
Interazione fra Ospite e Microbiota (Batterioma, Viroma, ecc.) Intestinale: l'anello mancante con la Patologia Autoimmune e Neoplastica

Moderatori: Giovanni Gasbarrini, Antonio Gasbarrini

Introduzione

G. Gasbarrini, S. Simeoni, A. Gasbarrini

Cercheremo, in questo scritto, di comprendere il significato del titolo di questo simposio: "La interazione fra il Microbiota Intestinale (Microbioma, Viroma, Micetoma, ecc.) e l'Ospite è l'"anello mancante" nella Patologia Autoimmune e Neoplastica?"

Con queste parole vogliamo comprendere cosa può influire nel determinismo e nella evoluzione delle malattie autoimmuni e di quelle neoplastiche spesso ad esse correlate.

Quasi tutte le patologie di cui parleremo sono prevalentemente riferite all'apparato digerente, sebbene altrettanto interessanti sono le patologie che interessano prevalentemente altri organi ed apparati: la cute, le articolazioni e l'apparato muscolare, quello urinario, quello respiratorio e tutti gli altri organi ed apparati, ma rinviemo questi argomenti ad un'altra occasione. Invece faremo qualche riferimento all'apparato ematopoietico, particolarmente legato al sistema autoimmune, così come l'assetto nutrizionale e all'apparato neurologico, ricordando, in particolare, le più recenti acquisizioni sul significato dell'"asse entero-encefalico" nel determinismo di buona parte delle malattie neuro-degenerative.

Per affrontare questo complesso argomento è interessante e stimolante ricordare come, quando si parla di "sintomi"

o della "malattia" che li determina, in realtà questi dovrebbero essere collocati nell'ambito di "sindromi" che, assai spesso, portano il nome del primo autore che le ha descritte¹.

Vediamone alcuni esempi (Tab. 1):

- triade di Saint²: accanto alle alterazioni che caratterizzano la parziale "lassità ligamentosa", è presente la calcolosi della colecisti. Ma: quale è l'elemento che lega queste situazioni?

- se aggiungiamo alla suddetta sindrome i sintomi e le malattie presenti nella sindrome di Reiter^{3, 4}, e cioè nel quadro della cosiddetta "artrite reattiva" e quello della infezione urinaria ricorrente, ci chiederemo: quali sono i motivi per cui situazioni morbose apparentemente così diverse si identificano in uno stesso paziente?

- se alle due suddette sindromi aggiungiamo il complesso quadro della cosiddetta "sindrome metabolica X" (Fig. 1)⁵ ci troviamo di fronte ad una sintomatologia definibile come sindrome di Reaven⁶⁻⁸, nella quale, nella sua variante, oltre a quanto suddetto, è stato identificato un quadro di VUS-200012/01 di Sars-COVID. Quindi, anche questa volta e anche più che nelle precedenti, dovremmo cercare di capire se esiste un fattore patogeno comune che lega le differenti patologie presenti;

MALATTIE o SINDROMI ?

- Triade di Saint : ernia hiatale, colelitiasi, diverticolosi del colon
se cinquina di Saint: idem + S. di Reiter: poliartrite reattiva (condili), uretrite ricor.
- Sindrome di Reaven : idem + S. Metabolica
variante : idem + vus-200012/01 di Sars Coved 2
- Triade di Charcot : colangite acuta (febbre, Murphy, ittero), sclerosi multipla
- Sindrome di Modigliani : lassità ligamentosa con visceroptosi-
disbiosi intestinale : litiasi biliare e urinaria
- Malattia di Hardy : pancreatite acuta/cronica in iperlipemia e litiasi biliare e pancreatica

