



**HAL**  
open science

# LE PATOLOGIE DELL'OLFATTO E DEL GUSTO POST-COVID-19: PROLEGOMENI

Lucio Maci

► **To cite this version:**

Lucio Maci. LE PATOLOGIE DELL'OLFATTO E DEL GUSTO POST-COVID-19: PROLEGOMENI. 2020. hal-02861608

**HAL Id: hal-02861608**

**<https://hal.science/hal-02861608>**

Submitted on 9 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## LE PATOLOGIE DELL'OLFATTO E DEL GUSTO POST-COVID-19: PROLEGOMENI

Lucio MACI

Consulente O.R.L. Centri Medico\_Legali I.N.A.I.L. di Lecce e di Brindisi

### INTRODUZIONE

Il 30 gennaio 2020 l'OMS ha dichiarato che il focolaio internazionale da nuovo Coronavirus, identificato il 9 gennaio e denominato successivamente SARS-CoV2 o COVID-19, è un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale (Public Health Emergency of International Concern) PHIEC. I quadri clinici correlabili all'infezione da questo virus sono stati inizialmente descritti nel dicembre 2019 a Wuhan in Cina e si sono rapidamente diffusi ad altre parti della Cina, poi in Europa, Nord America, Africa e Asia.

L'infezione da COVID-19 rappresenta una nuova malattia sulla quale apprendiamo ogni giorno sempre nuove informazioni. I primi dati, provenienti in particolare da Cina, Corea del Sud e Italia, indicano che Oltre il 60% dei pazienti con diagnosi di Covid-19 perde completamente l'olfatto e una percentuale ancora più elevata (88%) soffre di un certo grado di alterazione del gusto.

### DISCUSSIONE

L'anosmia post-virale è una delle principali cause di perdita del [senso dell'olfatto](#) negli adulti. L'anosmia, cioè la perdita della capacità di percepire gli odori, non è un fenomeno così insolito nei casi di infezioni virali: per esempio i rhinovirus del raffreddore, alcuni virus parainfluenzali e quelli influenzali portano spesso a disfunzioni a livello olfattivo, caratterizzate da una **reazione infiammatoria** della mucosa nasale e da rinorrea. Sappiamo che gli altri coronavirus portano a perdita dell'olfatto – e di conseguenza anche del gusto – in circa il 15% dei casi: non sarebbe quindi sorprendente scoprire che anche COVID-19 causasse anosmia nei pazienti infetti". Pertanto è ragionevole ritenere che potrebbe esserci una relazione tra il numero crescente di segnalazioni di

perdita dell'olfatto e l'attuale pandemia dovuta a COVID-19", *Le alterazioni del gusto sono in genere molto precoci e compaiono già prima del ricovero in ospedale. Più tardi, si perde la capacità di percepire gli odori. Le donne presentano alterazioni dell'olfatto e del gusto molto più frequentemente degli uomini e i pazienti con questi sintomi sono in media più giovani. L'anosmia è stata riscontrata nei pazienti occidentali (dove l'incidenza potrebbe essere del 30%) più che nei cinesi. Questo potrebbe far pensare ad una mutazione del virus oppure potrebbe dipendere dal fatto che gli europei abbiano, rispetto ai cinesi, una maggior concentrazione di recettori ACE2 (la porta d'ingresso del virus) a livello dell'epitelio olfattivo. Il sintomo sembra insorgere più spesso nella fase intermedia della malattia e viene preceduto da una forte secchezza delle mucose nasali. In generale si presenta nelle forme di gravità lieve-moderata di malattia, non in quelle più gravi. In attesa di ulteriori conferme, c'è da dire che [l'ipotesi sembra abbastanza plausibile](#): La perdita dell'olfatto può essere un nuovo indicatore per identificare l'infezione da COVID-19. Lo conferma uno nuovo studio condotto da vari ricercatori disponibile su *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. Nella ricerca si spiega che l'anosmia senza ostruzione nasale può essere "un indicatore altamente specifico di COVID-19". Questo specifico sintomo può essere altamente predittivo della COVID-19 e può essere individuato subito, anche dal paziente stesso il quale può dunque mettersi in auto quarantena. La spiegazione è da addurre nel fatto che il virus SARS-CoV-2, responsabile della malattia COVID-19, viene prodotto anche della mucosa del naso e quindi rilasciato nel muco. La cavità nasale è probabilmente il sito più importante di ingresso di questo virus anche perché 90% dell'aria che il corpo inala attraversa proprio le cavità nasali. Esiste l'ipotesi che questo virus in particolare possa, accanto alle vie classiche di invasione respiratoria, intestinale, cutanea ed ematogena, utilizzare anche la via nasale per raggiungere l'encefalo. E' noto che la via olfattiva rappresenta la porta d'ingresso di diversi virus respiratori al sistema nervoso centrale, quali herpes virus 1 e 6, virus della rabbia e dell'influenza.*

