

UTILIZZO DEI PROBIOTICI IN GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA

Roberto Berni Canani

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali e Laboratorio Europeo per lo Studio delle Malattie Indotte da Alimenti, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Introduzione

I probiotici sono microrganismi vivi che conferiscono benefici alla salute dell'ospite quando ingeriti in adeguate quantità come parte di un alimento o di un integratore alimentare. In Europa l'assunzione volontaria di specie microbiche vive, non patogene, singole o multiple, sotto forma di prodotti diversi (alimenti, integratori o specialità farmaceutiche) è una pratica molto diffusa che risale all'inizio del secolo scorso. Una serie crescente di rigorose ricerche scientifiche sugli effetti benefici e di evidenze sull'efficacia nel prevenire/trattare alcune malattie ha incrementato tra i consumatori l'abitudine, spontanea o prescritta, ad assumere microrganismi vivi. I probiotici sono stati proposti per il trattamento e la prevenzione di diverse patologie pediatriche e numerose nuove potenziali applicazioni sono attualmente in corso di studio. Malgrado questo ampio spettro potenziale di applicazioni, il numero di indicazioni basato su solide evidenze sperimentali e cliniche è ancora piuttosto esiguo. In Italia il mercato dei probiotici è in continua crescita. Nel panorama attuale è difficile trovare altri esempi di un mercato così florido ed in così veloce espansione. In questo mercato i pediatri sono tra i più frequenti prescrittori di probiotici mentre si fa sempre più evidente una larga quota di auto-prescrizione alimentata almeno in parte anche dalla pubblicità sui vari mezzi di comunicazione. In Italia pochi prodotti probiotici sono commercializzati come farmaci, mentre molto più spesso sono presenti in commercio come integratori alimentari o altro. La somministrazione dei probiotici è risultata essere vantaggiosa nella prevenzione e trattamento di alcune patologie infettive del tratto gastrointestinale quali: la gastroenterite acuta, la diarrea associata ad antibioticotera, e l'infezione da *Clostridium difficile*.

Probiotici e gastroenterite acuta

Attualmente l'utilizzo dei probiotici nel trattamento e prevenzione della gastroenterite acuta (AGE) del bambino è ritenuta l'applicazione in cui vi è il più elevato livello di evidenza e linee guida di autorevoli società scientifiche ne raccomandano l'uso. Nelle ultime decadi l'utilizzo dei probiotici per questa indicazione si è fatto ancora più ampio sino a superare in termini di frequenza di utilizzo la stessa soluzione reidratante orale (ORS) che è - e dovrebbe essere sempre - il cardine del trattamento di ogni caso di diarrea acuta. Purtroppo la ORS, se da un lato è in grado di risolvere e prevenire molto efficacemente la disidratazione, non è in grado di incidere sulla severità e durata dei sintomi, e questo è probabilmente uno dei motivi del così largo utilizzo di questi prodotti nel trattamento della diarrea acuta. Diversi probiotici sono stati proposti per la terapia della diarrea, ed in Tabella 1 sono riportati i ceppi ed i dosaggi dei probiotici su cui vi è un più elevato grado di evidenza di efficacia. In questi ultimi anni diverse meta-analisi sono state pubblicate sull'argomento e tutte hanno dimostrato un'efficacia "basata sull'evidenza" dell'uso di alcuni probiotici in questa particolare condizione. L'efficacia è particolarmente evidente nelle diarree virali, ed in particolare nella diarrea da *Rotavirus*. In queste condizioni l'intervento terapeutico deve essere quanto più possibile precoce con una dose generalmente di almeno 10 miliardi CFU/die. Sebbene nella quasi totalità degli studi sia stata utilizzata la doppia somministrazione giornaliera non è ancora chiaro se

un'eventuale mono-somministrazione possa risultare altrettanto efficace. Il *Lactobacillus* GG è il probiotico su cui vi è un più elevato grado di evidenza scientifica di efficacia nella terapia della gastroenterite acuta infettiva. Il *Lactobacillus* GG è in grado di limitare significativamente la durata della diarrea e dell'escrezione del *Rotavirus*, riducendo il rischio di diarrea protratta e di trasmissione nosocomiale. Al contrario l'efficacia nelle diarree batteriche è meno evidente ed i dati in letteratura sono ancora contrastanti, ma va sottolineato che in diversi studi il *Lactobacillus* GG è risultato efficace a prescindere dall'eziologia. Altri probiotici quali *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Saccharomyces boulardii* o l'associazione *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus delbrueckii* var. *bulgaricus*, si sono dimostrati efficaci nel ridurre la durata della diarrea nel bambino ma i dati disponibili possono essere considerati ancora preliminari.

