

RAPPORTI TRA ALIMENTAZIONE E EPILESSIA

Prof. Dott. A. Pelliccia
Dott. T. Frediani

Servizio di Neuropsichiatria Infantile, II Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dott. S. Lucarelli

Istituto di Clinica Pediatrica, I Facoltà di Medicina e Chirurgia

II Facoltà di Medicina e Chirurgia
Ospedale S. Andrea
Via di Grottarossa 1035-1039
00189 Roma
Tel. 06/803451
Fax 06/80345001

Rapporti tra alimentazione ed epilessia

A. Pelliccia, S. Lucarelli*, T. Frediani

Servizio di Neuropsichiatria Infantile, II Facoltà di Medicina e Chirurgia

**Istituto di Clinica Pediatrica, I Facoltà di Medicina e Chirurgi,*

Università "La Sapienza" di Roma

Introduzione

Non è certo una novità l'idea che ciò che mangiamo possa influenzare i nostri sentimenti e comportamenti. Più di 2000 anni fa (55 a.C.) Tito Lucrezio Caro sentenziava: "un uomo mangia ciò che per un altro è veleno", ed Ippocrate scriveva: "il latte non è un alimento raccomandabile per chi soffre di emicrania" e "il vino amabile produce probabilmente minor cefalea del vino corposo".

Nel XVII secolo Richard Burton affermava, in "Anatomy of Melancholy", che il latte, al pari di tutti gli alimenti che ne derivano, aumenta la depressione. Nel XVIII secolo il medico quacchero John Fothergill sottolineava i rapporti esistenti tra emicrania e cibo, ma la natura anafilattica di talune risposte agli alimenti è stata riconosciuta solo all'inizio dell'ultimo secolo ed un'ampia monografia sull'associazione tra allergia agli alimenti ed alcuni sintomi del sistema nervoso centrale (SNC) fu pubblicata 30 anni più tardi.

La maggior parte degli immunologi clinici preferisce associare il termine "allergia" alle intolleranze a mediazione immunologia, mentre alcuni preferiscono limitarlo alle reazioni IgE-mediate. L'allergia alimentare che provoca sintomi del SNC non è IgE-mediata e non si conoscono ancora i meccanismi immunologici che possono spiegare questa associazione.

Prima di inoltrarci nei rapporti tra allergia alimentare e patologia del SNC può essere utile ricordare che varie manipolazioni dietetiche sono state utilizzate nella storia della medicina per curare tali patologie: un esempio eclatante è rappresentato dalla "dieta chetogena" (DC, 9).

Wilder, nel 1921, ha dimostrato che una dieta con alta percentuale di grassi e povera di proteine e carboidrati poteva controllare le crisi di bambini colpiti da epilessia farmaco-resistente. Attualmente ancora non si conoscono i meccanismi d'azione della DC: Lennox sottolineò il ruolo dell'acidosi, provocata dalla DC, osservando che l'iperventilazione induce alcalosi e slantizza le crisi di assenza. Successivamente è stato dimostrato che il controllo delle crisi, in bambini sottoposti a DC, è correlato ad elevati livelli ematici di acido β -idrossibutirrico (BHB) e di acido acetoacetico.

E' stato dimostrato che, riducendo i livelli di BHB e di acido acetoacetico con infusioni di glucosio, si annullano rapidamente gli effetti anticonvulsivanti della DC. Dapprima si ottiene l'accumulo nel sangue di chetoacidi a causa del digiuno, modificando il metabolismo basale che, in assenza di glucosio, incrementa soprattutto la produzione di corpi chetonici. Lo stato di chetoacidosi così ottenuto viene poi conservato con una dieta ricca di grassi e povera di proteine e carboidrati.

Sono stati utilizzati tre tipi di dieta chetogena:

1. la forma classica, con un rapporto grassi:proteine/glucidici di 3:1 o 4:1
2. la dieta con trigliceridi a catena media (TCM)
3. la dieta con TCM modificata (trigliceridi a catena media e lunga)

