

IL LACTOBACILLUS REUTERI E LE COLICHE DEL LATTANTE

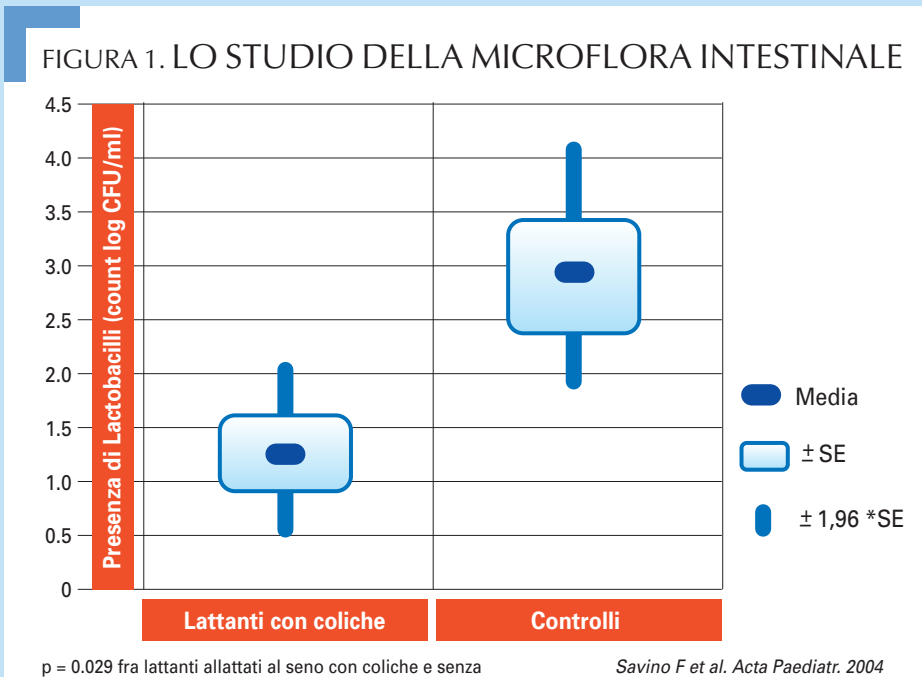
Francesco Savino

Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita

Nel corso della prima infanzia, in particolare nel lattante (soprattutto se non allattato al seno), è frequente il riscontro di lievi disturbi digestivi dovuti ad una fisiologica fase di adattamento post-natale dell'apparato gastrointestinale. Le coliche infantili rappresentano un disturbo comune nei primi mesi di vita, come riportato anche in pubblicazioni recenti, e costituiscono spesso un motivo di allarme e preoccupazione per i genitori, che davanti al pianto inconsolabile del proprio bambino non sanno quali provvedimenti adottare.

Le coliche infantili costituiscono una sindrome clinica caratterizzata da crisi di pianto parossistico e inconsolabile, accompagnato da agitazione, arrossamento del volto, flessione degli arti inferiori sull'addome e possibile emissione di gas, in un lattante in buona salute. La definizione più comunemente accettata del disturbo è stata fornita da Wessel nel 1954 con la "regola del tre", secondo la quale sarebbe affetto da coliche un lattante soggetto a parossismi di irritabilità con agitazione o pianto della durata di più di tre ore al giorno, con una frequenza pari ad almeno tre giorni alla settimana e da almeno tre settimane consecutive. Le crisi di pianto presentano un'ampia variabilità di caratteristiche e di durata.

Sebbene siano stati condotti numerosi studi per approfondire le cause dell'insorgenza delle coliche infantili, l'eziologia non è ancora completamente chiarita¹. Le principali ipotesi formulate comprendono: eccessiva produzione di gas, intolleranza al lattosio, disturbi della motilità intestinale, alterazioni ormonali, allergia alle proteine



del latte vaccino, fattori comportamentali e neurologici del bambino, fattori materni e familiari, interazione genitori/figlio. Alcuni autori hanno anche ipotizzato il ruolo di altri fattori quali il fumo dei genitori, gli eventuali farmaci assunti durante il parto, la prematurità e il basso peso alla nascita. Negli ultimi anni l'attenzione della ricerca si è concentrata sul ruolo della microflora intestinale. E' stato osservato che i lattanti con coliche presentano una microflora diversa. In particolare, si è evidenziato che sono più spesso colonizzati da batteri anaerobi Gram negativi e meno frequentemente da bifidobatteri e lattobacilli, con differenze nei pattern degli stessi lattobacilli intestinali (figura 1). *Lactobacillus lac-*

