

Il *nerve growth factor* come cura di ulcera cutanea “*non-responder*” al trapianto di cute

Marco Aurelio Tuveri^(a), Viviana Triaca^(b) e Luigi Aloe^(b)

^(a)ASL-5, Oristano, ^(b)Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma

Riassunto. Il *nerve growth factor* (NGF) è una molecola prodotta da un gran numero di cellule dell'organismo, che agisce non solo su cellule del sistema nervoso, ma anche sul tessuto cutaneo. Studi pubblicati recentemente hanno evidenziato la capacità della molecola NGF di promuovere la guarigione di ulcere oculari, ulcere cutanee indotte da diabete e ulcere da decubito. Scopo del presente studio è stato quello di verificare se l'applicazione topica di NGF fosse in grado di stimolare la guarigione di un'ulcera cutanea cronica localizzata nel calcagno, risultata “*non-responder*” ai farmaci attualmente disponibili nonché al trapianto di cute autologa. Lo studio ha evidenziato che l'applicazione topica di NGF per 3 mesi consecutivi porta a completa riparazione del danno cutaneo. Il risultato conferma ed estende l'osservazione precedente riguardante l'azione dell'NGF sull'ulcera cutanea umana e il potenziale ruolo terapeutico della molecola.

Parole chiave: ulcera cutanea, trattamento con NGF, infiammazione locale, azione curativa.

Summary (*The nerve growth factor induces cutaneous ulcer healing in “non-responder” transplanted skin*).

Nerve growth factor (NGF) is an endogenously produced growth factor regulating survival not only of nerve cells, but also of cutaneous tissues. We have recently reported that NGF can promote healing of human corneal ulcer, and cutaneous diabetic and pressure ulcers. In this study, we present a case report showing that NGF can induce recovery of a chronic cutaneous ulcer that failed to respond to all available therapies, including autologous skin transplantation. The result showed that topical application of NGF for 3 consecutive months induced skin ulcer healing and reduced the local inflammation. This finding supports and extends previous studies suggesting the cutaneous healing action and the potential therapeutic role of NGF.

Key words: skin ulcer, NGF treatment, local inflammation, healing action.

CASO CLINICO

M.R., maschio di 53 anni, affetto da spondilite anchilosante (SA) dall'età di 29 anni, in terapia cronica (da circa 15 anni) con 4 mg/die di metilprednisone e 50 mg/die di diclofenac. Nel novembre del 2002 subisce intervento chirurgico di tenorrafia per rottura completa del tendine d'Achille destro. Nel marzo 2003 subisce un nuovo intervento chirurgico sulla cute sovrastante il tendine d'Achille per mancata guarigione della ferita chirurgica. Nel giugno 2003, poiché la ferita non guariva, è stato eseguito il trapianto di cute autologa (prelevata dalla parte anteriore della coscia destra). Dopo qualche settimana dal trapianto, la cute si è nuovamente ulcerata e, dopo qualche mese, la lesione ha raggiunto la dimensione di 4 cm di lunghezza. L'ulcera, per via della presenza di stafilococco aureo, è stata curata con antibiotici per via sistemica e per applicazione topica. Inoltre è stata eseguita una terapia locale con acido ialuronico, bende colloidali e curetage chirurgica, ma senza alcun giovamento.

Le indagini di laboratorio, più volte eseguite nell'arco del tempo, non hanno messo in evidenza significative alterazioni dei metabolismi glucidico, uratico e lipidico. Gli indici di flogosi sono risultati essere sempre nella norma. La ricerca dell'antigene di istocompatibilità

HLA-B27 è risultata positiva, mentre sono risultate sempre negative la ricerca per RA-test (fattore reumatoide), ANA (anticorpi anti-nucleo), Ab-ENA (anticorpi anti-nucleoestrabili), ANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili), crioglobuline, anticorpi anti-fosfolipidi, CIC (immunocomplessi circolanti). L'eco-color-doppler degli arti inferiori non ha evidenziato alterazioni vascolari arteriose e/o venose.

L'ulcera si suppone essere di origine vasculitica e iatrogena, causata probabilmente da terapia cortisonica che, in terapia cronica, oltre a dare atrofia cutanea, ritarda e/o impedisce la guarigione delle ferite.

L'ulcera del paziente si presentava di forma quasi rettangolare con lunghezza di 4 cm e larghezza di 2,5 cm (Fig. 1A). La superficie era costituita essenzialmente dal tendine d'Achille con assenza quasi totale del tessuto sottocutaneo. Il paziente non sentiva dolore né sulla superficie ulcerata, né sul calcagno. In assenza di altre terapie disponibili e, avvalendosi dell'esperienza acquisita e dei risultati ottenuti in precedenza con il fattore di crescita *nerve growth factor* (NGF) nel trattamento di ulcere corneali [1], di ulcere cutanee diabetiche [2, 3] e di ulcere da decubito [4, 5], si è deciso di trattare l'ulcera del calcagno di questo paziente con NGF murino.

