

The background of the cover is filled with various hand-drawn illustrations of microscopic organisms, including bacteria, viruses, and fungi, in shades of orange, blue, and purple. The title 'FOCUS ON' is prominently displayed at the top. 'FOCUS' is in a bold, orange, sans-serif font, while 'ON' is in a teal, sans-serif font. A small, detailed drawing of a bacterium is integrated into the letter 'O' of 'ON'.

FOCUS ON

**RUOLO DEI PROBIOTICI NELLA DERMATITE
ATOPICA IN PAZIENTI PEDIATRICI**
Casistica personale

Paolo Borrelli

MENTHALIA®



FOCUS ON

Supplemento di Open Source in Medicine, testata giornalistica registrata presso Tribunale di Napoli
Aut. n. 32 del 18/05/2016

Tutti i diritti sono riservati in tutti i Paesi.

Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta, tradotta o adattata con alcun mezzo (compresi i microfilm, le copie fotostatiche e le memorizzazioni elettroniche) senza il consenso scritto dell'Editore.

MENTHALIA®
Milano - Firenze - Napoli

© 2018
www.menthalia.it

RUOLO DEI PROBIOTICI NELLA DERMATITE ATOPICA IN PAZIENTI PEDIATRICI

Casistica personale

Paolo Borrelli

*Medicina Interna, Ambulatorio di Allergologia e Immunologia Clinica
Ospedale U. Parini Aosta (Ao)*

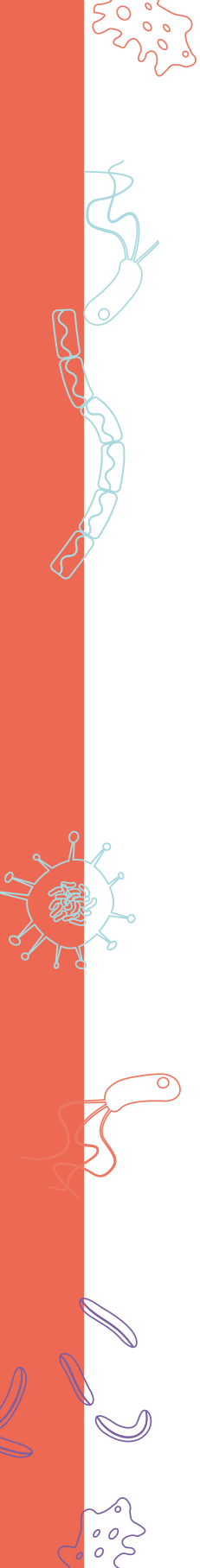
INTRODUZIONE

È stata recentemente proposta la possibilità di prevenire o trattare le manifestazioni della dermatite atopica (DA) somministrando probiotici al fine di modulare l'immunità mucosale, regolare la funzione di barriera intestinale, favorire la digestione di sostanze e controllare la crescita di ceppi batterici patogeni¹.

Presso il nostro ambulatorio nel triennio 2015-2017 sono stati seguiti 12 bambini affetti da DA moderata-severa già in trattamento con steroidi topici o inibitori della calcineurina. Dopo raccolta anamnestica, esame obiettivo, misurazione dello score di gravità della DA (SCORAD)², determinazione del consumo di farmaci al bisogno del mese precedente e compilazione della scala analogica visiva (VAS) relativa all'espressione clinica della DA i pazienti sono stati sottoposti a diagnostica allergologica in vivo o in vitro. Alla cura in atto è stata aggiunta una terapia probiotica multiceppo/multispecie complessata a frutto-oligosaccaridi (FOS) e microincapsulata in una matrice di acidi grassi vegetali. Lo schema di somministrazione prevedeva una dose quotidiana per 2 mesi consecutivi e una dose a giorni alterni per i 4 mesi successivi. Due visite di controllo hanno in seguito valutato l'efficacia della terapia.

Cos'è la dermatite atopica?

La DA è una comune malattia infiammatoria cutanea a genesi multifattoriale³. In Italia ha una prevalenza del 10-20% in età pediatrica e del 2-5% in quella adulta⁴. Più della metà dei casi infantili regrediscono in età adolescenziale, i rimanenti recidivano in età adulta. I fattori predisponenti la DA nell'adulto sono l'esordio in forma grave nei primi mesi di vita,



l'associazione della DA a rinocongiuntivite o ad asma bronchiale allergico e l'anamnesi familiare positiva per DA. Il soggetto predisposto geneticamente sviluppa un difetto di barriera epidermica che coinvolge le proteine strutturali (filaggrina e claudina) e i lipidi dello strato corneo⁵. Ne consegue una maggiore permeabilità cutanea e un'iperreattività infiammatoria da stimoli ambientali (allergeni alimentari, inalanti perenni e stagionali, sostanze irritanti, allergeni da contatto, infezioni, alterazioni emozionali, abitudini di vita, eccessiva igiene della pelle).

