

# **Il Ginpent® crema attiva nelle lesioni post-traumatiche dei tegumenti e dei tessuti molli.**

P. Russo

Ambulatorio di Ortopedia dell'Ospedale V. Monaldi - Napoli

## Premessa

Le lesioni post-traumatiche dell'apparato tegumentario sono frequenti e spesso molto rilevanti per il danno non solo estetico ma anche funzionale che determinano.

Anche gli interventi chirurgici eseguiti per lesioni dell'apparato locomotore sovente danno origine ad esiti cicatriziali invalidanti quali i *cheloidi* e le *cicatrici ipertrofiche*.

Sebbene nella pratica clinica sia alquanto difficile distinguere tra la cicatrice ipertrofica e il cheloide, tale distinzione è di cruciale importanza sia ai fini terapeutici che prognostici. Di fatti mentre la prima può evolvere anche spontaneamente verso la guarigione, il secondo è un esito sempre irreversibile se non addirittura suscettibile di ulteriore evoluzione morbosa, specie se impropriamente curato. Macroscopicamente le caratteristiche differenziali sono:

- a) la cicatrice ipertrofica rimane circoscritta nell'ambito della lesione e con il tempo può attenuarsi o regredire;
- b) il cheloide si estende alla cute circostante mediante tralci fibrosi, tende a cronicizzare o addirittura ad aumentare nel tempo;

Tuttavia le differenze più importanti si apprezzano solo all'esame microscopico. Gli studi più recenti, tra i quali citiamo quelli di Tuan (1998) e di Cobbold (2001), evidenziano le notevoli differenze anatomo-patologiche e istologiche tra le due lesioni. In entrambe vi è certamente un abnorme accumulo di collagene prodotto dai fibroblasti ma, mentre nella cicatrice ipertrofica predomina l'evoluzione dei fibroblasti in mio-fibroblasti e cioè in elementi cellulari dotati di attività contrattile, nel cheloide tale evoluzione è inesistente. Ne deriva che la cicatrice ipertrofica ha capacità retrattili di tipo "cellulare" mentre il cheloide ne è privo perché essenzialmente "acellulare" (Cobbold).

Tale profonda diversità è stata ben documentata da numerosi studi. In estrema sintesi si può dire che l'evoluzione cicatriziale di una lesione cutanea è regolata da due fattori normalmente in

equilibrio tra di loro: il TGF- $\beta$  (*cytokine transforming growth factor  $\beta$* ) e l'ossido nitrico(NO).Entrambi sono in grado di stimolare la produzione del collagene.Tuttavia mentre il TGF- $\beta$  stimola la trasformazione dei fibroblasti in mio-fibroblasti (Desmouliere 1993),l'NO la inibisce(Schaffer 1997).

In condizioni di normalità esiste un sostanziale equilibrio tra i due fattori e la cicatrice evolverà fisiologicamente.Laddove invece si verifichi il predominio dell'uno rispetto all'altro si determinerà l'evoluzione o in cicatrice ipertrofica o in cheloide secondo lo schema:

L'aumento di ossido nitrico nel tessuto cheloide è determinato dalla maggiore attività dell'enzima i-NOS (*inducibile nitric oxide synthase*) in luogo del normale bilanciamento tra forma costitutiva (c-NOS) e quella inducibile i-NOS (Wang 1996,Tuan 1998)

Come si vede,anche nel caso delle lesioni cutanee,così come in tanti altri processi patologici dell'organismo,l'ossido nitrico i-NOS dipendente gioca un ruolo fondamentale.

E' stato inoltre riscontrato un notevole aumento della vascolarizzazione locale sia nelle cicatrici ipertrofiche che nei cheloidi anche se molti di questi vasi risultano in parte o del tutto occlusi (Ehrlich 1994). L'iper-vascolarizzazione è comune ai due processi in quanto può essere indotta tanto dall'ossido nitrico quanto dal fattore TGF- $\beta$ .

Infine la notoria predilezione dei cheloidi per le razze e per zone cutanee più fortemente pigmentate si spiega considerando che l'ossido nitrico influisce notevolmente anche sulla biosintesi della melanina da parte dei melanociti mediante l'attivazione dell'enzima tirosinasi (Lancaster 1997,Novellino 1998).Quindi laddove esista già normalmente una maggiore produzione di ossido nitrico ai fini della formazione di melanina più facilmente potrà verificarsi l'insorgenza di un cheloide.

