

L'INTERVENTO DIETETICO NEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO

Dietary intervention for children with autism spectrum disorder

R. Militeri
A. Frolli
C. Bravaccio*

*Dipartimento di Psichiatria, Neuropsichiatria Infantile, Audiofoniatra e Dermatovenereologia, Seconda Università di Napoli; * Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II" di Napoli*

RIASSUNTO

Nel presente articolo viene proposta una sintesi dei lavori attualmente disponibili in letteratura sull'intervento dietetico nei Disturbi dello Spettro Autistico, focalizzata su aspetti riguardanti i presupposti teorici di una dieta priva di glutine e di caseina, gli studi randomizzati e controllati (RCT) reperibili in letteratura e relativi all'efficacia delle diete, la natura dei miglioramenti riferiti dai genitori e le indicazioni pratiche. A partire dagli anni '60 cominciano a comparire una serie di lavori in cui veniva avanzata l'ipotesi di una relazione fra celiachia e schizofrenia. Tali lavori ipotizzavano che gli individui affetti da schizofrenia fossero portatori di un deficit genetico responsabile di un'anomala metabolizzazione delle proteine del latte (caseina) e del glutine, in grado di determinare un sovraccarico di peptidi nell'organismo. In particolare, la schizofrenia poteva essere ricondotta all'assorbimento di "esorfine" contenute nel glutine e nel latte. Negli anni '80, Reichelt estese tale ipotesi all'autismo infantile. Secondo l'Autore, il ruolo eziopatogenetico del glutine e della caseina era riferibile a due prodotti metabolici, la gliadomorfina e la casomorfina, in grado di interferire sul funzionamento mentale a livello di specifici network. Il ritrovamento di oligopeptidi oppioidi nelle urine di soggetti autistici sembrava confermare tale ipotesi. Tuttavia, i dati di volta in volta chiamati in causa a testimonianza di una relazione etiopatogenetica fra glutine, caseina e autismo non hanno trovato conferma in studi successivi. L'incidenza dell'autismo, infatti, non appare maggiore nei soggetti celiaci rispetto alla popolazione generale, e l'incidenza dei processi infiammatori intestinali nei soggetti autistici non differisce significativamente da quella riscontrabile nel resto della popolazione. Allo stato attuale, quindi, non esistono evidenze utili a definire la cascata di eventi che dall'assunzione del glutine e/o della caseina porterebbe all'insorgenza dell'endofenotipo autistico. In conclusione, considerando che allo stato attuale non esistono "prove" che documentino la causalità eziopatogenetica fra glutine, caseina e fenotipo autistico, il problema delle diete va iscritto in un quadro di ordine più generale che prenda in considerazione aspetti genetici, immunologici e gastroenterologici.

SUMMARY

In this article we propose a synthesis of the currently available literature about the dietary intervention in Autism Spectrum Disorders, focused on the theoretical aspects of a diet free of gluten and casein, the randomized controlled trials (RCT) present in the literature, the nature of the improvements reported by the parents and practical guidance. Since the '60s a series of works in which it was suggested a relationship between celiac disease and schizophrenia start to appear. This work assumes that individuals with schizophrenia were carriers of a genetic deficit responsible for the abnormal metabolism of milk protein (casein) and gluten, which can cause an overload of peptides in the body. In particular, schizophrenia could be attributed to the absorption of "esorphine" contained in gluten and milk. In the '80s, Reichelt extended this hypothesis to the Autistic Disorder. According to the author, the etiopathogenetic role of gluten and casein was attributable to two metabolic products, the gliadomorphine and casomorphine, which can interfere with the mental functioning in some specific network. The discovery of opioid peptides in the urine of autistic subjects seemed to confirm this hypothesis. However, available data about an etiopathogenetic relationship between gluten, casein and autism was not confirmed in subsequent studies. The incidence of the autism, in fact, does not appear higher in celiac patients than in the general population, and the incidence of intestinal inflammation in autistic subjects does not differ significantly from that found in the general population. At present, therefore, there is no an evidence useful to define the cascade of events that from the acquisition of gluten and / or casein should lead to the autistic endophenotype onset. In conclusion, considering that at present there are no "proofs" that document the etiopathogenetic causality between gluten, casein and autism phenotype, the problem of the diet should be inscribed in a more general framework that involves genetics, immunology and gastroenterology factors.

