

Il microbiota umano e lo sviluppo di patologie

L'aumento delle conoscenze relative al microbiota umano ed alle sue funzioni ha rinforzato progressivamente l'idea che l'equilibrio tra ospite, microbiota ed ambiente giochi un ruolo fondamentale nel mantenimento dello stato di salute. Ad oggi, alterazioni quantitative e/o qualitative nella composizione del microbiota sono state dimostrate in un numero crescente di patologie. E' noto che specifiche alterazioni microbiche sono presenti in numerose patologie, non solo intestinali (ad esempio, obesità, celiachia, morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa), ma anche in malattie tipicamente extra-intestinali: nell'autismo, ad esempio, è stata dimostrata la presenza di alterazioni del microbioma intestinale che, modificando la permeabilità dell'intestino, determinano alterazioni comportamentali tipiche dello spettro autistico. Pertanto, lo studio del microbioma umano apre nuove importanti prospettive per comprendere i meccanismi sottesi allo sviluppo di specifiche patologie. Inoltre, l'identificazione di specifiche alterazioni, non solo potrebbe fornire un nuovo strumento diagnostico e prognostico con l'introduzione del microbioma quale nuovo biomarcatore, ma potrebbe anche aprire la strada allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.(24)

In questo contesto vorrei segnalare un'ulteriore caratteristica di alcuni microbioti, quali il Lactobacillo del genere paracasei F19 in quanto riesce a veicolare grandi quantità di **frazioni di**

lattoferrina con potente attività antimicrobica (ALFD)
rendedone più disponibile l'assorbimento parenterale. Sappiamo che tale proteina è dotata di specifiche e peculiari proprietà antibatteriche e antivirali, contrastando in tal modo tante ripercussioni sui danni indotti dal malassorbimento.

La Lattotransferrina è una glicoproteina ferro-trasportatrice, conosciuta anche come Lattotransferrina, presente nel latte materno dei mammiferi ed è facente parte del sistema immune innato dei mammiferi. È una proteina altamente conservata, espressa e secreta dalle cellule ghiandolari esocrine nella maggior parte dei fluidi corporei come la saliva, le lacrime i secreti vaginali, le urine, le secrezioni nasali e quelle bronchiali, la bile e i fluidi gastrointestinali, che ha proprietà antimicrobiche, immunostimolanti e antinfiammatorie.

. Ogni molecola di Lattotransferrina può legare a sé due ioni ferrici ed in base a tale saturazione può esistere in tre forme distinte: *apolattotransferrina* (priva di ferro), *Lattotransferrina monoferrica* (legata ad un solo ione ferrico) e *ololattotransferrina* (che lega a sé due ioni ferrici). L'attività della proteina viene mantenuta anche in ambienti acidi ed in presenza degli enzimi proteolitici, inclusi quelli secreti dai microorganismi. La Lattotransferrina è una proteina di circa 80 Kdalton (molto pesante) a struttura spaziale mutevole in base al legame con il ferro che capta nei due siti siderofori (uno per lobo) ed è composta da una catena amminoacidica di circa 690 unità; *ingerita a scopo medicinale viene digerita come proteina dal succo gastrico e scissa dagli enzimi proteolitici in vari frammenti che poi vengono utilizzati, dall'organismo come tutte le proteine alimentari, d'altro canto l'ingombro sterico*

della proteina non ne consente l'ottimale assorbimento.(25-26-27-28)

(21)– Bisanz JE, Enos MK, Mwanga JR, Chagalucha J, Burton JP, Gloor GB, Reid G. 2014. Randomized open-label pilot study of the influence of probiotics and the gut microbiome on toxic metal levels in Tanzanian pregnant women and school children. *mBio* 5(5):e01580-14.

(22)- Monachese M Bioremediation and human tolerance to heavy metals through microbial processes: A potential role for probiotics? 13 July 2012 *Appl. Environ. Microbiol.*

(23)– Zoghi, Alaleh; Khosravi-Darani, Kianoush; Sohrabvandi, Sara Surface Binding of Toxins and Heavy Metals by Probiotics. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, Volume 14, Number 1, January 2014, pp. 84-98(15)

(24) Mangiola F. et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 7;22(1):361-8. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.361.

(25)Lactoferrin: molecular structure and biological function. Lonnerdal B, Iyer S. 1995, *ANN REV NUTR* 15:93-110.

(26)Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein Vorland LH 1999, *APMIS* n. 107:971-981.

(27)Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin. Baker EN, Baker HM. *CELL MOL LIFE SCI* 2005, 62:2531-2539.

(28)EFFETTI PREVENTIVI DELLA SOMMINISTRAZIONE DI LATTOFERRINA ALFD CON CARRIER DI LACTOBACILLUS PARACASEI SUBSP. PARACASEI F19 SULLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI IN ETÀ PEDIATRICA

17 Maggio 2022/in novita, Pubblicazioni/da julia_l

Autore: C. Tonarelli, A. Gallese, M. N. Musleh, R. Zappone, S. Cacopardo, A. Di Rienzo Businco, G. Micciché, M. De Angelis,

L. Bianchi, E. Caropreso, L. Falliano G. De Paolis, G. Baviera, F. Frisenda, L.

Castriota, W. Gallese, C. A. Zaccagna,

L. Di Rienzo Businco, T. Zurlo, M. Bavastrelli

Casistica e metodologia.

La mia esperienza si basa sull'osservazione dei risultati ottenuti su 52 casi di autismo, diagnosticato dal neuropsichiatra infantile. L'età dei pazienti varia dai 2 a 14, con l'unica eccezione di un caso di 27 anni ed esattamente Fig.5:

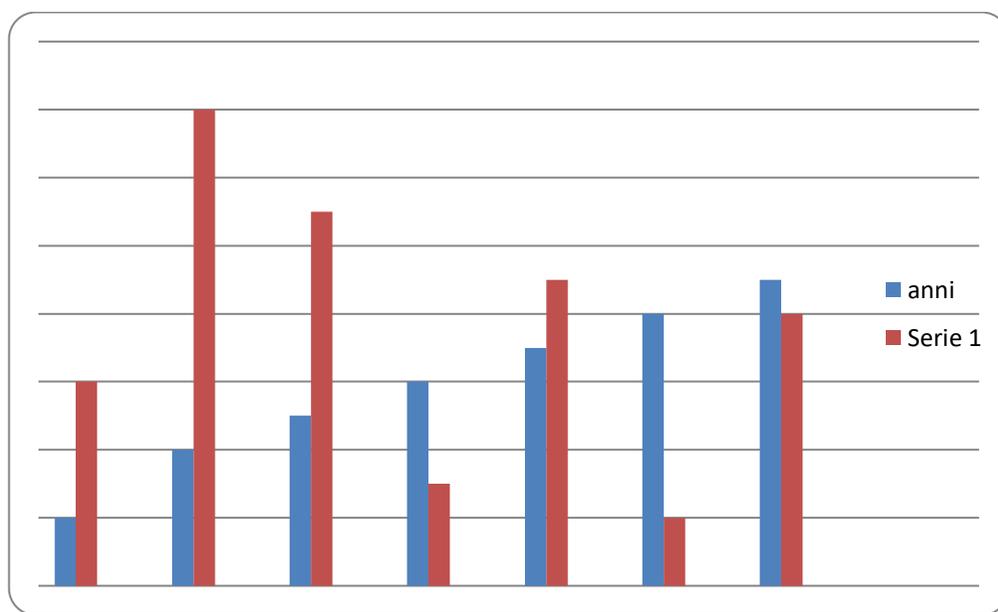


Fig.5

Nell'anamnesi raccolta dai dati forniti dai genitori, ho in tutti i casi notato che il disturbo più frequente era a carico della funzione intestinale: accessi di diarrea, stipsi frequente con trattenimento doloroso, tensione addominale, feci maleodoranti, residui non digeriti, unitamente a periodi di nausea, parasonnie; in tutti i casi ho osservato accessi di aggressività non costanti pur se variabili di durata ed intensità. Frequente anche la segnalazione di disturbi alle vie urinarie con urine maleodoranti e urenti. I genitori hanno sempre riferito che nessuno specialista consultato aveva mai portato l'attenzione sulla funzionalità intestinale, limitandosi di solito a risolvere i problemi digestivi con semplici lassativi o antidiarroici; solo sporadicamente qualche logopedista aveva loro suggerito di

consultare un nutrizionista. Ho raccolto in tabella i casi con disturbi collegabili direttamente o indirettamente all'apparato digerente (Fig.6):

Fig.6

9		diarrea
4		stipsi
9		add.globoso
5		coliche add.
3		accessi febb.
10		acetonemia
6		glossite
3		dermatite
11		inappetenza
13		parasonnia

In alcuni casi tali sintomi erano unici e ricorrenti, in molti altri presenti contemporaneamente (es.stipsi, coliche e parasonnia); in tutti comparivano inoltre a tratti o sporadicamente atteggiamenti di rabbia, di aggressività e di autolesionismo come anche urla e totale disinteresse.

