

# I disturbi del gusto: fisiologia e patologia

## Generalità:

La sensazione complessiva provocata dall'ingestione di cibi e bevande, il loro "aroma" definito "flavour" dagli anglosassoni e "flaveur" dai francesi, è in realtà multisensoriale. Essa coinvolge infatti diversi canali sensoriali oltre a quelli chemiosensoriali del gusto vero e proprio ("taste" per gli anglosassoni): l'olfatto (anche per via retrograda attraverso le coane al momento della deglutizione) e la sensazione tattile e termica sulla mucosa orale e linguale. Il supporto fisiologico di questa considerazione è sostenuto anche dal fatto che, per convergenza neuroanatomica, le cellule dei centri nervosi della via gustativa (tronco-encefalici, talamici e della corteccia primaria) rispondono ad almeno due di queste modalità di stimolazione.

Pertanto si suole dividere le sofferenze del gusto, o **disgeusie**, innanzi tutto in: *primarie* e *secondarie* a turbe olfattive. L'alterazione gustativa primaria può essere *qualitativa* (**parageusia**) con modificata percezione dei sapori, o *quantitativa* con percezione dei sapori ridotta (**ipogeusia**), esaltata (**ipergeusia**), o abolita (**ageusia**). L'ipo-ageusia, infine, può essere globale (più spesso legata a turbe nervose periferiche o centrali) o dissociata, limitata cioè solo ad uno o alcuni dei quattro sapori fondamentali (in genere dovuta a disturbi periferici che interferiscono con i chemiorecettori ed il meccanismo di trasduzione, talora per effetto iatrogeno da farmaci): dolce (punta), amaro (base), acido (bordi) salato (distribuito uniformemente).

## Richiami di anatomo-fisiologia:

I **recettori gustativi** nei mammiferi sono costituiti dai calici o **gemme gustative** siti nel velo del palato, sulla faccia linguale dell'epiglottide, nella parete laterale e posteriore del faringe, nel terzo superiore dell'esofago, ma, soprattutto, sul dorso della lingua. Qui le gemme si trovano nelle papille gustative, ma non in quelle filiformi che rappresentano il grosso del suo rivestimento, ma solo nelle rare foliate dei bordi laterali, nelle 150 - 400 fungiformi (in numero di 3 - 5 ciascuna) della punta e dei 2/3 anteriori e soprattutto nelle 8 - 12 papille vallate o caliciformi (circa 1.000 ciascuna) che delimitano la V linguale. Le gemme gustative compaiono nel feto di 3 - 4 mesi ed il loro numero decresce progressivamente con l'età. Esse sono piccole formazioni ovoidali del diametro di circa 50  $\mu$ , a forma di cipolla, aperte all'estremità apicale, in un piccolo foro dell'epitelio (poro gustativo) e che all'estremità basale sono in contatto con le fibre nervose afferenti (VII bis, IX e X). Merita rilevare subito come il gusto rappresenti l'unico sistema sensoriale sprovvisto di fibre efferenti.

Al microscopio elettronico sono stati evidenziati vari tipi di cellule:

1. Cellule di I tipo (cellule scure)
2. Cellule di II tipo (cellule chiare)
3. Cellule di III tipo, le quali contengono vescicole di acetilcolina ed essendo in stretto contatto con le terminazione nervose afferenti, rappresentano i veri elementi recettoriali primari.
4. Cellule di IV tipo, basali. Sono cellule staminali dalle quali originano tutti e tre gli altri tipi di cellule le quali hanno vita autonoma (in media 8 - 10 giorni) e non rappresentano tappe di sviluppo successive.

L'afferenza nervosa svolge anche un'importante funzione trofica, legata al trasporto assonale. Infatti, la denervazione determina una degenerazione delle gemme gustative, e la reinnervazione (peraltro solo a partenza da un nervo "gustativo") induce una rigenerazione delle gemme stesse.

Le cellule gustative (verosimilmente solo quelle di III tipo) sono capaci di trasdurre lo stimolo chimico in segnale neuronale, mediante una reazione di superficie, senza cioè che le sostanze debbano penetrare nelle cellule (esperimento con arseniato di sodio).

A livello del poro, i microvilli delle cellule aumentano, infatti, la possibile superficie di contatto con le sostanze sapide sciolte nella saliva. Queste si legano a recettori specifici,

verosimilmente proteici, determinando così l'apertura di canali ionici di membrana cui consegue una depolarizzazione della cellula (potenziale di recettore) che si estende dal polo apicale sino a quello basale, ove si liberano vescicole sinaptiche di neurotrasmettitore (probabilmente acetilcolina) a sua volta capace di generare, nelle fibre afferenti, un potenziale d'azione propagantesi.