PAROLE CHIAVE

Autismo - Intervento dietetico - Celiachia

KEY WORDS

Autism - Dietary intervention - Celiac disease

L'esigenza di affrontare l'argomento delle "diete" nei soggetti con Disturbo dello Spettro Autistico (DSA) nasce da un dato "basato sull'evidenza": una percentuale molto alta di soggetti con DSA pratica o ha praticato una dieta priva di glutine e/o di caseina, pur non avendo la celiachia e/o un'intolleranza dimostrata alla caseina^{1,2}. Allo scopo di fornire indicazioni utili al Neuropsichiatra Infantile del territorio che spesso si trova a dover fornire risposte a domande anche pressanti dei genitori, viene presentata una sintesi dei lavori attualmente disponibili in letteratura. In particolare, saranno presi in considerazione i seguenti aspetti:

1. i presupposti teorici di una dieta priva di glutine e di caseina;
2. gli studi randomizzati e controllati (RCT) reperibili in letteratura;
3. la natura dei miglioramenti riferiti dai genitori;
4. le indicazioni operative.

1. I presupposti teorici di una dieta priva di glutine e di caseina

I legami fra regime dietetico e comportamento sono stati oggetto di interesse ed attenzione fin da epoche remote.

Con riferimento, tuttavia, ad una letteratura di carattere "scientifico" più specificamente mirata all'argomento in oggetto, è a partire dagli anni '60 che cominciano a comparire una serie di lavori, in cui veniva avanzata l'ipotesi di una relazione fra celiachia e schizofrenia³. Tali ipotesi nasceva da un rilievo epidemiologico. In particolare, Curtis Dohan studiando le abitudini alimentari di diverse popolazioni della Nuova Guinea e delle isole del sud del Pacifico rilevò che gli abitanti di queste zone utilizzavano una dieta priva di grano, segale, orzo e avena. Contestualmente, l'Autore notò che in tali popolazioni era presente una bassa incidenza di casi di schizofrenia, che peraltro, quando presente, assumeva un'espressività clinica significativamente meno severa rispetto alle forme abitualmente rilevate presso le culture occidentali, in cui è abituale una dieta ricca di glutine e di alimenti contenenti caseina. Nel tentativo di interpretare questo dato, Dohan ipotizzò che gli individui affetti da schizofrenia potessero essere portatori di un deficit genetico responsabile di un'anomala metabolizzazione delle proteine del latte (caseina) e del glutine, in grado quindi di determinare un so-

vraccarico di peptidi nell'organismo. In particolare, la schizofrenia poteva essere ricondotta all'assorbimento di "esorfine" contenute nel glutine e nel latte.

A partire dagli anni '80, Reichelt estese tale ipotesi all'autismo infantile⁴. Va tenuto presente che erano gli anni in cui i confini nosografici fra autismo e schizofrenia non erano ancora ben definiti. Infatti, è solo con la pubblicazione del DSM III (1980) che l'autismo infantile viene "ufficialmente" individuato come una categoria autonoma, nosograficamente distinta dalla schizofrenia. All'epoca, tuttavia, non erano ancora state definite le sottocategorie specifiche che, a partire dal DSM-IV (1994), saranno poi iscritte all'interno dei Disturbi Pervasivi dello Sviluppo: Disturbo Autistico, Disturbo di Rett, Disturbo Disintegrativo della Fanciullezza, Disturbo di Asperger e Disturbo Pervasivo dello Sviluppo Non Altrimenti Specificato.

Secondo Reichelt, il ruolo etiopatogenetico del glutine e della caseina era in effetti riferibile a due prodotti metabolici, rappresentati dalla gliadorfina e dalla casomorfina, in grado di interferire sul funzionamento mentale a livello di specifici network⁴. Il ritrovamento di oligopeptidi oppioidi nelle urine di soggetti autistici sembrava confermare tale ipotesi⁵.