Il trattamento che ho loro proposto sostanzialmente si basa su cinque presupposti:

- **1** sospensione di tutti gli alimenti contenenti glutine (alla stessa stregua dei soggetti celiaci), caseine e derivati (di solito quella di vacca che è presente in molti prodotti industriali) e zuccheri raffinati;
- **2** limitazione (almeno nelle fasi iniziali del trattamento) delle proteine di bestia grossa, preferendo quelle di derivazione vegetale (leguminose, castagne, etc.) o animale bianca o ittica;
- **3** integrazione con probiotici adeguati tipo Lactobacilli e Bifido batteri in tutte le loro valenze (*)
- **4** assunzione di frullati di frutta mista a verdure o di succhi, ma mai zuccherati, semmai addolciti con miele o succo d'acero o di betulla- assunzione di grassi insaturi quali omega tre-sei-nove o di burro chiarificato in modiche quantità.
- **5** assunzione di dosi graduali di un integratore naturale, ricavato dalla digestione dell'amido di mais, le cui caratteristiche sono quelle di ripristinare un corretto metabolismo energetico (definito dal prof. Eugenio Iorio "riequilibratore metabolico").

Punto che ritengo molto importante è quello che, dopo aver chiarito questo indirizzo alimentare, fornisca ai genitori ed ai nonni dettagliate informazioni sul meccanismo d'azione degli enzimi preposti alla demolizione alimentare, sulla dannosità dell'acidosi metabolica, sull'importanza del microbiota nell'assimilazione, nella difesa da patogeni, nella sintesi di acido butirrico, di vitamine, di minerali e di neurotrasmettitori. Anche se tale comportamento può a molti operatori apparire

eccessivo o di difficile attuazione, devo dire che ho sempre trovato nei genitori molta attenzione; infatti sono persone che cercano in tanti modi di aiutare il proprio figlio, documentandosi e ricercando in ogni sito una spiegazione che dia loro una risposta; devo ammettere che ho di solito trovato molta considerazione come anche molte domande tese alla comprensione di quanto stavano ascoltando.

(*) Tra i molteplici generi *di Lactobacillus* (circa 25 secondo la revisione tassonomica del Marzo 2020 e di cui il *Lactobacillus Paracasei* F19 è particolarmente apprezzato per la sua marcata attività immunostimolante) e *di Bifidobacteria* (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* (subsp. *Animalis*), *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium infantis*), sarà compito del medico ricorrere a quelli più adatti alle varie situazioni, evitando così iniziative fai da te che potrebbero rivelarsi inutili se non dannose. I probiotici sono forme biologiche dotate di personalità e mal sopportano la competizione per l'accaparramento del cibo; oltretutto non tutte le case produttrici hanno caratteristiche di efficacia e serietà.

Rimane comunque un punto fermo; il controllo del paziente deve avvenire sempre sotto il controllo del professionista che comunque potrà affidare la gestione pratica del bambino ai familiari, opportunamente informati.

Una condizione che ritengo molto utile è l'esecuzione dell'esame delle feci per la ricerca dei phila batterici, delle zonuline e calprotectine per valutare un eventuale danno a carico delle giunzioni strette, la cui compromissione, come

visto, è alla base del malassorbimento con tutte le conseguenze del caso. Con tale semplice indagine mi è consentito il controllo, di solito dopo sei mesi di rispetto delle norme suggerite; se vedo un ristabilimento dei phila batterici ed un rientro graduale delle zonuline, ho la riprova che sto percorrendo una strada valida verso la soluzione metabolica.

In alcuni casi, di solito in fase iniziale, il valore delle zonuline era nella norma o si discostava di poco: in tal caso non si era ancora instaurata una permeabilità ed era sufficiente una correzione della dieta e il ricorso a phila batterici fisiologici che migliorassero l'assorbimento dei metaboliti.

Riporto in tabella il valore delle zonuline dei casi in esame (52), effettuato presso un laboratorio specializzato (Fig.7):

	Valore Zonuline (Val.rifer.60)							N° casi
Anni 2	251.11	48.5	52.18	210.98				4
anni 3	410.11	153.40	56.51	366.84	302.10	274.47		6
anni 4	77.80	700.01	279.30	31.82	146.50	119.39		6
anni 5	351.71	93.12	215.50	317.60	102.60	210.91	130.04	7
anni 6	258.75	80.55	30.90	35.07	41.89	125.2	144.36	7
anni 7	117.67	142.18	26.71	281.11	306.92	84.72	119.39	7
anni 8	50.24	76.20	20.50	122.51	54.51			5

anni 9	116.93	89.9	125.2	112.5	150.5	274.47	6
anni 14	66.28	155.10	90.23				3
anni 27	166.50						1

Fig. 7

Dai dati raccolti appare evidente che nel 80.76% dei casi il valore delle zonuline era al di sopra dei valori normali, in alcuni addirittura di ben 11 volte.

Significativo è stato un caso esaminato nel luglio del 2018 che al primo esame presentava un valore delle Zonuline a 410.11 scese a 302.10 nel marzo 2019. Nel periodo osservato la piccola paziente di 3 anni, aveva ottenuto notevoli miglioramenti: sonno regolare, alvo regolare, maggiore risposta agli inviti ed ai richiami, collaborazione al gioco, sguardo mantenuto verso l'interlocutore, collaborazione ai lavori di scrittura e disegno, miglioramento della verbalizzazione e della gestualità.

Discussione.

Da quanto emerge dall'osservazione dei casi in esame appare significativa la relazione tra il valore delle Zonuline fecali e il comportamento in genere; l'indice di permeabilità intestinale, rivelato da un'eccessiva produzione di zonulina, giustifica il sospetto che nei bambini autistici si sia creata una stretta

relazione tra una *leaky gut syndrome* e l'attività dei neuroni cerebrali; il fatto che non sia mai stata riscontrata alcuna alterazione anatomica a livello della sostanza cerebrale (*PET, RMN, ECG, Ecografia cefalica transfontanellare*), giustifica il fatto di indirizzare lo studio sulla ricerca di una causa extra-cerebrale, pur senza trascurare interventi di indagine psicomotoria, logopedica o psichiatrica infantile secondo criteri codificati. Da quanto appare in letteratura, l'ASD è sempre stata considerata un'affezione di esclusiva competenza neuropsichiatrica con studi, teorie e proposte terapeutiche che, pur comprensibili e rispettabili, hanno sempre riguardato la sfera cerebrale nel suo insieme. Il DSM IV, per esempio, indica la patologia come "Disturbi Pervasivi dello Sviluppo" differenziandola tra *disturbo autistico, disturbo di Asperger, disturbo disintegrativo della fanciullezza, sindrome di Rett e disturbo pervasivo dello sviluppo* non altrimenti specificato (NAS). Nel nuovo DSM V invece, questi sottotipi di autismo sono raggruppati in una sola ed unica categoria chiamata "*Disturbi dello Spettro Autistico*", tranne la sindrome di Rett che è stata catalogata come disturbo neurologico. In aggiunta ai "*Disturbi dello Spettro Autistico*", il DSM V introduce il "*disturbo della comunicazione sociale*" che si sovrappone, ma in maniera parziale, all'autismo. Questo perché necessita della presenza di una "*menomazione del linguaggio pragmatico*" e di una menomazione "*nell'uso sociale della comunicazione verbale e non-verbale*".