Probiotici e diarrea da antibiotici

Diversi studi dimostrano che alcuni probiotici sono in grado di ridurre l'incidenza e la gravità della diarrea acuta associata all'uso di antibiotici. In particolare la somministrazione di *Lactobacillus* GG o di *Saccharomyces boulardii* è risultata essere efficace nel ridurre significativamente l'insorgenza e la gravità della diarrea indotta da antibiotici. Al contrario la somministrazione di *L.acidophilus* o di *L.bulgaricus* non si è dimostrata utile. Almeno quattro meta-analisi sono state pubblicate negli ultimi due anni sull'efficacia preventiva dei probiotici nei riguardi della diarrea da antibiotici. Tutte dimostrano l'efficacia in particolare dell'utilizzo di *Lactobacillus* GG o di *Saccharomyces boulardii* con dosi di almeno 10 miliardi CFU/die.

Probiotici e infezione da *C.difficile*

Il *Saccharomyces boulardii* è il probiotico che si è dimostrato più utile nel trattamento della colite da *C.difficile* (in associazione ad elevate dosi di vancomicina). Sia il *Saccharomyces boulardii* che il *Lactobacillus* GG (ma in maniera meno evidente – sono disponibili al momento solo trial non-controllati) sono risultati efficaci nel ridurre significativamente il numero delle ricadute dopo terapia eradicante specifica con metronidazolo o vancomicina in pazienti con colite da *C. difficile*...

Meccanismi d'azione

L'elevato grado di evidenza sull'efficacia di alcuni ceppi di probiotici nel trattamento e/o prevenzione della diarrea acuta nel bambino deve essere interpretato con molta attenzione dal pediatra perché i dati ottenuti con un particolare ceppo, ad una determinata dose, ed in un particolare condizione clinica non è necessariamente estendibile ad altri ceppi di probiotici o ad altre condizioni cliniche. Spesso gli autori delle meta-analisi concludono sulla necessità di interpretare i dati con cautela per le limitazioni metodologiche riscontrate nel corso della valutazione degli studi (differenti condizioni cliniche, indici di outcome, durata del trattamento, dosi, etc.). E' quindi sempre molto importante saper scegliere, basandosi sui dati della letteratura disponibile, il particolare ceppo e le dosi da utilizzare di un particolare probiotico efficace per prevenire o trattare quel particolare caso di diarrea acuta. Il campo delle conoscenze dei meccanismi d'azione dei probiotici nella prevenzione e trattamento della diarrea acuta è in continua evoluzione. Molte evidenze sperimentali suggeriscono che i probiotici sono in grado di rafforzare i meccanismi di difesa non-immunitari a livello intestinale attraverso la:

- competizione per i nutrienti e per i siti recettoriali utilizzati dai patogeni;
- idrolisi di tossine e recettori;

- produzione di sostanze ad azione anti-microbica (peptidi dell'immunità innata) ;
- produzione di acidi organici e modulazione della sintesi di ossido nitrico;
- regolazione della permeabilità intestinale attraverso un'azione sulle giunzioni serrate epiteliali (alcune proteine solubili prodotte da *Lactobacillus* GG – denominate P40 e P75 – prevengono il dis-arrangiamento delle principali proteine del citoscheletro coinvolte nella regolazione delle giunzioni serrate attraverso un meccanismo PKC e MAPK –dipendente);
- stimolazione del trofismo della mucosa intestinale con un'azione su enzimi e sul trasporto di glucosio a livello del versante luminale dell'enterocita, ed effetto anti-apototico diretto sull'enterocita;
- inibizione di alcuni meccanismi intracellulari coinvolti nella moltiplicazione virale (MEK, PKA, p38 MAPK).