Tabella 1

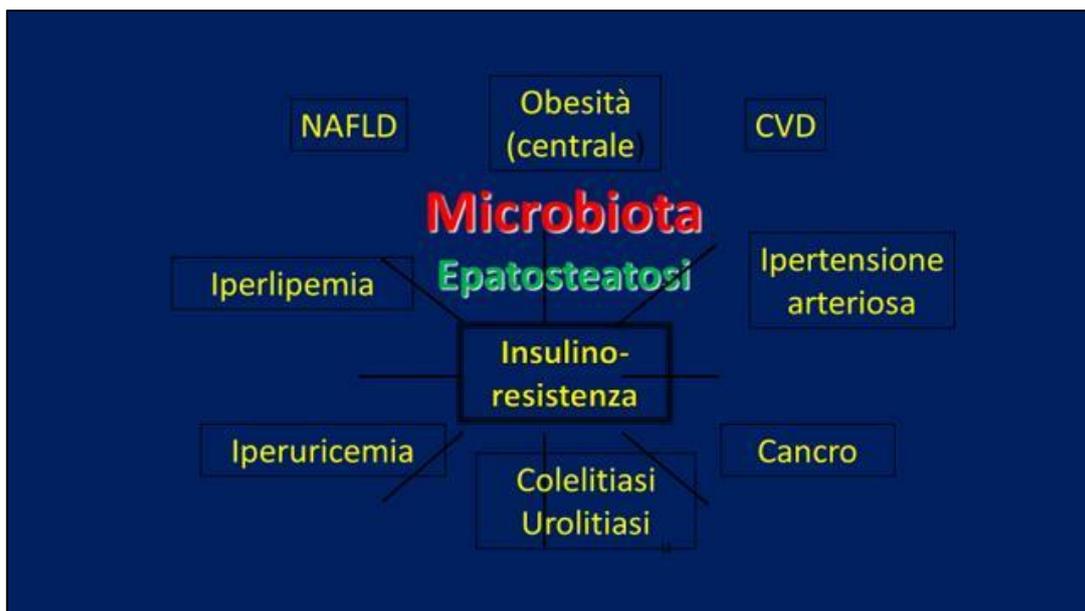


Figura 1

- se esaminiamo la triade di Charcot, troviamo patologie infiammatorie con colestasi e, spesso, litiasi, associate a turbe digestive, con meteorismi e nausea, ed a malattie tipicamente neuro-degenerative, tipicamente con nistagmo⁸, e in particolare con la sclerosi multipla nella pentade di Reynold, e, seppur più raramente, con aneurismi. Anche in questo caso esiste un fattore patologico determinante?

- nella cosiddetta "sindrome di Modigliani"⁹, (con segni pluri-distrettuali della seppur moderata, "lassità ligamentosa" in "bacino largo" e correlata visceroptosi), si associa a litiasi negli emuntori, biliari e urinari;

- la malattia o sindrome di Hardy, descritta dall'autore e da noi dimostrata con ricerche sperimentali (Figg. 2-5)^{10, 11} in cui una pancreatite acuta, spesso su cronica, è presente in portatori di iperemia di tipo misto (II A e B).

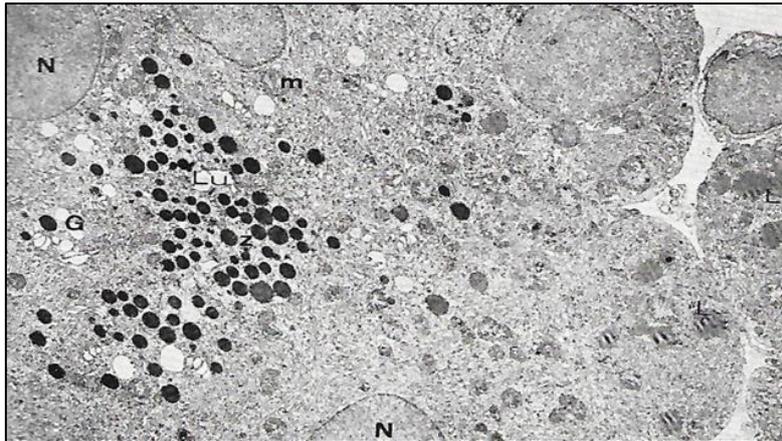


Fig. 2: Pancreas di ratto in dieta lipidica da 6 giorni visto al microscopio elettronico a trasmissione. L'acino è costituito da 6 cellule che contengono alla periferia materiale lipidico (L). LU = lume dell'acino; N = nuclei; G = apparato di Golgi; m = mitocondri; z = granuli di zimogeno (2.900 X).