La codifica dei caratteri quantitativi e qualitativi dello stimolo gustativo è periferico.

L'intensità dello stimolo è codificata semplicemente dal numero globale degli impulsi trasmessi nelle unità di tempo dalle 2.000 fibre nervose gustative, pertanto dalla frequenza di sparo delle singole fibre e dal numero di quelle "reclutate". È evidente che per stimoli intensi, risponderanno anche fibre meno sensibili.

Il meccanismo della codifica qualitativa è invece complesso, in quanto disponiamo di un numero illimitato di sensazioni gustative diverse, non riconducibile nella realtà ad una classificazione in soli quattro sapori fondamentali (specificità assoluta), se non per un'astrazione arbitraria legata ad abitudini culturali personali: ad esempio, in Giappone si parla di cinque sapori fondamentali aggiungendo a "dolce", "amaro", "salato", "acido", anche "umami" (sapore di glutammato di sodio). Lo spazio gustativo costituisce dunque un continuum multidimensionale in cui ogni fibra risponde in grado variabile ad un certo numero di stimoli chimici (specificità relativa). Con tale codifica ogni sapore viene a realizzare una sua immagine di attivazione specifica, capace poi di essere riconosciuta a distanza di tempo.

**Vie e Centri nervosi gustativi:** Le gemme gustative dei 2/3 anteriori della lingua (papille fungiformi) sono innervate dalla corda del timpano che raggiunge il facciale e quindi il bulbo mediante il nervo intermediario di Wrisberg (VII bis). Il corpo cellulare è situato nel ganglio genicolato. Il VII, tramite il nervo petroso superficiale innerva anche le gemme del velo palatino.

Le gemme gustative del 1/3 posteriore della lingua (papille foliate e circumvallate) sono innervate dalla branca linguale del IX, mentre i corpi cellulari si trovano nel ganglio petroso inferiore.

Infine le gemme situate sulla faccia linguale dell'epiglottide e sulla faringe sono innervate dai rami faringei e dal nervo laringeo superiore del X nervo cranico. I corpi cellulari sono situati nel ganglio plessiforme.

Inoltre, le sensazioni somestetiche sono veicolate per i 2/3 anteriori dal V mediante il nervo linguale e per il 1/3 posteriore dal IX.

Le afferenze gustative primarie terminano a livello del bulbo nel nucleo del fascicolo solitario omolaterale, fanno in parte relais a livello del ponte (nucleo parabrachiale mediale). A livello del tronco avviene già la discriminazione qualitativa del messaggio gustativo e, mediante connessioni con fibre parasimpatiche pregangliari dei nuclei salivatori (superiore ed inferiore) e dorsale del vago, nascono i riflessi gustativi: salivare, gastrico, pancreatico e peristaltico. Dal tronco partono due vie:

1. una dorsale, sensoriale specifica, che va al nucleo ventro-postero-mediale del talamo ipsilaterale (collegato con il nucleo controlaterale e ricevente anche afferenze olfattive e somestetiche linguali) e da qui raggiunge, nell'uomo, la corteccia cerebrale della faccia interna dell'opercolo fronto-parietale e della regione anteriore dell'insula. È interessante notare come a livello corticale manchi un'organizzazione topografica delle afferenze gustative, ma che sugli stessi neuroni proiettino afferenze della sensibilità tattile e termica della bocca e della lingua, dotate di distribuzione topografica. I neuroni corticali gustativi hanno più funzione di integrazione, apprendimento, memoria e confronto del gusto di cibi e bevande, che di vera analisi sensoriale.
2. una ventrale, aspecifica ed affettiva, che va all'ipotalamo laterale ed all'amigdala; tali strutture hanno il compito di analizzare la "palatabilità" di ogni alimento in relazione allo "stato di fame" attuale del soggetto e la loro lesione determina una "inattenzione sensoriale", un'indifferenza allo stimolo. Tale via raggiunge infine il sistema limbico che fornirà la separazione affettiva e soggettiva tra ciò che è buono e ciò che è cattivo.

## Misura della sensibilità gustativa (gustometria o geusimetria):

Le *metodiche gustometriche oggettive*, basate sulla registrazione dei *riflessi psico-galvanici* o quella più promettente dello *studio dei potenziali evocati corticali da stimolo gustativo*, risultano a tutt'oggi prive di pratica applicabilità clinica. Pertanto la misura della sensibilità gustativa si basa praticamente solo sulle *prove soggettive*.