tis e *Lactobacillus brevis*, produttori di alcol etilico e anidride carbonica, sono stati riscontrati solo nei lattanti con coliche gassose, mentre *Lactobacillus acidophilus* è stato evidenziato solo nei lattanti sani^{2,3}. Questa diversità di ceppi potrebbe essere coinvolta nell'aumento del meteorismo tipico di tale patologia. Più recentemente abbiamo osservato, con l'utilizzo di metodiche di identificazione molecolare (PCR e Ribotyping) che nelle feci dei lattanti con coliche è presente una maggiore concentrazione di batteri coliformi, in particolare *Escherichia coli*, rispetto ai controlli⁴. Un altro studio condotto da Rhoads et al. ha osservato la presenza di elevate concentrazioni di *Klebsiella* e alti li-

velli di calprotectina fecale nei lattanti affetti da tale disturbo⁵. L'alterazione dell'ambiente microbico nei bambini con coliche potrebbe determinare una disregolazione della funzione motoria intestinale e un aumento della produzione di gas, con la conseguente comparsa della sintomatologia tipica del disturbo. Inoltre, va considerato che evidenze sperimentali riportano, in presenza di una flora microbica intestinale irregolare, interazioni inappropriate tra i patogeni intestinali e il sistema immunitario (a livello del GALT, Gut-Associated Lymphoid Tissue) con conseguente sviluppo di disordini infiammatori e alterazioni della risposta immunitaria.

Nel corso degli anni sono stati proposti diversi interventi terapeutici per il trattamento delle coliche infantili, tuttavia pochi studi scientifici sono stati condotti con rigore metodologico.

Inoltre, forse anche a causa dell'estrema eterogeneità della presentazione clinica e della patogenesi non completamente chiarita del disturbo, attualmente non esiste un protocollo terapeutico codificato applicabile in ogni situazione. D'altra parte, va considerato che ogni intervento che i genitori percepiscono come utile può essere preso in considerazione e integrato con altri trattamenti, in quanto l'obiettivo del pediatra è aiutare la famiglia a gestire al meglio il problema senza costi onerosi e rischi per il bambino.

Nella pratica clinica si può modulare l'approccio in base all'entità dei sintomi e alla loro percezione nel contesto familiare.

Dopo aver visitato il bambino, è importante che il pediatra informi e rassicuri i genitori circa la benignità e la transitorietà delle coliche infantili¹.

I probiotici

I probiotici sono batteri normalmente presenti nel microbiota (soprattutto bifidobatteri o lattobacilli), permangono vivi nell'intestino e sono in grado di influenzare positivamente l'ospite migliorandone l'equilibrio microbico intestinale. Negli ultimi anni, sono state ampiamente studiate sia la capacità dei probiotici di sopravvivere

re durante il passaggio attraverso il tratto gastrointestinale, dopo la somministrazione diretta, sia le loro proprietà specifiche. Tra i lattobacilli, *Lactobacillus reuteri* è indicato già nelle prime epoche della vita perché colonizza facilmente l'intestino, è stato isolato anche nel latte materno ed è stato giudicato come sicuro dai più importanti Enti e Comitati di Esperti internazionali. È vitale e attivo nelle condizioni ambientali intestinali, dimostrandosi resistente ai succhi gastrico e pancreatico e alla bile. Una delle principali caratteristiche del *Lactobacillus reuteri* consiste nella capacità di inibire con successo la crescita di microrganismi patogeni, batteri (tra cui *E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Helicobacter pylori*) e funghi, attraverso una combinazione di meccanismi differenti. In particolare, il *Lactobacillus reuteri* produce sostanze con attività antimicrobica, come la *reuterina*; crea un biofilm protettivo che migliora la funzione di barriera intestinale diminuendo la permeabilità locale; inibisce la crescita dei patogeni, secernendo acido lattico, acido acetico e acidi grassi a catena corta che ne inibiscono lo sviluppo e competono con essi sui siti di adesione a livello della mucosa intestinale. Inoltre, è stata osservata un'importante attività immunomodulatoria del probiotico sul sistema immunitario gastrointestinale attraverso la stimolazione della risposta immunitaria del tessuto

