

Il sistema cute-mucose: dallo zolfo alla sostanza P

di Angelo MICOZZI
a.micozzi@omeonet.com

I rivestimenti esterno ed interno del l'organismo, fisicamente (ma non funzionalmente) separati in cute e mucose, rappresentano le superfici di interazione diretta con l'ambiente, quest'ultimo inteso in senso fisico, chimico e biologico. L'interazione biologica, in particolare, si esprime con diversi tipi di risposta immunitaria agli stimoli infettivi, dalla quale dipendono le manifestazioni patologiche di più frequente riscontro, sia a livello locale, sia a livello sistemico. Tali manifestazioni, almeno in alcuni casi, tendono a coinvolgere anche il sistema nervoso centrale, in una connessione fisiopatologica sostenuta da un vero e proprio asse epitelio-linfocito-neuronale, che fornisce un contributo importante alla comprensione del modello patologico omeopatico.

Analoga alle mucose, respiratoria e intestinale, anche la cute dovrebbe essere considerata una superficie estremamente dinamica, che non può esaurirsi in una semplice funzione di barriera protettiva o di termoregolazione.

Le cellule che compongono l'epidermide, infatti, riassumono ed esprimono, in una zona del corpo facilmente esplorabile, ma soprattutto visibile nelle sue manifestazioni sintomatologiche, ciò che avviene, anche contemporaneamente, in altre parti.

Un classico esempio di tale assunto è rappresentato dalla dermatite atopica di origine alimentare. Oltre ai cheratinociti, ossia cellule epiteliali specializzate nella produzione di almeno trenta tipi di cheratina, l'epidermide comprende alcuni elementi fondamentali per la risposta agli stimoli: i linfociti intraepiteliali (IEL) e le cellule di Langherans.

Queste ultime possono essere considerate veri e propri macrofagi residenti, la cui funzione maggiore è quella di processare e presentare gli antigeni ai linfociti.

Una condizione del tutto analoga è presente nelle mucose (respiratoria, intestinale, urogenitale), nelle quali, a differenza di quanto emerge sulla cute, le funzioni di risposta agli stimoli non generano manifestazioni facilmente evidenziabili, bensì sintomi soggettivi (sensazioni) e segni oggettivi (spesso esplorabili con indagini strumentali). Non deve meravigliare, pertanto, se il modello patologico dell'omeopatia prenda lo spunto proprio da queste caratteristiche. Secondo Hahnemann, infatti, le malattie si identificano (ossia si distinguono l'una dall'altra) mediante la loro peculiare espressione cutanea [1].

Ciò è molto evidente per le forme esantematiche acute, ma anche per le due principali malattie veneree, sifilide e condilomatosi, caratterizzate, nella manifestazione clinica primaria, da ulcera ed escrescenza, rispettivamente. Pur tra mille difficoltà concettuali, peraltro facilmente condivisibili, il paradigma del sintoma cutaneo è esportato, da Hahnemann, nella quasi totalità delle malattie croniche, le quali avrebbero origine (analogamente alle forme specifiche sopra descritte) da un unico agente infettivo patogeno, anch'esso specifico [2].

Tale agente è denominato psorico, in quanto è in grado di determinare, sulla cute, una sintomatologia psorica.

Nella dermatologia del XIX secolo il termine psora, almeno per la scuola del Willan, cui Hahnemann stesso aderisce [3], è sinonimo di eczema o dermatite atopica [4]. Nel modello originario omeopatico l'agente infettivo della psora si distingue per una

caratteristica fondamentale: a differenza degli altri agenti infettivi, per i quali dobbiamo ammettere nozioni di terreno, come suscettibilità e resistenza (costituzionalismo), l'infezione psorica mostra una estrema contagiosità e trasmissibilità, soprattutto nell'infanzia (non costituzionalismo) [5].

Come a dire: gli eczemi sono molto diffusi, soprattutto tra i bambini [6], perché traggono origine dalla risposta (Hahnemann la definisce alterazione della forza vitale) a un agente infettivo estremamente diffuso [7]. Tale agente psorico potrebbe essere individuato nella famiglia degli streptococchi, i quali, oltre a essere piuttosto uniformi da un punto di vista antigenico, sono ubiquitari, nell'organismo, dove assumono denominazioni diverse, a seconda della localizzazione, ma soprattutto mostrano una notevole capacità di parassitare l'epitelio delle mucose (faringea e intestinale, prevalentemente) e le cellule di Langherans.