Tra queste distinguiamo quelle *da stimolo chimico*, indispensabili per una valutazione qualitativa del gusto, e quelle *da stimolo elettrico*, più utili per uno studio quantitativo e topografico dei disturbi del gusto.

1. Per il test chimico si utilizzano, in genere, quattro sostanze allo scopo di studiare la sensibilità ai sapori fondamentali, impiegando diverse concentrazioni allo scopo di ottenere risposte semiquantitative:

Sapore fondamentale:	Sostanza:	Concentrazioni impiegate (in %):		
SALATO	Cloruro di Sodio	2,5 o 0,1	7,5 o 1	15 o 10
DOLCE	Glucosio	4 o 0,1	10 o 1	40 o 10
ACIDO	Succo di limone (Ac. Citrico)	1 o 0,1	5 o 1	10
AMARO	Chinino-Solfato	0,075 o 0,01	0,5 o 0,01	1 o 0,1

Le miscele vanno somministrate a temperatura costante di 10° - 20° e, tra uno stimolo e l'altro, il paziente deve sciacquare bene la bocca con acqua distillata.

Con le metodiche chimiche è possibile individuare una "soglia aspecifica" di detezione dello stimolo ed una "soglia specifica", superiore, di riconoscimento del sapore fondamentale. Inoltre sono stati messi a punto test sopraliminari di confronto di magnitudine (cinque concentrazioni crescenti in base logaritmica dei quattro sapori fondamentali, la cui intensità il soggetto deve paragonare a cinque suoni di 1.000 Hz ed intensità crescente da 38 a 86 dB) che permette di stabilire la curva stimolo-risposta (Bartoshuk, 1989 -pag.169).

2. L'elettrogustometria (Krarup, 1958) non consente, ovviamente, né uno studio in toto dell'organo del gusto, né il rilievo della soglia di riconoscimento dei sapori, ma solo di detezione dello stimolo, permettendo, altresì, un'analisi topografica dettagliata. L'apparecchio genera onde quadre di corrente continua con intensità variabile da 2  $\mu$ A (microAmpere) a 300  $\mu$ A (al di sopra comparirebbero risposte tattili, ed a 500  $\mu$ A dolore) e di durata compresa tra 0,5 e 1,5 secondi; questa provoca un'idrolisi della saliva e determina quindi, per via chimica ed elettrica, la depolarizzazione delle cellule gustative. Mentre l'elettrodo di riferimento (catodo) è fissato al polso del soggetto in esame, l'elettrodo stimolatore (deve essere l'anodo in quanto il polo positivo è più stimolante per le cellule sensoriali, mentre il polo negativo lo sarebbe per le fibre nervose tattili), delle dimensioni di 20 - 40 mm<sup>2</sup>, viene applicato nelle quattro zone del dorso linguale, rispettivamente: 1,5 cm a destra, ed a sinistra del rafe mediano, al davanti ed al didietro della V linguale. Con un potenziometro si aumenta l'intensità degli impulsi elettrici inviati, sinché il soggetto non avverte un sapore acido-metallico, un microamperometro consente allora di misurare la corrente inviata. Normale è una soglia di detezione elettrica inferiore ai 40 - 70  $\mu$ A, con ampia variabilità interindividuale e sino al 25% tra un lato e l'altro dello stesso soggetto. Tra i 70 ed i 300  $\mu$ A si parla di ipoageusia, al di sopra di ageusia elettrogustometrica.

## Eziologia delle sofferenze del gusto:

### 1. Disgeusie da cause locali:

- secondaria a deficit olfattorio** (da causa naso-sinusale, neurologica, etc.)
- da iposcialia o xerostomia** (ipogeusia da sindrome di Sjogren, etc.)
- da alterazione dentale**
- da stomatoglossiti** (Lichen ruber planus, Candidosi, Lingua nera villosa, Ectodermosi pluriorifiziale, Morbo di Bowen, Sindrome di Behçet, Lupus Erythematoides, Stomatite post-attinica)
- da neoplasie linguali e del cavo orale**
- da granulomatosi di Wegener**
- da ustioni o ferite linguali e del cavo orale**
- da "Burning mouth syndrome"** (o "sindrome della bocca urente": dolore e bruciore di bocca e palato, con gusto amaro o metallico da causa sconosciuta)
- da cause congenite:** malformazioni della lingua, del palato o del pavimento orale.