Le prove scientifiche suggeriscono che vari fattori, sia genetici che *ambientali*, contribuiscono all'insorgenza di disturbi dello spettro autistico influenzando i primi sviluppi cerebrali.

E qui sta il punto critico. Mentre i teorici cercano “*certezze*” e “*verità*” in laboratorio per capire “che cosa” sia questa patologia, i clinici si destreggiano fra diversi trattamenti, tenendo conto dell'importanza delle *evidenze cliniche* per la ricerca, attraverso un dialogo, di un punto di contatto con i teorici. Per avere un'idea di quanto poco venga presa in considerazione la connessione *Intestino-Cervello* è sufficiente dare un'occhiata alle cosiddette linee guida ufficiali:

“La letteratura scientifica internazionale e le Linee Guida per l'autismo: raccomandazioni tecniche-operative per i servizi di neuropsichiatria dell'età evolutiva redatte dalla Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza (S.I.N.P.I.A.), affermano con assoluta chiarezza che l'Applied Behaviour Analysis (A.B.A.) è la terapia di scelta per l'autismo infantile”.

Tanto più che l'ABA, definita *terapia*, non è una cura per la guarigione dall'autismo. È l'insieme di principi scientifici che se applicati in campo di autismo, offrono un programma per la riabilitazione educativa del bambino. Alcuni bambini possono comunque fare talmente tanti progressi da risultare, dopo diversi anni, indistinguibili da altri bambini in tutte le aree evolutive.

Tale programma (ABA) si basa su un intervento intensivo di minimo 25-30 ore settimanali, sul coinvolgimento della famiglia, sul curriculum individualizzato e comprensivo, su un

insegnamento strutturato, su un insegnamento incidentale, sulla generalizzazione programmata, sull'insegnamento nell'area della comunicazione, sulla gestione costante dei comportamenti, sulla supervisione frequente e qualificata, sulla video terapia ABA.

Il solo fatto che tali letture siano varie e molteplici a fronte solitamente di scarsi risultati (tant'è vero che difficilmente si parla di "guarigione"), siamo autorizzati a pensare che possa esistere un'altra strada per dare spiegazioni convincenti, soprattutto quando questa porti risultati evidenti e soddisfacenti, pur senza escludere il forte apporto dell'ABA.

A questo proposito posso affermare che l'inserimento di una procedura alimentare corretta nell'attività dei servizi di neuropsichiatria ha prodotto in tutti i casi esaminati, risultati molto convincenti, a detta sia dei parenti che degli operatori del settore(Lettere 1 2 3).

A questo proposito non posso che concludere con le parole del Dott. Federico Balzola quando afferma:

“ Vi sono numerose prove scientifiche riguardanti il coinvolgimento extra-cerebrale in questa patologia. Tali evidenze (confermate anche da studi in corso tra la Gastroenterologia del mio ospedale e la Neuropsichiatria Infantile di Torino diretta dal Prof. Rigardetto) indicano la coesistenza di un coinvolgimento infiammatorio e immunologico dell'apparato digerente e cerebrale il cui trattamento permette miglioramenti significativi dei sintomi neuropsichiatrici. Non vorrei cioè che si dovessero dimostrare

conoscenze già ampiamente consolidate in letteratura. Queste informazioni devono costituire la base di partenza della discussione di lavoro per evitare perdite di tempo lasciandoci sfuggire la grande occasione di una ricerca unica ed innovativa in comune. Bisogna affrontare in modo prioritario alcune problematiche terapeutiche estremamente diffuse come l'impiego di farmaci non convenzionali o l'utilizzo della dieta senza glutine e caseina: cure già in uso tra i pazienti che trovo inutile non rilevare o far finta di non esserne a conoscenza. Sono comunque terapie indirizzate all'asse gastrointestinale e cerebrale la cui integrità deve essere prima e comunque accertata per evitare un loro impiego in un quadro di normale permeabilità intestinale. Per questo la presenza di una patologia gastrointestinale sottostante dovrebbe sempre essere esclusa sia con lo screening eziologico standard già alla diagnosi o successivamente, se in presenza di sintomi gastrointestinali misconosciuti. Il problema più sentito dai genitori è la reale necessità della dieta senza glutine e caseina o della somministrazione di integratori alimentari. Questioni che li coinvolgono non solo da un punto di vista economico ed organizzativo, ma li costringono alla fin fine ad assumersi responsabilità decisionali ed assistenziali che non competono loro anche se in presenza di risultati positivi, ma non oggettivabili scientificamente. Ciò conseguentemente legittima manifestazioni conflittuali e di sfiducia verso la classe medica con ricadute dannose per la salute del paziente. Vi è infatti una realtà sanitaria che spesso sfugge al neuropsichiatra o al pediatra, ma che ho potuto constatare di persona in questi anni

e che deve essere affrontata con onestà intellettuale. L'informazione circa l'efficacia di cure innovative intraprese in altri paesi viene rapidamente acquisita attraverso i sistemi di comunicazione ora disponibili e solo in parte filtrata dalle associazioni. Questa giunge così ai genitori dei pazienti in modo dirompente ed accattivante. Qualsiasi possibilità viene lecitamente vissuta dai genitori come provvedimento potenzialmente efficace e quindi da provare al di fuori di ogni controllo medico-sanitario. Vi sono genitori che dedicano le proprie risorse economiche, lavorative e familiari non solo alla gestione del figlio, ma anche alla ricerca continua e spasmodica di risoluzioni valide per una malattia di cui non si danno pace. L'hanno vista infatti insorgere in modo improvviso e distruttivo, accompagnata da sintomi o circostanze cliniche spesso mai credute dai curanti. Provo spesso un senso di imbarazzo perché so benissimo che per equivalenti sintomi o segni clinici, senza la presenza di una diagnosi di autismo, il paziente sarebbe già stato indagato e curato o comunque i genitori ascoltati o creduti. In sintesi ritengo importante suggerire alcuni punti che dovrebbero essere presi in considerazione:

1) La necessità di promuovere studi clinici su larga scala con finanziamenti nazionali volti a confermare l'efficacia della dieta senza glutine e caseina. Dimostrare il ruolo terapeutico degli integratori alimentari già proposti od in uso in molti centri di ricerca americana, ma senza dati solidi pubblicati. La dimostrazione di una loro efficacia potrà infatti permetterne o no la loro prescrivibilità attraverso il SSN fornendo finalmente risposte valide e concrete alle richieste delle famiglie coinvolte.

Si potrà in caso positivo parificare il trattamento su tutto il territorio nazionale e non, come ora accade, permettendone l'utilizzo a seconda delle specifiche realtà di residenza o peggio ancora per le disponibilità di mezzi economici personali. Molti integratori alimentari sono spesso utilizzati in modo incostante o a dosaggi e posologie assolutamente soggettive e spesso senza controllo. Non bisogna dimenticare che sono comunque principi farmacologici, potenzialmente attivi e non ancora sottoposti a controlli legislativi severi perché rientrano nella categoria degli integratori dietetici. La collaborazione con centri di ricerca seri quali l'Autism Research Institute di San Diego negli USA permetterebbe, tralasciando inutili e sterili pregiudizi, di individuare progetti di ricerca più mirati alla luce della loro lunga esperienza sull'impiego di queste sostanze. La collaborazione con le Facoltà di Farmacia italiane consentirebbe oltretutto la possibilità di produzioni galeniche controllate e certificate per approfondire in modo sistematico la loro reale biodisponibilità ed attività una volta assorbite.