Le ipotesi sono le seguenti:

- In alcuni soggetti il virus potrebbe infettare il sistema olfattivo e arrivare fino alla corteccia olfattiva dell'encefalo.

- In altri soggetti il virus potrebbe infettare i polmoni, per azione diretta di goccioline respirate nell'aria, oppure attraverso un meccanismo "a doccia", in cui le particelle virali cadono verso il basso, dalla mucosa olfattiva verso i polmoni.
- In un numero ristretto di pazienti, infine, il virus potrebbe interessare una parte più ampia dell'encefalo, per diffusione dalla corteccia olfattiva o perché vi arriva attraverso la circolazione.

Però i disturbi olfattivi e gustativi legati a COVID-19 sembrano essere diversi ed è possibile che il meccanismo d'azione di SARS-CoV-2 renda in qualche modo speciale questo virus. In COVID-19, la cosa davvero speciale" secondo Kathrin Ohla dell'[Institute of Neuroscience and Medicine](#) di Jülich (Germania) "è che i pazienti sono molto consapevoli dei loro problemi con gli odori e i sapori, anche in apparente assenza di altri sintomi e con le vie aeree libere. Questi deficit sembrano verificarsi **improvvisamente** e molti ricordano con precisione il giorno in cui hanno iniziato a notare alterazioni di questi organi di senso. Fino ad ora erano state descritte solo alterazioni dell'olfatto associate all'infezione da altri virus, come il virus Epstein-Barr, la parainfluenza, il rinovirus o persino altri virus della famiglia dei coronavirus.

Esiste l'ipotesi che questo virus in particolare possa, accanto alle vie classiche di invasione respiratoria, intestinale, cutanea ed ematogena, utilizzare anche la via nasale per raggiungere l'encefalo. L'accesso del virus potrebbe avvenire secondo modalità non ancora bene definite (si parla di un trasporto assonale retrogrado, in pratica una sorta di "risalita" lungo le cellule nervose) verso queste zone. Tornando alla Covid-19, poi, non bisogna dimenticare l'importanza del recettore per il virus all'interno dell'organismo umano, l'Ace2, che già è stato ampiamente valutato per la sua presenza nell'albero respiratorio e per il ruolo che gioca nei meccanismi di controllo della pressione arteriosa. Al momento, per spiegare quanto avviene e concorre a determinare i disturbi di percezione olfattiva e del gusto, ci sono solo ipotesi. Tra queste, la possibilità -che già entra in gioco nel determinare la classica polmonite interstiziale legata all'infezione virale - legata all'eccesso di risposta infiammatoria. Si studia infatti il ruolo della "tempesta" di citochine, ovvero di mediatori dell'infiammazione, e in particolare dell'Interleuchina-6 (IL-6), che si scatena anche nell'apparato respiratorio.