In conclusione le differenze fondamentali nel processo di cicatrizzazione possono essere così schematizzate:

	Collagene	Miofibroblasti	N.O.	TGF- $\beta$	Vascolarizzazione
Cicatrice normale	Normale	Normali	Normale	Normale	Normale
Cicatrice ipertrofica	Aumentato	Aumentati	Ridotto	Aumentato	Aumentata

Cheloide	Aumentato	Non presenti	Aumentato	Ridotto	Aumentata
----------	-----------	--------------	-----------	---------	-----------

Un'altra affezione di notevole importanza clinica è l'*ematoma* quale conseguenza di una lesione traumatica a carico dei tessuti molli o di un intervento chirurgico. Le raccolte ematiche di modesta entità generalmente si riassorbono spontaneamente con evoluzione verso la guarigione mentre quelle di maggiore consistenza richiedono necessariamente l'aspirazione o lo svuotamento mediante incisione chirurgica.

Tuttavia in molti casi si verifica comunque una evoluzione sfavorevole nel senso di un riassorbimento solo parziale con una organizzazione di tipo fibroso dei residui dell'ematoma. Tale evenienza comporta importanti ripercussioni sia sul piano estetico che funzionale.

La notevole difficoltà di intervenire positivamente su tale complicanza e la sua elevata incidenza, ci ha indotto a sperimentare l'utilizzo di sostanze in grado di inibire una eccessiva produzione di ossido nitrico i-NOS dipendente.

Il Ginpent<sup>®</sup>, selezione naturale della pianta di origine asiatica (*Gynostemma pentaphyllum*) conosciuta e apprezzata da millenni per le sue proprietà curative, presenta quali principi attivi delle particolari e specifiche saponine dette *gipenosidi* o *ginosaponine*. La loro struttura di base è quella del dammarano e allo stato attuale nella pianta ne sono state identificate oltre novanta tipi diversi.

La constatazione che i gipenosidi sono realmente in grado di bloccare la produzione di ossido nitrico i-NOS dipendente (Aktan 2003), tipica dei processi patologici, e al tempo stesso di incrementare la produzione di ossido nitrico e-NOS (*endothelial nitric oxide synthase*) dipendente (Tanner 1999), caratteristica dei processi fisiologici, ci ha convinti a intraprendere una sperimentazione clinica del Ginpent<sup>®</sup> *crema attiva* nelle lesioni dell'apparato tegumentario e dei tessuti molli secondarie a trauma o ad interventi chirurgici.

#### Materiali e metodi

Abbiamo utilizzato la crema attiva di Ginpent<sup>®</sup> in soggetti affetti da :

- A) esiti cicatriziali patologici da lesioni traumatiche
- B) esiti cicatriziali patologici da interventi chirurgici
- C) ematomi post-traumatici
- D) ematomi secondari ad interventi chirurgici

Nella tabella sottostante sono riassunti i dati più significativi.

	N.	maschi	femmine	Età media
Gruppo A	12	8	4	36
Gruppo B	8	5	3	41
Gruppo C	11	8	3	29
Gruppo D	6	1	5	58
Totale	37	22	15	41

Le lesioni riguardavano quasi esclusivamente gli arti, con netta prevalenza degli arti inferiori nel gruppo C) e D).

Abbiamo utilizzato il Ginpent<sup>®</sup> crema attiva mediante due applicazioni giornaliere per un periodo non inferiore ai 35 giorni fino ad un massimo di 70 giorni. In nessun caso è stata riscontrata l'insorgenza di fenomeni di allergia o intolleranza, anzi il più delle volte dopo pochi giorni dall'inizio della cura i pazienti riferivano attenuazione del prurito, dolore e senso di tensione locale.

Inizialmente in quasi tutti i soggetti è stata rilevata una iperemia quale effetto della vasodilatazione superficiale indotta dalla sostanza. Infatti, come già detto in precedenza, i gipenosidi incrementano al livello della parete endoteliale la formazione di ossido nitrico indotta dall'enzima e-NOS (Tanner, 1999). Effetto sicuramente positivo considerato lo stato di occlusione di molti vasi riscontrato sia nella cicatrice ipertrofica che nel cheloide.

