



Come intervenire nel paziente MUCOSE.

La Catena Causale MUCOSE

Ottobre 2020

Il paziente che presenta o alterna sindromi flogistiche o infettive ricorrenti/croniche a carico delle mucose ORL, respiratoria, gastrointestinale o urogenitale ha, come causa primitiva del suo quadro clinico, un'alterazione dell'**unità funzionale costituita dalla MUCOSA con i propri specifici e distrettuali MICROBIOTI e MALT.**

È fondamentale mantenere l'integrità biologica, anatomica e funzionale, di tale struttura in quanto è la prima barriera selettiva e difensiva tra noi e l'ambiente dato che entra in contatto con un'enorme quantità di antigeni. Nel caso in cui questa funzione barriera non sia più discriminante, si instaura nel tempo la **Leaky Gut Syndrome (LGS)**, o sindrome da dell'intestino permeabile che permette il passaggio attraverso l'epitelio intestinale di sostanze non completamente digerite, LPS e xenobiotici che, tramite la circolazione venosa e linfatica si diffondono in altri organi generando molteplici disturbi e malattie a livello sistemico.

II MALT

Il MALT, tessuto immunitario associato alle mucose, è formato da follicoli linfatici aggregati (tonsille, anello del Waldeier, placche del Peyer), follicoli linfatici della lamina propria dei villi intestinali e tessuto linfatico diffuso (monociti, i linfociti B e T, plasmacellule) e si differenzia in:

NALT, sistema immunitario delle mucose nasali e cefaliche

LALT, sistema immunitario delle mucose orali;

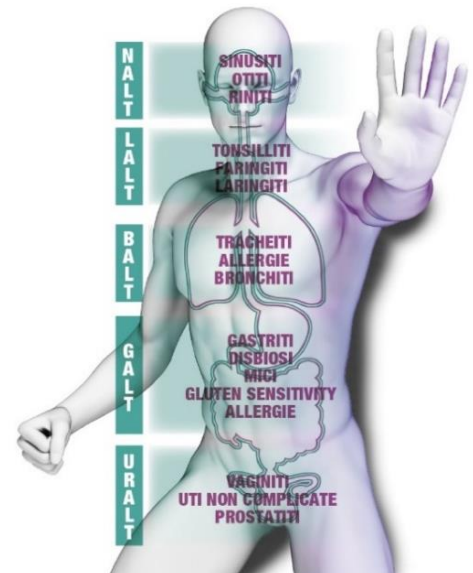
BALT, sistema immunitario delle mucose bronco-polmonari

GALT, sistema immunitario delle mucose dell'apparato gastro-intestinale

URALT, sistema immunitario delle mucose urogenitali

SALT, tessuto linfatico (TL) associato alla cute.

In questo sistema, strettamente interconnesso con i diversi microbioti distrettuali, la risposta immunitaria ha specificità di compartimento ed infatti, i linfociti di un determinato distretto esprimono recettori specifici per quel tessuto.



Il MALT però, dal punto di vista clinico, si comporta come un organo, così come il microbiota, ed infatti non è raro trovare pazienti che presentano flogosi recidivanti in mucose di distretti diversi. La scoperta della presenza di tessuto immunitario associato alle mucose, il MALT, sentinella, confine ed elemento selettivo del self e del non self, è stata straordinaria. La presenza del MALT è molto importante non solo come barriera immunitaria, ma anche come effetto degli stimoli che provengono dal microbiota. Se consideriamo l'importante ruolo svolto da questo sistema di commensali sia in senso fisiologico che, in caso di alterazioni, in senso patologico, si comprende perché è considerarlo effettivamente come se fosse un organo.

L'unità funzionale MUCOSA•MICROBIOTA•MALT rappresenta la prima barriera selettiva e difensiva tra noi e l'ambiente e quindi, poiché entra in contatto con un'enorme quantità di antigeni, è fondamentale mantenere la sua integrità biologica che si ha solo in un ambiente anatomicamente e funzionalmente integro. È la linea di confine tra il nostro sistema interno ed il sistema esterno, sia esso ciò che mangiamo e ciò che

beviamo, sia esso l'insieme degli input ambientali in grado di innescare modificazioni nel tono neurovegetativo e quindi infine la trascrizione e la trasduzione cellulare.

Considerando le molteplici relazioni ed interconnessioni fra MUCOSA•MICROBIOTA•MALT, ci si rende conto che l'osservazione della fisiopatologia dal punto di vista di uno solo di questi elementi diviene parziale ed imprecisa.

Come si può agire sulla mucosa senza alterare il microbiota o il MALT?

Viceversa, come si può modificare un consorzio microbico senza considerare gli sbilanciamenti che questo comporterebbe sul sistema immunitario prima locale e poi a distanza?

Il denominatore comune è spesso una disfunzione del GALT, della MUCOSA e del MICROBIOTA INTESTINALI

Il GALT è in stretta comunicazione con gli altri distretti mucosi (NALT, LALT, BALT, URALT) a cui è connesso attraverso la rete emolinfatica: ciò consente la disseminazione di cellule immunitarie attivate e della loro risposta immunitaria da un sito della mucosa intestinale a tutto il sistema immunitario mucosale e quindi anche di altri distretti.