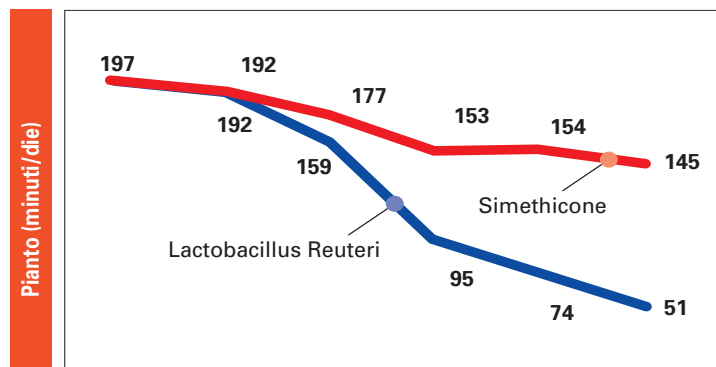
linfoide (GALT) e la modulazione della produzione di citochine.

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi trials clinici al fine di valutare la sicurezza e la tollerabilità del *Lactobacillus reuteri* sia negli adulti sia nei bambini, con buoni risultati.

Sono stati pubblicati studi che confermano l'azione positiva del *Lactobacillus reuteri* nel trattamento e nella prevenzione della diarrea acuta infettiva e nella gastroenterite da Rotavirus, nel trattamento della sindrome dell'intestino irritabile, nell'infezione da *Helicobacter pylori*, nella dermatite atopica, nell'intolleranza alle proteine del latte vaccino. Altri studi hanno dimostrato che la supplementazione con questo tipo di probiotico riduce il rischio di infezioni batteriche e da candida nelle terapie intensive neonatali. Il *Lactobacillus reuteri* è quindi un ceppo caratterizzato, clinicamente documentato e provvisto di brevetto internazionale ed è comunemente utilizzato in medicina. Un ultimo aspetto, ma non meno importante, è rappresentato dalla facilità di somministrazione del prodotto che si presenta anche in gocce.

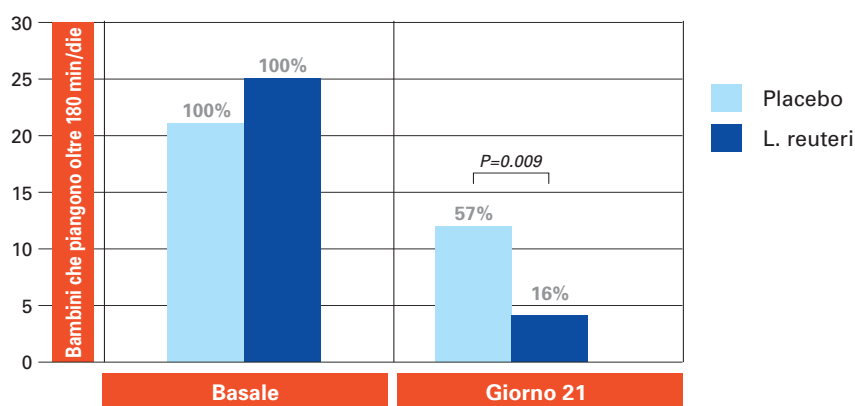
Il *Lactobacillus reuteri* è uno dei ceppi più studiati per la sua efficacia sulle coliche del lattante. Tra gli studi effettuati, risulta particolarmente interessante quello condotto presso il nostro Dipartimento⁶. In questo lavoro sono stati reclutati 90 lattanti affetti da coliche infantili, assegnati, mediante

FIGURA 2. DURATA MEDIA DEL PIANTO QUOTIDIANO



Savino F et al. Pediatrics 2007

FIGURA 3. RIDUZIONE DEL TEMPO DI PIANTO MEDIO QUOTIDIANO



Savino F et al. Pediatrics 2010 in press

randomizzazione semplice a uno dei due gruppi di trattamento: *Lactobacillus reuteri* (5 gocce 1 volta al giorno lontano dai pasti, per 28 giorni consecutivi) o Simeticone (15 gocce 2-4 volte al giorno dopo i pasti, per 28 giorni consecutivi), il principio contenuto nel farmaco più comunemente usato in caso di coliche (Mylicon). Al momento del reclutamento sono stati raccolti i dati clinici e anamnestici dei partecipanti allo studio ed è stato consegnato ai genitori un diario, su cui segnalare quotidianamente numero di crisi di pianto e loro durata, evacuazioni e tipo di feci, eventuali effetti collaterali. I bambini sono poi stati visitati periodicamente dal pediatra per tutta la durata dello studio. La supplementazione con