L'iperemia iniziale spesso si accompagnava ad un aumento della pigmentazione locale. Tale effetto potrebbe spiegarsi considerando l'azione favorente dell'ossido nitrico sulla biosintesi di melanina. Tuttavia sia l'iperemia che l'iperpigmentazione si attenuavano progressivamente con il protrarsi del trattamento.

I risultati migliori si sono ottenuti nella cura degli esiti organizzati di ematomi post-traumatici (fig.1) e di ematomi chirurgici. Infatti nella maggior parte dei soggetti si è ottenuta la regressione totale o quasi totale. Abbiamo riscontrato buoni risultati anche nella maggioranza delle cicatrici ipertrofiche con la scomparsa delle aderenze locali, normalizzazione del colorito, riduzione della dimensioni (Fig.2).



*figura 1.a*



*figura 1.b*



*figura 1.c*

*Figure 1 a,b,c*

*P. R. sesso femminile,anni 29 a) ematoma organizzato della regione laterale della coscia destra da trauma contusivo risalente a due anni prima: evidente la tumefazione,il reticolo capillare e l'iperpigmentazione cutanea; b) lo stesso soggetto dopo 15 giorni di trattamento: notevole regressione della tumefazione e della iperpigmentazione mentre sussiste il circolo capillare; c) dopo 35 giorni: scomparsa della tumefazione profonda,colorazione pressochè normale della cute,vistosa riduzione del numero e del calibro dei vasi superficiali.*



*Figura 2 a , b*

*R.I. sesso femminile,anni 19. a) esiti di frattura del malleolo peroniero sinistro trattata chirurgicamente:ben apprezzabile la cicatrice ipertrofica. b) risultato dopo 40 giorni di trattamento: normalizzazione del colorito e dello spessore della cicatrice,con regressione dei fenomeni aderenziali.*

L'azione positiva riscontrata nelle cicatrici ipertrofiche potrebbe essere spiegata dall'attività favorente posseduta dai gipenosidi sulla produzione di ossido nitrico e-NOS dipendente.In tal modo si verificherebbe un riequilibrio del rapporto NO/ TGF- $\beta$  a favore del primo.

Meno brillanti i risultati nei cheloidi specie di vecchia data anche se in molti casi abbiamo riscontrato una significativa riduzione delle dimensioni con modificazioni macroscopiche

(variazione del colorito, attenuazione dei tralci fibrosi, aumento dell'elasticità, etc.) che sembravano indicare un possibile viraggio della lesione da cheloide a cicatrice ipertrofica. Ciò conferma l'azione inibente sulla produzione di ossido nitrico i-Nos dipendente esercitata dai gipenosidi che tende a riequilibrare nei cheloidi il rapporto NO/ TGF- $\beta$  a favore di quest'ultimo.

I gipenosidi infine determinano un'iperemia per vasodilatazione locale contrastando gli estesi fenomeni di occlusione o sub-occlusione vasale presenti sia nei cheloidi che nelle cicatrici ipertrofiche. Purtroppo non disponiamo al momento di riscontri istologici ma ci proponiamo di approfondire l'argomento verificando anche microscopicamente le modificazioni indotte dalla



crema attiva di Ginpent®.

*Figura 3 a , b*

*M.T. sesso maschile, anni 24. a) frattura del malleolo tibiale già trattata con osteosintesi chirurgica : evidente evoluzione cheloide della cicatrice che appare rilevata e si estende oltre i margini dell'incisione; b) risultato dopo 70 giorni di trattamento: non si apprezzano evidenti fenomeni riparativi. Cattivo risultato.*

## Risultati

Riassumiamo brevemente i risultati nella tabella sottostante :

	N.	Buoni	Medioci	Cattivi
Gruppo A Cicatrici traumatiche	12	6	4	2
Gruppo B Cicatrici chirurgiche	8	5	2	1
Gruppo C Ematomi traumatici	11	9	1	1
Gruppo D Ematomi chirurgici	6	5	1	
Totale	37	25	8	4

## Conclusioni

I risultati rapportati al numero relativamente basso di soggetti sottoposti al trattamento (37) e il breve lasso di tempo intercorso dalla sperimentazione non consentono certamente delle conclusioni definitive. Tuttavia si può certamente affermare che il Ginpent® crema attiva influisce positivamente nell'evoluzione di ematomi in via di organizzazione o già organizzati, facilitandone il riassorbimento e ostacolando la formazione di tessuto fibroso. Buoni risultati sono stati molto spesso osservati nelle cicatrici ipertrofiche e con minore frequenza nei cheloidi.

