

## **LACTOBACILLUS REUTERI VERSUS SIMETICONE NEL TRATTAMENTO DELLE COLICHE INFANTILI: STUDIO PROSPETTICO RANDOMIZZATO**

**Savino F., Tarasco V., Palumeri E.**

*Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza – Ospedale Infantile Regina Margherita Torino*

Le coliche infantili rappresentano uno dei più frequenti disturbi nei primi tre mesi di vita, con un'incidenza variabile dal 5% al 40%<sup>1</sup>, e possono essere descritte come una sindrome clinica caratterizzata da crisi di pianto parossistico e inconsolabile, accompagnato da agitazione e arrossamento del volto in un lattante che si presenta altrimenti in buone condizioni di salute. Durante la crisi di pianto il bambino può presentarsi con le gambe flesse sull'addome o iperestese, i pugni chiusi, gli occhi serrati o sbarrati, la fronte corrugata, congestione al volto. Numerosi possono essere i sintomi di accompagnamento, tra cui distensione addominale, meteorismo e flatulenza<sup>2</sup>. Normalmente le crisi, spontanee e imprevedibili, iniziano alla stessa ora ogni giorno e sono più frequenti nel tardo pomeriggio e nelle prime ore della notte. Un preciso inquadramento nosografico del disturbo è stato fornito da Wessel nel 1954 con la "regola del tre" secondo cui 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, per più di tre settimane consecutive<sup>3</sup>. Le coliche compaiono prima della sesta settimana di vita nel 90% dei lattanti e si risolvono spontaneamente entro i quattro mesi nella maggior parte dei casi<sup>4</sup>. E' possibile riscontrare quadri clinici di severità variabile: le coliche possono infatti essere distinte in lievi, moderate o severe, sebbene non vi siano tuttora delle linee guida per distinguere l'entità.

L'eziologia delle coliche infantili non è ancora completamente chiarita<sup>5</sup> ed è verosimilmente da considerare multifattoriale.

Negli ultimi anni si è focalizzata l'attenzione sul ruolo della flora microbica intestinale: recenti ricerche sperimentali suggeriscono che l'alterazione dell'ambiente microbico nei bambini affetti da 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<sup>6</sup>.

E' stato dimostrato che i lattanti con coliche sono meno frequentemente colonizzati da lattobacilli e bifidobatteri rispetto ai lattanti sani, mentre presentano una concentrazione più elevata di batteri Gram-negativi anaerobi<sup>7</sup>. Un altro studio ha inoltre osservato la presenza di differenti patterns di lattobacilli intestinali: *Lactobacillus lactis* e *Lactobacillus brevis*, produttori di alcol etilico e CO<sub>2</sub>, sono stati riscontrati solo nei lattanti con coliche infantili, mentre *Lactobacillus acidophilus* è stato evidenziato solo nei lattanti sani<sup>8</sup>. Questa diversità di ceppi potrebbe essere responsabile dell'aumento del meteorismo e della flatulenza tipici di tale patologia. In presenza di una flora microbica aberrante, si verificano interazioni inappropriate tra i patogeni intestinali e i *toll-like receptors* (TLRs), espressi sulla superficie delle cellule intestinali presentanti l'antigene; ne consegue l'attivazione del fattore di trascrizione nucleare NF-κB che, legandosi a specifiche sequenze del DNA, stimola la produzione di citochine infiammatorie, chemochine e molecole di adesione coinvolte nei disordini infiammatori<sup>9</sup> e nello sviluppo di un'alterata risposta immune<sup>10</sup>.

Sulle base dei risultati ottenuti dagli ultimi studi sul dismicrobismo intestinale, è stata valutata la possibilità di agire sui sintomi delle coliche infantili attraverso la modulazione della microflora intestinale. I probiotici, microrganismi viventi che colonizzano l'intestino, possono pertanto rappresentare una nuova strategia terapeutica per la loro capacità di modificare l'equilibrio microbico, promuovendo lo sviluppo di una flora benefica per l'ospite<sup>11,12</sup>. Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi sull'efficacia di questi agenti e i risultati ottenuti sono incoraggianti.

Le specie più comunemente utilizzate e studiate appartengono ai generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, che sono in grado di sopravvivere al passaggio attraverso il tratto digestivo e proliferare nell'intestino. Questi microrganismi hanno la capacità di influenzare l'incidenza delle

infezioni stimolando l'immunità innata oppure intensificando i meccanismi dell'immunità cellulare o umorale<sup>13</sup>.

I lattobacilli sono un gruppo di batteri Gram-positivi, anaerobi, non patogeni che producono acido lattico come primo prodotto del metabolismo, rappresentano un costituente fondamentale del microbiota intestinale e svolgono un ruolo predominante nello sviluppo del sistema immunitario nei primi mesi di vita.

