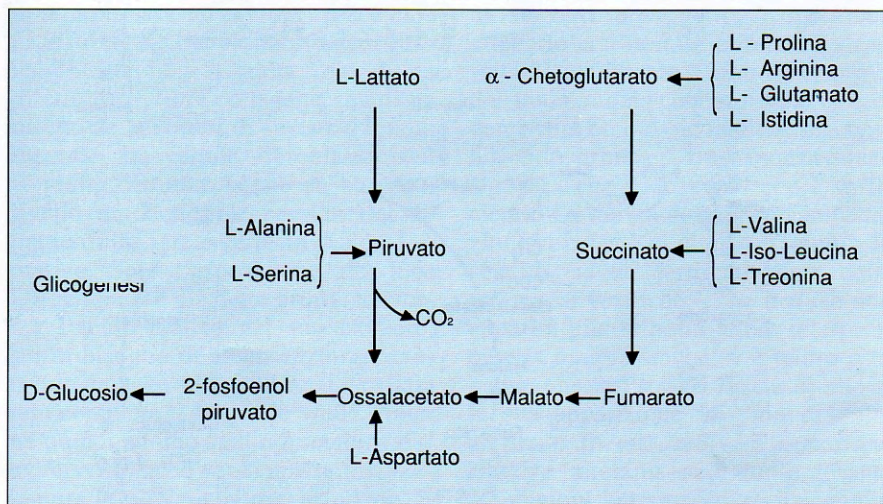


Fig. 9:

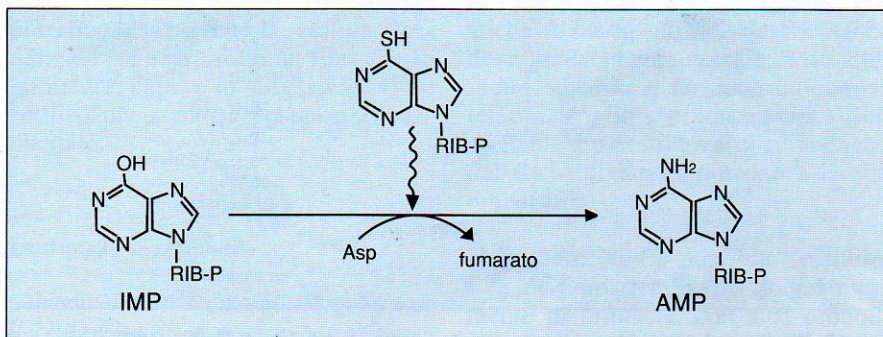


Fig. 10:

Sintesi degli aminoacidi da intermedi del ciclo di Krebs

La sintesi degli aminoacidi è un'attività indispensabile per la formazione del collagene.

Si tratta di reazioni di transaminazione come la trasformazione di ossalacetato in L-aspartato mediante GOT oppure α-chetoglutarato in L-Glutammato, sempre mediante GOT. Dal piruvato mediante GTP si arriva a L-Alanina. Va sottolineato che il donatore del gruppo amminico è sempre il glutammato. Inversamente, possiamo avere aminoacidi che entrano nel ciclo di Krebs come tali, ma poi diventano chetoacidi. Dato che, per la psoriasi, dobbiamo ricercare glicina e asparagina, è interessante considerare come la serina venga sintetizzata dal 3-fosfoglicerato, che a sua volta è precursore, da un lato, delle cefaline (come colamina e fosfo L-serina del gruppo delle sfingomieline), ma dall'altro anche della glicina.

Le ammidi dell'acido glutammico ed aspartico (asparagina e glutammina) possono venire entrambe sintetizzate dall'organismo umano.

La reazione reversibile dell'acido aspartico + ATP forma un composto intermedio, l'asparagiladenilato, con

liberazione di pirofosfato.

La reazione tra l'intermedio acilico attivato, legato all'enzima, e lo ione ammonio dà luogo alla formazione di asparagina e AMP.