Alla disfunzione di barriera cutanea si associa una risposta immunologica Th2 polarizzata nelle fasi acute della DA e Th1/Th17 nelle fasi croniche. Ne consegue un'alterata risposta infiammatoria indotta da chemochine, una sregolata sintesi delle IgE, il rimodellamento della cute, l'aumentata suscettibilità verso le infezioni cutanee e la conseguente amplificazione del processo flogistico³. Le caratteristiche lesioni della DA sono di tipo eczematoso: eritemato-vescicolose in fase acuta, eritemato-squamose e lichenificate in fase cronica. La DA ha un decorso cronico-ricidivante ed una distribuzione tipica delle lesioni in base all'età. Nei primi mesi di vita può esordire a livello del cuoio capelluto, per diffondersi al volto e alle superfici estensorie degli arti. Negli anni a seguire sono coinvolte le pieghe cutanee, il volto, l'apice del tronco e le sedi periorificali⁴.

Il sintomo cardine della DA è il prurito. Esso interferisce col sonno, lo studio, le capacità lavorative e le attività quotidiane del paziente incidendo sulla sua qualità della vita anche psicologica. Le lesioni cutanee e le sedi delle manifestazioni sono patognomiche, ma talvolta è necessario escludere altre patologie cutanee quali la dermatite da contatto, la psoriasi, l'ittiosi volgare, la scabbia.

QUALI APPROCCI TERAPEUTICI?

Disponiamo di diversi trattamenti topici o sistemici per il controllo della DA. Fin dai primi stadi della malattia è basilare l'uso di creme emollienti per contrastare la perdita d'acqua della cute⁶. Per limitare il prurito ed il conseguente grattamento è consigliabile la somministrazione di antistaminici orali di seconda generazione. Si preferiscono antistaminici sedativi nelle ore serali in caso di prurito notturno incoercibile⁷.

I cortisonici topici sono la principale terapia della AD per le note caratteristiche antinfiammatorie. Sono suddivisi in 4 classi di potenza. È preferibile

l'applicazione di molecole meno aggressive (classe 1) sul volto al fine di limitare l'atrofia, l'ipopigmentazione, l'acne e le strie rubre della cute. Gli steroidi sono talvolta prescritti in formulazione orale per brevi cicli per attenuare l'intensità e l'estensione delle lesioni⁸. Gli inibitori della calcineurina per uso topico (tacrolimus e pimecrolimus) sono immunosoppressori efficaci e non gravati dagli effetti avversi tipici del cortisone. Non si consiglia sotto i due anni d'età o per un periodo molto prolungato. Necessitano di stretto controllo clinico, così come accade per la formulazione orale (ciclosporina). L'uso di antibiotici, antimicotici o antivirali topici o sistemici si rende necessario in caso di sovrainfezioni cutanee. La fototerapia è solitamente un approccio di secondo livello che nei minori di 12 anni non dovrebbe essere praticato⁹. L'efficacia dell'immunoterapia specifica nella DA è stata dimostrata in plurime casistiche di varia ampiezza e da studio multicentrico in sensibilizzati ad acari domestici¹⁰. In casi selezionati si è dimostrata efficace la terapia anti IgE (omalizumab)¹¹, mentre molto promettente risulta l'anti IL-4 e 13 (dupilumab) nella DA moderato-severa¹².

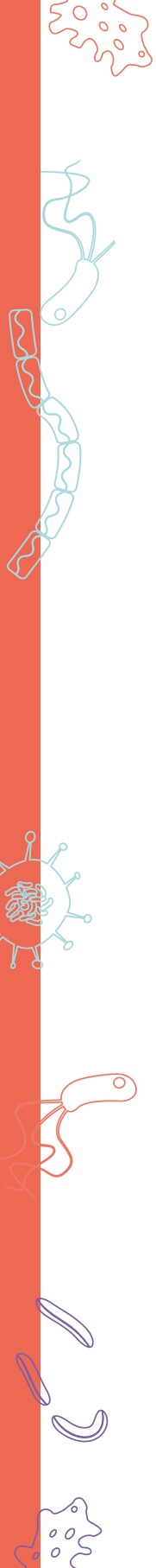
COSA SONO I PROBIOTICI – PREBIOTICI – SIMBIOTICI?