L'efficacia dei tre tipi di dieta è più o meno sovrapponibile: tutti producono un aumento dei livelli di BHB e di acido acetoacetico, mentre differiscono, oltre che nella qualità degli alimenti proposti, per i diversi effetti sui tassi di colesterolo e di acidi grassi ematici. I risultati clinici possono essere straordinari se si applica la DC ai soli casi di epilessia generalizzata sintomatica grave (soprattutto epilessie miocloniche gravi e sindrome di Lennox-Gastaut) ed in bambini che abbiano meno di 5-6 anni. I dati della letteratura suggeriscono che i bambini di età inferiore ai 12 mesi sono un gruppo a rischio sia per la crescita fisica che per lo sviluppo cognitivo. Per valutare l'efficacia della DC è necessario attendere almeno 6-8 settimane dall'inizio e, se si ottengono buoni risultati, la durata del trattamento deve essere di almeno 18 mesi fino ad un massimo di 4 anni. Gli effetti secondari più importanti della DC (nausea, vomito, disturbi gastroenterici) sono stati riscontrati nella dieta con TCM. Soprattutto all'inizio della dieta si può osservare sonnolenza e sono

stati segnalati casi di urolitiasi ed ematuria. Quanto alla terapia farmacologia concomitante, bisogna ricordare che la DC svolge un ruolo alternativo e, dunque, dopo i primi due mesi di dieta, occorrerebbe procedere alla sospensione dei farmaci anticonvulsivanti, a partire da quelli che la letteratura ha dimostrato meno compatibili con la dieta (VPA, AZM, TPM).

Restando nel campo della terapia dell'epilessia, la prima sindrome per la quale sia stata dimostrata senza alcun dubbio la responsabilità di un alimento è l'epilessia occipitale da intolleranza al glutine. In questo caso è stato dimostrato che, a causa delle alterazioni strutturali della mucosa intestinale derivati da un'alterazione congenita del metabolismo del glutine, si riduce notevolmente la capacità dell'organismo di assorbire l'acido folico dalla dieta. Le conseguenze sono evidenti a livello ematico, per la comparsa di anemia macrocitica, ma quanto avviene a livello cerebrale non è ancora altrettanto chiaro: alterazioni funzionali e/o strutturali occipitali, che possono assumere le caratteristiche di calcificazioni polimorfe, con un quadro elettroclinico del tutto tipico di un'epilessia a parossismi occipitali, difficilmente differenziabile da quello dell'epilessia idiopatica descritta da Henri Gastaut.

A parte il glutine, nell'ultimo secolo più volte in letteratura si è ipotizzato che alcuni alimenti o allergeni possano provocare convulsioni (2,3,4). Studi clinici hanno sottolineato l'insolita prevalenza di diatesi allergica in pazienti epilettici (5,8,9). Noi stessi abbiamo già pubblicato varie esperienze che ci hanno permesso di affermare che è possibile stabilire un legame tra le allergie alimentari e le epilessie parziali criptogeniche o idiopatiche (8,11,12).

Proponendo ai bambini con epilessia parziale criptogenica una dieta priva di latte vaccino e derivati per almeno due mesi, abbiamo ottenuto non solo la remissione delle crisi, ma anche dei parossismi EEG: la reintroduzione di tali alimenti ha comportato poi la ricomparsa dei parossismi EEG e, talora, anche la ricaduta clinica, ma la ripresa della dieta per almeno sei mesi ha permesso di ottenere una remissione elettro-clinica definitiva. Si può sottolineare che quelli che hanno ottenuto vantaggi dalla dieta non avevano avuto bisogno di sottostare a particolari sacrifici, in quanto già in precedenza mangiavano con riluttanza i derivati del latte vaccino e, una volta stabilizzata la dieta di privazione, mostravano una regolarizzazione del ritmo sonno/veglia, un miglioramento del comportamento e, talora, anche del grafismo.

L'epilessia rolandica, o epilessia a parossismi rolandici (EPR), è la più nota e la meglio descritta tra le epilessie parziali idiopatiche, oltre ad essere la forma di epilessia dalla migliore prognosi, tanto che è opinione condivisa che la sua risoluzione elettroclinica avviene inderogabilmente entro la pubertà anche senza alcun trattamento farmacologico. La maggior parte degli Autori, proprio tenuto conto della parzialità delle crisi, della loro scarsa frequenza e pericolosità, unite all'elevata probabilità di guarigione spontanea, preferiscono non trattare farmacologicamente i bambini che ne sono affetti, anche tenendo conto dei possibili effetti secondari che qualunque farmaco assunto cronicamente può provocare (1). Quando, tuttavia, specialisti e genitori si trovano concordi sulla necessità di fornire al bambino una protezione anticonvulsivante, gran parte degli Autori ritengono di dover scegliere tra una monoterapia con acido valproico (VPA) ed una con carbamazepina (CBZ). Soprattutto negli ultimi anni, malgrado l'avvento dei nuovi farmaci antiepilettici, l'utilizzazione del VPA si è gradualmente estesa a numerose sindromi epilettiche, sia idiopatiche che sintomatiche, sia generalizzate che focali, tanto che il VPA è divenuto il farmaco di prima scelta, al posto del fenobarbital, nella maggior parte delle epilessie. D'altra parte la CBZ, fin dal suo ingresso nell'armamentario antiepilettico, ha rappresentato una vera rivoluzione nel trattamento delle epilessie un tempo chiamate parziali ed ora focali, per la sua elevata efficacia, anche nella regolarizzazione dell'umore, tanto che viene sempre più utilizzata in campo psichiatrico, e per la buona tollerabilità, soprattutto nei bambini, che hanno bisogno di contare su tutte le loro potenzialità attentive e cognitive nello sforzo di apprendimento che stanno compiendo in tale età. In pratica, sembra che l'efficacia clinica dei due farmaci sia equivalente, anche se ci sono differenze per quanto concerne la tollerabilità e, talora, l'efficacia sui parossismi EEG (10).