La funzione barriera del GALT può perdere di efficienza a causa di una flogosi intestinale minima persistente o a causa di squilibri del microbioma. Nel caso in cui la funzione barriera non fosse più discriminante si instaura nel tempo la **LEAKY GUT SYNDROME (LGS)**, o sindrome dell'intestino permeabile che permette il passaggio nel lume di sostanze non completamente digerite, LPS, xenobiotici che, tramite la circolazione venosa e linfatica, sovraccaricano il sistema immunitario e si diffondono in altri organi così che nel tempo perdono la loro efficienza e generano malattie. Poiché la LGS comporta alterato assorbimento e/o mancata esclusione di patogeni a cui consegue una alterazione della risposta immunitaria, nel tempo ciò causa molteplici disturbi e malattie sugli organi che si relazionano con l'unità funzionale MUCOSA•MICROBIOTA•GALT.

Il consorzio microbico intestinale contiene un numero di componenti sufficiente ad attivare sia la risposta immunitaria innata che adattativa e questo può favorire sia un equilibrio infiammatorio quanto lo scatenamento di una infiammazione. Le risposte immunitarie richiedono al GALT una precisa regolazione. In particolare tale sistema ha sviluppato meccanismi regolatori e antinfiammatori specifici per eliminare o tollerare stimoli esterni non realmente patologici.

Allo stesso tempo però il GALT provvede ad evitare che patogeni esterni invadano il nostro sistema. Tutto ciò si ottiene per la presenza di una barriera mucosa, di linfociti B in grado di produrre **IgA** di superficie nonché linfociti T in grado di fare migrazione e homing in tessuti lontani dalla mucosa stessa. Inoltre le mucose intestinali, con il GALT e lo specifico microbiota, giocano un ruolo fondamentale, ed ormai documentato, nello scatenamento delle patologie di natura allergica.

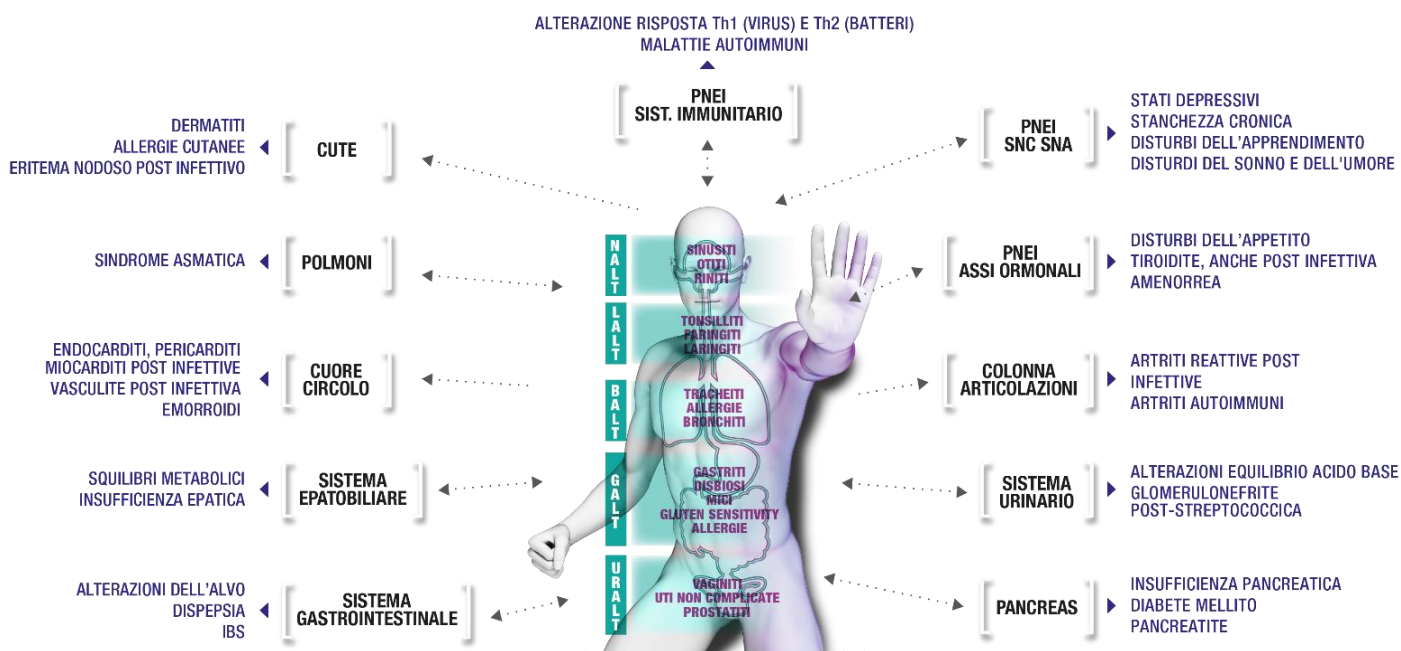
Diverse condizioni sia genetiche che ambientali (alimentazione e uso di farmaci) possono infatti alterare tale microbiota con l'effetto di modificare la risposta di tolleranza e la barriera mucosale stessa e di permettere l'ingresso di antigeni, anche alimentari, nella circolazione, con lo sviluppo conseguente di una reazione sistemica e mucosale esagerata. Oltre alla presenza di IgA di superficie, già di per sé protettiva nei confronti delle mucose verso l'invasione batterica, il microbiota è quindi necessario per un corretto bilanciamento tra le risposte Th1 e Th2. Quando infatti l'immunità Th2 prevale, il sistema si sbilancia verso patologie atopiche; quando la spinta è verso i Th1 si manifestano più facilmente patologie come il morbo di Crohn.