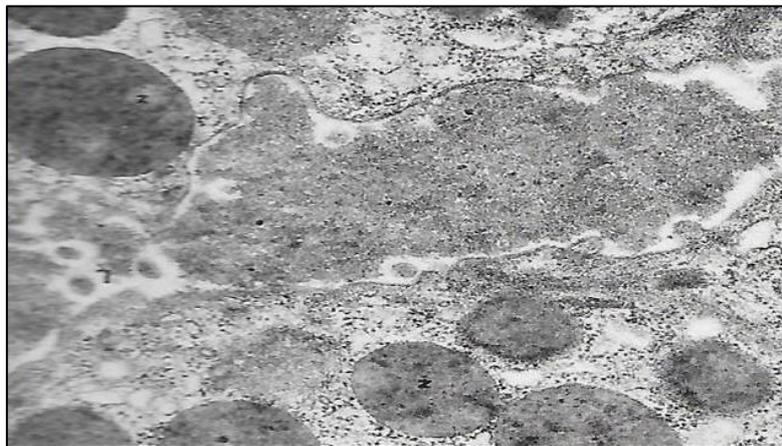


Fig. 3: Porzione apicale di cellule acinose di pancreas di ratto in dieta lipidica. Si osservano numerosi granuli di zimogeno (z); nel lume dell'acino (l) è presente materiale osmiofilo identificabile come zimogeno riversato in esso (34.000 X).

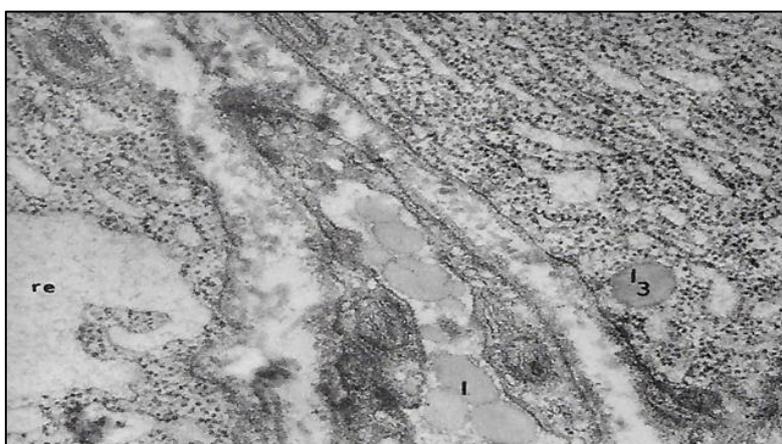


Fig. 4: Pancreas esocrino di ratto in dieta lipidica da 10 giorni: si osserva materiale lipidico nel reticolo endoplasmico della porzione basale di cellula acinosa (l 3), in quello di cellula endoteliale e nel lume dei capillari (l); re = reticolo endoplasmico di cellula endoteliale dilatato (44.500 X).



Fig. 5: Pancreas esocrino di ratto in dieta lipidica per 10 giorni e poi in dieta normale per 12 giorni: fra la porzione basale di due acini si rileva la presenza di uno spesso strato di protofilamenti e di fibre collagene (f). A = cellule acinose; m = mitocondrio (42.300 X).

In tutte queste sindromi, e molte altre se ne potrebbero ricordare, risulta evidente un fattore comune che può essere determinante nel realizzare le varie malattie associate e contemporanee: **la disbiosi intestinale**, specie nella “sovracrescita batterica” o “virale” contaminanti. Ciò, in particolare, quando i germi, i virus, i funghi e gli altri componenti del Microbiota abitualmente, presenti o no, nel lume intestinale sono proporzionalmente squilibrati rispetto a quanto presente nel normale, e si sono verificate, nell’arco di una vita apparentemente sana, modificazioni dei fattori ambientali che influenzano profondamente la morfologia e la funzione intestinale; ciò in particolare quando la barriera intestinale è primitivamente o secondariamente alterata nella sua permeabilità¹².

