

## Letteratura in pillole

### Commento a cura di Angela Klain

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

## Long COVID-19 in children: from the pathogenesis to the biologically plausible roots of the syndrome

M. Piazza, M. Di Cicco, L. Pecoraro, M. Ghezzi, D. Peroni, P. Comberiatì

*Biomolecules* 2022;12:556. <https://doi.org/10.3390/biom12040556>

### INTRODUZIONE

Il *long COVID* rappresenta un'entità nosologica di recente identificazione, riconosciuta in ambito pediatrico, sebbene molta della letteratura riguardi il paziente adulto. Con il termine *long COVID*, si intende la persistenza di segni e sintomi presenti durante la fase acuta infettiva di SARS-CoV-2 in persone clinicamente guarite e virologicamente negativizzate e non spiegabili da diagnosi alternative. La prevalenza stimata dei pazienti che continuano a presentare sintomi a distanza di tempo dalla fase acuta va dal 4 al 66%. In età pediatrica si manifesta con astenia, difficoltà respiratoria, affaticamento e scarsa tolleranza allo sforzo fisico, alterazioni cognitive con difficoltà alla concentrazione, con importante impatto sulla qualità di vita del bambino. Fortunatamente recenti evidenze suggeriscono che la vaccinazione anti-SARS-CoV-2 riduca non solo il rischio di sviluppo di forme gravi di malattia ma anche di sviluppo del *long COVID*<sup>1</sup>. Numerosi meccanismi patogenetici sottendono lo sviluppo del *long COVID*, molti dei quali ancora sconosciuti, tra i noti la persistenza dell'infiammazione indotta dal virus, la disregolazione immunitaria, la riattivazione del virus di Epstein-Barr (EBV), il danno endoteliale diffuso e le microtrombosi. Anche la disbiosi intestinale sembrerebbe svolgere un ruolo patogenetico importante, data la stretta connessione tra il sistema immunitario intestinale e il sistema nervoso centrale. Lo scopo di questa recente revisione è stato quello di ricercare eventuali fattori di rischio per lo sviluppo del *long COVID* e quindi sulla possibilità di attenuare la sua prevalenza agendo su fattori epigenetici. Gli autori, infatti, sostengono che oltre alla predisposizione genetica, una dieta povera di sostanze antinfiammatorie e/o antiossidanti come le vitamine con potenziale attività immuno-modulante e antivirale possa predisporre allo sviluppo di una forma grave di SARS-CoV-2 e probabilmente anche allo sviluppo del *long COVID*. Numerose evidenze scientifiche sono state riportate e sono a favore di questa ipotesi. Infatti se da una parte, molti studi epidemiologici hanno dimostrato come le popolazioni con tassi di mortalità molto bassi condividano una caratteristica comune inusuale, ovvero il consumo di grandi quantità di verdure fermentate, compresi i membri della famiglia delle *brassicaceae*, dall'altra in altri studi, il deficit di vitamine e/o macroelementi (vitamina D, zinco, magnesio e selenio) si associa a forme gravi di infezione da SARS-CoV-2, maggiori complicanze di malattia e maggior numero di decessi<sup>2,3</sup>. Questi studi suggeriscono quindi che il supporto nutrizionale può ridurre efficacemente l'infiammazione e lo stress ossidativo grazie a effetti antivirali, antinfiammatori, antitrombotici e citoprotettivi e svolgere un importante ruolo nell'immunità protettiva contro il COVID-19 e, potenzialmente, contro le sue conseguenze a lungo termine.

### CORRISPONDENZA

Angela Klain

klainangela95@gmail.com

**Come citare questo articolo:** Long COVID-19 in children: from the pathogenesis to the biologically plausible roots of the syndrome. Commento a cura di A. Klain. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(03):41-43

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## VITAMINE, ELEMENTI ESSENZIALI E COMPOSTI FITOCHIMICI

### Vitamine

Le vitamine del gruppo B rappresentano micronutrienti essenziali per il metabolismo energetico e hanno proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. Le vitamine B1 (tiamina), B6 (piridossina), B12 (cobalamina) e i folati svolgono un ruolo importante nella patogenesi della neuropatia e del dolore neuropatico e sulla base infiammatoria della depressione. È stato dimostrato che l'integrazione di vitamina B12 con vitamina D è in grado di prevenire la progressione di malattia grave nei pazienti con SARS-CoV-2.