L'Istituto Superiore di Sanità, come anche i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americani hanno di recente aggiunto la voce 'perdita dell'olfatto e del gusto' nella lista dei sintomi alla pagina 'informazioni sul Covid-19', mentre l'Organizzazione Mondiale della Sanità non li ha ancora valorizzati. "L'anosmia può essere di tipo 'trasmissivo' o 'neurale'. La forma trasmissiva si verifica quando la mucosa nasale si edemizza; quando la mucosa si decongestiona, torna anche l'olfatto. Questo però sembra accadere in una bassa percentuale di pazienti con Covid-19. Il meccanismo più frequente alla base dell'anosmia da Covid-19 sembra invece essere una lesione neurale, a carico dell'epitelio olfattivo; il virus penetra cioè nella cellula (attraverso i recettori ACE2) e la distrugge, dando una lesione olfattiva importante. In questi casi il recupero è molto più lento e per molti potrebbe essere anche incompleto se non addirittura permanente, "Abbiamo due tipi di olfatto -- quello propriamente detto ('olfattivo') e quello trigeminale. Alcune sostanze irritanti o pungenti sono infatti in grado di stimolare le terminazioni trigeminali dell'epitelio nasale. Questo potrebbe fare una differenza, nel senso che il paziente con Covid-19 potrebbe continuare a percepire gli odori cosiddetti 'trigeminali' (es. canfora, chiodi di garofano, alcol, ammoniaca, zenzero, curry, ecc), mentre perderebbe quelli olfattivi. La spiegazione della perdita di olfatto e gusto andrebbe ricercata secondo altri esperti anche nel fatto che il coronavirus riesce a penetrare nei neuroni del bulbo olfattivo (che hanno le terminazioni nervose nel naso dove catturano le molecole odorose per trasmetterne poi 'notizia' alla corteccia cerebrale, che le riconosce come appartenenti ad una fonte specifica) e che le cellule che rivestono la mucosa della bocca sono molto ricche di recettori ACE2, la porta d'ingresso che consente l'ingresso del virus nelle cellule. Il primo meccanismo è legato al fatto che il coronavirus è particolarmente attratto dalle cellule ciliate, ovvero cellule dotate alle estremità di minuscoli peli simili a ciglia, ove sono collocati i recettori. I polmoni sono ricchi di cellule ciliate, ma sono ciliati anche i neuroni sensoriali olfattivi, e i recettori che percepiscono gli odori si trovano proprio su queste ciglia. L'idea quindi è che il coronavirus aggredisca i neuroni sensoriali olfattivi, provocando infiammazione e inibendo la capacità di percepire gli odori. Un secondo meccanismo potrebbe coinvolgere i geni espressi nelle cellule di supporto e nelle cellule staminali presenti nell'epitelio olfattivo (dove sono collocati i neuroni sensoriali olfattivi). Sia

queste cellule sia quelle dell'epitelio respiratorio nei polmoni esprimono dei geni chiave necessari al Covid-19 per invaderle. La perdita dell'olfatto e la disfunzione olfattiva nei casi di Covid-19 potrebbero essere causate da uno di questi meccanismi, oppure da entrambi. **la perdita di olfatto e gusto** è un buon predittore di diagnosi positiva di COVID 19.