Il ciclo di Krebs

Elenchiamo le seguenti tappe del ciclo di Krebs:

- 1) Reazione condensante dell'ossalacetico con acetil CoA per formare citrato.
- 2) Isomerizzazione del citrato, consistente nella conversione del citrato in isocitrato mediante l'enzima aconitasi. L'attività richiede ferro e forse glutazione ridotto.
- 3) Prima reazione di decarbossilazione in cui l'isocitrato viene deidrogenato ad ossalsuccinato mediante l'enzima isocitrato.
- 4) L'ossalsuccinato viene quindi decarbossilato ad α -chetoglutarato.
- 5) Seconda reazione di decarbossilazione ossidativa dell' α -chetoglutarato a succinil CoA e succinato libero.
- 6) Il succinil CoA diventa succinil CoASH mediante l'enzima succinil tiochinasi a livello del substrato e non si ha una fosforilazione della catena respiratoria. Qui, anzichè ATP, si trovano GDP e GTP che cedono poi il fosfato a ADP, che diventa così ATP.
- 7) Gli ultimi passaggi riguardano il succinato trasformato in ossalacetato. Il succinato verrebbe trasformato in fumarato dalla E-suc cinato deidrogenasi, che è un coenzima flavinico strettamente legato alla membrana mitocondriale interna, contenente FAD e 4 grammi atomi di ferro non emnico. Il fumarato viene trasformato in L-malato dall'enzima E fumarasi che contiene gruppi -SH liberi. L'ultimo passaggio è la trasformazione del malato in ossalacetato tramite l'enzima malato deidrogenasi MDH. (Si riveda il precedente schema sulla configurazione degli acidi malico e fumarico).

A questo punto è importante considerare il ciclo di Krebs non tanto come via energetica con la sua specifica utilità funzionale, ma in toto, come metabolismo terminale.

L'uomo assume un grande numero

di sostanza vegetali e animali, ridotte in parti sempre più elementari, come zuccheri, grassi e proteine. Hans Krebs illustrò questo ruolo ciclico e catalitico degli acidi bi- e tricarbossilici che, insieme ai rispettivi enzimi implicati nella trasformazione, costituiscono appunto la via metabolica terminale. Il ciclo di Krebs produce la maggior parte dell'anidride carbonica, la quale tuttavia viene utilizzata nuovamente proprio da questo ciclo sotto forma di coenzimi che si riossidano con formazione di ATP. L'energia in eccesso prende la via della sintesi degli acidi grassi e dei trigliceridi a tessuto adiposo. Negli anni '40 e '50 fu scoperto che l'aggiunta di CO₂, H₂O e ATP in colture diverse di tessuti diversi, determinava diversi aminoacidi. Questo dato suggerì a Krebs l'esistenza di

enzimi e di acidi bi-tricarbossilici capaci di accelerare o inibire certi aminoacidi (Fig. 12).

Nella patologia psoriasica l'aspetto anatomico, ossia il preciso luogo dell'accadere della sintesi proteica errata, non è chiaro. L'unico dato in nostro possesso è rappresentato dalle squame, che risultano essere prive di glicina e arginina, oppure dalla superficie articolare dei capi ossei che si presentano con una trama disordinata di rimaneggiamento osseo e collageneo.

Possiamo presumere che la patologia non avvenga in ogni cellula; già il medico tedesco Rainer Wolf aveva precedentemente supposto la possibilità che si trattasse di zone a maggior attrito meccanico e con un rapido turnover di crescita. Prendiamo un fibroblasto. Quando la cellula si trova in