Materiale e metodi

Dato che la nostra esperienza sull'utilità di una dieta senza latte vaccino e derivati ha mostrato la sua maggiore efficacia in caso di epilessia parziale idiopatica, abbiamo deciso di confrontare il trattamento farmacologico e quello alimentare in questa forma di epilessia. Abbiamo, quindi, somministrato, in modo randomizzato, a bambini con diagnosi di epilessia rolandica, una terapia con VPA, o CBZ o dieta di privazione di latte vaccino e derivati, al fine di valutare quale fosse il trattamento più tollerabile e quello più efficace a livello elettro-clinico.

La casistica si compone di 54 bambini consecutivi cui è stata posta diagnosi di epilessia rolandica, con le caratteristiche elettro-cliniche abituali (normalità neurologica e neuro-radiologica, tipo di crisi, focolai EEG centro-temporali mono o bilaterali che si intensificavano nel sonno).

E' stata somministrata in modo randomizzato una terapia con:

- VPA, a 15 mg/kg con un aumento graduale fino ad un massimo di 25 mg/kg, o
- CBZ, a 10 mg/kg con un aumento graduale fino ad un massimo di 20 mg/kg, o
- Una dieta di privazione completa di latte vaccino e di tutti i suoi derivati.

Per tutta la durata del trattamento, oltre al monitoraggio elettro-clinico, è stata valutata la presenza di effetti secondari, cercando di stabilirne il rapporto col farmaco somministrato o con le sue dosi, ed è stato praticato, ogni sei mesi, un dosaggio ematico dei farmaci oltre al monitoraggio degli abituali parametri ematici.

Il VPA è stato somministrato a 17 bambini (9 femmine ed 8 maschi), dell'età compresa tra 4 e 12 anni, che non avevano assunto in precedenza alcun farmaco anche se l'esordio delle crisi era avvenuto fino a 2 anni prima (in 2 casi, mentre nella maggior parte dei casi l'esordio era stato in media 3 mesi prima). La CBZ è stata somministrata a 17 bambini (10 femmine e 7 maschi), di età compresa tra 6 e 14 anni, senza trattamento farmacologico nonostante una convulsività esordita almeno 4 mesi prima. La dieta senza latte è stata proposta a 20 bambini (8 femmine e 12 maschi), di età compresa tra 6 e 11 anni, con convulsività esordita almeno 3 mesi prima (Tab.1).

Tabella 1 – Casistica dei bambini trattati con VPA, CBZ o dieta senza latte vaccino e derivati

Terapia	N. soggetti	Età media inizio crisi	Età media inizio terapia	EEG prima d. terapia	EEG con terapia	Crisi prima della terapia	Crisi con terapia
VPA	17	6 anni, 10 mesi	7 anni, 3 mesi	7 +++ 10 ++	14 neg 3 ++	10 rare 7 freq.	Remissione in tutti
CBZ	17	8 anni, 7 mesi	9 anni, 4 mesi	9 +++ 8 ++	6 neg 11 ++	11 rare 6 freq.	1 rare, remissione gli altri
Dieta	20	7 anni, 9 mesi	8 anni, 4 mesi	13 +++ 7 ++	Neg per tutti	13 rare 7 freq.	Remissione in tutti

Nota : + = focolai scarsamente attivi, ++ discretamente attivi, +++ molto attivi

Risultati

Tutti i bambini trattati con VPA hanno ottenuto la completa remissione delle crisi, con la scomparsa dei parossismi EEG in 14 casi (82,3%) o con riduzione oltre il 50% in 3 casi (17,7%), con dosi orali comprese tra 16 e 26 mg/kg/die (in media 21,4), che hanno consentito di raggiungere un livello ematico di 61-114 µg/ml (in media 86). Tra i bambini trattati con CBZ 16 hanno ottenuto la remissione completa delle crisi, associata, però, a remissione EEG solo in 6 casi (35,3%), nonostante livelli orali/ematici ottimali (in media 18 mg/kg/die e 8,7 µg/ml). Occorre sottolineare che, né con VPA né con CBZ, si sono evidenziati effetti secondari tali da indurre la sospensione del trattamento: in 8 bambini trattati con VPA si è avuto aumento di appetito e di peso, mentre solo 2 bambini hanno avuto aumento dei livelli delle transaminasi ed uno iperammoniemia. Tre bambini trattati con CBZ hanno mostrato una modesta leucopenia.