2) La necessità di consolidare le conoscenze sugli aspetti fisiopatologici emergenti correlati all'asse Infiammatorio /immunologico tra intestino e cervello. Non deve più succedere che in Italia un bambino con nuova diagnosi di autismo non venga studiato per la possibile co-presenza di malattia intestinale lasciando che questa possa progredire continuando a peggiorare i sintomi neuropsichiatrici. Esiste infatti già un documento pubblicato dall'associazione americana Autism Speaks che riporta i risultati di una riunione alla quale ho potuto partecipare avvenuta a Boston tra gastroenterologi e pediatri lo

scorso 13 Ottobre, per sensibilizzare il riconoscimento precoce dei sintomi gastrointestinali da parte dei neuropsichiatri e dei medici di base. Questo documento è già disponibile in rete e penso debba far parte dei documenti da diffondere anche in Italia.

In conclusione penso sia necessaria una conduzione dei lavori in modo da poter rispondere in modo scientifico alle nuove esigenze delle famiglie coinvolte da questa patologia e fin'ora non considerate dalla comunità scientifica alla quale però appartengono per diritto di diagnosi e cura. Qualsiasi terapia che porti un miglioramento anche minimo è molto importante per questi soggetti che potranno così trarre più vantaggio dalle terapie riabilitative disponibili. Si tratta di una patologia multifattoriale e complessa in considerevole aumento la cui prevalenza è già di impatto sociale drammatico.

CONCLUSIONI

Lo studio condotto per la prima volta in Italia, sebbene su un gruppo limitato di pazienti, ha riprodotto i dati pubblicati da altri autori all'estero, confermando la presenza di una malattia infiammatoria cronica intestinale associata al disturbo autistico. Gli accertamenti effettuati hanno dimostrato la presenza di lesioni macroscopiche sia nel tratto gastroenterico superiore che in quello inferiore nel 54,5% dei pazienti ed alterazioni microscopiche evidenziate con l'esame istologico nel

73% dei soggetti nel tratto gastroenterico superiore, nel 64% nell'ileo terminale, nel 100% del colon. Tutti i pazienti osservati hanno mostrato un coinvolgimento macroscopico e/o microscopico. I dati ottenuti con la video-capsula rappresentano inoltre le prime immagini al mondo di un interessamento panintestinale di tale patologia. L'efficacia delle terapie farmacologiche sulla patologia intestinale ed i suoi riflessi sulla patologia neuropsichiatrica saranno oggetto di prossimi studi. I risultati ottenuti sono stati presentati nel 2005 a 2 convegni di gastroenterologia, uno nazionale ed uno internazionale, segnalati preliminarmente su una rivista internazionale nello stesso anno e sono in fase di pubblicazione più estesa nei prossimi mesi."

PUBBLICAZIONI

F. Balzola, D.Clauser, A. repici, V. Barbon, A.Sapino, C.Barbera, PL.Calvo, M.Gandione, R.Rigardetto, M.Rizzetto. Autistic enterocolitis: confirmation of a new inflammatory bowel cohort of patients. Digestive and Liver Disease PO2.87, S137. Vol 37. Supplement N.1 March 2005.

Balzola F, Barbon V, Repici A, Rizzetto M, Clauser D, Gandione M, Sapino A. Panenteric IBD-like disease in a patient with regressive autism shown for the first time by the wireless capsule enteroscopy: another piece in the jigsaw of this gut-brain syndrome Am J Gastroenterol. 2005 Apr;100(4):979-81.

Balzola F, Daniela C, Repici A, Barbon V, Sapino A, Barbera C, Calvo PL, Gandione M, Rigardetto R, Rizzetto M. Autistic enterocolitis: confirmation of a new inflammatory bowel disease in an Italian cohort of patients. Gastroenterology

Ed ancora:

«Negli ultimi quindici anni la letteratura medica ha registrato la prevalenza di sintomi gastrointestinali nel 70 per cento dei pazienti autistici, spesso associati a malattie infiammatorie

intestinali. La diagnosi non è facile perché si tratta di pazienti con elevata soglia del dolore, difficoltà di comunicazione verbale ed esordio dei sintomi in fase tanto precoce che per loro risulta difficile registrarli come un'anomalia. La convivenza con tutti questi aspetti impedisce un'espressione chiara della malattia e ci porta talvolta a non comprendere che determinati atteggiamenti verso il cibo e comportamenti aggressivi verso se stessi sono tentativi eseguiti dal paziente per comunicare un disagio che noi non vediamo o tendiamo ad associare a un disordine comportamentale».

Come si arriva a diagnosticare un disturbo infiammatorio intestinale a un bambino autistico?

«Compiendo un'indagine intestinale che evidenzi un quadro infiammatorio specifico. Il paziente autistico ha una malattia diversa da quella di Crohn, dalla rettocolite ulcerosa o dalla celiachia. E' un disturbo che si esprime soprattutto sulla parete intestinale più distale e che registra un quadro infiammatorio più profondo, veicolo di forte dolore e disturbi della motilità spesso tradotti in difficoltà nel trangugiare, nel far passare il cibo e talvolta in ruminazione. Un quadro che porta con sé anche stitichezza con forti dolori e conseguenti posizioni antalgiche che una volta venivano letti come "*comportamenti autistici*" e rappresentano invece risposte al dolore. In questa fase occorre identificare l'infiammazione e procedere con la cura in grado di condurre alla regressione dei sintomi gastrointestinali e al miglioramento di determinate capacità quali il sonno o l'attenzione. Si ottiene perciò un doppio vantaggio: sintomatologico intestinale e comportamentale, in alcuni casi davvero clamoroso perché cambia in modo sostanziale l'atteggiamento del bambino».

Come si ottiene questo importante risultato?

«Spesso questa situazione atipica dell'intestino migliora con la semplice rimozione di alcuni alimenti (come le proteine del latte o del grano) che produce una riduzione dell'assorbimento intestinale e compromette la chiusura delle cosiddette giunzioni strette. E' una riduzione dell'infiammazione che arriva dopo la diagnosi successiva a esami di sangue e feci, ecografia e, se necessario, esami di endoscopia.

La nostra è una medicina che torna al passato perché osserva i sintomi e poi trova la cura; la visita e l'anamnesi hanno un peso fondamentale, superiore a quello degli esami che servono a confermare il sospetto».

Di recente il “Centers for Disease Control and Prevention” ha affermato che negli Stati Uniti un bambino su 88 ha un disturbo dello spettro autistico: un numero davvero molto elevato.

«Si tratta di una patologia dall'incidenza sempre crescente che, oltre all'aspetto clinico, deve farci pensare all'impatto sociale futuro: si tratta di pazienti che non saranno in grado di gestire una vita autonoma e avranno necessità di percorsi creati su misura».

Che cosa favorisce l'insorgere dell'autismo?