### 2. Disgeusie da cause generali:

- ipogeusia fisiologica da invecchiamento** (con innalzamento della soglia, ma prove sopraliminari normali)
- ipergeusia fisiologica da allenamento** (cuochi, etc.)
- da cause congenite:** *Disautonomia familiare o Sindrome di Riley-Day* (disfunzione del sistema nervoso autonomo con ageusia da assenza di gemme gustative, più frequente in ebrei), *Mucoviscidosi*, *Sindrome di Turner*.
- da deficit nutrizionali:** ipogeusia da *avitaminosi* (deficit di Vit. A, B3 e B12), *carenza di Zinco o Rame* per difetto di assunzione (anche per cachessia neoplastica o malassorbimento) o eccessiva perdita (ustioni estese, insufficienza renale cronica).
- da disordini endocrini:** *diabete mellito* (ipogeusia, in particolare per il dolce, conseguente a neuropatia dei nervi gustativi, a microangiopatia con degenerazione delle papille gustative e, talora, anche alla capacità di favorire la comparsa di iposcialia, candidosi orale o Burning mouth syndrome), *distiroidismo* (controverso, forse ipogeusia nell'ipo-tiroidismo e ipergeusia nell'iper-), *iposurrenalismo o malattia di Addison* (abbassata, ipergeusia, la soglia gustativa, specie per il salato), *ipertestosteronemia* (da tumore surrenalico virilizzante) e *gravidanza* (limitatamente agli ultimi mesi) darebbero un miglioramento di sensibilità gustativa.
- da danni neurologici:** *a sede periferica* (per lesione, traumatica, infiammatoria, neoplastica, o chirurgica dei nervi: *facciale, vidiano, corda del timpano, linguale, glossofaringeo, vago*) o *a sede centrale* quali la *patologia trigeminale* (talora, ipogeusia omolaterale dei 2/3 anteriori della lingua nella nevralgia e nella neuropatia sensoriale del trigemino), *emicrania* (ipergeusia durante la cefalea), *ictus cerebrale* (solo se a livello del tegmento pontino, ageusia o ipogeusia globale di tutta l'emilingua omolaterale alla lesione), *sclerosi multipla* (raramente ipo-ageusia mino- o bilaterale), *sindrome di Wallenberg* (l'infarto nel territorio pontino della PICA dà ageusia omolaterale associata a: ipoestesia facciale termo-dolorifica, paralisi faringea, del velo e della cvv omolaterali oltre a ipoestesia termo-dolorifica dell'emisoma controlaterale, Ny e atassia)), *sindrome di Korsakoff* (per danno del nucleo gustativo talamico si ha abbassamento della risposta ai test sopraliminari), *epilessia* (il 3-5% degli epilettici avverte allucinazioni gustative nella fase di aura della crisi), *tumori cerebrali* (in letteratura, un caso di parageusia da tumore del lobo temporale sinistro ed uno di ipogeusia globale bilaterale da tumore ponto-cerebellare), *traumi cranici* (ageusia (5%) od altra disgeusia (30%) nei pazienti con iposmia post-traumatica).
- da patologia psichiatrica** (schizofrenia, depressione, isteria, simulazione)

- ☒ **da infezioni** (influenza, lebbra)
- ☒ **da nefropatia cronica** (ipogeusia globale da deficit di Zinco, accumulo di tossine e/o modificazioni fisico-chimiche della saliva)
- ☒ **da epatopatia cronica** (controversa, forse da carenze nutrizionali).
- ☒ **da ipertensione arteriosa** (minore sensibilità per il salato).
- ☒ **da amiloidosi**
- ☒ **da sarcoidosi**
- ☒ **da causa tossica: nicotina, alcool, o intossicazione professionale** da: acido cromico, zinco cromato, mercurio, piombo, etc.

### 3. Disgeusie iatrogene:

#### ☒ **Da chirurgia:**

**otorinolaringoiatrica:** ipogeusia, specie per l'amaro e l'acido, generalmente temporanea dopo *tonsillectomia* (più rara con dissezione) per danno dei rami linguali del IX; ipogeusia, specie per l'amaro, dopo *laringectomia totale* (anche secondaria all'anosmia) e, più raramente *parziale*; ageusia del 1/3 linguale posteriore per *interventi sul foro lacero posteriore*. Ageusia dei 2/3 linguali anteriori con parageusia metallica dopo *stapedectomia con sezione della corda del timpano* che comporta anche iposcialia. Un quadro analogo può verificarsi per lesione del tronco del facciale in corso di *chirurgia del colesteatoma o del neurinoma dell'acustico*. Le *scialoadenectomie*, possono determinare iposcialia e conseguente ipogeusia, quella della *sottomascellare* determina talora lesione del n. linguale (ageusia 2/3 anteriori dell'emilingua omolaterale).

