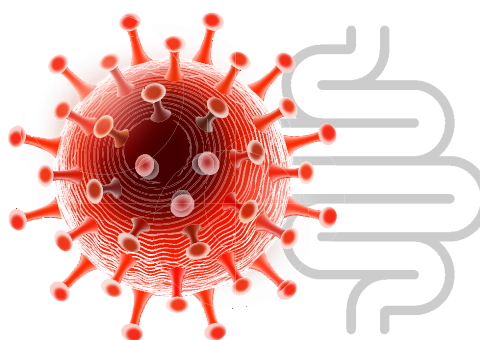
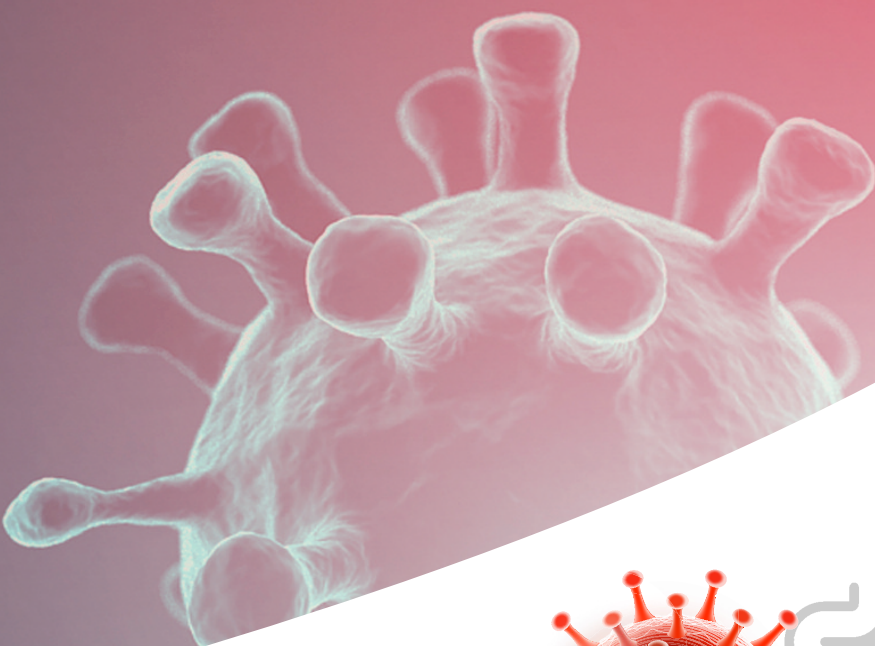
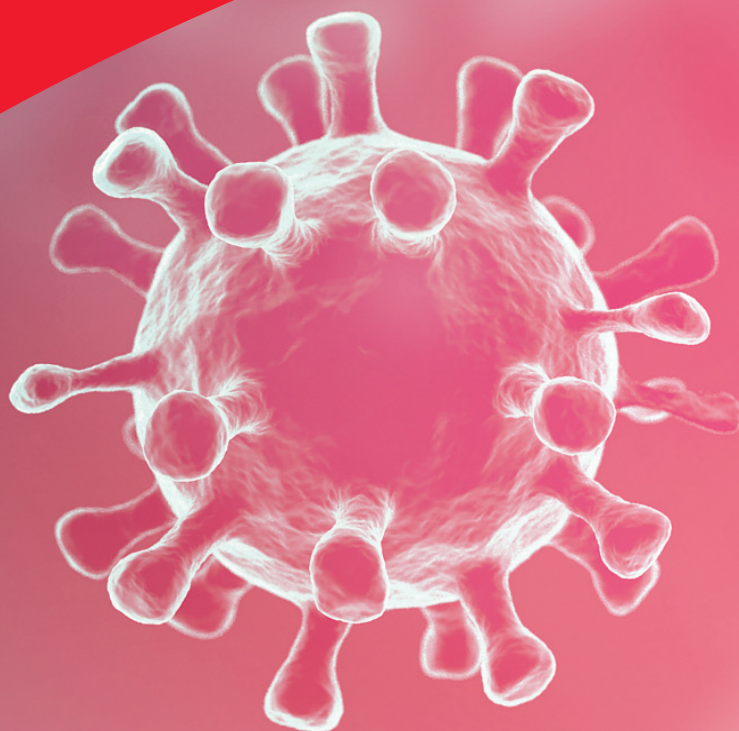




