

18.Giugno

Focus: Microbirthing

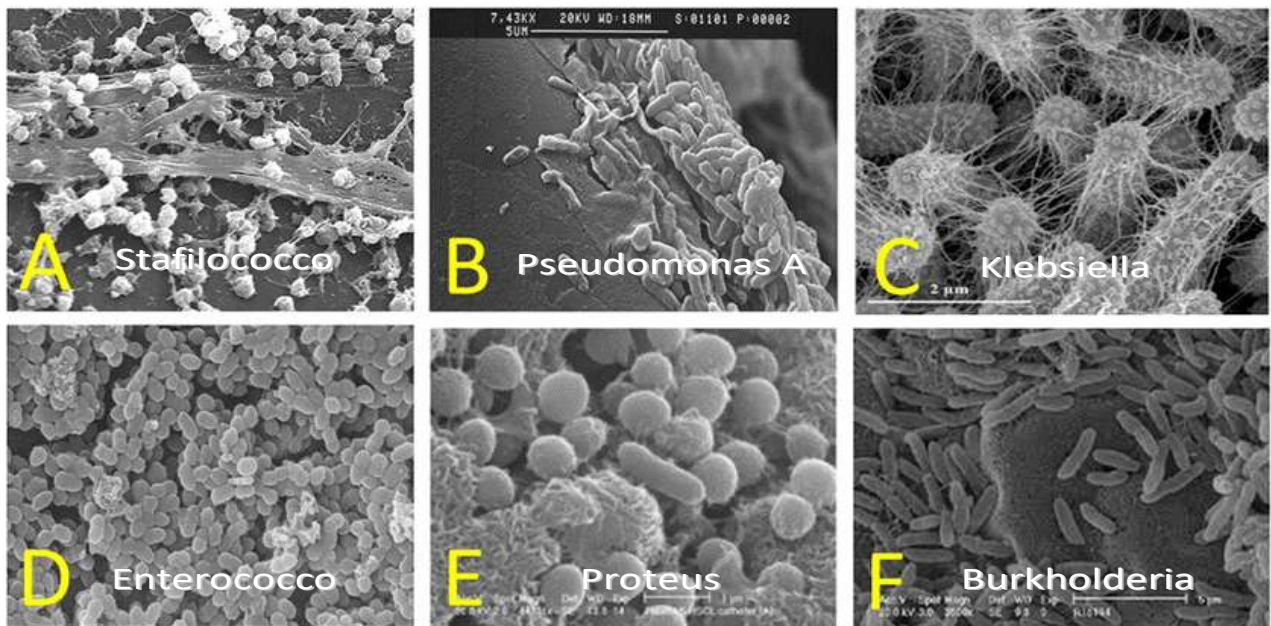
Una donna non allatta un bambino, ma un destino.

Paavo Haavikko

Il taglio cesareo è una procedura chirurgica che può ridurre efficacemente la mortalità e la morbilità materna e neonatale associate alla gravidanza e alle complicanze del travaglio/parto, come la *preeclampsia*, *problemi alla placenta*, *malformazioni e distocia* del travaglio.

Tuttavia, è importante riconoscere che anche i cesarei hanno alcuni effetti collaterali. Gli studi hanno rivelato che il taglio cesareo abolendo il contatto con il microbioma del canale del parto materno comporta un aumento dei rischi di malattia rispetto al parto vaginale (VD).

I neonati nati per via vaginale acquisiscono comunità batteriche simili al microbiota vaginale della madre, dominato da *Lactobacillus*, *Escherichia* e *Bacteroides*, mentre i neonati nati da cesareo ospitano comunità batteriche simili a quelle che si trovano sulla superficie della pelle materna e in sala operatoria, dominate da *Staphylococcus*, *Enterococco* e *Klebsiella*.



Principali batteri intestinali formatori di biofilm

In altre parole un bambino nato attraverso il canale vaginale raccoglie microbi critici lungo il percorso che lo aiutano a rimanere in salute più avanti nella vita. Ma i bambini partoriti con taglio cesareo perdono quei batteri utili che colonizzano l'intestino, che possono metterli a maggior rischio di sviluppare determinate condizioni di salute e disturbi dello sviluppo. I microbiomi dei bambini con taglio cesareo sembrano molto diversi da quelli dei bambini nati per via vaginale. In particolare, hanno un numero inferiore di *Lactobacillus*, *Echerichia*, *Bacteroides* nel tratto intestinale.

Nel 2016 un team di ricercatori dell' *Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon, Université de Lyon e del Laboratory of Gnotobiology e del Institute of Microbiology of the Czech Academy of Sciences*, coordinati da **Martin Schwarzer**



ha dimostrato che questi microbi sono fondamentali per la crescita e si pensa che aiutino a proteggere da asma, allergie, obesità e malattie autoimmuni, tutte condizioni queste che sono più comuni tra i bambini con taglio cesareo.

Il microbiota dei topi neonati sostiene sia l'aumento di peso che la crescita longitudinale quando vengono alimentati con una dieta standard per topi da laboratorio o una dieta impoverita dal punto di vista nutrizionale. Dimostrando che il microbiota intestinale interagisce con l'asse dell'ormone somatotropo per guidare la crescita sistemica. Utilizzando modelli murini monocolonizzati, è stato dimostrato che i lattobacilli selezionati promuovevano la crescita giovanile in modo ceppo-dipendente che ricapitolava l'effetto del microbiota sulla crescita e sull'asse somatotropico. Questi risultati dimostrano che il microbiota dell'ospite supporta la crescita giovanile e che i ceppi di lattobacilli sono in grado di Attenuare gli effetti avversi della denutrizione cronica sulla crescita postnatale di topi privi di germi.