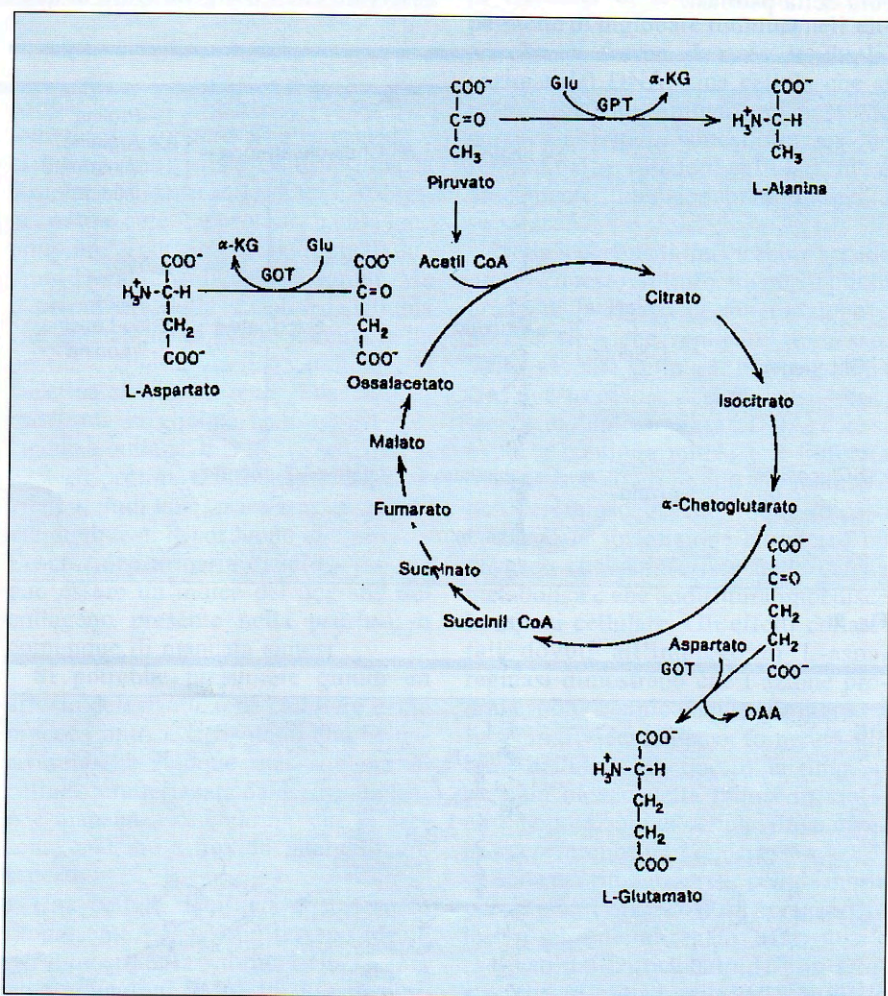


Fig. 12: Biosintesi degli aminoacidi a partire da intermedi del ciclo di Krebs. GOT: trasminasi Glutamico-ossalacetica; GPT: trasminasi glutamico-piruvica; OAA: ossalacetato; α -KG: α -chetoglutarato

uno stato giovanile o fibroblastico, essa si presenta in maniera fortemente basofila; ciò è dovuto alla sua capacità di produrre sostanza fondamentale. Una piccola parte di quest'ultima, proviene direttamente dal plasma, senza bisogno di essere sintetizzata dai fibroblasti. Gli scambi metabolici dipendono dalla composizione chimica dello stato solido o gel.

Sappiamo che un ipotiroidismo produce mixedema perchè aumenta l'acido ialuronico e il condroitinsolfato a causa della rallentata funzione cellulare.

Il reparto extracellulare, grazie all'acido ialuronico fortemente idrofilo, ha la funzione di un grande serbatoio d'acqua. In esso si trovano inoltre numerosi ioni, specialmente Na, enzimi, ormoni, vitamine e anticorpi. Valutiamo adesso un altro dato.

Nella patologia psoriasica sono state trovate inoltre poliammine come putrescine, spermidina e spermina. Queste sostanze sono solitamente presenti nel liquido seminale, che è ricco di ialuronidasi, un enzima capace cioè di distruggere l'acido ialuronico. Probabilmente non si tratta solo di un difetto delle fibre collagene, ma di un difetto della sintesi di sostanza fondamentale. La cellula fibroblasto o il fibrocito maturato hanno un blocco a livello mitocondriale per cui l'acido malico non si converte in Acido Fumarico. Solo l'esposizione alla luce UV, come si è già detto prima, trasforma l'acido malico nel suo isomero, senza bisogno di alcun enzima. Mancando la luce UV invece, la cellula non completa il suo ciclo vitale, rimane quindi ad uno stadio immaturo e si avvia così anche verso una mitosi prematura. Cellule globose affollano la lesione e vengono eliminate insieme ad essudato con la squama. Ma sfortunatamente in questo caso non si tratta di un fibroblasto. L'unica spiegazione potrebbe essere che la cellula epidermale sia a sua volta un fibrocita in miniatura, capace di sintetizzare fibre sottilissime e anche sostanza fondamentale.

