

FERMENTI LATTICI E PROTEZIONE NEI RIGUARDI DELL'INFEZIONE E DELL'ATOPIA

Si è data particolare rilevanza, nel 1999, su *Medico e Bambino* (ultimamente nelle "Novità", Allergia e asma, pag. 634) all'ipotesi che la flora intestinale potesse giocare un ruolo rilevante, modulando la risposta immunitaria dell'intestino agli antigeni alimentari, nel condizionare la deriva in senso Th1 della risposta immune durante il primo anno di vita¹. Questa ipotesi si sposa abbastanza bene con l'osservazione, ormai storica, che l'alimentazione al seno costituisce un potente fattore protettivo, in pratica per tutta la vita, nei riguardi dell'asma, nello stesso tempo in cui esercita un ruolo protettivo nei riguardi delle infezioni gastro-intestinali (ma anche extra-intestinali). A cosa possa essere attribuita questa capacità "unica" del latte materno di esercitare un ruolo "educativo", anzi addirittura un "imprinting" sul sistema immunitario in grado di estendere la sua efficacia molto al di là del tempo di assunzione, non è ancora chiarito: se ai nucleotidi, o se agli acidi grassi insaturi a lunga catena, o alle citochine, alle cellule vive, agli anticorpi; o infine, alla flora intestinale che il latte materno, per la sua composizione, tende a indurre.

A quest'ultima, certamente, davano grande importanza (ma per i tempi brevi) i pediatri della prima metà di questo secolo: al *Bifidobacterium bifidum*, e più in generale ai lattobacilli, erano attribuiti (giustamente) sia la consistenza che l'odore non sgradevole che il colore oro delle feci del bambino al seno che la protezione dagli episodi diarroici. D'altro lato, l'uso di "fermenti lattici" nel trattamento dei disturbi dispeptici è probabilmente antico, non quanto l'uomo, ma almeno quanto la pastorizia; solo di recente questo uso è stato testato in maniera "scientifica" e il suo effetto terapeutico-profilattico può considerarsi comprovato.

I lattobacilli e il loro effetto protettivo sull'infezione intestinale
Ceppi di *Lactobacillus rhamnosus*, selezionati per la loro resistenza agli acidi biliari, con una capacità di aderire alla mucosa intestinale da 10 a 100 volte maggiore rispetto al *L. bulgaricus* e al *L. acidophilus*, si sono dimostrati in grado di produrre una sostanza a effetto antimicrobico² e di stimolare la produzione di IgA specifiche contro virus patogeni, in particolare contro il Rotavirus³⁻⁵. Questo effetto è però limitato ai bambini alimentati al poppatoio, verosimilmente perché i bambini al seno sono già soddisfacentemente difesi dalla propria flora "selvaggia".

Altri lavori, in Sudamerica, hanno ugualmente dimostrato l'effetto protettivo del *L. rhamnosus*, ceppo GG (preso una volta al giorno per 6 giorni alla settimana per 15 mesi) contro la diarrea acuta nei bambini malnutriti⁶. Ancora una volta un effetto biologico dimostrabile, tuttavia ad alto costo e in condizioni "estreme". Da ultimo, un lavoro europeo (Helsinki) sull'effetto "in acuto". L'aggiunta alla reidratazione orale gluco-salina dei lattobacilli GG su un campione di 123 bambini ricorrenti per diarrea acuta ha ridotto significativamente i tempi della diarrea, della correzione dell'acidosi, della ripresa ponderale⁷.

Il lattobacillo GG e la protezione dalla patologia allergica

Come era stato già visto in studi effettuati all'inizio degli anni Novanta, sia la flogosi intestinale indotta dall'allergia al latte vaccino sia quella indotta dall'infezione aumentano l'assorbimento di trofoallergeni. D'altra parte nel bambino con allergia alimentare, a differenza che nel bambino normale, la risposta a questi allergeni è poco specifica; si rilevano una flogosi intestinale importante e l'assorbimento di macromolecole, con conseguente successiva polisensibilizzazione.

La somministrazione di lattobacilli GG attenua la flogosi, riduce la permeabilità intestinale, aumenta la risposta immunitaria specifica dell'intestino⁸⁻¹⁰.

Questo insieme di eventi è stato elegantemente riprodotto nel ratto: la somministrazione di latte vaccino provoca un aumentato assorbimento di macromolecole. La contemporanea assunzione di lattobacilli GG riduce questo iper-assorbimento, e lo incanala attraverso le placche di Payer, facilitando così il riconoscimento antigenico e la produzione di anticorpi neutralizzanti che inducono una tolleranza in bassa zona^{11,12}.

In un altro studio si è osservato che la degradazione in vitro di antigeni alimentari (in sostanza di diverse molecole di caseina) da parte dei lattobacilli ha notevolmente modificato il loro effetto immunogeno; nello specifico, la quantità di interleukina-4 prodotta dalle caseine idrolizzate è stata molto inferiore a quella prodotta dalle caseine naturali. Una parte dell'effetto protettivo della flora sarebbe dunque attribuibile alla sua capacità di processazione (digestione) dei trofoallergeni^{13,14}.

L'insieme di queste osservazioni ha fatto nascere la proposta, sinora non sufficientemente testata, di un nuovo approccio, basato sulla somministrazione di *Lactobacillus* GG per la prevenzione della patologia atopica¹⁵.