**odontoiatrica:** in genere ipogeusia temporanea dei 2/3 anteriori della lingua da lesione reversibile del nervo linguale; vanno ricordate anche la parageusia metallica da protesi dentaria, e l'ipogeusia per l'amaro e l'acido da protesi palatale totale;

**generale:** disgeusia globale permanente nel 30-50% dei casi dopo *gastrectomia totale*, forse legata a deficit di assorbimento di Vit. B12 e di ferro con conseguente anemia (rispettivamente megaloblastica o microcitica).

**endocranica:** ipogeusia omolaterale nelle *corticectomie parietali* e deficit di identificazione e quantificazione di odori e gusti nelle *ablazioni del lobo temporale*, s. di Wallenberg (ageusia omolaterale) da lesione infartuale pontina nel *clippaggio di aneurismi della PICA*, lesioni del VII o del IX nervo cranico in corso di *interventi in fossa cranica posteriore* (neurinomi, meningiomi, decompressioni vascolari, etc.).

#### ☒ **Da terapia farmacologica:**

**locale:** ipogeusia da *anestetici locali* (amaro), *disinfettanti orali* (dolce), *dentifrici* (amaro);

**generale:** parageusia e raramente ageusia globale correggibili con il Rame da *d-penicillamina*, parageusia metallica o ipogeusia da *alcuni antiinfettivi* (etambutolo, lincomicina, anfotericina-B, griseofulvina, ofloxacina, tetracicline, streptomina, ampicillina), ipogeusia per l'amaro da *ac. acetilsalicilico*, parageusia metallica da *allopurinolo*, ipogeusia globale da *antiparkinsoniani, psicofarmaci, antidepressivi triciclici, neurolettici*, cacogeusia (specie per il vino) da *sali di litio*, disgeusia da *alfa-metildopa, clonidina, ACE-inibitori, antipertensivi* (beta-bloccanti, captopril, clonidina), *oppiacei* (codeina, morfina), *metronidazolo, clofibrato, diuretici* (acetazolamide, ac. etacrinico), *vasodilatatori* (ossifedrina, bamifillina) *sali d'oro e ioduro di potassio*; tra gli *antiblastici* la vinblastina può dare ageusia, il cisplatino, la bleomicina ed il metotrexate possono dare parageusia (gusto amaro) o ipogeusia;

☒ **Da radioterapia della testa e del collo**, per danno diretto delle fibre nervose e delle gemme gustative e secondaria ad iposcialia. La disgeusia insorge subito, in 1 - 2 giorni, raggiunge il massimo un mese dopo fine-trattamento, e scompare dopo 2 - 4 mesi.

☒ **Da trapianto di midollo osseo allogeno:** ipogeusia limitata ai sapori salato ed acido.

Protocollo diagnostico delle sofferenze dell'olfatto (Jafek e Strahan, 1994):

- Anamnesi
- Esame clinico O.R.L. e dei nervi cranici
- Endoscopia naso-sinusale
- Test olfattivi: metodo di Westermann (caffè, acqua, ammoniaca), metodi standardizzati (University of Pennsylvania Smell Identification Test o Test del Rocky Mountain Taste and Smell Center)
- TAC dei seni paranasali
- RMN encefalo con gadolinio, per studio del bulbo e delle strie olfattorie
- Olfattometria soggettiva
- Olfattometria a risposte evocate

Protocollo diagnostico della "Taste and Smell Clinic" del National Institutes of Health di Bethesda:

- Visita Otorinolaringoiatrica
- Visita neurologica
- Esame audiometrico
- Olfattometria
- Gustometria chimica
- EEG
- Studio radiologico di: cranio e seni paranasali, rocca petrosa e condotti uditivi interni, torace
- Scintigrafia cerebrale con Tecnezio 99m
- Biopsia della mucosa nasale e di gemme gustative. (Henkin e Coll., 1975)

**Prognosi delle sofferenze del gusto:**

L'ageusia post-traumatica nel 90% dei casi migliora entro 3 - 18 mesi (Sumner, 1964-1967 - pag.175) mentre l'anosmia migliora solo nel 25% dei soggetti, le disgeusie sono invece in genere permanenti (Schechter e Henkin, 1974 -pag.174).

Nei danni neurologici periferici, la prognosi è tanto più favorevole, quanto più è periferica la sede della lesione.