La presenza di peptiduria, quale elemento caratterizzante la popolazione di soggetti con Disturbi dello Spettro Autistico (DSA), apriva la strada a ipotesi interpretative di ordine più generale, quale quella della "leaky gut". In accordo ad un'ipotesi di questo genere un'abnorme permeabilità dell'intestino poteva dar luogo al passaggio in circolo di "sostanze" presenti nel lume intestinale. Ciò in relazione sia a fattori genetici (sensibilità a specifici nutrienti, quali ad esempio il glutine), sia soprattutto a fattori esogeni in grado di determinare direttamente o indirettamente processi di natura infiammatoria a carico della parete intestinale. Particolare rilevanza, sotto questo aspetto, hanno assunto i lavori di Wakefield e Collaboratori che avrebbero individuato una specifica condizione patologica a carico dell'ileo-colon, di natura infiammatoria (Iperplasia Nodulare Linfoide - INL), responsabile di una catena di eventi in grado di determinare l'insorgenza della sintomatologia autistica in una definita sottopopolazione di soggetti⁶. Un ruolo critico nella patogenesi dell'INL andava attribuito, secondo l'Autore, alla vaccinazione antimorbillo. I lavori di Wakefield sono

stati oggetti di forti critiche, relative non solo all'idoneità della metodologia, ma anche alla liceità nella raccolta del campione, tanto che recentemente gli *Editors* della rivista "The Lancet" hanno deciso di ritirare dal registro delle loro pubblicazioni il lavoro di Wakefield e Collaboratori ritenendo che i bambini oggetto dello studio non erano stati arruolati consecutivamente e la ricerca non era stata approvata dal Comitato Etico, come invece gli Autori avevano asserito⁷.

Al di là delle vicissitudini "scientifiche" dei lavori di Wakefield, legate anche all'aver chiamato in causa le vaccinazioni, i dati di volta in volta utilizzati quale testimonianza di una relazione etiopatogenetica fra glutine, caseina e autismo non hanno trovato conferma in studi successivi. In particolare, l'incidenza di autismo non è apparsa maggiore nei soggetti celiaci rispetto alla popolazione di soggetti non celiaci, come viceversa ci si aspetterebbe se ci fosse un legame fra celiachia e autismo⁸.

L'incidenza dei processi infiammatori intestinali nei soggetti autistici non differisce significativamente da quella riscontrabile nella popolazione generale⁹. Se è vero, come di seguito sarà riferito, che nei soggetti autistici si rileva una percentuale molto alta di disordini gastro-intestinali, essi rientrano per lo più in situazioni ascrivibili ad un "colon irritabile" (*Irritable Bowel Syndrome* – IBS) e al "dolore addominale funzionale" (*Functional Abdominal Pain* – FAP).

Studi finalizzati a validare la presenza di peptidi oppioidi nelle urine di soggetti autistici non hanno confermato i dati di Shattock e Reichelt¹⁰. Anche un lavoro più recente, condotto su 65 ragazzi con Disturbo Pervasivo dello Sviluppo (61 con Disturbo Autistico e 4 con Disturbo di Asperger), di età compresa fra i 4 e gli 11 anni, e 162 ragazzi normali di controllo di età compresa fra i 5 e i 12 anni, non ha messo in evidenza una peptiduria oppioide nei soggetti con DSA. Peraltro, non c'erano differenze nel profilo urinario fra i soggetti con Disturbo Autistico rispetto ai soggetti con Disturbo di Asperger né fra i soggetti con DPS – considerati nel loro complesso – rispetto ai controlli¹¹.

La discordanza dei risultati rilevati – che peraltro emergono da studi effettuati in accordo a riferimenti concettuali spesso molto differenti fra loro – impedisce la definizione di un modello interpretativo convincente in grado di spiegare come i peptidi oppioidi, così

come altre ipotetiche sostanze "tossiche", potrebbero agire sul Sistema Nervoso Centrale nel determinare l'insorgenza di un quadro autistico.

Considerazione conclusiva

Sulla base dei dati esaminati è possibile concludere che allo stato non esistono evidenze utili a definire la cascata di eventi che dall'assunzione del glutine e/o della caseina porterebbe all'insorgenza dell'endofenotipo autistico.

2. Gli Studi Randomizzati e Controllati (RCT) reperibili in letteratura

Già negli anni '90, Reichelt e Collaboratori, convinti del ruolo determinante dei peptidi oppioidi, casomorfina e gliadorfina, nell'insorgenza e nell'espressività della sintomatologia autistica, furono fra i primi a proporre un dieta priva di glutine e caseina per soggetti affetti da autismo infantile, riportando risultati secondo loro incoraggianti¹².