La risposta immunitaria a questi batteri è largamente diffusa nella popolazione. Il TAS (titolo anti-streptolisinico), ad esempio, è statisticamente normale fino a un valore massimo, in quanto la maggior parte degli individui (95% della curva di Gauss), anche in apparente buona salute, mostra un valore immunologicamente significativo.

Ciò significa che la famiglia degli streptococchi, in analogia all'agente psorico di Hahnemann, è in grado di attivare una risposta indipendente dalle caratteristiche individuali e costituzionali di una popolazione. Sotto il profilo immunogenetico si può affermare che tale risposta è legata alla presenza di molecole HLA pubbliche, identificabili con i loci C (largamente rappresentati nella popolazione) [8].



Tutte queste considerazioni ci permettono di affermare che l'agente psorico/streptococcico sia il vero anello di congiunzione etio-patogenetica tra le funzioni immunitarie delle mucose e le manifestazioni cliniche a livello cutaneo, secondo un modello omeopatico che identifica, nell'eczema, la primigenia e universale condizione patologica dell'uomo.

Il meccanismo di questo processo, attivato in sede mucosa dalla risposta agli antigeni batterici, è espresso in sede cutanea, con l'eczema, a causa del mimetismo molecolare (somiglianza di struttura) tra streptococchi e cheratina [9]. La ricaduta di queste conoscenze, sul piano terapeutico, è importante.

Hahnemann prescrive Sulphur nella prima manifestazione atopica (psora primaria), al di là di qualsiasi individualizzazione omeopatica, mettendo bene in evidenza il carattere sistemico dell'affezione, il quale richiede una cura interna e non locale [10].

È molto raro, tuttavia, che il medico abbia occasione di diagnosticare e trattare un eczema primario: più spesso tale manifestazione si risolve spontaneamente (o facilmente con trattamenti locali). Hahnemann considera questo processo una evoluzione patologica e non una guarigione, imponendo il nome di psora latente a una alterazione sistemica dell'organismo, spogliata del sintoma cutaneo [11], ma non certo priva di una sintomatologia.

Tale condizione è francamente patologica e dipende, a questo punto, dalla costituzione dell'individuo, la quale indirizza la sintomatologia verso un quadro clinico a sé proprio, per il quale Sulphur non ha più un effetto specifico [12]. La terapia omeopatica della psora latente

richiede una prescrizione individuale, ancora legata all'agente patogeno specifico (nozione di farmaco anti-psorico), ma differenziata in base al particolare insieme di sintomi. Il nesso causale con la psora, inoltre, è mantenuto, sotto l'aspetto terapeutico della fase di latenza, dalla somministrazione periodica del sale calcico di zolfo, meglio conosciuto come Hepar sulphur [13].

Nota da molto tempo, non solo negli ambienti omeopatici, è la interdipendenza patogenetica del sistema cute-mucose (eczema e asma [14], eczema e allergie/intolleranze alimentari [15]), le cui manifestazioni cliniche vanno considerate come gli aspetti più precoci e frequenti della psora latente [16]. In questi casi, successivi all'insorgere psorico/streptococcico, il costituzionalismo assume un significato preminente nei meccanismi patogenetici di molte condizioni.

L'atopia, intesa come rinite, asma, dermatite non primaria e intolleranza alimentare, dipende dalla presenza di particolari molecole HLA di classe II, secondo la nozione di costituzionalismo associato agli alleli DR4-DR7 [17].

Anche la celiachia mostra una forte impronta costituzionale, legata un aplotipo più complesso, denominato B8-DR3-DQ2, talvolta predisponente verso il diabete, nel caso in cui venga a mancare il B8 [18]. Simili considerazioni vanno fatte per altre patologie delle mucose (anche respiratoria) e della cute (soprattutto la psoriasi), nelle quali una menzione particolare merita il ruolo pro-infiammatorio [19] svolto dai linfociti intraepiteliali (IEL) [20].

Tali linfociti, pur essendo prodotti dal midollo, si caratterizzano rispetto agli altri per il loro processo di maturazione extratimico [21], il

quale esprime una prevalenza del fenotipo γ/δ , rispetto a quello α/β più frequente [22].

