



Parto prematuro, vaginale o cesareo: come cambia il microbiota del neonato

D.ssa I. Cavecchia

Noi conosciamo tantissime specie diverse di bifidobatteri, come mai si è soffermata così tanto sul *B. bifidum*, *B. breve* e *B. longum infantis*?

Perché si è vista essere la triade maggiormente presente all'interno del microbiota del neonato. Questi hanno differenti modalità di digestione degli HMO e quindi capacità replicative diverse, nello specifico il *B. bifidum* è l'unico ad avere un comportamento "non egoistico": metabolizza gli HMO e li rende disponibili come prebiotici per tutto il consorzio batterico intestinale.

Ha citato il rapporto Klebsiella/bifidobatteri parlando di rischio di atopia, ma com'è possibile che la Klebsiella sia così un promotore del rischio di atopia? C'è un qualcosa che Klebsiella fa a livello del microbiota intestinale?

La Klebsiella è appartenente alla famiglia dei proteobatteri che in generale sono forieri di LPS, endotossina con grandi capacità pro-infiammatorie. Tra tutti i proteobatteri, la Klebsiella sembra essere quella con LPS più infiammatoria di tutte. Questo rapporto è preso in considerazione da molti studi, perché Klebsiella ha un altissimo potere infiammatorio, mentre i bifidobatteri hanno potere anti-infiammatorio. Questi due batteri sono come un'altalena, la presenza di Klebsiella fa diminuire i bifidi e viceversa. Il rapporto è un indice di rischio di atopie e manifestazioni allergiche, di sindrome metabolica nella seconda infanzia e obesità.

Cosa sono gli HMO? Che ruolo svolgono nel lattante?

Gli HMO, Human Milk Oligosaccharides, sono oligosaccaridi contenuti nel latte materno e non hanno alcun potere nutritivo per il lattante, giungendo infatti indigeriti al livello del colon, ma presentano un enorme potere nutritivo per i batteri intestinali. Se ne giovano maggiormente i bifidobatteri, ma con meccanismi diversi: *B. bifidum* ha meccanismi di digestione extracellulare con esocitazione degli enzimi digestivi mentre gli altri due bifidi neonatali hanno modalità digestive diverse in quanto il *longum infantis* ce l'ha intracellulare, quindi sostanzialmente fa crescere sé stesso, mentre il *breve* ha pochi enzimi e cresce molto meglio se in compagnia del *bifidum*. Gli HMO hanno quindi funzione di prebiotico per questi gruppi batterici.

Abbiamo visto che un driver di disbiosi nel neonato è il taglio cesareo e l'altro può essere l'allattamento in formula, quindi si preferisce sicuramente l'allattamento naturale. Un altro tipo di allattamento può essere quello con latte donato, che apporto diamo in questo caso al bambino? Bisogna intervenire in qualche modo?

La questione del latte donato è particolare perché, tanto per cominciare, ricordo che i bifidobatteri sono microaerofili o anaerobi, quindi una volta che il latte materno viene esposto ad una normale tensione d'ossigeno, come ad esempio nel latte tirato, i bifidobatteri calano di molto. In più il contenitore può non essere sterile e quindi il latte acquisisce un altro microbiota. Il microbiota del latte di banca non esiste, perché è pastorizzato, e quindi è sicuramente ricco di HMO, ma sono stati sterminati tutti i batteri che erano presenti. Quindi nel caso del latte donato, bisogna intervenire con il *B. bifidum* per garantire la corretta crescita dei bifidobatteri che metabolizzano gli HMO che vi sono contenuti.

Nel latte donato è quindi possibile somministrare BACTOPRAL?

Sarebbe la cosa migliore somministrarlo insieme, perché così non perdiamo il valore prebiotico degli HMO presenti nel latte di banca e contemporaneamente aggiungiamo il valore probiotico del Bactopral. Bisogna considerare anche la possibilità che le mamme possano essere scarse di bifidi o non averne (si può sapere solo se la donna, prima di rimanere incinta, ha fatto un test del microbiota) e Bactopral anche in questo caso diventa necessario. Bactopral è utile anche nel neonato altamente a rischio come il bimbo nato da mamma allergica o celiaca nel quale è molto probabile che i bifidi non ci siano.

In base alla sua esperienza, per quanto tempo bisogna somministrare BACTOPRAL?

Si considera necessaria una somministrazione di almeno 3 mesi, in maniera che esso diventi colonizzante: a noi interessa che il batterio arrivi nell'intestino e che sia in grado di colonizzare in maniera prolungata e per fare questo serve il giusto tempo e quindi almeno 3 mesi. Poiché nel neonato i primi mesi di vita sono fondamentali bisogna intervenire il prima possibile.

Molto spesso il bambino, soprattutto quello nato da taglio cesareo, che ha un'evidente disbiosi bifidobatterica, arriva al pediatra quasi ad un mese di vita, o comunque almeno a 15 giorni. In quel caso come consiglia di intervenire?