L'NGF è il capostipite di una famiglia di fattori di crescita definite neurotrofine, che include il *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), la neurotrofina-3 (NT-3) e la neurotrofina-4/5 (NT-4/5) nei mammiferi. La molecola NGF è prodotta da un gran numero di cellule dell'organismo, è presente nel torrente circolatorio e partecipa allo sviluppo di cellule del sistema nervoso, endocrino e immunitario [6, 7]. In questi ultimi anni L'NGF è entrato a far parte degli studi clinici sulle neuropatie periferiche, indotte da diabete e ulcere cutanee [2, 4].

Il trattamento topico con NGF è stato preso in considerazione dopo che tutti i tentativi di promuovere la guarigione dell'ulcera con i farmaci disponibili si erano dimostrati non risolutivi e con il consenso informato del paziente. Il paziente si è avvalso della "terapia per uso compassionevole", come prevede la direttiva sanitaria in questi casi.

La molecola liofilizzata [8] è stata sciolta in soluzione salina sterile, ad una concentrazione di 100 µg/ml e

si è iniziato il trattamento topico con NGF (4 gocce per 3 volte die). La risposta dell'ulcera al trattamento topico di NGF è stata seguita e monitorata giornalmente fino alla completa guarigione.

Dopo 15 giorni di terapia con NGF l'ulcera si presentava di dimensioni ridotte rispetto all'inizio della terapia (3,8 cm di lunghezza; 2,3 cm di larghezza), con la superficie appianata per la neoformazione del tessuto di granulazione che copriva oramai quasi tutta la superficie del tendine d'Achille (*Fig. 1B*). Il paziente nel frattempo ha recuperato la sensibilità sulla superficie ulcerata e sul calcagno.

Dopo 1 mese dall'inizio della terapia con NGF l'ulcera sanguinava durante il curettaggio quotidiano e i segni di guarigione erano sempre più evidenti (*Fig. 1C*), con ulteriore riduzione delle dimensioni dell'ulcera (3,5 cm di lunghezza, 2,1 cm di larghezza). Il trattamento è proseguito per altri 3 mesi con l'ulcera che via via ha proseguito verso la guarigione. A due mesi dall'interruzione del trattamento con NGF, non solo non vi sono segni di ricomparsa dell'ulcerazione, ma l'ulcera residua si è ulteriormente ridotta (*Fig. 1D*).

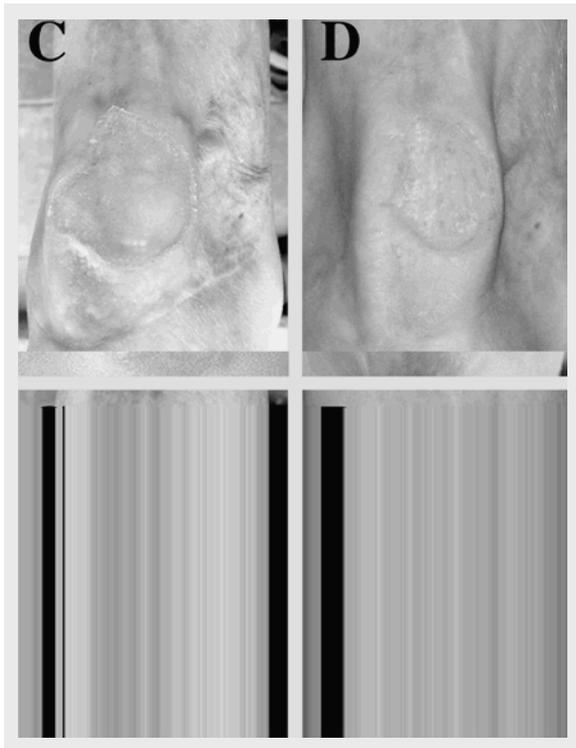


Fig. 1A-D | (1A) L'ulcera del paziente si presentava di forma quasi rettangolare, con lunghezza di 4 cm e larghezza di 2,5 cm. La superficie era costituita essenzialmente dal tendine d'Achille, con assenza quasi totale del tessuto sottocutaneo. (1B) Dopo 15 giorni di terapia con NGF (100 µg/ml), l'ulcera si presentava di dimensioni ridotte rispetto all'inizio della terapia (3,8 cm di lunghezza e 2,3 cm di larghezza), con la superficie appianata per la neoformazione di tessuto, che copriva oramai quasi tutta la superficie del tendine d'Achille. (1C) Dopo 1 mese dall'inizio della terapia con NGF l'ulcera sanguinava durante il curettaggio e i segni di guarigione erano sempre più evidenti, con ulteriore riduzione delle dimensioni dell'ulcera (3,5 cm di lunghezza e 2,1 cm di larghezza). (1D) L'ulcera appariva completamente guarita e a due mesi dall'interruzione del trattamento con NGF non si riscontravano segni di ricomparsa della formazione ulcerosa.