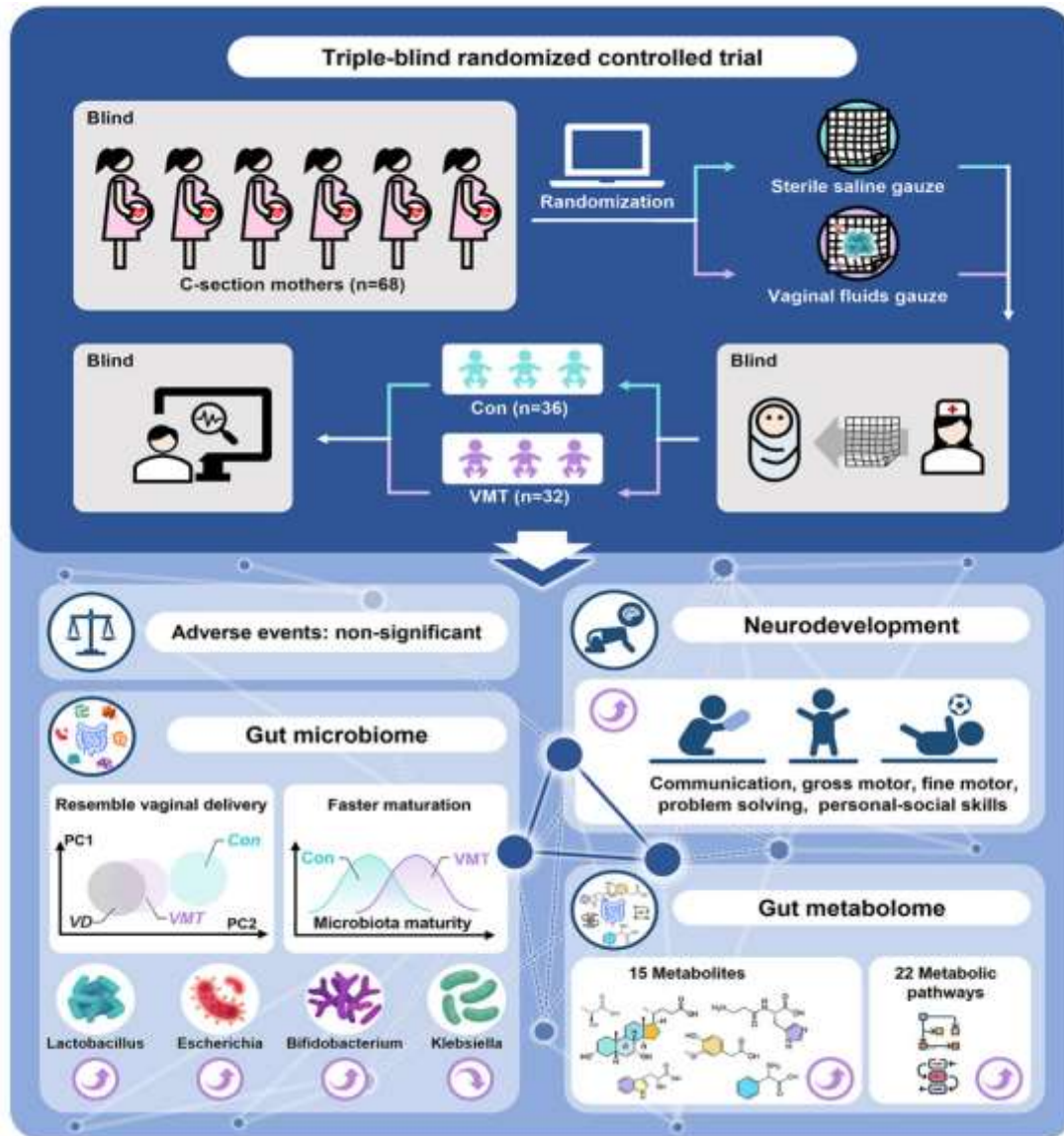
Shwarzer M et al. *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. Science. 2016 Feb 19;351(6275):854-7

Il 15 giugno i ricercatori della **Southern Medical University** affermano su *Cell Host & Microbe* che esponendo i bambini con taglio cesareo ai microbi che hanno perso ad un intervento di **“semina vaginale” o VMT trasferimento del microbiota vaginale** è possibile ripristinare i batteri intestinali mancanti.

La procedura può anche aiutare nel loro sviluppo iniziale. I neonati nati tramite taglio cesareo che hanno ricevuto i microbi vaginali della madre mostravano abilità motorie e comunicative più avanzate rispetto ad altri bambini con taglio cesareo mesi dopo.

Nel dettaglio :

I microbiomi dei neonati nati da taglio cesareo differiscono dai neonati nati per via vaginale e sono associati a maggiori rischi di malattia. Il trasferimento del microbiota vaginale (VMT) ai neonati può invertire i disturbi del microbioma correlati al taglio cesareo. Qui, abbiamo valutato l'effetto della VMT esponendo i neonati ai fluidi vaginali materni e valutando il neurosviluppo, nonché il microbiota fecale e il metaboloma. A sessantotto neonati con parto cesareo è stato assegnato in modo casuale un intervento di VMT o garza salina immediatamente dopo il parto in triplo cieco (ChiCTR2000031326).



Gli eventi avversi non erano significativamente differenti tra i due gruppi. Il neurosviluppo infantile, misurato dal punteggio del questionario Ages and Stages (ASQ-3) a 6 mesi, era significativamente più alto con VMT rispetto alla soluzione salina. La VMT ha accelerato significativamente la maturazione del microbiota intestinale e ha regolato i livelli di alcuni metaboliti fecali e funzioni metaboliche, inclusi il metabolismo dei carboidrati, dell'energia e degli aminoacidi, entro 42 giorni dalla nascita. Nel complesso, la VMT è probabilmente sicura e può normalizzare parzialmente il neurosviluppo e il microbioma fecale nei neonati con parto cesareo.