I Probiotici sono definiti “microrganismi vivi che se assunti in adeguate quantità conferiscono un beneficio all'organismo”. Affinché un microrganismo sia definito probiotico deve soddisfare specifici criteri stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Salute e dal Ministero della Salute: essere sicuro per l'impiego nell'essere umano, appartenere a ceppi tipici del microbioma intestinale umano, essere attivo a livello intestinale e ivi giungere in quantità tale da potersi moltiplicare¹³.

I Prebiotici conferiscono un beneficio alla salute mediante una modulazione del microbioma. Essi sono oligosaccaridi presenti in molti alimenti vegetali, resistono alla digestione di enzimi gastrointestinali e raggiungono il colon per fungere da substrato nutritivo a specifici ceppi batterici utili all'uomo. L'associazione di probiotici a prebiotici (simbiotici) comporta la maggior sopravvivenza intestinale dei ceppi batterici in quanto complessati ad un substrato protettivo e di crescita.

PROBIOTICI E DERMATITE ATOPICA

Il microbiota dei bambini con DA differisce da quello di coetanei non ato-

A vertical red bar on the left side of the page contains several stylized, light blue and purple illustrations of various bacteria and viruses, including a virus-like particle at the top, several rod-shaped bacteria, and a circular virus-like structure with spikes.

picci per una minore colonizzazione da parte di enterococchi e bifidobatteri e un più alto tasso di *S. aureus* e di clostridi. Numerose meta-analisi confermano che i probiotici somministrati durante il terzo trimestre di gravidanza e durante l'allattamento sono efficaci nel prevenire la comparsa della DA nel nascituro¹⁴. L'effetto preventivo è evidente se l'assunzione avviene nella madre durante la gravidanza o l'allattamento. Essa è significativa in soggetti ad alto rischio (con fratelli o genitori affetti da DA), o se vengono assunte combinazioni di batteri (*Lactobacilli* e *Bifidobatteri*). L'effetto preventivo sulla DA si mantiene fino all'età di 2-6 anni, ma non riguarda l'asma bronchiale¹⁵. Le evidenze a supporto dell'impiego di probiotici nella terapia della DA sono più limitate. Una recente meta-analisi ha confermato l'utilità dei probiotici nel trattamento della DA in bambini di età superiore ad un anno, ma anche in pazienti adulti¹⁶. Tuttavia in tutti gli studi reperibili in letteratura sono segnalate necessità di conferma sul ruolo dei probiotici, sulla determinazione dei sottotipi di DA che possano trarre maggior beneficio dalla terapia, sulla tipologia dei ceppi batterici, sulla dose, sul tipo di prebiotico e sulla durata del trattamento¹⁷.

CASISTICA PERSONALE

Nel triennio 2015-2017 sono stati seguiti presso il nostro Centro 12 bambini con DA moderata-severa, di cui 7 maschi. L'età era compresa tra 3 e 11 anni. La familiarità per DA era presente in tre bambini. Tutti erano in trattamento attivo con creme emollienti, 8 pazienti assumevano terapia steroidea topica, i restanti 4 erano in trattamento con inibitori della calcineurina topica. A tutti i pazienti era prevista copertura al bisogno con antistaminici orali (cetirizina) e/o steroidi orali a basse dosi (beclometasone) in base all'intensità dei sintomi ed estensione delle manifestazioni.

La visita iniziale (V0) prevedeva: anamnesi, esame obiettivo, diagnostica allergologica in vivo o in vitro, calcolo del consumo farmaci del mese precedente, valutazione dello SCORAD, valutazione della scala analogica visiva (VAS) relativa all'espressione clinica della DA. Dopo due e sei mesi erano fissate rispettivamente le visite di controllo V1 e V2 per il controllo clinico, dello SCORAD, della VAS e del consumo dei farmaci sintomatici. A V0 9 bambini erano risultati positivi ai test allergologici, 7 erano sensibilizzati ad allergeni inalanti (senza particolare prevalenza di famiglia allergenica) e sintomatici anche per oculorinite o asma bronchiale. A loro si aggiungevano 2 casi positivi per allergeni alimentari, ma con anamnesi