COVID 19

e intestino

UN ANNO DOPO

Report del webinar

26 maggio 2021

Editore

Clorofilla srl – editoria scientifica

In collaborazione con 

Publishing director

Massimo Barberi

Art Director

Stefania Maffoni

Con la collaborazione di

Silvia Radrezza

Direzione e redazione

Clorofilla srl - editoria scientifica

Via Podgora 12A, 20122 Milano

Tel 02 39523784

www.clorofillaweb.it

Iscrizione al ROC n. 25358

Stampa

Grafiche Bazzi - Faenza Group Spa

Via Console Flaminio 1, 20134 Milano

faenzagroup.com - [linkedin.com/company/faenza-group/](https://www.linkedin.com/company/faenza-group/)

Copyright © 2021

Questa pubblicazione è protetta da copyright. Tutti i diritti sono riservati. Sono vietate la riproduzione e l'archiviazione in qualsiasi forma e qualsiasi mezzo elettronico, compresa la fotocopiatura, senza autorizzazione scritta dell'Editore.

Immagine di copertina di Adobe Stock: MiaStendal, chakisatelier, archivector

Immagini interne di Adobe Stock: chakisatelier, archivector, Crystal light, Corona Borealis.

Nota dell'Editore

La realizzazione di questa pubblicazione è stata effettuata con la massima accuratezza. Ciò nonostante, l'Editore non è responsabile per errori, omissioni e/o inesattezze e per qualunque conseguenza derivata dalle informazioni ivi contenute.

Per qualsiasi immagine riprodotta e per cui non si sia ottenuta autorizzazione alla riproduzione, l'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright in capo agli aventi diritto.

Le informazioni riportate nella pubblicazione non sostituiscono le indicazioni contenute nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei prodotti menzionati.

Pubblicazione fuori commercio riservata agli operatori sanitari.

Con il contributo incondizionato di Yakult Italia 

INTRODUZIONE

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), più comunemente conosciuto come Covid-19, è un virus a singolo filamento di RNA appartenente alla famiglia dei beta-coronavirus. Una volta che il virus entra nell'ospite si attiva il processo di infezione mediato dall'interazione tra le proteine di membrana "spike" con i recettori ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina-2) presenti nell'apparato respiratorio superiore ma anche, e soprattutto, a livello intestinale, nel fegato e nel pancreas. Segue quindi la risposta immunitaria (umorale-plasmatica e cellulare) con il rilascio di citochine e linfociti T, anticorpi che, nella maggior parte dei casi riescono a contrastare la replicazione del virus permettendo quindi la guarigione. L'80% dei casi è infatti asintomatico, lieve o moderato, solo il 15% viene classificato come "grave" e il 5% come critico, per i quali si ricorre all'intubazione (per la maggior parte si tratta di pazienti sopra i 70 anni con comorbidità).

Essendo i polmoni il principale target dell'infezione, difficoltà respiratoria e tosse secca,

associati a febbre, mal di testa e stanchezza, sono i sintomi più comuni. Frequenti sono però anche quelli gastrici, con anoressia, dolore addominale e/o diarrea.

Importante, nell'approccio terapeutico, considerare la fase della malattia. Nel primo stadio, ossia nella fase della risposta virale, una certa efficacia è stata dimostrata dall'antivirale remdesivir; quando si passa però alla fase di risposta immunitaria dell'ospite i corticosteroidi sono diventati i farmaci di elezione. L'eparina ha invece dimostrato benefici durante tutto il decorso dell'infezione riducendo il rischio di trombi. La vaccinazione rimane tuttavia l'arma principale contro questo virus, come dimostrato anche dal netto e repentino calo di incidenza tra gli operatori sanitari, i primi ad essere stati pesantemente colpiti e i primi ad aver ricevuto il vaccino. A tutto ciò si associano misure preventive di sanificazione in grado di inattivare il virus, come il calore (56 °C, 30 min), raggi UV, disinfettanti a base alcolica (**Figura 1**).