In particolare il *Lactobacillus reuteri*, una delle poche specie di lattobacilli indigene del tratto gastrointestinale dell'uomo influenza positivamente la colonizzazione intestinale ed è stato rinvenuto nei prelievi biotici a livello di stomaco, duodeno e ileo, in cui svolge un'attività immunomodulatoria<sup>14,15</sup>. Questo agente presenta numerose proprietà tra cui la capacità di aderire alla mucosa del tratto gastrointestinale e creare un biofilm protettivo, produrre sostanze con attività antimicrobica e inibire la crescita di microrganismi patogeni, attraverso la modulazione dell'attività delle cellule dendritiche, il mantenimento dell'equilibrio tra linfociti Th1/Th2 e la produzione di citochine<sup>16</sup>.

Recentemente, per valutare l'efficacia del *Lactobacillus reuteri* nel trattamento delle coliche infantili è stato condotto, presso il nostro Dipartimento, uno studio prospettico randomizzato, pubblicato su Pediatrics di gennaio 2007<sup>17</sup>. Sono stati reclutati 90 lattanti affetti da coliche infantili, adeguati all'età gestazionale, di età compresa tra 21 e 90 giorni, alimentati esclusivamente al seno; in assenza di malattie a carico dell'apparato gastroenterico e assunzione di farmaci capaci di alterare la microflora intestinale nei sette giorni precedenti l'arruolamento. Questi pazienti sono stati assegnati, mediante randomizzazione semplice, ad uno dei 2 gruppi di trattamento: *Lactobacillus reuteri*, V gocce (10<sup>8</sup>CFU) 1 volta al giorno, o Simecicone, XV gocce (1 gt=2mg) 2-4 volte al giorno, per 28 giorni consecutivi. Al momento dell'arruolamento, è stato richiesto alle madri di seguire una dieta priva di latte, panna, burro, yogurt, formaggio fresco e biscotti. Nel giorno del reclutamento, in seguito ad un colloquio con i genitori, è stata compilata una scheda per ciascun bambino, nella quale venivano riassunte le generalità del lattante e l'anamnesi familiare e personale, con particolare attenzione alla diagnosi di coliche infantili e quindi alle caratteristiche del pianto, alla durata delle crisi ed alla loro frequenza. Ai genitori è stato inoltre consegnato 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 stati visitati dal pediatra nei giorni 1, 7, 14, 21 e 28 del trattamento. Dei 90 bambini arruolati all'inizio 83, 41 appartenenti al gruppo trattato con il probiotico e 42 appartenenti al gruppo trattato con Simecicone, hanno completato i 28 giorni di follow-up previsti dallo studio e su questi si basano i risultati. La supplementazione con *Lactobacillus reuteri* si è dimostrata più efficace rispetto al trattamento con Simecicone 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 *L. reuteri*, mentre nel gruppo trattato con Simecicone la riduzione è stata solo del 10% (da 197 a 177 min/die). Lo stesso trend positivo è stato osservato nei giorni 14, 21 e 28 (51 min/die nei trattati con *L. reuteri* vs 145 min/die nei trattati con Simecicone), dimostrando una maggiore efficacia della terapia con *L. reuteri* nel ridurre significativamente non soltanto la durata, ma anche l'intensità e la frequenza delle crisi di pianto.

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. Il *Lactobacillus reuteri* può essere pertanto considerato una valida alternativa alle altre opzioni terapeutiche nel trattamento delle coliche<sup>18</sup>. Ulteriori studi sono necessari per valutare il ruolo di altri probiotici e individuare il ceppo più efficace nella risoluzione della sintomatologia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lucassen PLBJ et al. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child* 2001; 84: 398-403.
2. Canivet C et al. Infantile colic – less common than previously estimated? *Acta Paediatr* 1996; 85: 454-8.
3. Wessel MA et al. Paroximal fussing in infancy, sometimes called “colic”. *Pediatrics* 1954; 14: 421-35.
4. Hide DW et al. Prevalence of infant colic. *Arch Dis Child* 1982; 57: 559.
5. Lobo ML et al. Current beliefs and management strategies for treating infant colic. *J Pediatr Health Care* 2004; 18: 15-22.
6. Gupta SK. Is colic a gastrointestinal disorder? *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 588-92.
7. Savino F et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr* 2004; 93: 825-9.
8. Savino F et al. Bacterial counts of intestinal *Lactobacillus* species in infants with colic. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 72-5.
9. Haller D et al. Interaction between resident luminal bacteria and the host: can a healthy relationship turn sour? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 123-36.
10. Shi HN et al. Bacterial colonization and the development of intestinal defences. *Can J Gastroenterol* 2004; 18(8): 493-500.
11. Neu J. Probiotics: protecting the intestinal ecosystem? *J Pediatr* 2005; 147: 143-6.
12. Weizman Z et al. Effect of a probiotic infant formula on infection in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115: 5-9.
13. Mack DR et al. Role of probiotics in the modulation of intestinal infections and inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20:22-6.
14. Connolly E et al. Safety of D – lactic acid producing bacteria in the human infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 489-92.
15. Abrahamsson TR et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007; *in press*.
16. Valeur N et al. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 1176-81.
17. Savino F et al. *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 versus Simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007; 119: e124-30.
18. Savino F. Focus on infantile colic. *Acta Paediatrica* 2007; 96: *in press*.