Attualmente, pur in assenza di un "rationale" scientificamente validato, molti genitori di bambini autistici continuano a sottoporre il loro figlio a una dieta priva di glutine e di caseina, anche quando gli abituali test clinico-diagnostico escludono la presenza della celiachia e/o di una sensibilità alla caseina. La diffusione di questa pratica è sostenuta da un esiguo numero di medici, i quali peraltro inseriscono la dieta priva di glutine e di caseina all'interno di un "pacchetto" molto più articolato, che prevede anche l'utilizzo di integratori vitaminici, sostanze chelanti i metalli pesanti e farmaci antifungini. La maggioranza dei genitori, tuttavia, attraverso una comunicazione "porta a porta", adotta una soluzione di compromesso, nel senso che si limita alla dieta priva di caseina e glutine, rinunciando agli altri elementi del "pacchetto".

I quesiti cui la ricerca deve rispondere nei prossimi anni è se una dieta di questo genere "funziona" e, soprattutto, su cosa eventualmente "funziona".

La revisione della letteratura permette di rilevare un numero ormai consistente di lavori sull'argomento. Purtroppo, la maggioranza di tali lavori è organizzata in accordo a metodologie e disegni di studio disomogenei, che rendono scarsamente confrontabili i risultati. Una recente review effettuata da Millward e Collaboratori ha messo in evidenza con particolare immedia-

tezza questo aspetto¹³. Gli Autori, infatti, hanno utilizzato i principali database elettronici, quali MEDLINE (dal 1966 all'aprile del 2007), PsycINFO (dal 1971 all'aprile del 2007), EMBASE (dal 1974 all'aprile del 2007) CINAHL (dal 1982 all'aprile del 2007), ERIC (dal 1965 al 2007) e LILACS (dal 1982 all'aprile del 2007), per la ricerca di lavori dedicati a valutare l'efficacia della dieta priva di glutine, di caseina, o di entrambe le sostanze, in soggetti con DSA. Fra i molteplici lavori emersi dalla consultazione di tali *database* sono stati presi in considerazione quelli che rispondevano alle caratteristiche dello studio controllato e randomizzato (*randomised controlled trials* – RCT). Rispondevano a tale criterio solo due lavori: uno studio di Kivinsberg et al. del 2002¹⁴ ed uno di Elder et al. del 2006¹⁵. Viene di seguito riportata una breve sintesi dei due lavori.

Lo studio di Kivinsberg e Collaboratori del 2002 si riferisce ad un popolazione di 20 bambini con diagnosi di "Autismo", di cui 10 assegnati al gruppo Campione sottoposto a trattamento dietetico (età variabile dai 62 ai 120 mesi, con età media pari a 91 mesi) e 10 al gruppo di Controllo a dieta libera (età variabile dai 59 ai 127 mesi, con età media pari a 86 mesi).

Lo studio, della durata di 12 mesi, ha previsto una batteria di test finalizzati a valutare all'inizio e alla fine i seguenti elementi:

- i "tratti autistici", vale a dire l'espressività dei sintomi caratterizzanti il quadro autistico, quali il deficit dell'attenzione sociale, la scarsa disponibilità alla condivisione, la ripetitività, l'ecolalia, l'ansia o le paure insolite. Per la valutazione di tali aspetti gli Autori hanno utilizzato un'intervista semistrutturata, standardizzata su una popolazione di 392 bambini danesi;
- il livello cognitivo non verbale, valutato con le Scale Leiter;
- il livello linguistico, valutato con l'*Illinois Test of Psycholinguistic Abilities*, in una versione standardizzata su una popolazione norvegese;
- i problemi motori, valutati con la batteria *Movement Assessment Battery for Children*.

Al termine dello studio, i soggetti del gruppo Campione, in terapia dietetica da un anno, mostravano rispetto ai controlli una differenza statisticamente significativa nei punteggi relativi ai "tratti autistici". Il livello

linguistico e i punteggi riportati alla batteria motoria, per contro, non mostravano significative differenze fra i due gruppi.