Lepeng Zohue et al. Effects of vaginal microbiota transfer on the neurodevelopment and microbiome of cesarean-born infants: A blinded randomized controlled trial. Cell Host & Microbe

Tuttavia alcuni critici sostengono che questi benefici per i neonati non sono stati ancora dimostrati, né la sicurezza della procedura.

I microbiomi dei bambini con taglio cesareo sembrano molto diversi da quelli dei bambini nati per via vaginale. In particolare, hanno un numero inferiore di **batteri *Lactobacillus*, *Escherichia* e *Bacteroides* nelle loro viscere.**

Si ritiene che questi microbi siano fondamentali per la crescita e che aiutino a proteggere da asma, allergie, obesità e malattie autoimmuni, tutte condizioni che sono più comuni tra i bambini con taglio cesareo.

Il team irlandese di **Eileen Curran** del *Department of Obstetrics and Gynaecology, The Irish Centre for Fetal and Neonatal Translational Research (INFANT), University College Cork, Cork, Ireland*. Ipotizza che alcuni bambini partoriti con taglio cesareo potrebbero essere maggiormente a rischio di sviluppare condizioni di sviluppo neurologico come il disturbo dello spettro autistico che alcuni ricercatori attribuiscono ad un “microbioma interrotto”.

Curran EA et al *Research review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis*. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015 May;56(5):500-8.

In controtendenza i ricercatori del *Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatry Research, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*



Nel report

Assessment of Cesarean Delivery and Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Children of a Population-Based Swedish Birth Cohort

uno studio di coorte alla nascita basato sulla popolazione svedese di oltre 1,1 milioni di bambini, le nascite tramite parto cesareo programmato o intrapartum erano associate a un rischio moderatamente aumentato di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini, ma queste associazioni erano attenuate dopo l'aggiustamento per fattori familiari.

In altre parole, l'associazione tra parto cesareo e disturbi dello sviluppo neurologico può essere spiegata da confusione familiare non misurata; gli studi osservazionali sull'associazione tra fattori di rischio prenatale ed esiti infantili possono essere spuri a causa di fattori confondenti non misurati.

Per ripristinare i microbiomi dei bambini nati con taglio cesareo, i ricercatori hanno escogitato una soluzione semplice: tamponarli mediante **seeding vaginale**, con i batteri della vagina della madre poco dopo la nascita.

Questo metodo, è stato testato clinicamente per la prima volta 7 anni fa da **Jose Clemente**, un genetista della *Icahn School of Medicine del Mount Sinai*, e **Maria Gloria Dominguez Bello**, un'ecologa microbica della *Rutgers University*, che ha scoperto che la procedura ha effettivamente ripristinato i microbi che mancavano ai bambini con taglio cesareo



Tuttavia, questi risultati si basavano su un piccolo gruppo di solo 11 bambini

Nel nuovo documento, il **team di Jose Clemente** ha testato questo metodo con un gruppo più ampio di 68 bambini con taglio cesareo.

Poco dopo il parto, un'infermiera ha tamponato la bocca e il corpo di ogni bambino con una garza imbevuta di soluzione salina o di fluido vaginale della madre. (Per evitare la possibilità di trasmettere inavvertitamente malattie, i ricercatori hanno escluso qualsiasi donna con infezioni trasmesse sessualmente.)

Sei settimane dopo, i ricercatori hanno prelevato campioni di cacca dei bambini e studiato i loro microbi fecali. Hanno così scoperto che i bambini che avevano ricevuto i microbi vaginali della madre avevano un aumento dei livelli di batteri intestinali, in particolare di *Lactobacillus*.

Nel complesso, i loro microbiomi assomigliavano più a quelli dei bambini nati per via vaginale rispetto a quelli degli altri bambini con taglio cesareo sottoposti a tampone con la garza imbevuta di soluzione salina.

Quando i bambini hanno raggiunto i 3 mesi e i 6 mesi, i loro genitori hanno riferito tramite questionario che coloro che avevano subito il **seeding vaginale** erano leggermente più avanzati nelle loro capacità motorie e comunicative rispetto a quelli che non l'avevano fatto.

Deborah Money, ricercatrice e ginecologa ostetrica presso l'Università della British Columbia