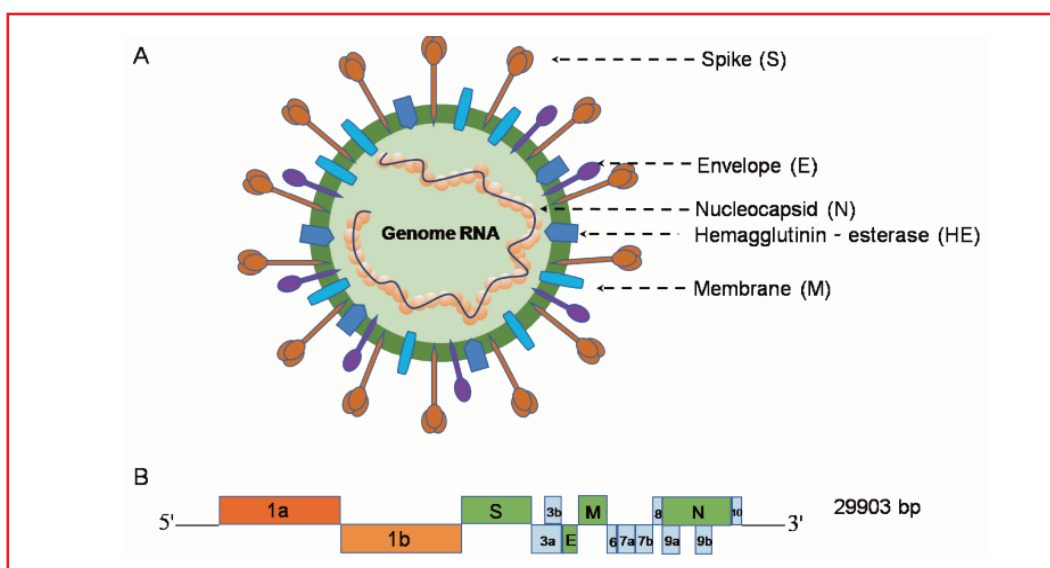
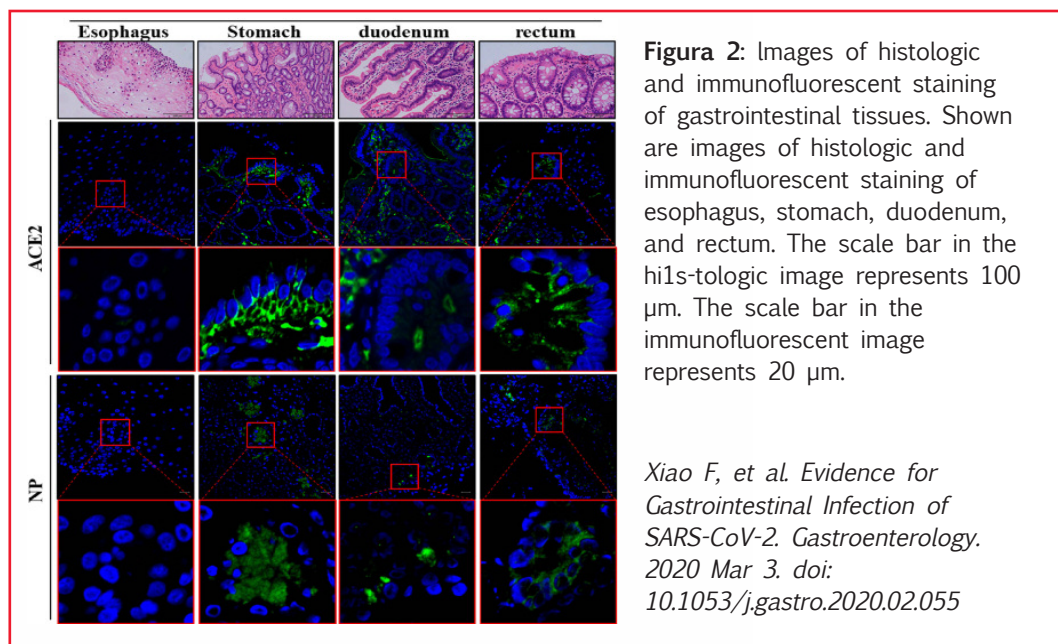


Figura 1: Yuefei Jin et al. *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 Viruses* 2020, 12, 372

SARS-COV-2 E INTESTINO: COSA DICE LA LETTERATURA

Grazie ai considerevoli progressi della medicina moderna, dall'essere un nemico sconosciuto in pochi mesi abbiamo imparato a identificare i segni clinici dell'infezione e i meccanismi di diffusione di questo virus. Nonostante il focus delle ricerche e della pratica clinica fosse nell'apparato respiratorio, la presenza del recettore ACE2 e anche dello stesso virus nella mucosa dell'intestino (capsidi virali) è stata rilevata precocemente in pazienti con Covid-19 attraverso endoscopie, biopsie ed esperimenti ex-vivo (organoidi).

L'ulteriore conferma la si è avuta con l'identificazione del virus nelle feci, suggerendo non solo una replicazione anche a livello degli enterociti di colon e ileo in particolare (intestino come "serbatoio virale" quindi), ma anche una potenziale trasmissione oro-fecale da aggiungere a quella aerea. Lo ha sottolineato il lavoro di Zhang et al. rilevando RNA virale in feci e urine di oltre il 20% dei pazienti Covid19, anche in assenza di sintomatologia, e tracce di infezione nell'apparato respiratorio. È stata inoltre dimostrata la possibilità di induzione di colite emorragica.