## RICHIAMI DI ANATOMO-FISIOLOGIA

I recettori olfattivi sono situati nell'area olfattiva, che ha nell'uomo la superficie di circa 1 cm<sup>2</sup> e che corrisponde alla lamina cribrosa dell'etmoide a livello della volta delle cavità nasali che continua per circa 2 cm sul setto e sulle pareti laterali. La mucosa della regione olfattiva è costituita da epitelio di tipo cilindrico pseudostratificato, privo di ciglia, che, senza l'interposizione di una membrana basale, poggia direttamente sul corion, nel quale sono contenute numerose ghiandole tubulo-acinose di tipo sieroso. Le cellule neuro-sensoriali o cellule di Schultze sono cellule nervose rimaste incluse nella mucosa olfattiva. Sulla parte più esterna di queste cellule, chiamata vescicola olfattoria o cono terminale, sono impiantati 6-8 peluzzi olfattivi; dalla loro parte basale si diparte il neurite che penetra nel corion ed entra a far parte dei fascetti olfattivi. Questi attraversano i fori della lamina cribrosa dell'etmoide e raggiungono il bulbo olfattivo. Qui il neurone di I ordine, rappresentato dalle cellule di Schultze, entra in contatto sinaptico con il neurone di II ordine, rappresentato dalle cellule mitrali e dalle cellule a pennacchio. Questo contatto sinaptico avviene nel glomerulo olfattivo che è costituito dalle espansioni terminali a ciuffo del neurite di un gruppo di cellule di Schultze e dalle espansioni dendritiche di una o più cellule mitrali o a pennacchio; con il neurone di II ordine inizia la via olfattoria centrale che, attraverso la benderella olfattoria, raggiunge il trigono olfattorio, che rappresenta l'area olfattoria primaria. Attraverso le strisce olfattorie gli stimoli raggiungono l'area olfattoria centrale, che è situata nell'uomo nella corteccia pre-ippocampica e nel nucleo dell'amigdala. L'area olfattoria centrale è connessa con il talamo, l'ipotalamo, il mesencefalo, il ponte, il bulbo, il midollo spinale: ciò giustifica le numerose attività riflesse (olfatto-salivari, olfatto-gastriche, olfatto-enteriche, olfatto-cutanee, olfatto-genitali) che possono essere scatenate da stimoli olfattivi, i quali sono portati a

contatto con la mucosa olfattiva dall'aria inspirata. Gli assoni delle cellule mitrali ed a pennacchi proiettano nel tratto olfattivo e da qui a zone diverse della corteccia olfattiva. Il tubercolo olfattivo e la corteccia piriforme proiettano in altre regioni corticali olfattive e nel nucleo dorso-mediale del talamo. Si ritiene che queste regioni corticali e talamiche siano interessate ai processi di percezione conscia degli odori. Il nucleo corticale dell'amigdala e l'area entorinale fanno parte del sistema limbico e potrebbero mediare le componenti emozionali connesse con l'olfatto. Il gusto è la percezione del salato, dolce, acido e amaro. La sensazione gustativa è mediata dai recettori gustativi, siti all'interno dei calici gustativi, a livello di tre tipi di papille gustative: fungiformi, foliate e circumvallate. Tali calici gustativi sono presenti sulla lingua ma anche a livello del palato molle, del faringe, laringe, epiglottide, ugola, III superiore dell'esofago, labbra e mucosa geniana. Lo stimolo gustativo viene trasmesso dal VII nervo cranico (corda del timpano e gran petroso), dal IX e dal X nervo cranico. Tale informazione raggiunge il tratto del nucleo solitario, il talamo, la corteccia e l'ipotalamo. Si definisce ageusia la perdita completa della percezione dei gusti e ipogeusia la riduzione di tale percezione. Il sapore è la combinazione del gusto, dell'olfatto e delle sensazioni trigeminali.

## CONCLUSIONI

Allo stato le osservazioni ed i relativi parziali risultati sono preliminari e non consentono ancora di comprendere pienamente il significato di questo sintomo nella malattia, la percentuale di pazienti che è riuscita a recuperare, gli esiti permanenti. Il loro monitoraggio sarà indispensabile per raccogliere una maggiore quantità di dati per ottenere preziose indicazioni per la diagnosi e per la terapia. Intanto visto che i pazienti paucisintomatici o asintomatici sarebbero (il condizionale è comunque d'obbligo) importanti diffusori della malattia, gli esperti consigliano di valorizzare questi sintomi, per cercare di individuare precocemente questi pazienti e avviarli subito all'esecuzione del tampone.