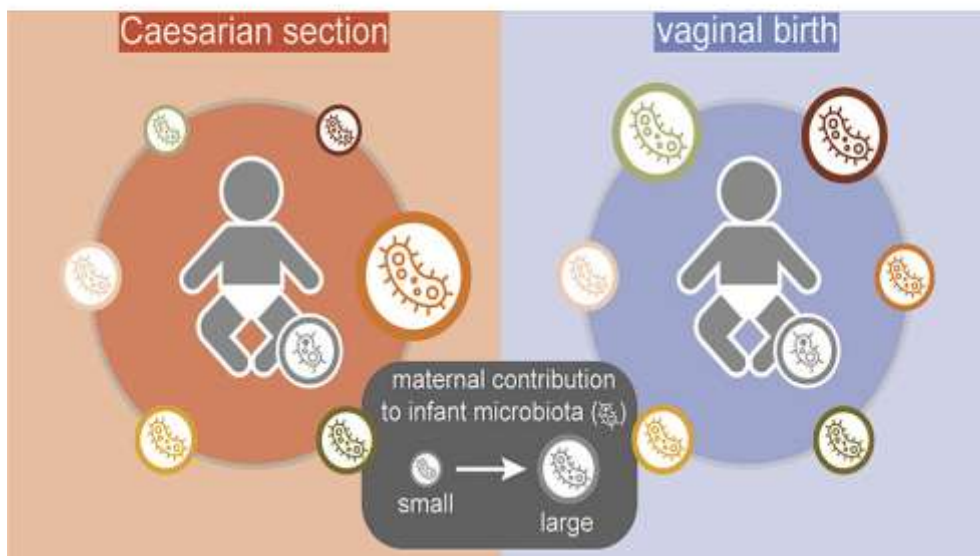
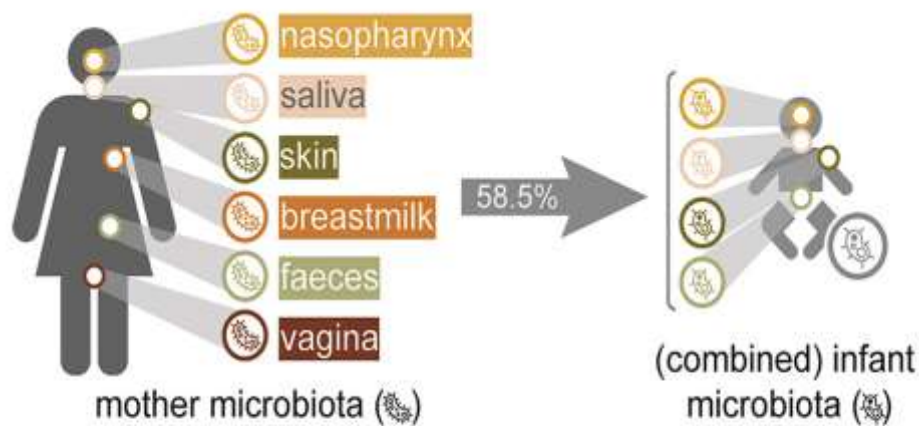


Ritiene che il questionario viene normalmente utilizzato per valutare se i bambini sono al di sotto di un certo limite e hanno problemi di sviluppo, non per misurare le tipiche pietre miliari dello studio. Anche la dimensione del campione dello studio rimane troppo piccola per trarre conclusioni definitive su eventuali benefici associati alla semina vaginale la stessa Money. In un lavoro precedente, ha scoperto che dare a un bambino i microbi vaginali non ha influenzato i suoi batteri intestinali in più di 600 casi.

Gli studi del [Department of Paediatric Immunology and Infectious Diseases, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht](#), hanno dimostrato come l'allattamento al seno influenza il microbioma intestinale di un bambino più della via del parto



E' stata valutata la semina del microbiota da madre a bambino e lo sviluppo del microbiota nella prima infanzia in sei nicchie materne e quattro infantili nei primi 30 giorni di vita in 120 coppie madre-bambino. Si ritiene che in tutti i neonati, che mediamente il 58,5% della composizione del microbiota infantile possa essere attribuito a una qualsiasi delle comunità di origine materna. I dati suggeriscono percorsi ausiliari di semina microbica da madre a bambino, che possono compensarsi a vicenda, assicurando che i microbi essenziali/le funzioni microbiche vengano trasferite indipendentemente dalle vie di trasmissione interrotte.



Bogaert D et al . *Mother-to-infant microbiota transmission and infant microbiota development across multiple body sites*. Cell Host Microbe. 2023 Mar 8;31(3):447-460.e6.

Money sostiene che impegnarsi maggiormente nello studio della semina vaginale diffonde inutilmente la paura per gli esiti negativi sulla salute associati ai tagli cesarei. Per la maggior parte, dice, i microbiomi dei bambini con taglio cesareo e dei bambini nati per via vaginale sembrano gli stessi più avanti nella vita.

Alcuni esperti temono anche che la semina vaginale possa trasmettere infezioni a un bambino e potrebbe essere potenzialmente pericoloso per il bambino senza un adeguato screening della madre per gli agenti patogeni", **L'American College of Obstetricians and Gynecologists** sconsiglia la semina vaginale al di fuori (vedi allegato)

Joe Clemente afferma che ulteriori ricerche sulla semina vaginale aiuteranno gli scienziati a individuare i microbi specifici che i bambini devono incontrare nelle loro prime ore e giorni per dare loro le migliori possibilità di uno sviluppo sano. I medici potrebbero quindi esporre i neonati solo a questa particolare combinazione di batteri, piuttosto che a una dispersione microbica. "Vogliamo tutti passare dall'inoculare un bambino con una miscela di cose molto diverse"



Raccomandazioni

L'American College of Obstetricians and Gynecologists non raccomanda né incoraggia l'inseminazione vaginale al di fuori del contesto di un protocollo di ricerca approvato dal comitato di revisione istituzionale, e si raccomanda che l'inseminazione vaginale non venga eseguita altrimenti fino a quando non saranno disponibili dati adeguati sulla sicurezza e sui benefici del processo diventa disponibile.

L'American College of Obstetricians and Gynecologists supporta solo l'esecuzione della semina vaginale nel contesto di un protocollo di ricerca approvato dal comitato di revisione istituzionale.

Se un paziente insiste nell'eseguire la procedura da solo, si dovrebbe tenere un'approfondita discussione con il paziente riconoscendo il potenziale rischio di trasferimento di organismi patogeni dalla donna al neonato. La stratificazione del rischio è ragionevole per tali donne sotto forma di test per malattie infettive e batteri potenzialmente patogeni. Dovrebbero essere incoraggiati test sierici per virus herpes simplex e colture per streptococchi di gruppo B, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoea*. Si raccomanda inoltre che l'ostetrico-ginecologo o altro fornitore di cure ostetriche documenti la discussione. A causa del rischio teorico di infezione neonatale, il pediatra o il medico di famiglia che si prende cura del bambino deve essere informato che la procedura è stata eseguita.