La risposta di IEL dipende dalla presenza di HLA costituzionali nel contesto delle mucose e della cute, quindi da uno stimolo specifico in grado di attivare tale risposta [23]. Tale stimolo può essere di due tipi: proteico (antigeni e superantigeni tradizionali) e non proteico [24].

Questo ultimo aspetto è di fondamentale importanza, in quanto permette di comprendere come alcuni alimenti (o anche sostanze tossiche) siano in grado di espandere tutti i linfociti in maniera policlonale, il che conduce a una riacutizzazione, a cadenza anche quotidiana, delle condizioni patologiche di base.

I linfociti T IEL γ/δ riflettono una connessione funzionale tra sistema cute-mucose e sistema nervoso centrale, specialmente in quelle patologie, nelle quali la dimensione funzionale della psora latente è stata perduta a favore di una condizione lesionale, denominata, da Hahnemann, psora secondaria. Tale condizione è riscontrabile nella sclerosi multipla [25], ma anche in patologie degenerative complesse, quali l'atrofia cerebrale conseguente a epilessia associata a malattia celiaca [26], la schizofrenia [27] e, più in generale, i disturbi della personalità legati alla sindrome infiammatoria intestinale [28], insieme alle forme ansioso-fobiche [29]. Oltre al coinvolgimento dei linfociti IEL γ/δ , il meccanismo patogenetico, in questi casi, è sostenuto da un trasmettitore neuropeptidico, conosciuto da molto tempo e noto come sostanza P [30]. Questo piccolo peptide stabilisce una connessione infiammatoria funzionale, che coinvolge l'intero asse epitelio-linfocito-neuronale [31], mediante una risposta del tutto



analoga a quella riscontrata in ambito cutaneo e mucoso [32]. Il nesso causale con l'agente psorico descritto da Hahnemann risulta evidente in ambito pediatrico. Da alcuni anni, infatti, è descritta una patologia autoimmune, che si manifesta, nei bambini, con disturbi di tipo neuropsichiatrico (disturbi ossessivo-compulsivi e tic). Tale patologia autoimmune, dimostrata con la presenza di autoanticorpi diretti contro i neuroni [33], è innescata dalla risposta alla infezione streptococcica [34]. Analoga condizione possiamo riscontrarla nei disturbi autistici acquisiti del comportamento (come riferito in altra parte di questo stesso numero di Omeonet, ndr), nei quali l'innesco infettivo sembra essere sostenuto da un batterio molto simile, da un punto di vista antigenico, agli streptococchi: il *Mycoplasma pneumoniae*.

Anche nella gran parte dei ragazzi autistici sono evidenziabili patologie intestinali simili a quelle attivate dai linfociti γ/δ [35] e sostenute dalla azione pro-infiammatoria della sostanza P. Molto suggestiva risulta la possibilità di impiegare la forma ricombinante di questo neuropeptide in tutte le condizioni patologiche in cui è coinvolto l'asse epitelio-linfocito-neuronale, dalla malattia psichiatrica (intesa come ricorrenza delle crisi psicotiche), alle forme ossessivo-compulsive dell'adulto (fobie, bulimia) e del bambino (autismo), fino alle crisi di agitazione psico-motoria conseguente a traumi e stimolazioni vaccinatorie [36]. ♦

Per contattarci...