Ma quali sono gli effetti di Sars-Cov2 in pazienti con patologie gastrointestinali croniche come malattia infiammatorie (IBD) o sindrome dell'intestino irritabile (IBS)? La loro qualità di vita ha risentito della pandemia? Ce ne ha parlato il Dott. **Loris Lopetuso**, gastroenterologo del centro per le malattie digestive (CEMAD) della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma, partendo dai risultati di un ampio studio clinico (> 1.000 soggetti; Ungaro et al.

2020). Ecco in breve cosa ne è emerso. In pazienti con IBD, quali colite ulcerosa o morbo di Chron, l'incidenza, la gravità dell'infezione da Covid-19 e le eventuali complicanze non sembrerebbero essere aumentate rispetto ai pazienti Covid senza problematiche intestinali preesistenti. Una spiegazione potrebbe venire dall'analogia sintomatologica tra queste malattie e gli effetti dell'infezione. In entrambi i casi si registra infatti un incremento del processo infiammatorio, ben con-

trollato da farmaci immunomodulanti tipicamente usati in questi pazienti.

È infatti stato dimostrato come la fisiopatologia di Covid-19 sia principalmente a base immunologica con un aumento del rilascio in circolo di citochine pro-infiammatorie. Attenzione però, come sottolinea Lopetuso, ai fattori confondenti. Infatti, a differenza dei soggetti trattati con anti-TNF- α , quelli in terapia ad esempio con tiopurine o mesalazina hanno mostrato una risposta peggiore all'infezione. Ancora una volta, inoltre, i soggetti più anziani sembrerebbero essere colpiti da eventi avversi più gravi.

Passando poi alla qualità di vita, sembrerebbe addirittura migliorata per i pazienti con IBD o IBS che hanno potuto evitare situazioni di stress lavorando ad esempio da casa o sentendosi protetti dal distanziamento sociale. Situazione opposta invece per chi ha dovuto continuare a svolgere la sua professione "in presenza" (operatori sanitari in primis) considerando l'ulteriore livello di ansia

e preoccupazione che inevitabilmente ha influito negativamente sul decorso della patologia gastrica (somatizzazione).

Una buona risposta anticorpale nonostante la terapia immunosoppressiva per IBD (anche se lievemente ridotta a soggetti controllo) e un generale miglioramento della situazione sono stati invece registrati, anche in questi soggetti di "prima linea", dopo la vaccinazione.

È stato ed è importante comunque, come sottolinea Lopetuso, continuare con la terapia biologica finalizzata a queste patologie, anche in una situazione di emergenza sanitaria, per assicurare il miglior decorso. Attenzione però all'uso dei cortisonici, da utilizzare solo dietro controllo medico e da ridurre appena possibile. Da questa pandemia emerge poi il ruolo fondamentale della telemedicina (ossia il monitoraggio dei pazienti a distanza), del coinvolgimento delle associazioni e dell'educazione stessa del paziente per una gestione "informata" della sua patologia.

TRAPIANTO FECALE IN ERA COVID-19

Nei casi di infezione da *Clostridium difficile*, il trapianto di microbiota fecale (FMT) ha mostrato chiari benefici, diventando la terapia d'elezione. Anche in pazienti Covid, il FMT sembrerebbe avere promettenti ripercussioni grazie all'interazione tra microbiota intestinale e polmoni. Il pesante rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α , e IFN- γ), tipico durante l'infezione e frutto proprio del legame intestino-polmoni, potrebbe quindi essere contrastato ristabilendo l'equilibrio batterico. Come per tutte le altre prestazioni sanitarie (le non essenziali in particolare), la profonda riorganizzazione interna delle strutture ospedaliere e del personale, con lo scopo principale di affrontare l'epidemia, ha senza dubbio provocato ritardi. Come raccontano il Dott. **Franco Scaldaferri**, gastroenterologo del centro per le malattie digestive (CEMAD) della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli di Roma e il Prof. **Antonio Gasbarrini**, direttore dell'unità operativa complessa Medicina Interna e Gastroenterologia della Fondazione Policlinico Universitario Gemelli di Roma e Ordinario di Medicina Interna presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore della capitale, anche il trapianto di microbiota fecale, sebbene non si sia arrestato, specialmente in situazioni salvavita (pazienti con infezione da *C. difficile* magari anche con Covid), ha risentito della pandemia che ha influenzato soprattutto la selezione dei donatori e le procedure di esecuzione. Essenziale è stato infatti applicare tutte le misure precauzionali (test, disinfezione, distanziamento dei pazienti ecc.) per assicurare la sicurezza di tutti. Nonostante queste accortezze, come sostiene il Prof. Gasbarrini "alcuni pazienti si sono persi per strada" non presentandosi ai successivi appuntamenti trasfusionali o ai controlli di routine per situazione sanitaria propria o per paura di un eventuale contagio in struttura.