Rimane il fatto che l'assenza di stimoli antigenici a livello mucosale enterico può ridurre l'infiammazione sistemica che, evidentemente in soggetti predisposti a determinate patologie, comporta un miglioramento di sistemi a distanza rispetto alla mucosa stessa.

Se a questo network aggiungiamo l'azione del sistema nervoso parasimpatico e simpatico sulla peristalsi, le secrezioni esocrine ed endocrine, e sul mantenimento degli stati infiammatori periferici ed estendiamo le informazioni mucosali anche all'apparato respiratorio, che anziché il MALT possiede un BALT con caratteristiche sovrapponibili, ci rendiamo conto che il sistema omeostatico mucosale è effettivamente estremamente complesso, raffinato e difficile da modulare andando a considerare piccoli e singoli parametri. Tale complessità non termina solo nel coinvolgimento dei visceri: infatti una qualunque infiammazione

viscerale comporta, in misura molto variabile, un'attivazione muscolare dei segmenti con l'innervazione del metamero corrispondente alla zona infiammata. È quindi inevitabile che un'infezione, ad esempio dell'ultimo tratto del colon, che comporti gonfiore addominale pronunciato, coinvolga una modificazione posturale di compenso che, nel tempo, potrà facilitare l'insorgenza di altre problematiche.

Quindi il paziente che alterna o presenta ricorrenti patologie delle mucose ORL, respiratoria, gastrica, intestinale, urinaria o genitale nel tempo potrebbe sviluppare uno o più disturbi a carico delle strutture interconnesse con l'unità MUCOSA•MICROBIOTA•MALT, cioè bersagli quali il sistema gastrointestinale, epatobiliare, cardiocircolatorio, nervoso ed urinario, la cute, il pancreas, l'apparato respiratorio, muscolare ed osteoarticolare ed endocrino.



Prendendo in esame, ad esempio, la correlazione fra intestino e sistema urinario, questa è evidente pensando alla traslocazione batterica che avviene verso la zona pelvica e, quindi, un'alterazione del corretto funzionamento del network mucosale gastrointestinale è il *primum movens* in grado di scatenare infiammazioni spesso recidivanti e/o ascendenti dell'ultimo tratto urinario.

Un altro es. è la correlazione tra l'iperattivazione del sistema mucosale intestinale e la nefropatia da IgA. Anche gli apparati muscolare ed osteoarticolare risentono sia dell'attivazione infiammatoria dei metameri corrispondenti che innervano i visceri, sia delle compensazioni strutturali ad alterazioni funzionali dei visceri, sia dell'aumento sistemico di sostanze infiammatorie.

Il sistema circolatorio, insieme al sistema diaframmatico, invece, risentono sia dell'attivazione del BALT che del MALT nonché dell'attivazione delle secrezioni del tratto gastrico - riflesso tachicardico in caso di reflusso gastroesofageo. In particolare, il sistema circolatorio può subire anche dei danni indiretti in quanto una barriera mucosale intestinale non correttamente funzionante dipende spesso dall'assunzione di alimenti ricchi di grassi saturi in grado di creare depositi a livello endoteliale.

Anche il sistema nervoso viene sicuramente influenzato dal sistema mucosale, soprattutto intestinale. Il 95% della serotonina del nostro organismo viene infatti prodotto dalle cellule enterocromaffini intestinali, e in questa sede ha un'azione procinetica e contribuisce a mantenere il tono vascolare. A livello centrale comporta sia sazietà che nausea. In caso di infiammazione del MALT e mucose intestinali l'eccesso di serotonina prodotto satura i sistemi di riassorbimento desensibilizzando i recettori fino al blocco della peristalsi con conseguente stipsi. A questo si associa un'attivazione dell'enzima che smaltisce la serotonina con conseguente calo anche a livello centrale. Sicuramente non si può spiegare una depressione in maniera serotonino-lineare ma questo può essere un elemento che rinforza lo squilibrio umorale.

L'unità funzionale MUCOSA•MICROBIOTA•GALT è quella che, essendo la prima linea di confine con l'esterno, ed essendo l'elemento che distribuisce i nutrienti all'intero sistema cellulare del corpo, deve essere preservata nel suo corretto funzionamento prima di qualunque terapia o trattamento.

L'alterazione di tale unità funzionale non è infatti solo la causa di molti disturbi, ma può essere una causa concomitante di mantenimento di processi patologici, e della loro cronicizzazione.