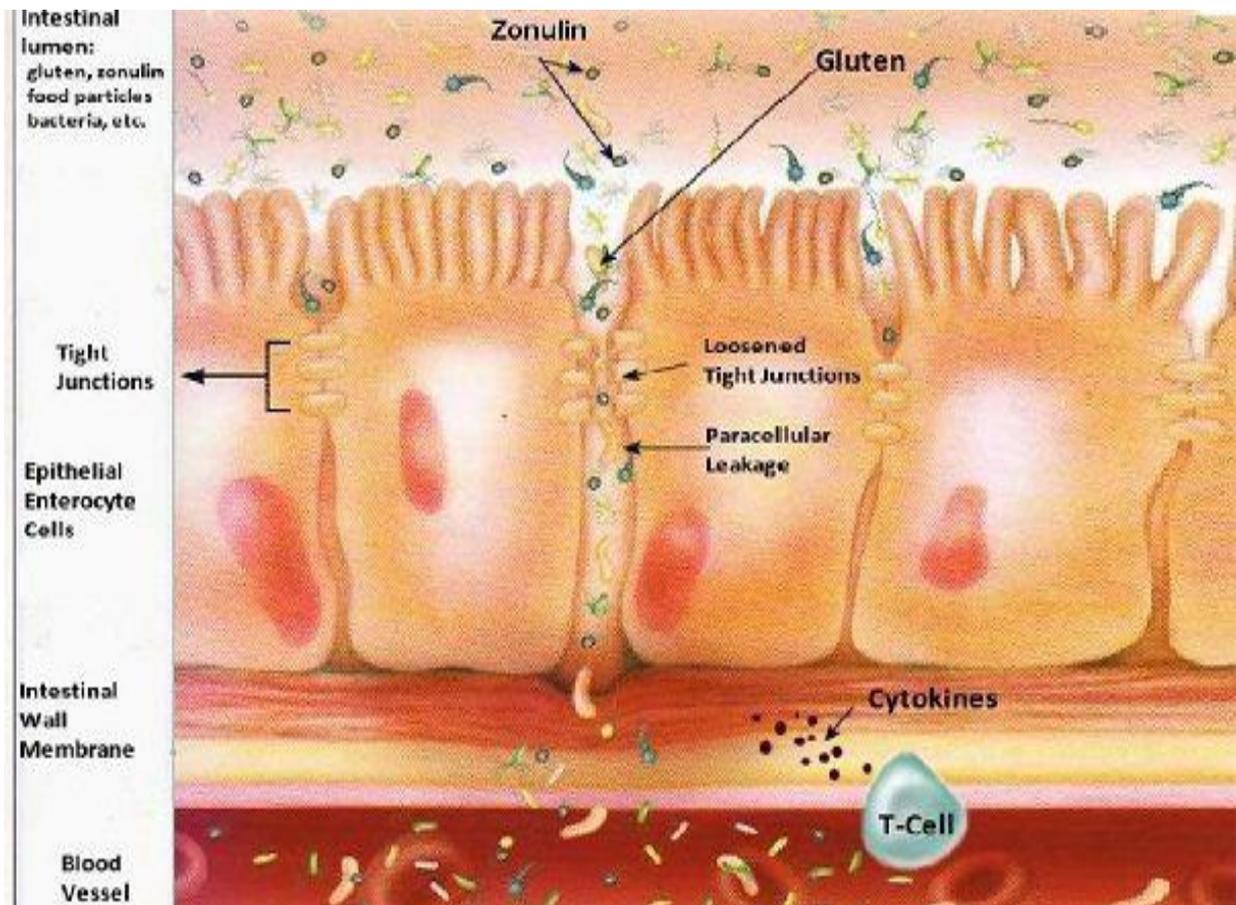
Il Dr. Alessio Fasano, un pediatra e gastroenterologo italiano partito nel 1993 da Salerno verso gli Stati Uniti. Fasano, uno dei maggiori esperti mondiali nel campo della ricerca per la lotta alla celiachia, è titolare della Cattedra di Pediatria presso l'Università del Maryland e dirige un Istituto di Ricerca a Baltimora. Relatore alla conferenza DAN!, tenutasi dal 9 all'11 Ottobre 2020 a Dallas.

Questo l'**abstract** del suo intervento:

Glutine, intestino permeabile e autismo: un collegamento accidentale o motivato?

E' stato a lungo ipotizzato che sia il glutine che l'intestino permeabile giochino un ruolo patogeno nell'autismo. L'evidenza scientifica a supporto del loro coinvolgimento e i meccanismi scatenati da questi due fattori sono rimasti comunque non chiariti. Di conseguenza, all'infuori di resoconti aneddotici, manca il razionale scientifico per interventi terapeutici che mirino all'eliminazione sia del glutine che dei difetti della parete intestinale. Questa relazione presenterà nuovi dati che chiariscono come il glutine possa causare un intestino permeabile, come la inter-relazione tra geni umani e geni dei batteri possa provocare questo effetto e come il passaggio incontrollato di antigeni attraverso un intestino permeabile possa modificare la struttura genetica degli enterociti.

“Ecco come il glutine danneggia le pareti intestinali causando malattie autoimmuni”

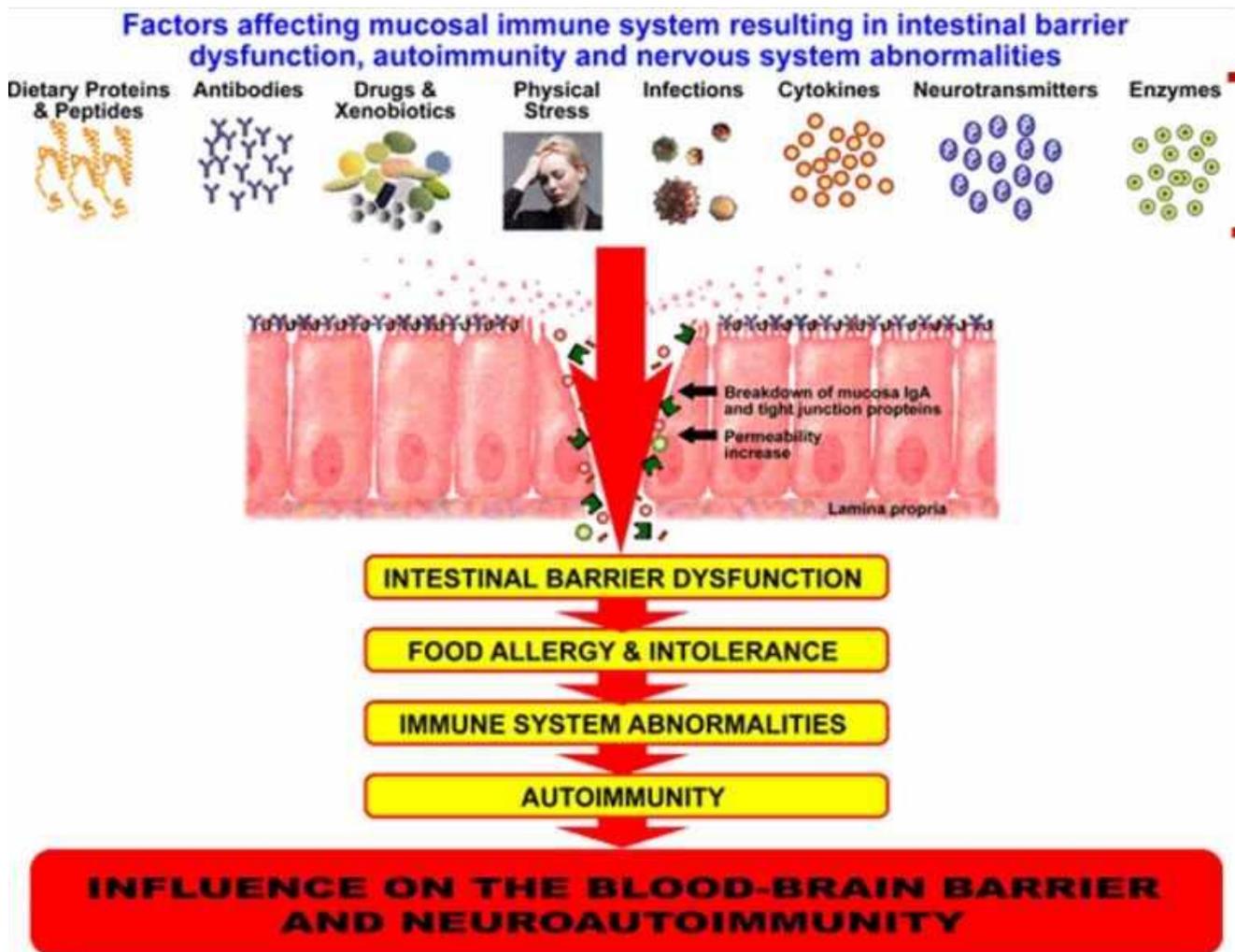


Il consumo di glutine danneggia le pareti intestinali causando **permeabilità intestinale** ovvero le giunture serrate che dividono l'intestino dal circolo sanguigno si allargano lasciando passare proteine indigerite, batteri, virus e sostanze che non dovrebbero entrare in circolo nel nostro organismo. Nel tempo la permeabilità intestinale se non curata può portare alla nascita di **malattie autoimmuni** come **artrite reumatoide**, morbo di **Chron**, **sclerosi multipla**, **diabete** e **celiachia**.