Sebbene i risultati siano contrastanti per quanto riguarda le associazioni tra l'allattamento al seno e lo sviluppo di asma e malattia atopica nell'infanzia, l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi di vita ha molteplici benefici noti e rimane la raccomandazione dell'ACOG per tutte le donne che non hanno condizioni fisiche o mediche che proibire l'allattamento al seno.

La scarsità di dati su questo argomento supporta la necessità di ulteriori ricerche sulla sicurezza e sui benefici della semina vaginale.

Il microbioma infantile

Il microbioma umano è l'insieme dei geni dei microrganismi (microbiota) che vivono nel e sul corpo umano e che influenzano la salute e lo sviluppo dell'ospite¹. Si ritiene che il tratto gastrointestinale del feto sia sterile. Il trasferimento batterico dalla donna al neonato avviene durante il parto, il contatto pelle a pelle dopo il parto e l'allattamento. I batteri funzionano per fermentare substrati energetici inutilizzati, stimolare il sistema immunitario, prevenire la crescita di batteri patogeni, regolare lo sviluppo dell'intestino e produrre vitamine per l'ospite².

Il parto cesareo, gli antibiotici prenatali e intrapartum e l'alimentazione artificiale possono interrompere il naturale trasferimento batterico materno-neonatale durante il primo periodo critico dello sviluppo immunitario neonatale. I batteri commensali presenti nel latte materno e i batteri della pelle areolare materna contribuiscono alla semina precoce dell'intestino infantile.

Uno studio prospettico longitudinale su 107 coppie sane di neonati e donne ha dimostrato che a 30 giorni i neonati allattati al seno per ottenere il 75% o più del loro apporto giornaliero di latte ricevevano una media (SD) del 27,7% (15,2%) dei batteri dal seno latte e il 10,3% (6,0%) dalla pelle areolare³. Sebbene i risultati siano contrastanti per quanto riguarda le associazioni tra l'allattamento al seno e lo sviluppo di asma e malattia atopica durante l'infanzia^{4 5}, l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi di vita ha molteplici benefici noti e rimane la raccomandazione di ACOG per tutte le donne che non hanno condizioni fisiche o mediche che vietano l'allattamento al seno⁶.

Semina vaginale

La semina vaginale si riferisce alla pratica di inoculare una garza di cotone o un batuffolo di cotone con fluidi vaginali per trasferire la flora vaginale alla bocca, al naso o alla pelle di un neonato. La procedura viene spesso eseguita in concomitanza con il parto cesareo. Il parto cesareo eseguito prima dell'inizio del travaglio o prima della rottura delle membrane impedisce al feto di entrare in contatto con liquido vaginale e batteri.

Lo scopo previsto della semina vaginale è trasferire i batteri vaginali materni al neonato. Poiché l'aumento della frequenza di asma, malattia atopica e disturbi immunitari rispecchia l'aumento del tasso di parto cesareo, la teoria della semina vaginale è quella di consentire una corretta colonizzazione dell'intestino fetale e, quindi, ridurre il conseguente rischio di asma, malattia atopica e disordini immunitari. La stampa laica negli Stati Uniti e all'estero ha mostrato interesse per il concetto di semina vaginale.

Di conseguenza, è diventato sempre più comune per i pazienti discutere i possibili benefici dell'esecuzione del seeding vaginale con parto cesareo con i loro ostetrici-ginecologi o altri fornitori di cure ostetriche. Il presente parere del Comitato è stato preparato in risposta a questo interesse pubblico.

Associazione tra modalità di consegna e disturbi allergici

L'incidenza del parto cesareo è aumentata drammaticamente negli Stati Uniti e nel resto del mondo industrializzato. Allo stesso tempo, l'incidenza delle malattie allergiche e autoimmuni è aumentata. È stato a lungo ipotizzato che l'esposizione neonatale alla flora vaginale durante il parto vaginale riduca il rischio di sviluppare disturbi allergici.

Questa relazione è stata suggerita da studi retrospettivi, ma rimane non dimostrata. Uno studio di coorte retrospettivo del 2005 ha riportato su 8.953 bambini dell'Oregon con diagnosi di rinocongiuntivite allergica, asma, dermatite atopica o allergie alimentari. Il rischio di una diagnosi di rinocongiuntivite allergica era significativamente più alto nei bambini nati con parto cesareo rispetto a quelli nati per via vaginale (odds ratio aggiustato [OR], 1,37; 95% CI, 1,14-1,63). Anche il parto cesareo è stato associato alla successiva diagnosi di asma (OR, 1,24; 95% CI, 1,01-1,53); questa associazione era specifica per genere, con un'associazione positiva limitata alle ragazze (OR per l'asma nelle ragazze, 1,53; 95% CI, 1,11-2,10; OR per l'asma nei ragazzi, 1,08; 95% CI, 0,81-1,43). I bambini nati da donne che avevano avuto parti cesarei ripetuti avevano un aumentato rischio di sviluppare rinocongiuntivite allergica (OR, 1,78; 95% CI, 1,34-2,37).

Un aumento simile è stato osservato per l'asma nelle ragazze (OR, 1,83; 95% CI, 1,13-2,97) ma non nei ragazzi (OR, 1,08%; 95% CI, 0,81-1,43) nati da donne con parto cesareo ripetuto 43). I bambini nati da donne che avevano avuto parti cesarei ripetuti avevano un aumentato rischio di sviluppare rinocongiuntivite allergica (OR, 1,78; 95% CI, 1,34-2,37). Un aumento simile è stato osservato per l'asma nelle ragazze (OR, 1,83; 95% CI, 1,13-2,97) ma non nei ragazzi (OR, 1,08%; 95% CI, 0,81-1,43) nati da donne con parto cesareo ripetuto 43). I bambini nati da donne che avevano avuto parti cesarei ripetuti avevano un aumentato rischio di sviluppare rinocongiuntivite allergica (OR, 1,78; 95% CI, 1,34-2,37). Un aumento simile è stato osservato per l'asma nelle ragazze (OR, 1,83; 95% CI, 1,13-2,97) ma non nei ragazzi (OR, 1,08%; 95% CI, 0,81-1,43) nati da donne con parto cesareo ripetuto 7.