Lactobacillus reuteri ATCC 55730 si è dimostrata più efficace rispetto al trattamento con Simeticone, migliorando significativamente la sintomatologia già a partire dal settimo giorno di terapia. La mediana del tempo di pianto si è infatti ridotta del 21% (da 197 a 159 min/die) nel gruppo trattato con *Lactobacillus reuteri*, mentre nel gruppo trattato con Simeticone la riduzione è stata solo del 10% (da 197 a 177 min/die). Lo stesso andamento positivo è stato osservato nei giorni 14, 21 e 28, dimostrando una maggiore efficacia della terapia con *Lactobacillus reuteri* nel ridurre significativamente non soltanto la durata, ma anche l'intensità e la frequenza delle crisi di pianto (figura 2).

Dopo un mese di trattamento, il tempo medio delle crisi di pianto era ridotto del 70-75% nel gruppo di lattanti trattati con *Lactobacillus reuteri*, rispetto al 25-30% del gruppo trattato con Simeticone.

Questo studio ha generato grande interesse tra i pediatri, ma aveva il limite di non utilizzare il confronto con il placebo e non essere in doppio cieco.

Più recentemente abbiamo condotto un nuovo studio, randomizzato, in doppio cieco e verso placebo, dove i benefici clinici di una supplementazione con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 sono stati confermati ed è anche stata osservata una modificazione della flora intestinale⁷ (figura 3).

I risultati ottenuti avvalorano l'ipotesi secondo cui il dismicrobismo intestinale sarebbe implicato nella patogenesi delle coliche, sebbene il meccanismo d'azione non sia ancora completamente chiarito. Recentemente sono stati condotti studi sperimentali in modelli animali che hanno dimostrato l'attività del *Lactobacillus reuteri* a livello dei nocicettori intestinali e la sua capacità di influenzare la motilità intestinale e la percezione del dolore⁸.

Considerando il favorevole decorso delle coliche, un approccio sicuro deve essere adottato e il *Lactobacillus reuteri* può essere pertanto considerato una valida alternativa ad altre opzioni terapeutiche.

Fino ad oggi il *Lactobacillus reuteri* è stato utilizzato sotto forma di integratori, soprattutto nel lattante con coliche, ma viste le sue proprietà potrebbe essere utilizzato anche a scopo preventivo nei soggetti a rischio e nei lattanti non alimentati con latte materno: sarebbe infatti utile favorire una microflora più fisiologica e grazie alla presenza dei lattobacilli, anche protettiva nei confronti delle coliche.

La disponibilità sul mercato di latti formulati già supplementati con *Lactobacillus reuteri* rappresenta un nuovo traguardo della ricerca nutrizionale e consente al pediatra di poter scegliere latti "funzionali", studiati per limitare il rischio di coliche e favorire un migliore comfort digestivo, anche nel lattante non allattato al seno.

BIBLIOGRAFIA

1. Savino F. Focus on infantile colic. Acta Paediatr. 2007; 96:1259-64.
2. Savino F, Cresi F, Pautasso S, Palumeri E, Tullio V, Roana J, Silvestro L, Oggero R. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. Acta Paediatr. 2004; 93:825-9.
3. Savino F, Bailo E, Oggero R, Tullio V, Roana J, Carlone N, Cuffini AM, Silvestro L. Bacterial counts of intestinal *Lactobacillus* species in infants with colic. Pediatr Allergy Immunol. 2005; 16:72-5.
4. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Calabrese R, Palumeri E, Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. Acta Paediatr. 2009; 98:1582-8.
5. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, Liu Y, Lucke JF, Tyson JE, Ferris MJ. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. J Pediatr. 2009; 155:823-828.e1.
6. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simeticone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. Pediatrics. 2007; 119:e124-30.
7. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, Roos S, Matteuzzi D. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomised double blind, placebo controlled trial. Pediatrics 2010 in press.
8. Ma X, Mao YK, Wang B, Huizinga JD, Bienenstock J, Kunze W. *Lactobacillus reuteri* ingestion prevents hyperexcitability of colonic DRG neurons induced by noxious stimuli. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009 Apr;296(4):G868-75.