Ci proponiamo in futuro una più approfondita investigazione con l'ausilio anche delle metodiche istologiche che consentiranno una esatta valutazione delle modificazioni indotte dai gipenosidi in tali lesioni dei tessuti molli.

## Bibliografia

- 1) Alster T.S.<sup>1</sup>; Tanzi E.L.<sup>1</sup> Hypertrophic Scars and Keloids: Etiology and Management American Journal of Clinical Dermatology, , vol. 4, no. 4, pp. 235-243(9) 2003
- 2) Aktan F, Hennes S, Roufogalis BD, Ammit AJ.:Gypenosides derived from gynostemma pentaphyllum suppress no synthesis in murine macrophages by inhibiting inos enzymatic activity and attenuating nf-kappab-mediated inos protein expression.Nitric Oxide. Jun;8(4):235-42. 2003
- 3) Cobbold C.A.: The Role of Nitric Oxide in the Formation of Keloid and Hypertrophic Lesions .Centre for Theoretical Modelling in Medicine, Department of Mathematics, Heriot-Watt University, Edinburgh EH14 4AS, UK. *January 29, 2001*
- 4) Cobbold C.A. :The role of nitric oxide in the formation of keloid and hypertrophic lesions.Centre for Theoretical Modelling in Medicine, Department of Mathematics, Heriot-Watt University, Edinburgh, UK Med Hypotheses. 2001 Oct;57(4):497-502.
- 5) Desmouliere, A., Geinoz, A., Gabbiani, F., Gabbiani, G.: The trans-forming growth factor  $\beta 1$  induces  $\alpha$ -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J. Cell Biol.* 122 103-1,1993
- 6) Ehrlich, P. H., Desmouliere, A., Diegelmann, R. F., Cohen, I. K., Comp-Ton, C. C., Garner, W. L., Kapanci, Y. & Gabbiani, G. : Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar. *Am. J. Pathol.* 145 105-113,1994)
- 7) Lim TC:The Effect of Steroid Treatment on iNOS Expression in Keloids NUSurg updated 31 october 1997
- 8) Murrell, G. A. C., Jang, D. & Williams, R. J. Nitric-oxide activities metalloprotease enzymes in articular-cartilage. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 206 15-21,1995

9) Mustoe TA.:Scars and keloids.BMJ. 2004 Jun 5;328(7452):1329-30.

10) Novellino, L., D'ischia, M. & Prota, G. :Nitric oxide-induced oxidation of 5,6-dihydroxyindole and 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid under aerobic conditions:non-enzymatic route to melanin pigments of potential relevance to skin (photo)protection. *Biochimica et Biophysica Acta* 1425 27-35,1998

11) Schaffer, M. R., Efron, P. A., Thornton, F. J., Klingel, K., Gross, S. S. & Barbul, A. : Nitric oxide, an autocrine regulator of wound fibroblast synthetic function. *J. Immun.* 158 2375-2381,1997

12) Tanner MA, Bu X, Steimle JA, Myers PR. :The direct release of nitric oxide by gypenosides derived from the herb *Gynostemma pentaphyllum*. From : *Nitric Oxide* 1999 Oct;3(5):359-65

13) Tuan, T. & Nichter, L. S. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol. Med. Today* 4 19-24, 1998

14) Ulrich<sup>1</sup> MMW; van den Bogeardt<sup>1</sup> AJ; Verkerk<sup>1</sup> M; Reijnen<sup>1</sup> L; van Zuijlen<sup>2</sup> PPM; Middelkoop<sup>1</sup> E : Myofibroblasts in Hypertrophic Scars, Where do they come from? Wound Repair and Regeneration, January 2005, vol. 13, no. 1, pp. A23-A23(1)

15) Wang R; Ghahary A; Shen YJ; Scott PG; Tredget EE :Human dermal fibroblasts produce nitric oxide and express both constitutive and inducible nitric oxide synthase isoforms. Department of Surgery, University of Alberta, Edmonton, Canada. *J Invest Dermatol (United States)*, 106 (3) p419-27,Mar 1996