Dai dati della letteratura risulta sempre più evidente che i probiotici sono in grado di comunicare con gli altri componenti dell'ecosistema intestinale (cellule epiteliali ed immunitarie) stimolando lo sviluppo e la funzione dei meccanismi di difesa contro le infezioni. Un ruolo centrale nella comunicazione tra probiotici e cellule dell'ospite è ricoperto dalle cellule dendritiche e dai "toll-like receptor" molecole in grado di ricevere segnali da particolari componenti strutturali dei probiotici (lipopolisaccardi, peptidoglicani, CpG DNA, etc.) e di trasmetterli ad altre componenti cellulari dell'ospite per regolare la produzioni di componenti dell'immunità innata (produzione di peptidi dell'immunità innata ad azione anti-microbica ed immunoregolatoria) ed adattativa di fondamentale importanza per la difesa dalle infezioni. Alcuni probiotici sono in grado di promuovere una risposta anticorpale specifica contro determinati agenti patogeni. E' questo il caso del *Saccharomyces boulardii* che, oltre ad elaborare una proteasi di 54 kDa capace di idrolizzare le tossine A e B di *C. difficile* ed i rispettivi recettori a livello intestinale, è anche in grado di stimolare la produzione di IgG e IgA specifiche anti-tossina A prodotte dal patogeno. Il *Lactobacillus* GG è in grado di stimolare la produzione mucosale di sIgA specifiche anti-*Rotavirus* e di modulare la risposta infiammatoria mucosale ai patogeni stimolando la produzione di citochine ad azione anti-infiammatoria (interleuchine 10 e 4) ed inibendo la produzione di citochine ad azione pro-infiammatoria (tumor necrosis factor- α , interleuchina 6, interferone- γ). Questa modulazione è potenzialmente di grande utilità nel regolare positivamente il flusso transepiteliale di fluidi perché queste citochine pro-infiammatorie inducono un potente effetto secretivo a livello intestinale ed una loro inibizione è di fatto in grado di ridurre le perdite di fluidi nel lume intestinale del bambino con diarrea. Alcuni ceppi di *Lactobacillus* sono in grado di stimolare direttamente l'azione dei geni che regolano la produzione di muco da parte delle cellule mucipare dell'epitelio intestinale. Questa stimolazione determina un aumento dello strato di muco ostacolando l'adesione di *E.coli* patogeni a livello intestinale. Il *Lactobacillus* GG è anche in grado di modulare negativamente la produzione della tossina Stx2A prodotta da *E.coli* enteroemorragico (EHEC) attraverso un meccanismo che vede coinvolta una modificazione del pH mediato dalla produzione di acidi organici. Tutti questi effetti sono stati dimostrati in studi sperimentali e in alcuni studi clinici, ma è tuttora poco chiaro quale sia il principale meccanismo d'azione in una particolare condizione patologica ed è probabile che diversi meccanismi contribuiscano all'efficacia dei probiotici con un ruolo diverso nelle diverse situazioni cliniche, mentre risulta evidente che anche nell'ambito della stessa specie ceppi differenti possono avere meccanismi di azione diversi nei riguardi dei vari patogeni.

Conclusioni

Negli ultimi anni in Italia, al pari di altre nazioni europee, la popolarità e l'utilizzo dei probiotici sono molto aumentati. In diversi casi, campagne pubblicitarie accattivanti e larghi consumi hanno proceduto la disponibilità di chiare prove scientifiche di efficacia. Vi sono in alcuni casi evidenze di una non sempre precisa concordanza tra quanto pubblicizzato (e dichiarato sulla confezione) e quanto (e cosa) realmente presente nel prodotto. La ricerca di base (volta allo studio dei meccanismi d'azione) e la ricerca clinica (atta ad esplorare l'efficacia clinica dei vari ceppi) è molto attiva in questo campo e nuovi approcci sono attualmente utilizzati per definire meglio le reali potenzialità di un determinato ceppo di probiotico. Il percorso storico dell'utilizzo dei probiotici è stato molto lungo, tanti progressi sono stati compiuti negli ultimi anni ed è possibile prevedere ulteriori sviluppi molto interessanti nel prossimo futuro. Da quanto è attualmente disponibile in letteratura appare chiaro che quanto dimostrato per uno specifico ceppo, ad una determinata dose, per una particolare condizione non è necessariamente estendibile ad altre specie di probiotici. È compito del pediatra selezionare accuratamente, basandosi su una attenta valutazione della letteratura disponibile, il probiotico utile per la terapia o prevenzione di una particolare condizione utilizzando dosaggi e vie di somministrazione appropriati.

Tabella - Indicazioni e dosaggi suggeriti per l'uso dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento delle diarrea acuta in età pediatrica

Gastroenterite acuta infettiva		
<i>Indicazione</i>	<i>Probiotici</i>	<i>Dosi</i>
Trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus</i> GG • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (573 L/1, L/2, L/3) • <i>Lactobacillus acidophilus</i>/ <i>Lactobacillus. delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> • <i>Lactobacillus reuteri</i> • <i>Saccharomyces boulardii</i> 	<p>1-2x10¹⁰ – 1x10¹¹ CFU/die per 5 giorni</p> <p>2x10⁸ – 1x10¹¹ CFU/die per 5 giorni</p> <p>1 x 10¹⁰ germi vivi (500 mg)/ die per 5 giorni</p>
Diarrea da antibiotici		
Trattamento	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Saccharomyces boulardii</i> 	1 x 10 ¹⁰ germi vivi (500 mg)/die per la durata del trattamento antibiotico
Prevenzione	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus</i> GG 	1-2 x 10 ¹⁰ CFU/die per la durata del trattamento antibiotico
Colite da <i>C. difficile</i>		
Trattamento o prevenzione	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Saccharomyces boulardii</i> 	1 x 10 ¹⁰ germi vivi (500 mg)/ die per 7-14 giorni