DISCUSSIONE

Il NGF in questi ultimi anni si è dimostrato molto efficace nella terapia delle ulcere cutanee. Infatti, sono stati descritti casi di ulcere croniche da vasculite, diabetiche e da decubito, "non-responder" alle comuni terapie, che sono guarite con il trattamento a base di NGF [1, 2, 4].

Il NGF, in effetti, interviene nei processi di guarigione stimolando la neoformazione dei piccoli vasi e delle fibre nervose e stimolando la produzione di collagene da parte dei fibroblasti [9, 3]. L'evidenza che la molecola NGF esercita un'azione di stimolo della crescita vasale è stata evidenziata sia su modelli animali [10, 11], sia su pazienti a seguito di danno ischemico agli arti [12, 13].

Il paziente da noi descritto è il primo caso di guarigione da ulcera cutanea su cute trapiantata e trattata con NGF. L'ulcera di questo paziente è originata dalla ferita chirurgica sulla cute sovrastante il tendine d'Achille, che ha dovuto subire un intervento chirurgico di tenorrafia per rottura completa del tendine. Inizialmente è stata curata con la terapia convenzionale per le ulcere cutanee, poi con il trapianto di cute autologa, ma anche quest'ultimo trattamento non è stato risolutivo. Soltanto a seguito dell'applicazione topica di NGF, l'ulcera è guarita nell'arco di tre mesi.

Questo caso è un'ulteriore dimostrazione dell'efficacia dell'NGF nella cura delle ulcere cutanee in una regione che si è dimostrata essere particolarmente difficile alla guarigione, sia a seguito di trattamenti farmacologici che ad interventi di trapianto di cute autologa. Inoltre, pur essendo di carattere preliminare, il risultato da noi ottenuto suggerisce, insieme ad altri dati scientifici disponibili, che l'NGF possa svolgere anche un ruolo importante nei trapianti di cute.

Ricevuto il 1 giugno 2005.

Accettato il 24 gennaio 2006.

Bibliografia

1. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med* 1998; 23:1174-80.
2. Anand P, terenghi G, Warner G, Kopelman P, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. *Nat Med* 1996;2:703-7.
3. Matsuda H, Koyama H, Sato H, Sawada J, Itakura A, Tanaka A, Matsumoto M, Konno K, Ushio H, Matsuda K: Role of nerve growth factor in cutaneous wound healing: accelerating effects in normal and healing-impaired diabetic mice. *J Exp Med* 1998;2(187):297-306.
4. Bernabei R, Landi F, Bonini S, Onder G, Lambiase A, Pola R, Aloe L. Effect of topical application of nerve-growth factor on pressure ulcers. *Lancet* 1999;24:307
5. Costa N, Fiore M, and Aloe L. Healing action of nerve growth factor on lameness in adult goats. *Ann Ist Sup San* 2002;38:187-94.
6. Aloe L, Tirassa P, Bracci-Laudiero L. Nerve growth factor in neurological and non-neurological diseases: basic findings and emerging pharmacological prospectives. *Curr Pharm Des* 2001;7:113-23.
7. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987;237:1154-62.
8. Bocchini V, Angeletti PU. The nerve growth factor: purification as a 30,000-molecular-weight protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969;64:787-94.
9. Li ACK, Koroly MJ, Schattenkerk ME, Malt RA, and Young M. Nerve growth factor: acceleration of the rate of wound healing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:4379-81.
10. Turrini P, Gaetano C, Antonelli A, Capogrossi MC, Aloe L. Nerve growth factor induces angiogenic activity in a mouse model of hindlimb ischaemia. *Neurosci Letter* 2002;323:109-12.
11. Aloe L. Nerve growth factor, human skin ulcers and vascularization. Our Experience. *Progr Brain Res* 2004;146:279-89.
12. Chiaretti A, Piastra M, Caresta E, Nanni L and Aloe L. Improving ischaemic skin revascularisation by nerve growth factor in a child with crush syndrome. *Arch Dis Chil* 2002;87:446-8.
13. Tuveri M, Generini S, Matucci-Cerinic M, Aloe L. NGF, a useful tool in the treatment of chronic vasculitic ulcers in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2000;356:1739-40.