Le caratteristiche e il contenuto, qualitativo e quantitativo, di questo 11° organo sono state ormai ampiamente descritte, ma meno noto e citato è il fatto

che sia stato posto al centro della “sindrome metabolica X” (Fig. 1)⁵.

Dobbiamo esaminare i rapporti tra tre dei principali protagonisti nel realizzarsi di queste sindromi: l’intestino e la barriera mucosa, il sistema immunologico ed i suoi rapporti funzionali con gli organi periferici ed il microbiota intestinale. A questo punto è opportuno ricordare la particolare estensione della superficie assorbente che entra in contatto con il contenuto intestinale e le peculiari caratteristiche di ogni componente e strutture funzionali dei singoli componenti della barriera mucosa, dalla disposizione degli “enzimi di parete” (Fig. 6)¹² alle vie per l’assorbimento, dalle proprietà e dalle capacità delle cellule enterocitarie (organelli citoplasmatici: mitocondri e lisosomi, reticolo endoplasmatico e apparato di Golgi (Figg. 7, 8), alla modalità della stimolazione della componente l’info-plasma-cellulare, di pattugliamento e immuno-secernente della lamina propria¹²⁻¹⁴.

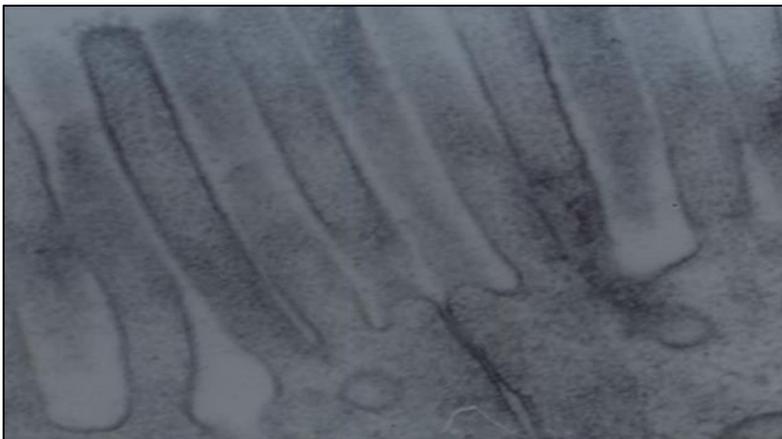


Fig. 6: Microvilli di due cellule epiteliali dell’intestino tenue. Si osservano i protofilamenti (di 70 Angstrom di spessore, che costituiscono il “fuzzy coat” apicale dei microvilli ove si trovano gli “enzimi di parete”), le vescicole pinocitiche e la “maglia terminale” di connessione fra la due cellule (110.000 X).

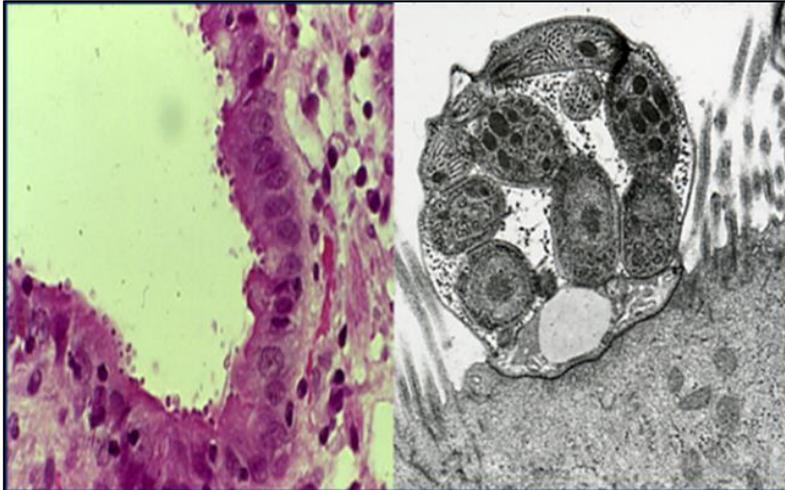


Fig. 7: *A sinistra:* biopsia intestinale in caso di immunodeficienza: sull'epitelio sono presenti agenti patogeni rotondeggianti (Emat.eos., 500 X); *a destra:* stesso preparato visto al microscopio elettronico a trasmissione. Il batterio è un *Cryptosporidium* adeso alla membrana plasmatica che sta per penetrare (24.500 X).