ASSE INTESTINO-POLMONE

L'infezione da Covid-19 interessa quindi non solo l'apparato respiratorio, ma anche quello gastrointestinale, microbiota intestinale incluso. Nei pazienti ricoverati è infatti stata osservata non soltanto un'alterazione del profilo batterico, con la diminuzione di batteri coinvolti nell'immunomodulazione (*F. prautzii*, *E. rectalis* e *Bifidobacterium* in particolare) e l'aumento di altri quali *Actinomyces odontolyticus* o *S. parasanguinis*, ma anche una correlazione tra il grado di disbiosi e quello di gravità clinica. L'espressione del recettore ACE2 in seguito all'infezione sembrerebbe infatti stimolare la crescita di determinate specie batteriche parallelamente all'attivazione immunitaria.

La disbiosi osservata in questi pazienti (simile tra l'altro a quella di soggetti con patologie croniche intestinali) si è però mantenuta in molti casi anche dopo la risoluzione dell'infezione suggerendo, come dice il Prof. Gasbarrini, la sua possibile correzione e/o la prevenzione di un decorso più grave attraverso il supplemento mirato di quei ceppi che vanno a mancare o di prebiotici in grado di favorirne la proliferazione, facendo comunque attenzione all'eventuale crescita di patogeni che usano gli stessi substrati (inulina ad esempio). Di contro, sottolinea sempre Gasbarrini, «coloro i quali hanno mostrato avere un microbiota ben strutturato, per quanto sia