negativa per anafilassi. La DA era severa in 6 pazienti (SCORAD > 40) e moderata (SCORAD tra 20 e 40) nei rimanenti 6. Il valore medio della scala VAS era di 6/10. Il consumo medio di cetirizina era di 26 giorni di terapia/mese. Il consumo medio di beclometasone/mese era di 9 giorni/mese. A fine V0 per ogni paziente è stata aggiunta alla cura in atto una terapia simbiotica comprendente *Lactobacillus rhamnosus* LR05 ($\geq 10^9$ CFU/bustina) *Bifidobacterium lactis* BS01 ($\geq 10^9$ CFU/bustina) e FOS (2,5 g) complessati microcapsule di acidi grassi vegetali ad uso alimentare (Kallergen Th® Allergy Therapeutics). Tale terapia prevedeva una dose quotidiana per due mesi consecutivi e poi una dose a giorni alterni per i 4 mesi successivi. Tutti i pazienti hanno completato il ciclo di terapia, presentandosi alle visite successive e aderendo in maniera completa al trattamento.

Nelle visite di controllo si è assistito al miglioramento della VAS media che diventava 5/10 a V1 e 4/10 a V2 (**Figura 1**), al miglioramento dello SCORAD con un viraggio a V2 quasi totale dalla gravità moderato-severa a lieve-moderata (**Figura 2**), alla riduzione del consumo dei farmaci steroidei orali e antistaminici orali utilizzati al bisogno in particolare a V2 (**Figura 3**), alla riduzione della terapia di fondo della DA, cioè del numero dei tubetti di crema steroidea e di inibitori della calcineurina (rispettivamente da un

Figura 1. Valutazione della scala analogica visiva (VAS) relativa all'espressione clinica della DA alla visita iniziale (V0) e nelle due visite di controllo a due mesi dall'inizio della terapia probiotica (V1) e a 6 mesi (V2)

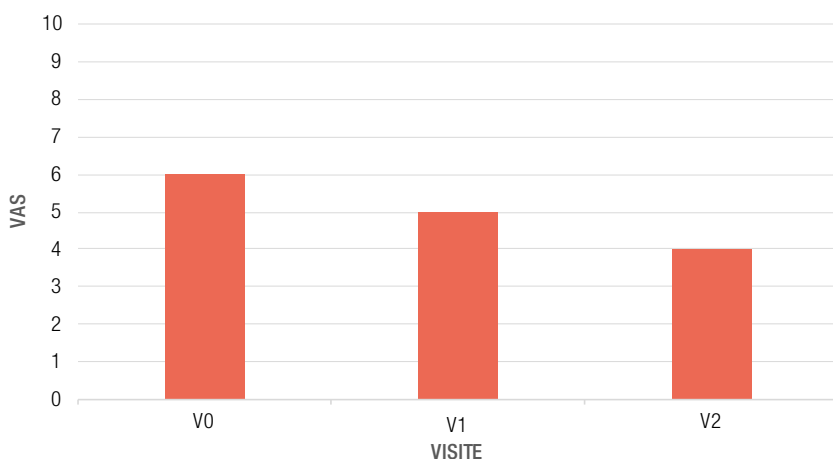


Figura 2. SCORAD dei pazienti ad inizio studio (V0), dopo due mesi da inizio terapia con probiotici (V1) e dopo 6 mesi (V2)