Il glutine è un complesso proteico contenuto in molti cereali di uso comune. Il glutine si trova in frumento (grano), farro, avena, Kamut, segale e orzo; è assente in riso, miglio, grano saraceno, mais, quinoa, amaranto. La maggior parte della gente pensa che la celiachia e la sensibilità al glutine siano la stessa cosa. Per questo, sebbene il glutine faccia male, siccome il test della celiachia risulti negativo, continuano a consumarlo. Per

fortuna questo pensiero oramai superato, sta cambiando rapidamente. Almeno il 20% della popolazione è intollerante al glutine e la maggior parte non sa di esserlo. In realtà il glutine modificato che oggi troviamo sulle nostre tavole sotto ogni forma è insalubre per tutti e quindi andrebbe ridotto drasticamente, passando a grani antichi che ne contengono meno (per es. il grano del senatore Cappelli) Tuttavia per molte persone anche una modesta quantità di glutine può creare problemi.

«Non se ne conoscono le ragioni, ma la componente immunologica risulta preponderante assieme a quella genetica. Di sicuro viene coinvolto quel processo cruciale che nei primi mesi di vita vede i batteri intestinali (il cosiddetto microbioma) giocare una parte importante nella crescita di un sistema immunitario corretto. Negli ultimi cinquant'anni le nostre condizioni ambientali (alimentari, igieniche, terapeutiche e farmacologiche) sono cambiate in modo drammatico: ci garantiscono una vita più lunga e di maggiore qualità, ma stanno intervenendo anche sul sistema immunitario che talvolta non è più in grado né di tollerare quanto passa dall'intestino né di aggredire l'infezione in atto. Il risultato può essere perciò quello di un quadro di infiammazione costante, riflesso in un'alterazione della permeabilità intestinale che attiva un processo immunologico sul versante vascolare non grave ma cronico e in grado di distribuirsi sugli organi distali. Considerando che nei *primi tre-quattro mesi di vita* il sistema immunitario garantisce anche la sopravvivenza e la crescita del cervello, risulta più facile assistere all'intervento di disturbi di tipo cognitivo che vanno a interessare un organo dall'equilibrio già alterato».



Fattori che causano la permeabilità intestinale

Zonulina. Il glutine influisce direttamente sulla mucosa intestinale favorendo la produzione di **zonulina**. La zonulina è una proteina che regola le giunzioni delle pareti intestinali e se in eccesso le allenta provocando direttamente la permeabilità intestinale. Il Dr. Fasano spiega che questo accade a tutti indiscriminatamente. L'unica differenza con chi è intollerante al glutine è che da una parte la zonulina prodotta è maggiore e dall'altra il sistema immunitario innescato non agisce correttamente e attacca il corpo stesso.

Anticorpi. Il glutine contribuisce alla formazione di anticorpi. Gli anticorpi possono causare la secrezione di sostanze chimiche infiammatorie che portano al danno tissutale. Inoltre, attraverso un processo chiamato mimetismo molecolare, gli anticorpi possono avere una reazione incrociata con i tessuti del corpo causando una malattia autoimmune che può variare a seconda dei tessuti che vengono attaccati. Le analisi di laboratorio che misurano questi anticorpi non sono tipicamente associate con glutine perché la maggior parte dei medici non sono preparati in modo adeguato per identificare il collegamento, spiega il Dr. Fasano.

Farmaci. Molti farmaci comunemente contengono glutine che portano a un effetto diretto. Tuttavia, molte condizioni di salute croniche causate da sensibilità al glutine sono mal diagnosticate portando a prescrizioni di farmaci che non solo non sono inutili ma possono essere dannose per il tratto gastrointestinale. I farmaci antiacidi sono un esempio comune. Questi farmaci predispongono alle infezioni e portano ad una anormale presenza di batteri nell'intestino. Anche l'utilizzo di antibiotici per curare l'infezione virale è un altro esempio.

Stress. Anche se non è un fattore di stress fisico, il glutine è un fattore di stress chimico nel corpo. Lo stress chimico si manifesta in molte forme. Una di esse è la carenza di vitamine e minerali. La perdita di nutrienti chiave provoca una rottura fondamentale nella capacità del corpo di modulare il processo di guarigione e la riparazione.

Batteri. L'ingestione di glutine provoca alterazioni negative della flora intestinale (ovvero disbiosi intestinale) che predispone alle infezioni. Questo è uno dei motivi per cui così

tante aziende stanno aggiungendo batteri benefici ai loro prodotti. La disbiosi intestinale è un'epidemia in occidente ed è causa di tanti sintomi debilitanti.

Citochine. Il glutine induce la produzione di citochine pro-infiammatorie (sostanze chimiche che danneggiano le cellule).

Neurotrasmettitori. Il glutine provoca cambiamenti neurochimici nella produzione di neurotrasmettitori (sostanze chimiche che consentono al sistema nervoso di comunicare). Gli esempi includono: la serotonina, la dopamina, l'acetilcolina, adrenalina e istamina. Il glutine è anche una neurotossina che ha dimostrato di danneggiare il tessuto nervoso. Questa è la ragione per cui così tante malattie neurologiche (autismo, ADD, bipolare, la schizofrenia, la neuropatia, l'epilessia, ecc) hanno benefici con una dieta priva di glutine.

Prodotti chimici digestivi. Il glutine può danneggiare l'intestino, il pancreas, il fegato e la cistifellea. Tutti questi organi svolgono un ruolo fondamentale nella capacità del corpo di produrre i prodotti chimici digestivi ed enzimi. Quando questo meccanismo è compromesso, i processi digestivi iniziano a diminuire e diventano inefficaci.

Come riparare la permeabilità intestinale causata dal glutine

Curare la permeabilità intestinale non è difficile ma richiede mesi se non anni a seconda della gravità del singolo caso e di quanto si è attenti nel seguire la terapia. Il Dr. Fasano spiega che ci sono alcuni componenti critici che devono essere affrontati:

- Rimuovere il glutine dalla dieta

- Indagare altre intolleranze alimentari al di là di glutine
- Identificare e correggere le carenze nutrizionali
- Ripristinare batteri sani nell'intestino
- Fornire fattori immunitari e antinfiammatori naturali per aiutare nel processo di guarigione
- Prendere in considerazione l'uso di un buon enzima digestivo “

In conclusione oggi è evidente che la permeabilità intestinale contribuisce alla malattia autoimmune. Una causa nota per qualsiasi malattia autoimmune è la sensibilità al glutine. E' davvero stupido ignorare questa connessione chiaramente dimostrata. Se ci troviamo di fronte ad una malattia autoimmune è molto importante prendere in considerazione una dieta priva di glutine ed una terapia volta a riparare le pareti intestinali.

Da segnalare in chiusura tutta una serie di studi recenti (2016) sulla “**Leaky Brain**” vale a dire sulla permeabilità cerebrale esattamente simile a quella intestinale (**Leaky Gut**) segnalata dal dott. Umberto Villanti.

Si tratta di un termine recentemente utilizzato in medicina alternativa quale “cervello permeabile”. È simile alla permeabilità intestinale, ma coinvolgerebbe il cervello e la barriera ematoencefalica, consentendo l’ingresso di sostanze nocive. Questa permeabilità è causata da alcune citochine infiammatorie come IL-1, IL-6 e TNF, MMP9 e TGF-beta; così come alcune tossine batteriche (lipopolisaccaridi, LPS), muffe, metalli tossici.

Alcune ricerche hanno confermato il nesso tra *aspergillus*, *ocratossina* e impoverimento della dopamina striatale. Un’altra tossina quale la *fumonisina* (dal fungo *fusarium*), sembra essere la causa di degenerazione neuronale della corteccia cerebrale. Questa infestazione da muffe influirebbe negativamente sul controllo esecutivo dell’area che esamina le informazioni in ingresso (input ed elaborazione), determinando una risposta all’atto impulsiva (acting out).

Neuroplasticità

Il nostro cervello è plastico, cioè riesce a “guarire” da certi situazioni quando si allontanano i fattori nocivi. Uno studio recente ha analizzato il tipo di citochine infiammatorie collegate alla malattia di Alzheimer. Oltre a quelle già note (IL-6, TNF e IL-1), sono state riscontrate elevate concentrazioni di TGF-beta in presenza di micotossine.