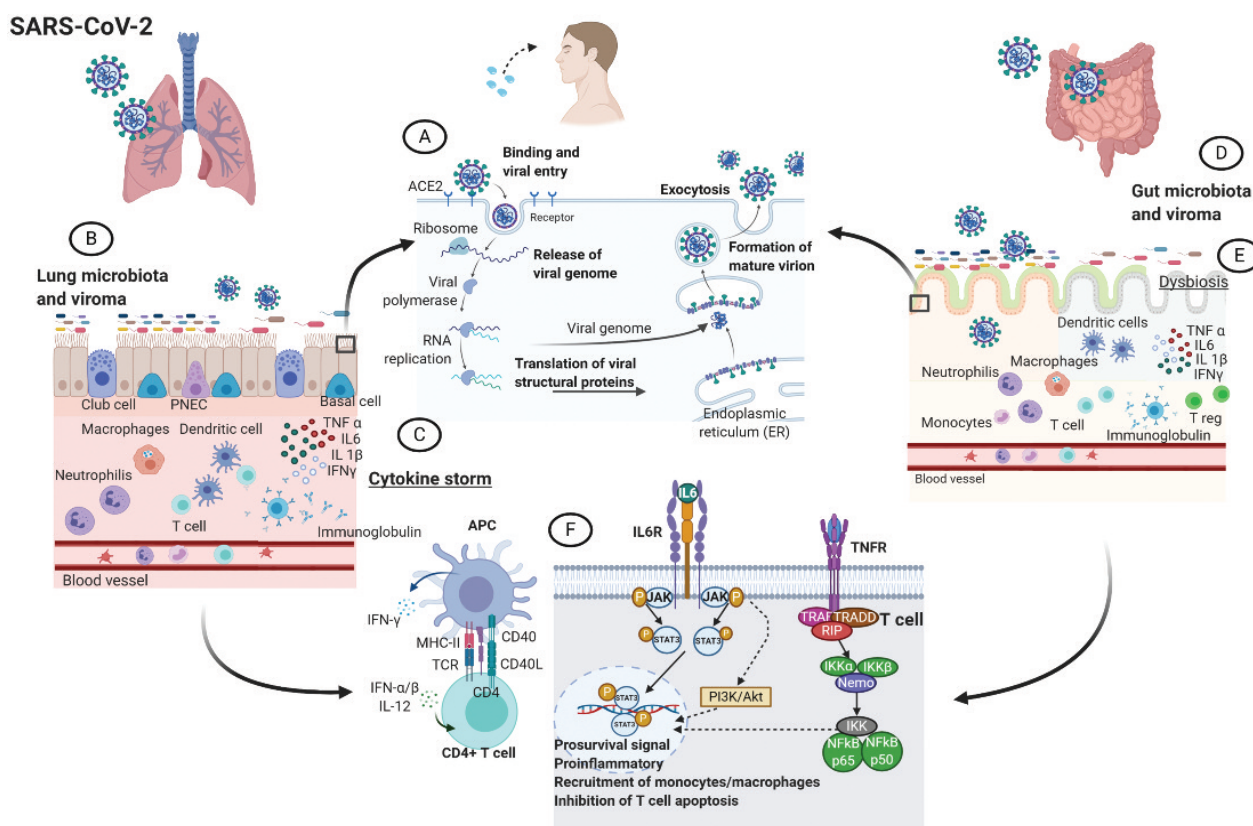


Figura 3: Scaldaferri F et al, *Inflamm Bowel Dis*. Volume 26, Number 9, September 2020

possibile definirlo tale vista l'elevata eterogeneità inter- e intra-individuale, almeno per i maggiori phyla (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*), hanno raramente riportato quadri clinici gravi». È importante, tuttavia, ricordare come ad oggi, visti gli sviluppi solo recenti dell'emergenza sanitaria, non ci siano linee guida chiave su come e su chi intervenire rimodulando il microbiota durante e post-covid, nonostante sia un approccio supportato dalla federazione che riunisce le società scientifiche di gastroenterologia italiane (FISMAD). Restano le regole di base, ossia agire nell'interesse del paziente e della sua sicurezza, applicando una strategia ragionata, come ad esempio la scelta di ceppi probiotici geneticamente caratterizzati e ben documentati nella pratica clinica, con dimostrati benefici contro patogeni respiratori.

Sembrerebbe quindi esserci una connessione tra intestino e polmone, finora non molto approfondita, ma diventata importante durante questa pandemia. Ci ha spiegato meglio cosa sappiamo ad oggi a proposito di questo dialogo il Dott. Lopetuso; riassumiamo brevemente di seguito

quanto emerso.

L'alterazione della barriera intestinale con lo sviluppo della cosiddetta "leaky gut syndrome" ossia di un aumento della permeabilità dell'epitelio (potenziale conseguenza della disbiosi da Covid) ha, in più situazioni, dimostrato di facilitare una traslocazione, anche polmonare, di batteri e relativi metaboliti. Si è visto poi come la situazione che si registra a livello intestinale, andando a comprendere certamente il microbiota ma anche cellule epiteliali, sistema vascolare o neuroenterico, in termini di risposta immunitaria adattativa in presenza di malattie infiammatorie croniche lo si registra anche nei polmoni post-infezione quando, nelle fasi avanzate (10°-11° giorno) e nei casi più gravi, alla normale difesa dell'ospite si sostituisce la cosiddetta "tempesta citochinica" con la diminuzione dell'attività antinfiammatoria delle cellule T regolatorie, interferone- γ . La situazione clinica di pazienti con IBS e IBD sembrerebbe quindi, per qualche verso, analoga a quella indotta dal Covid-19 nel sistema respiratorio suggerendo una possibile (con le dovute accortezze del caso) "traslazione" di approcci terapeutici.

IL RUOLO DELLA DIETA

In questi mesi di pandemia, le nostre abitudini alimentari e di vita sono generalmente cambiate. Riduzione dell'esercizio fisico con, di contro, un maggior consumo di cibi meno salutari ma più calorici e/o da asporto hanno inevitabilmente contribuito a cambiare l'assetto del nostro microbiota intestinale che, come ampiamente dimostrato, ha un impatto fondamentale sulla salute dell'ospite.

Il consumo di cibi ad alto contenuto di zuccheri e/o grassi o il progressivo abbandono dell'alimentazione mediterranea durante la pandemia, hanno infatti dimostrato di indurre, oltre a un riarrangiamento della struttura epiteliale (epigenetica) e dell'integrità della barriera intestinale, anche un aumento considerevole l'espressione del recettore ACE2 intestinale, con conseguente incremento non solo in termini di suscettibilità all'infezione da Sars-Cov2, ma anche di un suo peggior decorso (dati ottenuti da studi in vivo e preliminari studi clinici per i quali fare attenzione ancora una volta ai fattori confondenti).