La vitamina C è uno degli antiossidanti più importanti del corpo ed è coinvolta nella difesa immunitaria sia innata che adattiva. La carenza di vitamina C è associata ad affaticamento, dolore, disturbi cognitivi, e sintomi simili alla depressione. Una revisione sistematica ha suggerito che la vitamina C endovenosa ad alte dosi potrebbe portare benefici nel trattamento dell'astenia nei pazienti con *long COVID* <sup>4</sup>.

La vitamina D svolge numerosi effetti, oltre al metabolismo calcio-fosforo, tra cui un effetto immuno-modulante, antiossidante e antinfiammatorio. Numerosi studi hanno dimostrato che i soggetti con COVID-19, con deficit di vitamina D (< 20 ng/mL) hanno un rischio maggiore di presentare un tampone molecolare nasofaringeo positivo, di necessitare di ricovero in terapia intensiva e di avere un esito infausto di malattia <sup>5</sup>. Inoltre, in pazienti ospedalizzati, la somministrazione di vitamina D in dose giornaliera o settimanale ha ridotto in modo significativo la mortalità nei pazienti affetti da SARS-CoV-2 <sup>6</sup>. La vitamina E è una vitamina liposolubile e un potente antiossidante importante per proteggere le cellule dallo stress ossidativo. In relazione al *long COVID*, è stato messo in evidenza che, nei pazienti con sindrome da stanchezza cronica, i livelli di vitamina E aumentano durante la fase di remissione e si riducono nella fase di esacerbazione, suggerendo che l'aumento dello stress ossidativo può essere coinvolto nella patogenesi e nella gravità dei sintomi della sindrome.

### Elementi essenziali

Il magnesio è un catione bivalente coinvolto in numerosi processi biologici ed ha proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. La carenza di magnesio è associata a infiammazione cronica, nonché aumento dei livelli di radicali liberi e disfunzione mitocondriale, correlati all'astenia e/o sindrome da stanchezza cronica, una manifestazione comune del *long COVID*. Alcuni ricercatori supportano l'ipotesi secondo cui l'integrazione di magnesio possa prevenire o trattare vari tipi di disturbi o malattie del sistema respiratorio, riproduttivo, nervoso, digestivo, cardiovascolare, suggerendo la possibilità di integrare il magnesio come trattamento di supporto nei pazienti con COVID-19 <sup>7</sup>.

Il selenio è un oligoelemento coinvolto nella risposta immunitaria ed ha proprietà antiossidante. È stato dimostrato che la sua carenza, oltre a essere associata a un aumento dello stress ossidativo, può alterare il genoma virale in modo che un virus normalmente benigno o poco patogeno diventi altamente virulento nell'ospite carente di selenio.

Questo è stato dimostrato in modelli animali per il virus dell'influenza e il *Coxsackie enterovirus* umano. Questi risultati rivelano che la condizione nutrizionale dell'ospite e il suo sistema di difesa antiossidante possono contribuire in modo significativo alla trasformazione di virus scarsamente patogeni in virus più virulenti con maggiore trasmissibilità e patogenicità.

Lo zinco è un metallo biologicamente indispensabile per la crescita, la sintesi del DNA e la trascrizione dell'RNA, omeostasi *redox*. La sua carenza aumenta la disfunzione endoteliale e la suscettibilità autoimmune in generale. È stata documentata un'associazione positiva tra la carenza di zinco e il rischio di depressione, e un'associazione inversa tra l'integrazione di zinco e i sintomi depressivi.