Una revisione retrospettiva del *Danish Medical Birth Registry* e del *Danish National Patient Registry* ha analizzato i dati sanitari di due milioni di bambini nati tra il 1977 e il 2012. I bambini nati con parto cesareo presentavano un rischio significativamente maggiore di asma, disturbi sistemici del tessuto connettivo, artrite giovanile, malattie intestinali, deficienze immunitarie e leucemia. Poiché questa revisione non ha identificato differenze di rischio tra i bambini nati da parto cesareo con o senza travaglio o da parto con o senza rottura delle membrane, l'effetto specifico della mancanza di esposizione fetale al microbiota vaginale materno è sconosciuto.

Questa associazione tra parto cesareo e aumento del rischio di diverse malattie immunitarie croniche suggerisce un fattore di rischio ambientale condiviso nei primi anni di vita. 8.

Studi prospettici hanno dimostrato che un bambino partorito per via vaginale acquisisce un microbiota simile al microbiota vaginale di sua madre e che un bambino nato da parto cesareo sviluppa inizialmente una colonizzazione batterica simile alla colonizzazione cutanea dalla madre o dal microbiota della sala operatoria 9 10. Una revisione sistematica delle associazioni tra la modalità di parto e il modello di diversità

e colonizzazione del microbiota intestinale durante il primo anno di vita infantile ha rilevato che il modello di diversità e colonizzazione era significativamente associato alla modalità di parto dalla nascita ai 3 mesi di vita, ma che la differenza è scomparsa dopo 6 mesi¹¹.

Un piccolo studio su 60 bambini di 7 anni selezionati in modo casuale, 31 partoriti con parto cesareo e 29 partoriti per via vaginale, ha valutato la composizione del microbiota determinando i profili del microbiota fecale utilizzando l'ibridazione in situ fluorescente indipendente dalla cultura e ha confrontato i rispettivi effetti della modalità di consegna sul microbiota intestinale¹². Un numero significativamente più alto di clostridi (generalmente considerato una specie dannosa) è stato trovato nei bambini nati per via vaginale rispetto ai bambini nati con parto cesareo. Non sono state osservate differenze in altri batteri fecali, incluso il *Bifidobacterium*, che generalmente è considerato utile per la promozione della salute, o nel numero totale di batteri. I bambini con asma diagnosticato da un medico avevano un numero inferiore di clostridi nei loro campioni fecali, mentre i bambini sani avevano un numero più elevato di clostridi. Sebbene gli autori concludano che lo sviluppo anormale del microbiota intestinale dopo il parto cesareo possa continuare oltre l'infanzia, la relazione tra parto vaginale, colonizzazione da clostridi e asma rimane poco chiara.

Asma infantile

L'asma è la malattia cronica pediatrica più diffusa e colpisce più di 300 milioni di persone¹³. Un bambino su 10 nel mondo occidentale ha l'asma. È stata identificata una moltitudine di fattori di rischio per lo sviluppo dell'asma. L'esposizione infantile ad allergeni ambientali, inquinamento atmosferico, particolato e infezioni virali del tratto respiratorio sono tutti associati a un aumentato rischio di sviluppare asma infantile¹⁴.

Il rischio di sviluppare l'asma è stato anche associato al tipo di batteri che contribuiscono al microbiota intestinale durante i primi 100 giorni di vita. I neonati monitorati nello studio Canadian Healthy Infant Longitudinal Development che sono risultati a rischio di sviluppare l'asma hanno avuto diminuzioni relative nelle abbondanze del genere *Lachnospira* (associate a respiro sibilante atopico nei bambini) e aumenti nella specie *Clostridium neonatale* (associata a necrotizzante neonatale enterocolite) rispetto ai controlli appaiati¹⁵. Gli autori concludono che i cambiamenti opposti nell'abbondanza di queste due specie nei primi 3 mesi di vita suggeriscono che svolgono un ruolo nella protezione (*Lachnospira*) o nella promozione (*C. neonatale*) dello sviluppo di fenotipi asmatici osservati nei bambini in età prescolare. È noto che i neonati nati con parto cesareo presentano una maggiore colonizzazione da *Clostridium* entro le prime 3 settimane di vita, anche se non a 180 giorni¹¹.

Recentemente, sono stati identificati fattori che possono ridurre il rischio di sviluppare l'asma, tra cui l'esposizione ambientale dopo la nascita e l'aumento dell'assunzione di acidi grassi n-3. Uno studio sui bambini Amish e Hutterite, che includeva un modello murino, ha esaminato l'esposizione alla polvere domestica Amish (che ha livelli di endotossine significativamente più alti) e ha indicato che l'ambiente Amish fornisce protezione contro l'asma coinvolgendo e modellando la risposta immunitaria innata¹⁶. In uno studio randomizzato separato, 736 donne incinte sono state assegnate a ricevere quotidianamente olio di pesce supplementare (acidi grassi polinsaturi a catena lunga n-3) o placebo (olio d'oliva) a partire dalla 24a settimana di gestazione fino alla prima settimana postpartum per valutare il beneficio di supplementazione di olio di pesce sui disturbi del respiro sibilante nella prole. La coorte di 695 bambini di queste gravidanze è stata osservata per 5 anni. Il rischio di respiro sibilante persistente o asma è stato ridotto di un terzo nei primi 5 anni di vita tra i bambini nati da donne che hanno ricevuto un'integrazione di olio di pesce¹⁷.