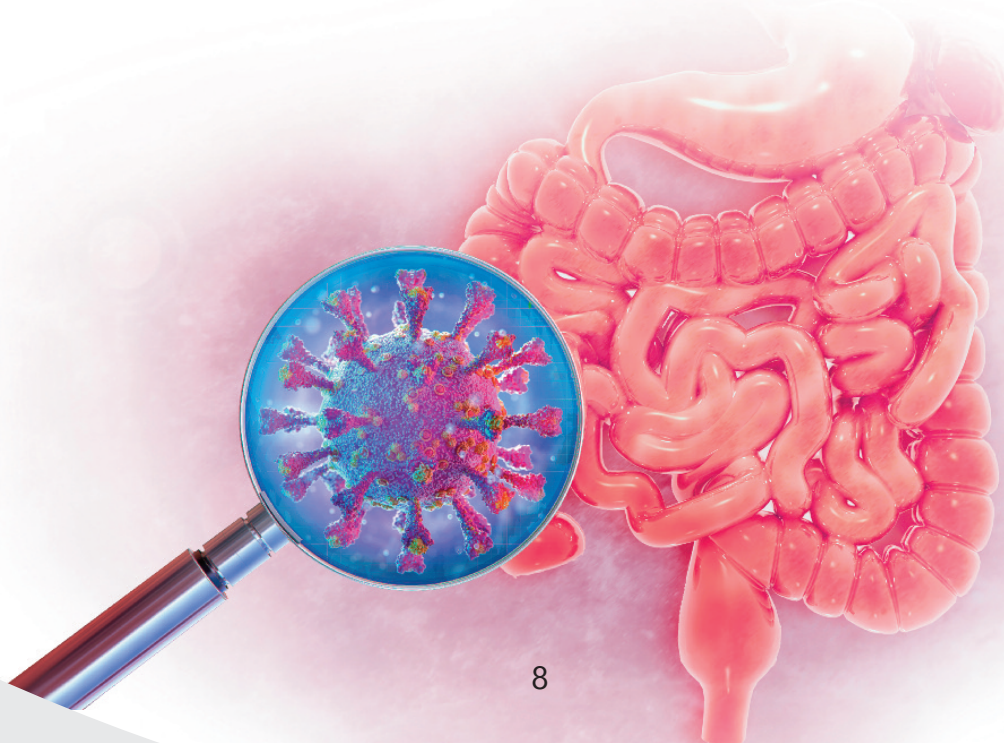
LONG COVID E INTESTINO

“Long Covid” è un termine per indicare i sintomi dell’infezione da Sars-Cov2 che persistono anche una volta debellato il virus. Una volta risolta l’infezione, nella maggior parte dei casi (>70-80%) almeno un effetto correlato al Covid si protrae nel medio-lungo termine (3-6 mesi), andando a determinare anche una vera e propria sindrome multiorgano, con un generale peggioramento della qualità di vita. L’età in questo caso non sembra proteggere i più giovani come durante la malattia vera e propria, esponendo soprattutto le persone più anziane e con comorbidità. Il long-covid colpisce anche i giovanissimi aumentando la preoccupazione del mondo clinico.

Studi condotti in diversi Paesi, Italia compresa, registrano infatti, in una percentuale variabile dei guariti di varie età, la persistenza di affaticamento respiratorio, dispnea o tosse, ma non soltanto; possono permanere anche sintomi a livello muscolare (stanchezza, debolezza, dolori articolari) a livello nervoso, con stati ansiosi/depressivi, disturbi del sonno o dell’apprendimento, mal di testa; a livello cardiovascolare, con pal-

pitazioni e dolore al petto e un aumento del rischio tromboembolico; a livello dei reni. Inoltre, seppur meno diffuse, è stata riportata una maggiore incidenza di diarrea come sintomo gastroenterico e, a livello del cuoio capelluto, una perdita di capelli più consistente. Ripercussioni nel lungo termine anche per i microrganismi intestinali. Anche la ricchezza del microbiota sembrerebbe infatti non ripristinarsi (nella maggior parte dei pazienti) a sei mesi dalla guarigione, suggerendo perciò la necessità di intervenire dall’esterno con supplementi per quanto più possibile mirati. Questa diminuzione batterica è stata poi associata con una ridotta funzionalità polmonare, suggerendo la risposta infiammatoria in risposta a una disbiosi.

Ma come si trattano queste problematiche? La preliminarità delle evidenze non permette di assumere una posizione clinica ben definita. Tuttavia, si raccomanda di trattare queste situazioni esattamente come l’infezione vera e propria, applicando cioè un approccio multidisciplinare. Riprendendo l’esempio del Dott. Scaldaferri, se il paziente



riferisce in prevalenza sintomatologia respiratoria, è magari utile continuare il trattamento con eparina, indagare il quadro ematologico, considerare la sua situazione neuropsicologica con un occhio, ovviamente, anche al microbiota intestinale. Una manipolazione attuata con lo scopo di promuo-

vere la densità microbica potrebbe infatti essere una strategia per aiutare nella guarigione, attraverso la lotta non solo al virus, ma anche alle sue conseguenze. Altrettanto importante è l'educazione e il coinvolgimento del paziente nel suo percorso di cura e di ritorno alla normalità.