Telefon 06.4745.764

Fax 06.4817.004

redazione@omeonet.com

BIBLIOGRAFIA

- Hahnemann S. The Chronic Diseases, their peculiar nature and their homeopathic cure. Jain Publishers, New Delhi, 1990; vol. I: 35.
- Hahnemann S. Organon dell'arte del guarire. VI edizione. Red. Como, 1985; §80: 67-68.
- Hahnemann S. The Chronic Diseases, their peculiar nature and their homeopathic cure. Jain Publishers, New Delhi, 1990; vol. I: 7.
- Wilson E. Lectures on dermatology. J. & A. Churchill, New Burlington Street, 1871: 31.
- Hahnemann S. Organon dell'arte del guarire. VI edizione. Red. Como, 1985; §81: 68-70.
- Barnett BO, Frieden IJ. Streptococcal skin diseases in children. *Semin Dermatol* 1992 Mar;11(1):3-10.
- Hahnemann S. The Chronic Diseases, their peculiar nature and their homeopathic cure. Jain Publishers, New Delhi, 1990; vol. I: 37.
- Mallon E, et al. HLA-C and guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 2000 Dec; 143 (6): 1177-82.
- McFadden J, et al. Cross-reactivity between streptococcal M surfae antigen and human skin. *Br J Dermatol* 1991 Nov; 125 (5): 443-7.
- Hahnemann S. The Chronic Diseases, their peculiar nature and their homeopathic cure. Jain Publishers, New Delhi, 1990; vol. I: 102.
- Micozzi A. Discorso sul metodo, in: *Immunofarmacologia omeopatica*. Edi-Lombardo, Roma, 2000: 21.
- Hahnemann S. The Chronic Diseases, their peculiar nature and their homeopathic cure. Jain Publishers, New Delhi, 1990; vol. I: 105-106.
- Hahnemann S. The Chronic Diseases, their peculiar nature and their homeopathic cure. Jain Publishers, New Delhi, 1990; vol. I: 127-128.
- Illi S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Nov; 108 (5): 709-14.
- Niggemann B, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001 Dec; 108 (6): 1053-8.
- Micozzi A. La Psora latente, in: *Infezioni croniche in omeopatia*. Verduci editore, Roma, 1993: 45-70.
- Aron Y, et al. Evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA classes II allele DR4 and DR7. *Clin Exp Allergy* 1996 Jul; 26 (7): 821-8.
- Schuppan D, Hahn EG. Celiac disease and its link to type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 1: 597-605.
- Agace WW, et al. Human intestinal lamina propria and intraepithelial lymphocytes express receptors specific for chemokines induced by inflammation. *Eur J Immunol* 2000 Mar; 30 (3): 819-26.
- Hoffman RA. Intraepithelial lymphocytes coinduce nitric oxide synthase in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000 Jun; 278 (6): G886-94.
- Oida T, et al. Role of gut cryptopathes in early extrathymic maturation of intestinal intraepithelial T cells. *J Immunol* 2000 Apr 1; 164 (7): 3616-26.
- Ferrero I, et al. T cell receptor specificity is critical for the development of epidermal gammadelta T cells. *J Exp Med* 2001 Nov 19; 194 (10): 1473-83.
- Pereira P, et al. The T cell receptor repertoire of intestinal intraepithelial gammadelta T lymphocytes is influenced by genes linked to the major histocompatibility complex and to the T cell receptor loci. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 May 27; 94 (11): 5761-6.
- Miyagawa F, et al. Essential contribution of germline-encoded lysine residues in Jgamma1.2 segment to the recognition of nonpeptide antigens by human gammadelta T cells. *J Immunol* 2001 Dec 15; 167 (12): 6773-9.
- Zeine R, et al. Mechanism of gammadelta T cell-induced human oligodendrocyte cytotoxicity: relevance to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1998 Jul 1; 87 (1-2): 49-61.
- Luostarinen L, et al. Association between coeliac disease, epilepsy and brain atrophy. *Eur Neurol* 2001; 46 (4): 187-91.
- Muller N, et al. The immune system and schizophrenia. An integrative view *Ann N Y Acad Sci* 2000; 917: 456-67.
- Fock KM, et al. Psychiatric illness, personality traits and the irritable bowel syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 2001 Nov; 30 (6): 611-4.
- Blomhoff S, et al. Phobic anxiety changes the function of brain-gut axis in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2001 Nov-Dec; 63 (6): 959-65.
- Takeuchi K, et al. Substance P involved in metal disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12 Suppl: S157-64.
- Anton PA, Shanahan F. Neuroimmunomodulation in inflammatory bowel disease. How far "bench" to "bedside"? *Ann N Y Acad Sci* 1998 May 1; 840: 723-34.
- Lambrecht BN. Immunologists getting nervous: neuropeptides, dendritic cells and T cell activation. *Respir Res* 2001; 2(3): 133-8.
- Black JL, et al. Serologic survey of adult patients with obsessive-compulsive disorder for neuron-specific and other autoantibodies. *Psychiatry Res* 1998 Dec 14; 81 (3): 371-80.
- Leonard HL, Swedo SE. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2001 Jun; 4 (2): 191-8.
- Furlano RI, et al. Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. *J Pediatr* 2001 Mar; 138 (3): 366-72.
- Micozzi A. *Materia medica immunofarmacologica*, in: *Immunofarmacologia omeopatica*. Edi-Lombardo, Roma, 2000: 148.