Alla luce dell'ampia evidenza di fattori ambientali, dietetici e genetici che influenzano il rischio di sviluppare l'asma, il contributo delle variazioni nel microbiota precoce dei bambini associato alla via del parto rimane sconosciuto.

Ripristino del microbiota nel neonato nato da parto cesareo

Il microbiota di tutti i bambini nati con parto cesareo non può essere considerato uniforme perché alcuni bambini nascono con parto cesareo dopo l'inizio del travaglio o la rottura della membrana, mentre altri nascono prima dell'inizio del travaglio o prima della rottura delle membrane. Pertanto, l'esposizione ai batteri vaginali materni varierà tra tutti i bambini nati con parto cesareo. È stato condotto uno studio pilota su 18 neonati (7 nati per via vaginale e 11 per parto cesareo) e le loro madri nel tentativo di ripristinare parzialmente il microbiota dei neonati nati da parto cesareo utilizzando il trasferimento microbico vaginale (seminazione vaginale)¹⁸.

Quattro degli 11 bambini nati con parto cesareo sono stati esposti a fluidi vaginali da garza inoculata nelle vagine delle rispettive madri che erano negative per streptococchi di gruppo B, non avevano segni di vaginosi e avevano un pH vaginale inferiore a 4,5, durante l'ora precedente parto cesareo. Entro 2 minuti dalla nascita, i neonati sono stati asciugati con la garza lungo la bocca, il viso e la pelle. Colture seriali dall'ano, dalla bocca e dalla pelle dei neonati e delle donne sono state prelevate durante il primo mese di vita. Le colture sono state ottenute da tutti i 18 neonati e donne. Il monitoraggio della fonte batterica del microbioma infantile ha rivelato che il microbioma dei quattro bambini nati con parto cesareo e asciugati con la garza inoculata somigliava a quello dei bambini nati per via vaginale, in particolare durante la prima settimana di vita.

Non sono noti gli effetti sul microbioma oltre i primi 30 giorni di vita e gli effetti sulla salute a lungo termine dei quattro neonati. I risultati di questo studio hanno suscitato interesse nella comunità scientifica e un interesse ancora maggiore nella popolazione laica internazionale e nei social media. Tuttavia, poiché solo quattro bambini sono stati sottoposti a seeding vaginale, questo studio non ha né le dimensioni né il potere di produrre conclusioni o raccomandazioni appropriate o di confermare la sicurezza del seeding vaginale. Sono necessari ulteriori studi su larga scala per esplorare ulteriormente i potenziali benefici e rischi di questa pratica. Tuttavia, poiché solo quattro bambini sono stati sottoposti a seeding vaginale, questo studio non ha né le dimensioni né il potere di produrre conclusioni o raccomandazioni appropriate o di confermare la sicurezza del seeding vaginale.

Sono necessari ulteriori studi su larga scala per esplorare ulteriormente i potenziali benefici e rischi di questa pratica. Tuttavia, poiché solo quattro bambini sono stati sottoposti a seeding vaginale, questo studio non ha né le dimensioni né il potere di produrre conclusioni o raccomandazioni appropriate o di confermare la sicurezza del seeding vaginale. Sono necessari ulteriori studi su larga scala per esplorare ulteriormente i potenziali benefici e rischi di questa pratica.

Considerazioni cliniche

È fondamentale notare che lo stato attuale dei dati investigativi cumulativi sui potenziali benefici e danni della semina vaginale in questo momento consiste in un singolo studio pilota in cui solo quattro bambini sono stati sottoposti a semina, senza follow-up a lungo termine. È anche fondamentale notare che lo studio pilota ha coinvolto solo donne che non erano portatrici di streptococchi di gruppo B, non avevano segni di vaginosi e avevano un pH vaginale inferiore a 4,5. Poiché il 20% delle donne in gravidanza a termine sono portatrici di streptococchi di gruppo B, il rischio di semina vaginale nella popolazione generale non è noto.

Di ulteriore preoccupazione è il rischio di *trachomatis C* non diagnosticata, *N gonorrea*, virus del papilloma umano, streptococchi di gruppo A e infezioni da virus herpes simplex, tra gli altri, al momento del parto che potrebbero provocare un'infezione neonatale che potrebbe altrimenti essere potenzialmente evitata dal parto cesareo senza semina.

Se un paziente insiste nell'eseguire la procedura da solo, si dovrebbe tenere un'approfondita discussione con il paziente riconoscendo il potenziale rischio di trasferimento di organismi patogeni dalla donna al neonato. La stratificazione del rischio è ragionevole per tali donne sotto forma di test per malattie infettive e batteri potenzialmente patogeni.

Test sierici per virus herpes simplex e colture per streptococchi di gruppo B, *C trachomatis* e *N gonorrea* dovrebbe essere incoraggiato. Si raccomanda inoltre che l'ostetrico-ginecologo o altro fornitore di cure ostetriche documenti la discussione. A causa del rischio teorico di infezione neonatale, il pediatra o il medico di famiglia che si prende cura del bambino deve essere informato che la procedura è stata

eseguita. L'American College of Obstetricians and Gynecologists supporta solo l'esecuzione della semina vaginale nel contesto di un protocollo di ricerca approvato dal comitato di revisione istituzionale.

Conclusione

È stato ipotizzato che la crescente prevalenza di asma infantile, malattia atopica e altri disordini immunitari possa essere il risultato della crescente incidenza del parto cesareo, che può impedire la colonizzazione naturale dell'intestino neonatale con la flora vaginale materna. È anche possibile che gli antibiotici prenatali e intrapartum così come l'alimentazione artificiale possano contribuire a questa disbiosi. Questa ipotesi è supportata esclusivamente da piccoli studi retrospettivi. Se l'ipotesi è vera, il miglior processo per compensare questa disbiosi dell'intestino neonatale è sconosciuto. C'è solo una sperimentazione clinica¹⁹ attualmente in corso per indagare sulla semina vaginale, ma la principale misura di esito è il microbiota neonatale, non gli esiti clinici.