CENTRALITÀ DELL'INTESTINO E DEL MICROBIOTA

L'intestino è quindi, analogamente al sistema respiratorio, un organo target di SARS-CoV-2, con effetti importanti su fisiologia, composizione del microbiota ed effetti multisistemici sia immediati ma anche nel medio-lungo termine. Seppur non ci siano evidenze solide a riguardo, è ragionevole supporre l'esistenza di un background di disbiosi intestinale dietro alle varie manifestazioni post-infezione dal punto di vista sia immunologico sia dell'epitelio intestinale. L'iper-permeabilità intestinale (leaky gut) ha infatti ampiamente dimostrato il suo coinvolgimento in tutta una serie di disturbi anche extra-intestinali, tra i quali ritroviamo quelli associati al long Covid descritti in precedenza. Non è sicuramente l'unica causa, ma riveste un ruolo importante.

Il microbiota e l'asse intestino-polmone sono poi attivamente coinvolti sia nella fase acuta dell'infezione sia nel post-Covid (o long Covid). Sul come intervenire e su quanto la modulazione di questo asse possa avere effetti sulla gestione dell'infezione e dei suoi effetti è da basare sulle evidenze disponibili e, in loro assenza, sulla capacità del clinico di adottare le sue competenze in un contesto di multidisciplinarietà. Tutto ciò merita però ulteriori ricerche, ad esempio, sull'efficacia della somministrazione di probiotici e/o prebiotici o postbiotici in pazienti con disturbi post-infezione anche non intestinali. Sull'onda delle prospettive future poi, altro aspetto interessante sarà la valutazione di come l'uso di mascherine, della riduzione del contatto fisico (basti pensare alla stretta di mano) e delle nostre abitudini in generale stia impattando sul microbiota, intestinale e non.

RELATORI



ANTONIO GASBARRINI

Prof. Ordinario di Medicina Interna Università Cattolica del Sacro Cuore
Direttore Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche,
UOC di Medicina Interna e Gastroenterologia CEMAD
Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS (Roma).



LORIS LOPETUSO

CEMAD, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS,
Università Cattolica del Sacro Cuore (Roma).



FRANCO SCALDAFERRI

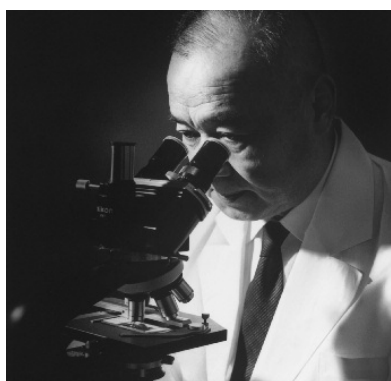
Dirigente Medico, Dip. di Scienze Gastroenterologiche, Endocrino-Metaboliche
e Nefro-Urologiche, Area Medicina Interna, Gastroenterologia e Oncologia Medica,
UOC di Medicina Interna e Gastroenterologia - CEMAD
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS (Roma).



Science for Health

«La nostra filosofia: contribuire al benessere delle persone in tutto il mondo, attraverso l'eccellenza nella ricerca scientifica e la specializzazione nel campo dei probiotici».

La visione lungimirante del fondatore di Yakult, il Dott. Minoru Shirota, microbiologo e ricercatore della facoltà di medicina di Kyoto in Giappone, lo portò ad isolare e coltivare in latte l'esclusivo ceppo probiotico *L. casei* Shirota (LcS). 85 anni dopo, molta strada è stata fatta nel rispetto dei valori fondanti: la promozione di un corretto stile di vita attraverso una sana alimentazione per la salute dell'intestino.



Dott. Minoru Shirota



L. casei Shirota (LcS)

Oggi come allora, il cuore di Yakult è rappresentato dai suoi due Centri di Ricerca in costante collaborazione con la Comunità Scientifica internazionale: l'Istituto centrale per la Ricerca Microbiologica di Kunitachi in Giappone e il Centro di Ricerca Europeo a Gent in Belgio.

Oltre 300 sono gli studi clinici condotti con LcS e pubblicati sulle principali riviste scientifiche.

Ti invitiamo a visitare i nostri canali di informazione riservati ai professionisti della salute:

Science for Health:
www.scienceforhealth.it

Probiotics Digest:
www.probioticsdigest.it

LinkedIn Yakult Italia:
www.linkedin.com/company/yakult-italia