Valutare la presenza di un'inflammation cerebrale non è una cosa semplice. In medicina ufficiale ad esempio, le biotossine non vengono ancora considerate quali fattori di comorbilità rispetto ad alcuni problemi quali fibromialgia, stanchezza cronica, autismo, depressione e ansia. Esistono degli indizi a favore che possono far sospettare nell'adulto la presenza di **neuroinflammation** o **leaky brain**, quali:

1. Presenza di muffe nelle abitazioni
2. Nessuna storia familiare di depressione o sintomi psicotici
3. Esordio in tarda età senza un motivo apparente
4. Nessuna variazione di alcuni parametri ormonali (tiroide, menopausa, ecc.)
5. Nessun miglioramento con i farmaci antidepressivi o ansiolitici (anzi effetti collaterali aumentati e pazienti etichettati come ipocondriaci)
6. Presenza di metalli tossici (attraverso alcuni test specifici)

Pubblicazioni

Severance EG1, Gressitt KL, Yang S, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Alaedini A, Dickerson FB, Yolken RH. – *Seroreactive marker for inflammatory bowel disease and associations with antibodies to dietary proteins in bipolar disorder* – Bipolar Disord. 2014 May;16(3):230-40. doi: 10.1111/bdi.12159. Epub 2013 Dec 6.

Joseph T. Coyle – *“Inflammation, Citokines and Glutamate: A New Pathway to Depression”*

Rusell L. Blaylock, M.D – *Chronic Microglial Activation and Excitotoxicity Secondary to Excessive Immune Stimulation: Possible Factors in Gulf War Syndrome and Autism*

Yolken RH1, Dickerson FB, Fuller Torrey E.- *Toxoplasma and schizophrenia* – Parasite Immunol. 2009 Nov;31(11):706-15. doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01131.x.

Cascella NG, Santora D, Gregory P, Kelly DL, Fasano A, Eaton WW. *Increased prevalence of transglutaminase 6 antibodies in sera from schizophrenia patients.* Schizophr Bull. 2013 Jul; 39(4):867-71.

Irwin MR, Levin MJ, Laudenslager ML, Olmstead R, Lucko A, Lang N, Carrillo C,

Stanley HA, Caulfield MJ, Weinberg A, Chan IS, Clair J, Smith JG, Marchese RD, Williams HM, Beck DJ, McCook PT, Zhang JH, Johnson G, Oxman. *Varicella zoster virus-specific immune responses to a herpes zoster vaccine in elderly recipients with major depression and the impact of antidepressant medications.* Clin Infect Dis. 2013 Apr; 56(8):1085-93.

Trattamento alimentare

Come integratori vengono consigliati l'**olio di pesce** o **omega 3**. Esiste una vasta letteratura scientifica che raccomanda l'uso dell'olio di pesce nelle problematiche psichiatriche (**American Psychiatric Association**). Il suo utilizzo è efficace e spesso innocuo (tranne casi particolari quali l'utilizzo di anticoagulanti o carenza estrogenica). Alcuni studi hanno dimostrato che l'utilizzo per 3 mesi di **omega 3** è risultato efficace quasi quanto i farmaci antipsicotici. I nostri neuroni sono circondati da guaina mielinica, la quale essendo grassa risulta migliorata dall'aggiunta di EPA, DHA, colina. Inoltre, l'olio di pesce

consente alla serotonina e dopamina di legarsi ai recettori, abbassa il cortisolo e determina una down-regulation delle citochine infiammatorie apportando anche effetti benefici su altri distretti, quale la **tiroide**.

La dieta assume una **notevole importanza** per queste problematiche. Sono noti gli effetti antinfiammatori dell'alimentazione su numerose malattie. È altresì nota la correlazione tra zuccheri e malattie neurodegenerative. *Una dieta a bassissimo contenuto di carboidrati raffinati ha determinato un notevole miglioramento per questo tipo di problematica.* La dieta chetogenica è stata proposta quale soluzione migliore per il cervello, specialmente se affetto da diabete di tipo 3 meglio conosciuto come morbo di ALZHEIMER (è una condizione legata alla demenza Alzheimer, cioè il cervello non riceve sufficiente glucosio).

Lettere di alcuni pazienti con bambini autistici.

(1) Buonasera Dott. Zaccagna, abbiamo iniziato il 30 Agosto a far seguire a nostro figlio di 4 anni la dieta senza glutine e senza caseina e dando il probiotico, volevamo informarla che dopo soltanto un mese di trattamento abbiamo visto tanti piccoli miglioramenti in nostro figlio, ad esempio c'è stata una riduzione del tempo tra domanda e risposta, dimostra molta più reattività e concentrazione e dice molte più parole. Da pochi giorni gli stiamo dando lo sciroppo enzimatico, entusiasti dei piccoli risultati ottenuti in breve tempo, la terremo

informata sui nuovi fatti futuri. Per il momento un grande grazie .

(2) 26/7/2019

Buon pomeriggio dottor Zaccagna, sono Deborah la mamma di Mirko. Le volevo far sapere che più o meno tra una settimana completiamo il mese in cui mi aveva raccomandato di far assumere ancora al bambino il probiotico, l'omega tre-sei, i bifidi e lo sciroppo. Quindi mi fa sapere come devo agire, se continuare così, se sospendere o se aggiungere altro. Mirko sta andando bene, continua ad essere come le avevo già scritto nell'ultima e-mail, molto attento, più presente, alle sedute che fa è sempre molto collaborativo, ogni volta che esce da lì rimango contenta di come le dottoresse sono entusiaste degli ottimi risultati.. Usa molti giocattoli che prima neanche guardava e ci gioca in modo funzionale, ascolta molto le parole e i suoni che emettono, quando gli canto la sua canzone preferita mi ascolta con attenzione e se mi fermo fa di tutto perché io continui a cantarla, e poi sta bene.. Lo vedo, che è tranquillo e felice, sicuramente ancora di difficoltà ne ha e tante, ma è anche vero che abbiamo iniziato da luglio con la dieta in particolare.. Ancora è presto per molte cose che spero col cuore che arrivino (senza illudermi) , per lui, e per noi che speriamo ancora di sentirgli dire anche solo una parolina sensata.

Ha iniziato la scuola da una settimana, sta andando bene si è inserito benissimo, appena arriva si butta in mezzo ai compagni a giocare, la sua maestra di sostegno, una signora

veramente dolce e brava, è anche molto preparata; mi ha spiegato tutti i progetti che ha in mente di fare durante tutto l'anno insieme a Mirko, l'ho messa in contatto con la logopedista e anche lei l'ha trovata molto preparata, sono contenta anche perché lo seguirà per tutte le 25 ore settimanali e non 12 come pensavo io.. Quindi può frequentare come gli altri bimbi..le maestre sono state anche molto comprensive e disponibili con la dieta che fa Mirko e mi hanno assicurato che mangerà solo ciò che darò io.

Con la dieta va bene, ho iniziato a dargli un pò più spesso i broccoli visto che adesso è periodo.. Lui fortunatamente mangia di tutto.. Volevo chiederle se i legumi più mangiarli e soprattutto quali! Per adesso dottore procede tutto così quindi tutto sommato bene.. Mio figlio non sta più da parte a giocare solo con lo stesso gioco e a leccare solo i giocattoli, ma gioca bene adesso .. Non mi cerca più solo per prendere ciò a cui non arrivava, ma ci cerca in tutto, anche se vuole giocare, se vuole uscire se vuole coccole. Non facciamo più le cose dei pazzi, io e mio marito si figurati arrivavamo al punto di prendere pentole e mestoli per fare il rumore più assordante purchè lui si girasse, o arrivavo a chiamarlo 20 volte senza successo.. Adesso se qualcuno anche solo gli passa accanto se ne accorge, se il suo papà si alza dal divano per andare in cucina, mentre gioca con lui, se lo va a prendere di corsa, se lo chiamo si gira spesso, se sono in una stanza e lui nell'altra e lo chiamo viene, impara più velocemente quello che cerchiamo di insegnargli soprattutto i gesti, quando prima non c'era modo perché non ci seguiva. Comunque potrei elencare un sacco di cose che fa e che riesce

finalmente a fare e anche molte che ancora non fa...ma piano piano.. Ringrazio Sempre lei dottore per come ci sta aiutando senza mai avermi chiesto nulla in cambio fino ad ora..

