

MICROBIOTA COME TERAPIA GENICA NELLA SINDROME DI DRAVET?

Irene Bagnasco¹, Alberto Spalice², Paolo Mainardi³, Pasquale Striano⁴

¹ SC NPI Sud Centro epilessia per l'età evolutiva Asl Città di Torino Osp. Martini Torino

² Dipartimento Materno Infantile Scienze Uroginecologiche Università La Sapienza Roma

³ Università Popolare di Studi su Alimentazione e Salute, Genova

⁴ DINOGMI Istituto Gaslini Genova, Università di Genova

La sindrome di Dravet (SD) è una encefalopatia epilettica refrattaria, la cui incidenza è stata stimata tra 1/20.000 e 1/40.000 casi. Colpisce con maggiore frequenza i maschi ed esordisce nel primo anno di vita con crisi epilettiche cloniche/toniche-cloniche, monolaterali e generalizzate. Spesso tali crisi si associano alla febbre.

La SD è legata a una mutazione nel gene SCN1A, portatore della subunità 1A del canale del sodio, che disregola il passaggio di Na con conseguenze sul funzionamento cerebrale.

Esiste un ampio spettro di manifestazioni fenotipiche della SD che non sembrano correlate con il tipo di mutazione (manifestazione clinica e genetica quindi non sono correlate). Solo il 50% delle persone con la mutazione manifesta la SD.

Non c'è correlazione tra mutazione e fenotipo, tuttavia la gravità della SD può essere ipotizzata in base alla comparsa delle prime manifestazioni cliniche: se l'esordio crisi è entro i 6 mesi di vita, è probabile sia una forma grave, mentre se le crisi esordiscono dopo il 6° mese, si riduce la gravità. Se l'esordio avviene dopo il 12° mese, si svilupperà una forma nettamente più lieve.

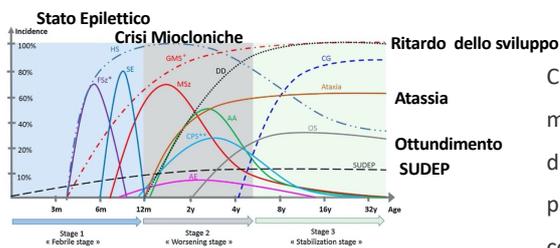


Fig. 1. Schematic representation of clinical manifestations of Dravet syndrome and their relative incidence according to age. CF—complex febrile seizures [1]; HS—hyperthermia sensitivity [10]; SE—convulsive status epilepticus [6]; GMS—generalized motor seizures [1]; MS—myoclonic seizures [1]; AA—atypical absences [1]; CP—complex partial seizures [1]; DD—developmental delay [1]; AT—ataxia [1]; SUDEP—Sudden unexpected death in epilepsy [14]; Moderate fever for 60% [1]; mostly clonic, generalized and unilateral motor seizures; *Difficult distinction between atypical absences and complex partial seizures without ictal EEG recording, so their precise incidence is unknown; †including generalized tonic-clonic and unilateral seizures [1]. However, unilateral seizures are less frequent after the age of 7 years, whereas sleep seizures increase after 6–7 years, and become predominant after age of 9–10 years [1].

Con l'avanzare dell'età **le crisi diminuiscono d'intensità**, ma **si manifestano gli altri sintomi** che caratterizzano il decorso della patologia, tra cui il ritardo dello sviluppo psicomotorio, la comparsa di disturbi del comportamento e l'ataxia.

Nella SD i disturbi cognitivi, l'ataxia, l'ottundimento, il rischio di SUDEP sono più importanti delle crisi, in quanto, nelle forme lievi, le crisi diventano rare, anche se raramente scompaiono completamente.¹

IL MICROBIOTA

La disregolazione del microbiota intestinale è stata documentata in diverse condizioni neuropsichiatriche, come la depressione e l'autismo.² E' evidente il suo ruolo nel funzionamento del cervello e nel comportamento.

I pazienti con epilessia farmaco-resistente sono caratterizzati dalla sovra espressione di rari ceppi microbici.

E' interessante notare come il microbiota dei pazienti farmacoresistenti sia maggiormente alterato rispetto ai responder alla terapia.³

La dieta chetogenica migliora il microbiota.⁴ **L'alfa-lattoalbumina (ALAC) modifica il microbiota.**⁵

Qui riportiamo 2 casi clinici ai quali è stata somministrata ALAC, 2 g die, formulata con FOS (0,75 g) e Inulina (0,75g)

Paz. 1: bambina di 8 anni affetta da SD, diagnosi confermata da analisi genetiche.

Dall'età di 10 mesi crisi plurisettimanali e stati di male epilettici refrattari al trattamento, in questi anni, in media, un accesso d'urgenza in PS e relativo ricovero al mese.

Terapia: VPA 450mg/die, Frisium 2,50 mg/die, Epidiolex 400 mg/die.

Inoltre ritardo cognitivo medio/lieve, difficoltà nella continuità dell'attenzione, iperattività, oppositività, e lievi compromissioni motorie, ridotta autonomia.

Somministrata ALAC, 2 g die formulata con FOS (0,75 g) e Inulina (0,75g)

Da un anno libera da crisi, migliorato sonno e performance scolastiche.

Paz. 2: Ragazza di 16 aa, affetta da SD, diagnosi confermata da analisi genetica.

Terapia con VPA, PB, TPM

Nel febbraio 2018 impiantata VNS modello Aspire parametri corrente di uscita 2 mA, ampiezza dell'impulso 250 microsec, soglia autostimolazione 30%, ciclo di lavoro 16%

Crisi al baseline 4-5/settimana con incremento perimenzstruale

Da settembre 2018 somministrata ALAC, 2 g die formulata con FOS (0,75 g) e Inulina (0,75g), scarsa compliance.

Nel 2019, dopo 9 mesi, riduzione delle crisi, da novembre 2020 libera da crisi, migliorato sonno e umore.

CONCLUSIONI:

Questi dati mostrano l'utilità dell'utilizzo di pre-biotici (ALAC) e post-biotici (FOS+inulina) nella SD e sarà interessante un follow up a lungo tempo per valutare ulteriori risultati su altri aspetti della SD, diversi dalle crisi epilettiche, e altamente impattanti la qualità della vita. Oltre a suggerire ulteriori esperienze.

1: Svetlana Gataullina, Olivier Dulac. Seizure, Volume 44, 2017, Pages 58-64

2: Sherwin E, et al. CNS Drugs. 2016 Nov;30(11):1019-1041

3: Peng A, et al. Epilepsy Res. 2018 Sep 24;147:102-107.

4: Xie G, et al. World J Gastroenterol. 2017 Sep 7;23(33):6164-6171

5: Boscaini S, et al. Br J Nutr. 2019 May;121(10):1097-1107.