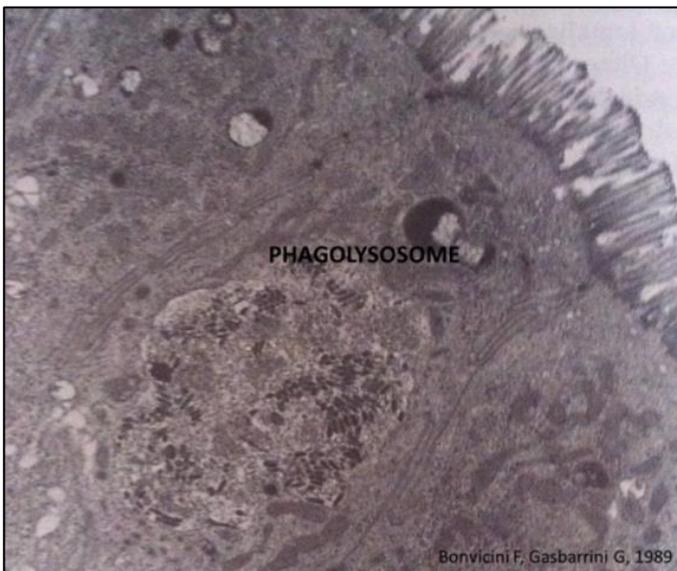


Fig. 8: Cellule epiteliali di intestino tenue. In quella centrale è contenuto un "Phagolysosome": materiale batterico fagocitato (24.500 X).

Sicuramente i più recenti studi sull'influenza del genoma microbico sul nostro genoma, di cui è una parte variabile, nelle varie condizioni dietetiche, di digiuno, di sovra-alimentazione, della tipologia dei cibi, degli antibiotici, dello stress, dell'età, è determinante nella protezione o, al contrario, nella esposizione alle malattie¹⁵⁻¹⁸.

Inoltre, la caduta del postulato di Koch e della correlata teoria che la malattia possa essere determinata da una sola popolazione batterica, hanno fornito spiegazioni su come il Microbiota Intestinale, deputato alla conservazione della nostra salute, possa divenire la principale causa della maggior

parte delle malattie, o, comunque, esserne ampiamente coinvolto.

In questo campo le ricerche, in particolare sulle malattie neoplastiche¹⁹ e su quelle psichiatriche^{20, 21} e neuro-degenerative sono divenute sempre più numerose e validate.

A conclusione di questa nostra presentazione riteniamo importante ricordare una nuova sindrome, identificabile in un complesso di situazioni cliniche recenti, e cioè nella **"Sindrome post-infezione da COVID-19"** caratterizzata da turbe respiratorie, digestive (gastro-intestinali, epatiche, ecc.), psichiatriche, neuro-

psicologiche e mio-articolari, che si presentano in una percentuale abbastanza elevata a seguito dell'infezione da COVID, ed in particolare con presenza e persistenza di: insufficienza respiratoria moderata, turbe della funzione digestiva e dell'alvo correlabili in parte con alterazione del Microbiota, della funzione epatica ("transaminiti")²²⁻²⁴, astenia, mialgie, turbe del sensorio (ed in particolare dell'olfatto). Ancora non è chiaro, né definito, quanto perseverano anche dopo l'avvenuta eradicazione del virus, e bisognerà controllare i pazienti ancora per parecchio tempo per definirne le caratteristiche e le possibili ulteriori evoluzioni.