Al momento, l'American College of Obstetricians and Gynecologists non raccomanda né incoraggia l'inseminazione vaginale al di fuori del contesto di un protocollo di ricerca approvato dal comitato di revisione istituzionale, e si raccomanda che l'inseminazione vaginale non venga eseguita fino a quando non saranno disponibili dati adeguati sulla sicurezza e beneficio del processo diventano disponibili. La scarsità di dati su questo argomento supporta la necessità di ulteriori ricerche sulla sicurezza e sui benefici della semina vaginale.

Riferimenti

1. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. Il progetto del microbioma umano. *Natura* 2007;449:804–10.
2. Guarner F, Malagelada JR. La flora intestinale in salute e in malattia. *Lancetta* 2003;361:512–9.
3. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Associazione tra comunità batteriche del latte materno e costituzione e sviluppo del microbioma intestinale infantile. *JAMA Pediatr* 2017;171:647–54.
4. Bion V, Lockett GA, Soto-Ramirez N, Zhang H, Venter C, Karmaus W, et al. Valutazione dell'efficacia delle linee guida sull'allattamento al seno sugli esiti a lungo termine per le malattie allergiche. *Allergia* 2016;71:661–70.
5. denDekker HT, Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VW, Reiss IK, deJongste JC, Duijts L. L'allattamento al seno e gli esiti dell'asma all'età di 6 anni: The Generation R Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:486–92.
6. Ottimizzazione del supporto per l'allattamento al seno come parte della pratica ostetrica. Parere del Comitato n. 658. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016; 127:e86–92.
7. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. Il parto cesareo e il rischio di disturbi allergici nell'infanzia. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1466–72.
8. Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. Taglio cesareo e disordini immunitari cronici. *Pediatria* 2015;135:e92–8.
9. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. La modalità di consegna modella l'acquisizione e la struttura del microbiota iniziale in più habitat corporei nei

neonati. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:11971–5.

10. Shin H, Pei Z, Martinez KA 2nd, Rivera-Vinas JJ, Mendez K, Cavallin H, et al. Il primo ambiente microbico dei neonati nati da taglio cesareo: i microbi della sala operatoria [l'erratum pubblicato appare in Microbiome 2016;4:4]. Microbioma 2015; 3:59.

11. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. La modalità di consegna influisce sulla diversità e sul modello di colonizzazione del microbiota intestinale durante il primo anno di vita dei neonati: una revisione sistematica. BMC Gastroenterol 2016;16:86,016-0498-0.

12. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influenza della modalità di consegna sulla composizione del microbiota intestinale nei bambini di sette anni. Intestino 2004;53:1388–9.

13. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Le alterazioni microbiche e metaboliche della prima infanzia influenzano il rischio di asma infantile. Sci Transl Med 2015;7:307ra152.

14. Gaffin JM, Kanchongkittiphon W, Phipatanakul W. Fattori ambientali perinatali e della prima infanzia che influenzano l'immunopatogenesi dell'asma allergico. Int Immunopharmacol 2014;22:21–30.

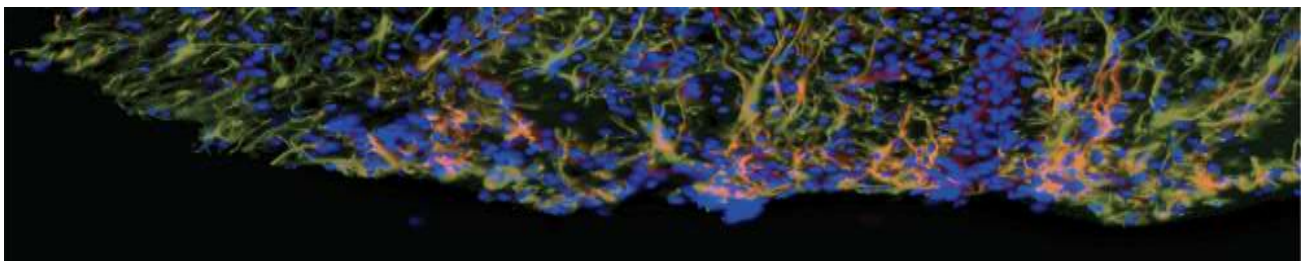
15. Stiemsma LT, Arrieta MC, Dimitriu PA, Cheng J, Thorson L, Lefebvre DL, et al. Spostamenti in Lachnospira e Clostridium sp. nel microbioma delle feci a 3 mesi sono associati all'asma in età prescolare. Clin Sci (Londra) 2016;130:2199–207.

16. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, et al. Immunità innata e rischio di asma nei bambini delle fattorie Amish e Hutterite. N Inglese J Med 2016; 375:411–21.

17. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadottir E, Schoos AM, et al. Acidi grassi derivati dall'olio di pesce in gravidanza e respiro sibilante e asma nella prole. N Engl J Med 2016;375:2530–9.

18. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Ripristino parziale del microbiota dei neonati nati da taglio cesareo tramite trasferimento microbico vaginale. Nat Med 2016;22:250–3.

19. Scuola di Medicina dell'Università di New York. Potenziale ripristino del microbioma infantile (PRIME). In: ClinicalTrials.gov . Bethesda (MD): Biblioteca Nazionale di Medicina; 2015.
Posizioni degli articoli:



Domani 19 giugno
Sclerosi multipla: l'interleuchina-3 coordina
il crosstalk immunitario gliale-periferico