Domande e risposte

(dalla Conferenza tenuta all'Istituto Stensen il 22-03-92 a Firenze)

Domanda: Potrebbe fornirci ulteriori elementi per il dosaggio di questa te-

rapia a base di Acido Fumarico?

Risposta: L'Acido Fumarico va assunto in dose di 60 mg. con un cucchiaino di fruttosio, in succo di pera o di arancia, a seconda della situazione gastrica del paziente. Se soffre di acidità, è preferibile il succo di pera. Ne è comunque consigliata l'assunzione di mattina.

Domanda: Può essere dato anche ai bambini?

Risposta: Certamente, e proprio in ragione del particolare dosaggio che io uso. Infatti in Germania viene somministrata la dose di 240 mg.: 60 mg. sono pertanto una dose assolutamente sicura.

Poichè il preparato provoca un flush cutaneo, ho cercato di ottenerlo con la dose minima. E nei bambini ho cercato di ottenerlo addirittura con la dose ridotta di 30 mg. Bisogna infatti ottenere il flush cutaneo per stabilire se un dosaggio sia sufficiente, e siccome esiste un dosaggio individuale che varia da soggetto a soggetto, è opportuno ottenerlo con la dose minima. La riuscita di tale intento è inoltre la riprova del buon funzionamento della precedente cura omotossicologica. Se, come ho detto prima, il flush non avviene significa che il dosaggio non è sufficiente. La durata di questa manifestazione cutanea è di circa 4-5 minuti. In seguito, ad un certo momento della terapia, si verificherà che il flush non apparirà più: si potrà allora interrompere la terapia, anche se è molto probabile che la Psoriasi faccia di nuovo la sua apparizione un paio di volte all'anno. In tal caso sarà opportuno ripetere la terapia, soprattutto durante le stagioni intermedie (primavera e autunno). In quanto alla durata della terapia, personalmente la consiglio per molti mesi: infatti, in primo luogo devono sparire tutte le lesioni, poi anche il fenomeno del flush cutaneo deve gradatamente cessare. Solo allora mi azzardo a far interrompere la terapia. Voglio sottolineare che l'Acido Fumarico e tutti gli altri componenti del Ciclo di Krebs esistono a livello omeopatico.

Domanda: Non è possibile sostituire l'Acido Fumarico, preparato galenicamente in farmacia, con altri prodotti omeopatici ed omotossicologici?

Risposta: No. Non abbiamo fatto una sufficiente sperimentazione per protocolli alternativi all'uso terapeutico

dell'Acido Fumarico ponderale. In ogni caso è fondamentale una cura omotossicologica che va fatta un mese prima di iniziare con l'Acido Fumarico: infatti, come è previsto dalla classica Omotossicologia, vanno preliminarmente eliminate, mediante drenaggio, le omotossine dai tessuti e dopo, per quanto sia possibile, occorre ripristinare la respirazione cellulare. È qui che si interviene con l'uso di Acido Fumarico, che serve appunto per ripristinare detta respirazione là ove persistano dei blocchi a livello del Ciclo di Krebs. □

Bibliografia

- 1) Per maggiori notizie sulle sperimentazioni del dr. Schweckendiek e della successiva standardizzazione della terapia ad opera del dr. Schäfer, si veda l'articolo del dipartimento di Dermatologia e Farmacia Chimica del Free University Hospital di Amsterdam, firmato dal dr. Nieboer e da altri medici nel maggio del 1984:
AA. VV., *Systemic therapy with fumaric acid derivatives: New possibilities in the treatment of psoriasis*, "Journal of the American Academy of Dermatology", n. 4, vol. 20, April 1989, pp. 601-608.
- 2) *Acceptable Daily Intake*
- 3) *Der Hautarzt ETH Zürich*
- 4) Il trattato fu pubblicato nella rivista "Therapiewoche".