Bisognerebbe avere l'interazione di tre figure professionali che dovrebbero controllare sia la madre che il neonato. In primis il ginecologo/ostetrico, che dovrebbe già identificare le mamme a rischio, ad esempio quelle che hanno già avuto un parto pretermine, quelle allergiche oppure obese, in quanto abbiamo visto che la colonizzazione della mamma è fondamentale per l'impianto del microbiota del neonato; quindi trattare la mamma sarebbe l'ottimale. Così facendo, si andrebbe ad arricchire il microbiota intestinale materno di bifidi ed in più anche quello del latte materno; ci sono evidenze che molti batteri passino dall'intestino alla ghiandola mammaria tramite il circolo entero-mammario, continuando ad arricchire il microbiota del neonato. Poi sarebbe necessaria la parte del neonatologo o del pediatra ospedaliero perché questi bambini andrebbero identificati e trattati in maniera precoce. Infine, vi è il pediatra di famiglia che deve intervenire in maniera tempestiva, non solo su quelli nati per cesareo, ma magari andando ad identificare le popolazioni a rischio, anche in quelli nati da parto spontaneo, trattate con antibiotico intra-partum, bambini che hanno dovuto fare l'antibiotico nei primi giorni di vita, bambini sani da parto spontaneo però da madri a rischio (allergiche, obese, celiache). Emerge quindi la necessità di andare ad individuare tutti i gruppi a rischio e trattarli con Bactopral.

Già da anni si parla di utilizzare un probiotico per prevenire la NEC però ci sono studi contrastanti e molto spesso si parla di alcuni ceppi, se ne denigrano altri e altri ancora vantano proprietà terapeutiche interessanti. Nella sua esperienza, proporrebbe BACTOPRAL, ossia *Bifidobacterium bifidum* PRL2010, nella prevenzione della NEC?

Vi ho mostrato due review che sono state pubblicate alla fine del 2019 che parlano proprio del trattamento con probiotici nei pretermine come profilassi della NEC. Entrambe giungono al suggerimento dell'utilizzo del *B. bifidum* più di qualunque altro ceppo. Aggiungo a questo i dati sulla sepsi. Diversi studi mostrano una riduzione dei casi di sepsi nei bambini estremamente pretermine trattati con il *B. bifidum*. Spendo anche due parole su quello che era un dubbio che attanagliava molti neonatologi, ossia il trattamento di questi neonati con probiotici per il timore che nell'intestino questi trovassero un "portale" e potessero scatenare una sepsi da probiotico.

In effetti ci sono stati dei *case report*. La totalità però di questi report sono su ceppi di lattobacilli, in quanto molto utilizzati, ma da quando si utilizzano i bifidi non sono state fatte segnalazioni di sepsi. In più, è vero che la porta intestinale nel neonato è un "portone", ma è anche vero che se non dessimo niente lasceremmo spazio ai proteobatteri gram-negativi e batteri di origine nosocomiale. Questi sono batteri patogeni che spesso, specialmente se di origine ospedaliera, portano con sé delle resistenze antibiotiche, come succede solitamente nei batteri che vengono isolati nelle terapie intensive neonatali. I probiotici invece sono tutti testati prima della immissione in commercio ed eventuali resistenze antibiotiche sono segnalate. Sappiamo quindi come eventualmente intervenire riuscendo a debellarlo con facilità.

Come facciamo a identificare e a sapere se una mamma è disbiotica non potendo fare il test fecale a tutte?

Difficile, ma ci sono alcune popolazioni che sono più a rischio disbiotico come le mamme con sindrome metabolica durante il parto o prima del parto, ipertensione, quelle che presentano segnali d'inflammazione LPS-mediata come atopia, diabete gravidico, celiachia, etc. In tutte queste manifestazioni, pur non potendo fare un'analisi del microbiota anche se sarebbe utile, vale la pena approfondire. Da considerare anche la storia di eventuali infezioni recidivanti caratterizzate da quote di proteobatteri sicuramente più alte della fisiologia. Intervenire con un sostegno probiotico opportuno come *B. bifidum* potrebbe limitare questa disbiosi.

Dato che le coliche gassose sono conseguenza molto spesso della disbiosi intestinale del neonato, ha senso somministrare BACTOPRAL? Per quanto tempo somministrarlo nei pazienti dove appunto si hanno coliche?

Sì ha senso e ci sono anche degli studi a riguardo. In questo momento è difficile dire ogni probiotico per quanto tempo vada somministrato ma in generale si considera che possa essere colonizzante dopo 3 mesi di somministrazione continua. Detto questo, nel neonato è difficile dire per quanto resterà il probiotico, dato che siamo ancora nella fase di plasticità del microbiota, quindi quanto prima interveniamo nella finestra dei primi 3 mesi di vita, tanto più facilmente avremo un successo terapeutico duraturo. In ogni caso l'azione di qualsiasi probiotico è transitoria e quindi bisogna effettuare dei cicli. Nell'adulto questa è una cosa che si fa in chi è cronicamente carente di certi gruppi di batteri. Si somministra il probiotico per 3 mesi con una pausa di 1 mese prima di ricominciare il ciclo. Il ciclo dura solitamente 3 mesi in quanto si ritiene che sia la finestra temporale necessaria per rendere il batterio colonizzante.