BIBLIOGRAFIA

- Gasbarrini G, Di Campli C, Gasbarrini A. Fattori individuali ed ambientali nelle malattie: verso una medicina personalizzata, nella visione olistica del paziente. In: Gasbarrini G e Coll. Trattato di Medicina Interna. Vol. 1. Roma: Verduci Ed, 2011; 15-27.
- Pandiaraja J, Sathyaseelan A. Are we missing any other components of Saint Triad? Intern J Med Pharmaceut Case Rep 2016; 6: 1-5.
- Rolf Noer H. An "Experimental" Epidemic of Reiter's Syndrome. JAMA 1966; 198: 693-8.
- Reiter LA. Reiter's syndrome: the classic triad and more. Arch Intern Med 1977; 137: 258-62.
- Miele L, Diaco M, Santoro L, et al. Endometriosis, need for a multidisciplinary clinical setting: the internist's point of view. Intern Emerg Med 2010; 5: 463-7.
- Reaven GM. An historical perspective. Diab Vasc Dis Res 2019; 16: 116-7.
- Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen YDI. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. Diabetologia 1989; 32: 52-5.
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O et al. Metabolic syndrome in Reaven syndrome. Lancet Neurol 2016; 15: 292-303.
- Gasbarrini G. Malabsorption Syndrome. Dig Dis Clin Rev Special Issue. Roma, Karger S Ed 2008; 26: 87-188.
- Labò G, Barbara L, Gasbarrini G, Fontana G, Cavassini GB, Faggioli F. Pancreatiti Croniche. Fisiopatologia e Clinica. Atti XVI Congresso Soc It Gastroenterol. Bologna: Cappelli Ed, 1965.
- Gasbarrini G, Faggioli F. Aspetti ultrastrutturali del pancreas esocrino del ratto in condizioni di base e dopo dieta iperlipidica. Arch Mal App Dig 1964; 31: 374.
- Gasbarrini G, Montalto M, Santoro L, et al. Intestine: Organ or Apparatus? Dig Dis 2008; 26: 92-5.
- Gasbarrini G, Corazza GR, Pretolani S. Malattie dell'intestino tenue. In: Teodori U. Trattato di Medicina Interna. Roma: S.E.U., 2000; 1237-304.
- Gasbarrini G, Montalto M. Structure and function of thigh junction: Role in intestinal barrier. It J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 481-8.
- Montalto M, Santoro L, D'Onofrio F, et al. Classification of malabsorption Syndrome. Dig Dis 2008; 26: 96-103.
- Malandrino N, Capristo E, Farneti S, et al. Metabolic and Nutritional Feature in Adult celiac Patients. Dig Dis 2008; 26: 128-33.
- Papa A, Scaldaferrì F, Danese S, et al. Vascular Involvement in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Clinical Aspects. Dig Dis 2008; 26: 149-55.
- Abenavoli L, Proietti I, Vonghia L et al. Intestinal Malabsorption and Skin Diseases. Dig Dis 2008; 26: 167-74.
- Dulal S, Keku TO. Gut microbiome and colorectal adenomas. Cancer J 2014; 20: 225-31.
- Stasi C, Orlandelli E. Role of the Brain-Gut Axis in the Pathophysiology of Crohn's Diseases. Dig Rev 2008; 26: 156-66.
- Addolorato G, Leggio L, D'Angelo C, et al. Affective and Psychiatric Disorders in Celiac Disease. Dig Dis 2008; 26: 140-8.
- Ponziani FR, Del Zompo F, Nesci A, et al. "Gemelli against COVID-19 Working Group" Liver involvement is not associated with mortality: results from a large cohort of SARS-CoV-2-positive patients. Aliment Pharmacol Ther 2020; 52: 1060-8.
- Del Zompo F, De Siena M, Ianiro G, Gasbarrini A, Pompili M, Ponziani FR. Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24: 13072-88.

24. Ianiro G, Porcari S, Settanni CR, et al. "Gemelli against COVID-19 Working Group". Letter: prevalence and patterns of gastrointestinal symptoms in a large Western cohort of patients with COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 902-3.

Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Stefano Simeoni, Laureando in Medicina e Chirurgia, Università di Verona

Prof. Antonio Gasbarrini, Professore Ordinario di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Per la corrispondenza: g.gasb23@gmail.com