A differenza dei risultati ottenuti con la terapia farmacologia, la dieta di privazione di latte vaccino ha consentito a tutti i bambini trattati di ottenere una completa remissione elettro-clinica, senza alcun effetto secondario. Al contrario, il miglioramento elettro-clinico si è associato ad un miglioramento comportamentale, riferito dai genitori ed insegnanti, e della qualità del sonno.

Conclusioni

I risultati ottenuti consentono di confermare, sia per il VPA che per la CBZ, un'evidente efficacia clinica, in caso di epilessia rolandica, mentre è emersa una certa disparità nell'efficacia EEG, in quanto i parossismi scompaiono, anche durante il sonno, col VPA: l'effetto della CBZ è meno favorevole e complicato da effetti collaterali più importanti.

Il trattamento con dieta di privazione di latte vaccino e derivati ha consentito di ottenere risultati migliori non solo in termini di efficacia elettro-clinica, ma anche in tollerabilità. Se a questi risultati aggiungiamo la considerazione che, quando è efficace, una terapia farmacologia dell'epilessia va protratta per almeno due anni di completo benessere, mentre già dopo sei mesi di dieta è possibile sospendere il trattamento limitativo dell'alimentazione, è evidente il vantaggio per i piccoli pazienti affetti da epilessia rolandica di essere trattati in modo dietetico piuttosto che farmacologico.

Resta da capire come sia possibile che il latte vaccino, nelle sue componenti proteiche, possa interferire a tal punto sul SNC da provocare non solo disturbi comportamentali, ma anche manifestazioni critiche con tanto di parossismi EEG.

Alla luce delle conoscenze acquisite sul ruolo dell'immunità nell'eziopatogenesi delle affezioni trattate, riteniamo che la chiave per conoscere i rapporti tra SNC ed allergie e/o intolleranze alimentari sia da ricercare nei meccanismi immunitari implicati.

Bibliografia

1. Aicardi J, *Epilepsy in children*, Raven Press, 1994
2. Campbell MB, *Allergy and epilepsy*, in *Allergy of the Nervous System*, Speer F (Ed.), Springfield, Illinois; Charles C Thomas. 1970, 59-70
3. Crayton JW, Stno T and Stein G, *Epilepsy precipitated by food sensitivity: report of a case with double-blind placebo-controlled assessment*, Clin Electroencephalograph, 1981, 12, 192-198
4. Davison HM, *Allergy of the nervous system*, Q Rev Allergy Immunol, 1952, 6, 157-188.
5. Dees SC, *Neurologic allergy in childhood*, Pediatr Clin North Am, 1954, 1, 1017-1027.
6. Egger J, Carter CM, Soothill JF and Wilson J, *Oligoantigenic diet treatment of children with epilepsy and migraine*, J Pediatr, 1989, 114, 51-58.
7. Fowler WM, Heimlich EM, Waler RD, *Electroencephalographic patterns in children with allergic convulsive and behaviour disorders*, Ann Allergy, 1967, 25, 673-677.
8. Frediani T, Lucarelli S, Pelliccia A, Vagnucci B, Cerminara C, Barbato M, Cardi E, *Allergy and childhood epilepsy: a close relationship?*, Acta Neurol Scand, 2001, 104, 349-352.
9. Livingston S, *Dietary treatment of epilepsy*. In: Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescence. Springfield, III, 1972
10. Niedermeyer E, *The epilepsies, diagnosis and management*, U&S, 1990
11. Pelliccia A, Lucarelli S, Frediani T, D'Ambrini G, Cerminara C, Barbato M, Vagnucci B, Cardi E, *Partial cryptogenetic allergy and food allergy/intolerance: a causal or a chance relationship? Reflection on three cases*, Minerva Pediatr, 1999, 51, 5, 153-158
12. Frediani T, Pelliccia A, Aprile A, Ferri F, Lucarelli S, *Partial idiopathic epilepsy: recovery after allergen-free diet*, Pediatria Medica e Chirurgica, in corso di pubblicazione