Le coliche hanno una correlazione con il rischio di atopia e allergia nel bambino?

Sì, c'è proprio un articolo che li mette in stretta correlazione, per il comune meccanismo d'insorgenza, la carenza di bifidi. Abbiamo visto come il rapporto Klebsiella/Bifidobatteri sia un indice del possibile rischio atopico. Tra le manifestazioni della disbiosi nella primissima infanzia c'è proprio l'insorgenza di coliche e dermatite atopica, con il medesimo meccanismo causativo.

Vista la difficoltà a identificare le mamme disbiotiche, e visto il grande rischio di avere una disbiosi bifidobatterica indotta, perché allora non trattare tutti i neonati a prescindere dall'anamnesi? È fattibile come terapia e come consiglio clinico?

Sì, personalmente a tutti quelli che riesco ad intercettare in qualche modo lo propongo. La mia scelta si basa su queste diverse considerazioni, la più importante è che il microbiota del neonato non è ancora maturo e l'idea di poter impiantare un elemento eventualmente carente è

particolarmente vincente. In più, avendo zero effetti collaterali, non può che fare del bene, ad un costo certamente limitato. Per cui io in genere lo propongo a tutte le mamme, proprio perché è difficile andare ad identificare quelle più a rischio. Questo mio modo di fare non è un semplice percepito, ma ho mostrato lavori su riviste ad impact factor mostruoso, che ne attestano un'evidenza scientifica avvalorata. Per cui non suggerirlo potrebbe essere un errore.

Ha senso somministrare Bactopral più INATAL alla mamma pre-parto?

iNatal ha sicuramente questo batterio eccezionale che è l'*Enterococcus faecium* L3, che nel periodo della gravidanza ha molta utilità, in quanto produce batteriocine che uccidono i patogeni responsabili delle manifestazioni ginecologiche, tra l'altro è un promotore della crescita dei bifidobatteri. Il BB12 associato nell'iNatal al *faecium* L3, è il bifido più studiato al mondo ed ha ottima attività antiinfiammatoria e quindi iNatal è utile anche nelle donne a rischio di parto-pretermine per infezioni uro-genitali. Essendo **BACTOPRAL** una specie caratterizzante il microbiota intestinale del neonato, è particolarmente affascinante la somministrazione nell'ultimo trimestre di gravidanza alla gravida, al fine di far colonizzare l'intestino materno in modo che la mamma lo possa passare al neonato nel momento della nascita come batterio componente il proprio microbiota. Il BB12 colonizza perfettamente anche il microbiota dell'adulto, mentre appunto il *B.bifidum* ha il vantaggio di essere un componente del microbiota del neonato, che se colonizzato può rimanere stabile e diventare una sorta di "isolato umano" anche quando poi questo bambino crescerà. L'associazione di iNatal e Bactopral sarebbe comunque la cosa migliore nella donna gravida.

Ci ha parlato del rapporto Klebsiella/Bifidobatteri, e quindi del maggior rischio di atopia. Non sarebbe meglio in quel caso dare INATAL PED, dove l'L3 ha mostrato attività killer verso Klebsiella, o comunque dobbiamo dare Bactopral in questo tipo di bambino?

Bactopral è un probiotico eccezionale nella fascia d'età 0-12 mesi, cioè nell'età in cui questo rapporto Klebsiella/Bifidobatteri non ha ancora una specificità applicativa, in quanto è un rapporto studiato molto nella prima e nella seconda infanzia. È chiaro che posso ragionare per step successivi, cioè più noi riusciamo a dare Bactopral nel neonato e quindi a colonizzare di *bifidum* il suo intestino, tanto più il rapporto Klebsiella/Bifidobatteri diminuirà successivamente. Se la manifestazione atopica persistesse dopo l'anno di età a maggior ragione diventa utile **INATAL PED** in quanto posso andare a ridurre il rapporto Klebsiella/bifidobatteri sia grazie all'attività killer su Klebsiella, che grazie all'incremento dei bifidobatteri. Quindi iNatal PED è il prodotto di scelta per le fasi successive all'anno di età.

Ha notato qualche effetto collaterale somministrando Bactopral?

Ho notato in rari casi il fenomeno di stipsi, dovuto verosimilmente al cambiamento del microbiota conseguente alla somministrazione del probiotico. Ho risolto molto bene somministrando per un primo periodo a giorni alterni il prodotto per poi effettuare la terapia quotidiana una volta equilibrato il microbiota.