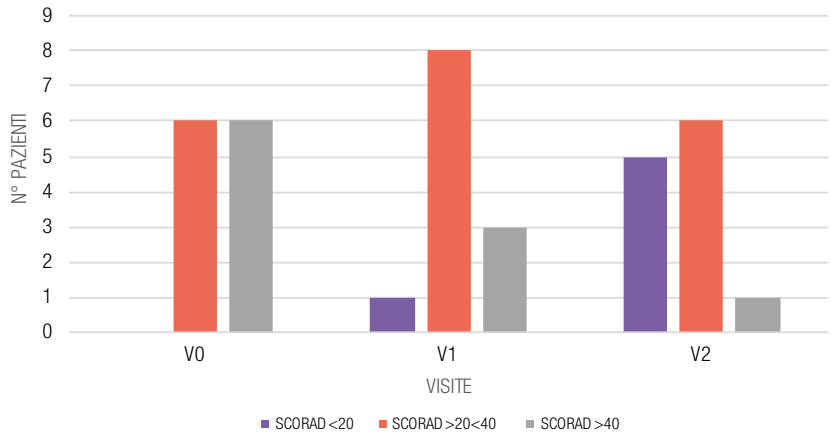
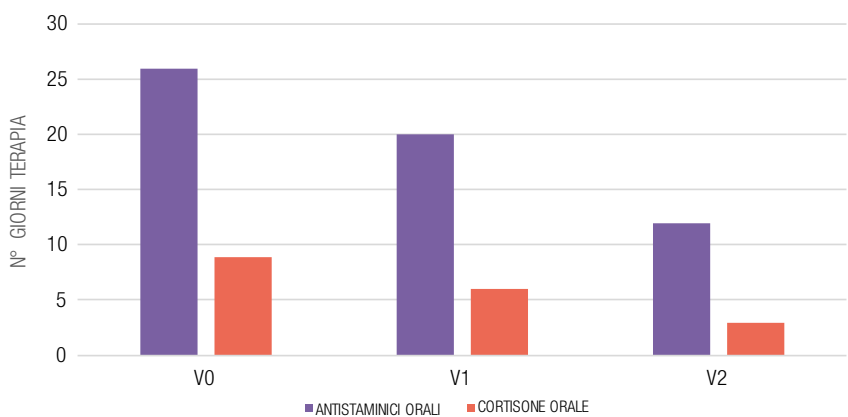


Figura 3. Numero giorni di terapia antistaminica e cortisonica riferiti al mese precedente la visita iniziale (V0), a due mesi da inizio terapia con probiotici (V1) e dopo 6 mesi (V2)



tubetto a 0,5 e da $\frac{3}{4}$ di tubetto a 0,5). Considerato il numero esiguo dei pazienti analizzati non si è ritenuto opportuno procedere al calcolo della significatività statistica dei dati, ma ci si è limitati alla mera descrizione e al computo dei risultati.

CONCLUSIONI

Questi dati supportano l'ipotesi che l'assunzione prolungata della miscela simbiotica comprendente *Lactobacillus rhamnosus* LR05 *Bifidobacterium lactis* BS01 e FOS in associazione alla terapia topica della DA apporti un effetto adiuvante positivo alla terapia di base della DA. Ciò si evidenzia con la riduzione della gravità della malattia e con la riduzione del consumo di farmaci usati per il suo controllo. L'efficacia ottenuta può esser spiegata dalle capacità immunomodulanti dei ceppi probiotici usati, dall'attività sinergica del prebiotico ad essi complessato e al particolare effetto protettivo delle microcapsule di acidi grassi vegetali ad uso alimentare che veicolano il simbiotico. Il probiotico così complessato è meno soggetto all'attacco dei succhi gastrici ed degli enzimi intestinali, garantendo una più adeguata colonizzazione del tratto intestinale.

L'esiguo numero di pazienti esaminati non permette di trarre conclusioni definitive né statisticamente significative. Le nostre considerazioni si allineano però ai risultati ottenuti in altri centri e riportati in studi clinici di riferimento¹⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Drago L, et al. Probiotics: immunomodulatory properties in allergy and eczema. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013; 148: 505-14.
2. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186: 23-31.
3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109-22.
4. Dermatite Atopica – Linee Guida SIDeMaST 2016-2017. Pacini Editore.
5. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol.* 2016; 42: 1-8
6. Ng JPX, et al. Use of emollients in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 854-7.

7. Thurmond RL, et al. Antihistamines and itch. *Handb Exp Pharmacol.* 2015; 226: 257-90.
8. Broeders JA, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75: 410-9.
9. Patrizi A, et al. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015; 8: 511-20.
10. Werfel T, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006; 61: 202-5.
11. Holm JG, et al. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol.* 2016 Jun 23.
12. Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016; 387: 40-52.
13. Linee guida su probiotici e prebiotici (Revisione marzo 2018) http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf
14. Kalliomäki M, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001 Apr 7; 357 (9262): 1076-9.
15. Zuccotti G, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; 70: 1356-71.
16. Kim SO, et al. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 217-26.
17. Chang YS, et al. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr.* 2016; 170: 236-42.
18. Manzotti G, et al. Probiotics as a Novel Adjuvant Approach to Atopic Dermatitis *Journal of Contemporary Immunology* (2014) Vol. 1 No.2 pp. 57-66.

FOCUS ON

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo non condizionato di