Mi fido, e non solo perché piccoli progressi sono riusciti su mio figlio, ma perché anche se non fossero arrivati penso che sia una persona molto umana solo dal fatto che prova ad aiutare questi bambini con le loro famiglie, le mamme e i papà, a seguire una strada alternativa che alla fine per molti risulta la strada giusta, per altri forse no.. ma pur sempre è un aiuto grande, soprattutto quando dove vivi nessuno conosce queste strade.. Spero che mio figlio con l'aiuto che finora ci ha dato lei, con la scuola, le terapie, possa uscirne.. Ma anche se qualcosa rimane, che possa presto essere più autonomo possibile, che riesca a parlare o per lo meno a comunicare e soprattutto a dare più attenzione possibile a ciò che lo circonda.. Ha compiuto il giorno 18 i suoi 3 anni e spero che in questo anno possa volare più in alto..

Al più presto provvederò a preparare piccoli video da mandare a lei.. E magari vede i piccoli progressi di Mirko.. Mi fa sapere come procedere da settimana prossima con la terapia.. Intanto le voglio lasciare una foto così conosce il viso di Mirko..

Le auguro una buona serata dottore.

(3) 20/10 2019

Salve Dott. Zaccagna, mi chiamo Ines Casti e l'ho contattata qualche giorno fa per avere un suo parere sulla situazione di mio figlio. Il bambino si chiama Pietro Scanu, ha 3 anni e 8 mesi

e recentemente gli è stata diagnosticata la sindrome dello spettro autistico di livello moderato. Il suo sviluppo è stato normale fino all'età di 18 mesi circa, dopodiché si è manifestata una regressione del linguaggio e delle relazioni sociali. Dopo quasi un anno di terapia con la logopedista c'è stato qualche miglioramento relativo all'attenzione, comunicazione e linguaggio. Per quanto riguarda la situazione gastrointestinale il bambino soffre di stipsi fin dalla nascita, infatti le infermiere del reparto neonatale lo hanno dovuto aiutare nei giorni successivi con delle manovre volte a facilitare l'evacuazione. Successivamente è riuscito a liberarsi autonomamente, ma mai ogni giorno. Ogni volta che ho chiesto un parere medico mi sono sempre stati consigliati microclisteri o integratori per ammorbidire le feci ma il bambino si rifiuta di ingerirli. È stato allattato al seno per 3 mesi, poi il latte è stato sostituito con quello artificiale (Mellin), e ai 6 mesi ha integrato omogenizzati e frutta frullata. Ma la situazione intestinale non è mai cambiata. Non ha avuto problemi con l'alimentazione, ha sempre accettato qualsiasi proposta fino ai 18 mesi, quando è stato inserito all'asilo nido, dove ha iniziato a rifiutare l'uovo (in qualsiasi modo) e il pesce (accetta solo i bastoncini).

Colazione: Fino a circa 2 anni e mezzo ha sempre bevuto un biberon di latte (prima latte vaccino intero poi latte Zymil) con i biscotti Plasmon o Nipirol. Poi per circa un anno ha rifiutato totalmente il latte, sostituendolo con un succo di frutta alla pera e una fetta di torta fatta in casa, oppure una Kinder Brioss o un croissant con la marmellata. Circa un mese fa ha cercato di

nuovo il latte per l'accolazione in cui inzuppa 7/8 biscotti, ma non lo beve dalla tazza.

Spuntino: A scuola mangia un pezzo di pane. A casa sceglie crackers, biscotti o pavesini.

Pranzo: La pasta è presente almeno 4 giorni alla settimana, sempre condita con sugo semplice di pomodoro, olio e parmigiano, o altri condimenti leggeri. Gli altri giorni gradisce riso, carne di manzo, passato di verdure. Come contorno verdure crude (pomodori, finocchi, carote) o patate, e finisce con la frutta (mela, pera, uva, fragole o ciliegie di stagione).

Merenda: Alterna toast con sottiletta, croissant o panino farcito con marmellata ai frutti di bosco, cracker, biscotti, pavesini o dolci fatti in casa. In estate gradisce ogni giorno il gelato alla frutta.

Cena: Le varie opzioni sono: passato di verdure, bastoncini di pesce, patate (al forno, con il sugo, raramente fritte), hamburger, polpette, fettina di manzo ai ferri, pizza margherita, prosciutto cotto o crudo, petto di tacchino. Come contorno verdure crude (pomodori, finocchi, carote). Non gradisce sempre la frutta. Beve esclusivamente acqua naturale e raramente succo di frutta alla pera o Estathè alla pesca. Non gradisce nessun tipo di bibita gassata.

Il bambino ha un buon controllo sfinterico generale. Dorme senza pannolino da più di un anno. Ha avuto dei problemi con il passaggio dal pannolino alla mutanda, perché non accettava il water. Infatti riusciva a liberarsi delle feci solo nella vaschetta

da bagno. Attualmente ha superato quel disagio e utilizza il water per tutto. Comunque, indipendentemente da pannolino, doccia o water, la frequenza dell'evacuazione è sempre la stessa (dai 3 ai 5/6 giorni) e sempre la notte, non in altri momenti della giornata. Quando sente la necessità di andare in bagno corre, salta e si muove in modo agitato, inizia a sudare e cerca comunque di trattenere le feci. Ha molta difficoltà a prendere sonno, soprattutto dopo il terzo giorno. Corre velocemente e in modo agitato, salta e se non riesce a liberarsi resta sveglio anche fino a tarda notte (spesso anche le 2:00/3:00 del mattino). Dopo che si addormenta ha comunque un sonno agitato. Ogni volta che mangia preme con le mani sullo stomaco ma non si lamenta. Sia io che mio marito abbiamo sempre sofferto di stitichezza fin da piccoli e tutt'ora non siamo sempre regolari. A giorni dovremo spedire le feci a Bergamo per farle analizzare. Non ha mai fatto altri esami specifici. La ringrazio per la cortese attenzione.

Distinti saluti.

Risposta del 5/11

Buonasera Signora Ines, come temevo il controllo dell'esame delle feci, ci ha permesso di sapere che Pietro presenta una classica "leaky gut syndrome" (sindrome dell'intestino permeabile) evidenziata **dall'alto indice** di Zonuline (366.84; sei volte i valori normali !). Per fortuna non ci sono altri valori alterati per cui possiamo dirci relativamente ottimisti nel senso che sappiamo bene dove intervenire e con quali mezzi; penso infatti che non appena si ottenga una normalizzazione dei valori

(che ricontrolleremo tra 4-5 mesi), dovremmo assistere ad un evidente miglioramento comportamentale, naturalmente continuando l'ausilio logopedico e psicomotorio. La prima cosa da attuare è l'alimentazione corretta che comporta:

- abolizione totale del glutine (come si trattasse di una forma di celiachia), consumando pertanto farinacei senza glutine
- abolizione di tutte le forme di caseina (latte animale, formaggi e prodotti da forno e conservati)
- abolizione di tutti gli insaccati (data la presenza di antiputrefattivi) e carni di maiale
- abolizione di tutti i pesci piatti (sogliola,platessa,razza, rombo,etc.) perchè, in quanto a stretto contatto con i fondali, si riempiono di metalli pesanti
- abolizione di tutti gli zuccheri raffinati (usare solo miele, succhi di betulla, di agave, zucchero di canna grezzo, di frutta fatti in casa con l'estrattore)
- abolizione di tutti i prodotti industriali (nutella, bevande gasate, biscotti di frumento, marmellate)

Iniziare l'assunzione di probiotici e di modulatori metabolici efficaci.

Si armi di tanta pazienza (apisco bene la difficoltà di far rispettare tale schema all'asilo, ma nel caso che ci fossero problemi dovrebbe dargli da mangiare a casa, almeno finché non siano rientrate le zonuline). Le mando un caro saluto ed un bacione a Pietro.