### Composti fitochimici

I composti fitochimici sono sostanze chimiche vegetali che comprendono vari composti bioattivi: alcaloidi, polifenoli, carotenoidi e organosolfuri, e hanno proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, antiaggreganti ed effetti preventivi sugli eventi trombotici. Il resveratrolo, la quercetina, il sulforafano e la curcumina hanno un effetto stimolante sulla via intranucleare di trasduzione del segnale Nrf2 e un effetto inibitorio sulla via NF- $\kappa$ B, con il risultato di limitare l'effetto della tempesta di citochina che si verifica in pazienti con grave COVID-19 e infiammazione e autoimmunità persistenti che possono verificarsi nel *long COVID*. Inoltre, queste sostanze esercitano anche un effetto antivirale, sia legandosi ai virus e impedendo il processo di legame al recettore, sia limitando la replicazione virale intracellulare e la liberazione del virione maturo. Questi effetti sono stati documentati anche su colture cellulari infettate da Coronavirus. Alcuni studi hanno dimostrato che la curcumina è efficace nel ridurre i sintomi dei pazienti con COVID-19, dimezzando il rischio di morte nei soggetti trattati, rispetto a quelli trattati con placebo <sup>8</sup> e che, nei paesi europei che consumano maggiormente cavoli, nei quali è presente il sulforafano, la mortalità da COVID-19 è ridotta <sup>9</sup>. Nello studio condotto da Fisher et al., durante la prima ondata di pandemia, attraverso l'uso di questionari anonimi, gli autori hanno evidenziato che i soggetti che assumevano integratori a base di sostanze fitochimiche presentavano un rischio minore di ammalarsi di COVID-19 e nessuno di loro necessitava di ricovero ospedaliero <sup>10</sup>.

La Tabella I riassume le principali caratteristiche dei diversi componenti nutrizionali discussi nel testo (Tab. I).

## CONCLUSIONI

Le sequele post COVID-19 a lungo termine possono essere molto debilitanti, anche nei bambini con infezione asintomatica e/o paucisintomatica. Numerosi studi come riportato in questa revisione supportano l'ipotesi secondo cui un'alimentazione bilanciata con livelli ottimali di oligoelementi, vitamine e sostanze naturali possa svolgere un ruolo preventivo contro l'infezione da SARS-CoV-2 che, potenzialmente, proteggere contro le complicazioni a lungo termine. Uno strumento utile per i pediatri potrebbe essere l'utilizzo di un questionario validato sullo stato nutrizionale e sulle abitudini alimen-

**TABELLA I.** Effetti biologici di diversi componenti nutrizionali. *Biological effects of different nutritional components.*

	Antivirale	Immuno-modulante	Anti-infiammatorio	Prevenzione malattie autoimmuni	Anti-ossidante	Anti-trombotico	Protezione endoteliale	Citoprotettivo	Anti-aritmico
Vitamina B		✓	✓		✓		✓	✓	
Vitamina C		✓	✓	?	✓				
Vitamina D	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Vitamina E		✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	-
Magnesio	-	✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	✓
Selenio	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	?
Zinco	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	-
Sostanze fitochimiche	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

tare dei bambini con *long* COVID per valutare la concentrazione degli elementi potenzialmente protettivi e, in coloro che presentano una o più carenze alimentari, attenuare la sintomatologia attraverso l'integrazione delle vitamine o elementi essenziali carenti.

### Bibliografia

- Ledford H. Do vaccines protect against long COVID? What the data say. *Nature* 2021;599:546-548. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03495-2>
- Calder PC, Carr AC, Gombart AF, et al. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients* 2020;12:1181. <https://doi.org/10.3390/nu12092696>
- Piazza M, Boner AL, Giroto S, et al. Is nutraceutical supplementation appropriate for COVID-19 management? *Allergy Asthma Proc* 2021;42:e103-e105. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210030>
- Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, et al. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2013;8:e65835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065835>
- Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62:1308-1316. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
- Wang Y, Zheng J, Islam MS, et al. The role of CD4(+)FoxP3(+) regulatory T cells in the immunopathogenesis of COVID-19: implications for treatment. *Int J Biol Sci* 2021;17:1507-1520. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59534>
- Moncayo R, Moncayo H. Proof of concept of the WOMED model of benign thyroid disease: restitution of thyroid morphology after correction of physical and psychological stressors and magnesium supplementation. *BBA Clin* 2015;3:113-122. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2014.12.005>
- Tahmasebi S, El-Esawi MA, Mahmoud ZH, et al. Immunomodulatory effects of nanocurcumin on Th17 cell responses in mild and severe COVID-19 patients. *J Cell Physiol* 2021;236:5325-5338. <https://doi.org/10.1002/jcp.30233>
- Bousquet J, Anto JM, Czarlewski W, et al. Cabbage and fermented vegetables: From death rate heterogeneity in countries to candidates for mitigation strategies of severe COVID-19. *Allergy* 2021;76:735-750. <https://doi.org/10.1111/all.14549>
- Fisher KA, Tenforde MW, Feldstein LR, et al. Community and close contact exposures associated with COVID-19 among symptomatic adults ≥18 years in 11 outpatient health care facilities-United States, July 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep* 2020;69:1258-1264. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6936a5>