D'altra parte era noto che gli animali germ-free mantengono le caratteristiche neonatali di una immunità Th2 orientata e producono più IgE¹⁶ rispetto ai controlli con intestino normalmente colonizzato; quando viene consentito alla loro flora intestinale di svilupparsi, si osserva un rapido viraggio in senso Th1, e si stabilisce una tolleranza alimentare in bassa zona, legata alla produzione di anticorpi specifici, sia IgE che non IgE.

Recentemente è stata segnalata una consistente differenza della flora intestinale dei bambini estoni (pochi clostridi, molti lattobacilli, bassa incidenza di atopia) rispetto a quella dei bambini svedesi (molti clostridi, pochi lattobacilli, elevata incidenza di atopia)¹⁷.

L'insieme di queste osservazioni sembra coerente e suggestivo; si adatta alle conoscenze più recenti sulla maturazione immunologica (Th1-Th2) nel primo anno di vita, ad alcune osservazioni sull'effetto protettivo degli idrolisati sullo sviluppo della patologia atopica, così come a quello esercitato dall'alimentazione al seno, alla storia della pediatria, alla storia naturale dell'allergia, e alle sperimentazioni controllate sull'effetto di lattobacilli. Si tratta peraltro, va detto, di una letteratura quasi esclusivamente scandinava; il che non indica altro se non una specifica attenzione al

problema; ci si attende tuttavia che questo tipo di studi varchi l'oceano, o almeno il Mar Baltico o il Mare del Nord.

Bibliografia

1. Bjoerksten B. Allergy priming early in life. *Lancet* 1999;353:167.
2. Silva M, Jacobus NV, Daneke C, Gerbach SL. Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strain. *Antimicrob Ag Chemother* 1987;31:1231.
3. Isolauri E, Juntunen M, Rautanen T, et al. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus* GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *J Pediatr* 1991;88:90.
4. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, et al. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1002;32:141.
5. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus termophilus* to infant in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;344: 1046.
6. Oberhelman RA, Gilmean RH, Sheen P, et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999;134:15.
7. Reutonen T, Isolauri E, Sala E, Vesckarit T. Management of acute diarrhoea with low osmolarity oral rehydration solutions and *Lactobacillus* strain GG. *Arch Dis Child* 1998;79:157.
8. Kaila M, Avriiommi H, Soppi E, et al. A prospective study of humoral immune response to cow milk antigens in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:164.
9. Majamas H, Isolauri E. Evaluation of gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:985.
10. Heyman M, Grasset E, Ducroc R, et al. Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow milk allergy. *Pediatr Res* 1988; 24:197.
11. Ducroc R, Heyman M, Beaufriere B, et al. Horseshish peroxidase transport across rabbit jejunum and Payer's patches in vitro. *Am J Physiol* 1983;245:G54.
12. Isolauri E, Majamas H, Arvola T, et al. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology* 1993; 105:1643.
13. Sutas Y, Soppi E, Korhonen H, et al. Suppression of lymphocyte proliferation in vitro by bovine casein hydrolysed with *Lactobacillus* GG-derived enzymes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:216.
14. Sutas Y, Hurme M, Isolauri E. Down-regulation of anti CD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with *Lactobacillus* GG-derived enzymes. *Scand J Immunol* 1996;43:687.
15. Majamas H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach to the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179.
16. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997;157:1739.
17. Sepp E, Julge K, Vasar M, et al. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997;86:956.

ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI PIEMONTE E VALLE D'AOSTA OSSERVARE MAMMA E BAMBINO

Con Daniel Stern e Nadia Brushweiler

Torino, 25 marzo 2000

Centro Internazionale di Formazione dell'Organizzazione Internazionale del Lavoro (ex B.I.T.)

9.15 **L'esperienza della maternità: comprenderla per prendersi cura di madre e bambino** - "Alla nascita fisica del bambino corrisponde la nascita psicologica della madre, che nella propria mente dà origine non a un nuovo essere umano, bensì a una nuova identità: il senso di essere madre."

11.00 **Osservare il bambino nell'evolversi della relazione con la mamma: un aspetto dei Bilanci di salute** - I relatori illustreranno, con l'aiuto di videoregistrazioni, alcuni momenti "critici" della crescita motoria, affettiva, cognitiva, sociale in cui si riorganizza il rapporto con i genitori.

14.45 **Facilitare la relazione mamma-bambino** - Ancora con l'aiuto di video, i relatori suggeriranno le possibilità di intervenire, senza far uso di interpretazioni, per dare sostegno e favorire il cambiamento.

Daniel Stern è professore di Psichiatria al Cornell University Medical Center di New York e di Psicologia all'Università di Ginevra. I suoi studi osservativi sul bambino e sulla relazione madre-bambino e la sua analisi delle profonde modificazioni psichiche che intervengono con la maternità hanno portato un contributo realmente innovativo alle teorie dello sviluppo infantile.

Nadia Brushweiler Stern è Pediatra e Psichiatra infantile. Dirige il Centro Brazelton di Ginevra e si occupa, in particolare, del comportamento perinatale e del primo legame genitori-bambino.

Questo seminario è ritagliato sulle esigenze e sugli interessi dei pediatri e manterrà un linguaggio "facile". Il pensiero profondamente innovativo dei relatori, la loro esperienza clinica, gli importanti risvolti terapeutici faranno sì che l'incontro possa essere prezioso per chiunque si occupa di relazione genitori-bambino.

Quota di partecipazione (entro il 15 febbraio): L. 100.000 (Soci ACP) L.120.000 (non Soci)

Segreteria organizzativa: Explan Relazioni Esterne, Via Bezzacca 16, 10131 Torino - Tel. 011/6604284; Fax 011/6603973