In aggiunta alle "limitazioni" segnalate dai curatori della *review*¹³ e dagli stessi Autori dello studio¹⁴, relative soprattutto all'esiguità e all'eterogeneità del campione, vanno segnalati due ulteriori aspetti che riguardano: a) la diagnosi di Autismo non supportata da strumenti diagnostici internazionalmente condivisi e b) la mancanza di informazioni relative alle caratteristiche dell'ecosistema e al tipo di trattamento che, nel corso dell'anno di studio, le "coppie" di soggetti messi a confronto ("trattati"- "non trattati") avevano effettuato. Il lavoro di Elder e Collaboratori del 2006 risponde anch'esso ai criteri dello studio controllato e randomizzato. Vengono, infatti, presi in considerazione 13 soggetti autistici di età compresa fra i 2 e i 16 anni (età media = 7,3 anni). La diagnosi di Autismo ha previsto l'utilizzazione di strumenti standardizzati: la *Childhood Autism Rating Scale* (CARS) e l'*Autism Diagnostic Interview - Revised* (ADI-R).

Il protocollo della durata di 12 settimane ha previsto l'assegnazione dei 13 bambini a due gruppi: un gruppo A e un Gruppo B. Inizialmente, il gruppo A partiva assumendo una dieta priva di glutine e caseina, mentre il Gruppo B assumeva una dieta "libera". Successivamente, dopo 6 settimane, il Gruppo A tornava a dieta "libera", mentre il Gruppo B assumeva una dieta priva di glutine e caseina.

Gli strumenti utilizzati per la valutazione del "cambiamento" erano rappresentati dalle CARS, dalle *Ecological Communication Orientation Scales* (ECO Scales) finalizzate a valutare le competenze comunicativo-linguistiche e dalla *In-Home Observation* (IHO) rivolta specificamente alla valutazione di comportamenti socio-comunicativi dei bambini e dei genitori, quali l'iniziativa e la risposta negli scambi relazionali, l'uso di parole intelligibili e di altri segnalatori comunicativi. Il disegno di studio prevedeva la somministrazione di tali strumenti all'inizio (baseline), dopo 6 settimane (fine della prima fase) e dopo 12 settimane (fine dello studio). Nello studio venivano anche valutati i livelli di peptiduria, con raccolte di urine effettuate in 5 momenti diversi del percorso.

L'analisi dei risultati ha indotto gli Autori a concludere che non emergevano significative differenze nei pun-

teggì delle CARS, delle ECOS e dell'IHO nel corso dei due differenti regimi dietetici. Inoltre, anche i livelli di peptidi urinari, ipotizzati derivare da un'atipica metabolizzazione del glutine e della caseina, non mostravano significative variazioni in rapporto al tipo di dieta.

Anche per questo secondo lavoro, in aggiunta alle "limitazioni" segnalate dagli stessi Autori dello studio¹⁵ e dai curatori della *review*¹³, relative all'esiguità e all'eterogeneità del campione, vanno segnalati due ulteriori aspetti che riguardano: a) la breve durata dello studio e b) l'attendibilità degli strumenti utilizzati per la valutazione del "cambiamento".

È evidente che l'aspetto relativo all'esiguità e all'eterogeneità dei campioni che caratterizza entrambi gli studi, se, da un lato, non autorizza ad affermare la validità della dieta¹⁴, dall'altro, non permette di escluderne un suo ruolo nel migliorare il comportamento del soggetto autistico¹⁵.

Recentemente è apparso in letteratura un ulteriore studio, che vede ancora una volta fra gli autori la Knivsberg e Reichelt¹⁶. Si tratta di un RCT realizzato in due fasi. La prima fase, della durata di un anno, ha previsto la partecipazione di 72 soggetti, suddivisi in due gruppi: gruppo A formato da 38 soggetti ai quali veniva somministrata una dieta priva di glutine e caseina; gruppo B, costituito da 34 soggetti a dieta libera. A 8 mesi e a 12 mesi, in rapporto ai risultati dei test previsti dal protocollo di studio, parte dei soggetti del gruppo B iniziava una dieta priva di glutine e caseina. Gli strumenti di valutazione utilizzati per valutare il "cambiamento" erano rappresentati da: *Autism Diagnostic Observation Schedules* (ADOS), dalle *Gilliam Autism Rating Scale* (GARS), dalle *Vineland-Adaptive Behavior Scales* (VABS) e dall'*Attention-Deficit Hyperactivity Disorder - IV rating scale* (ADHD-IV).

Sulla base dei risultati ottenuti gli Autori concludono per un effetto "positivo" della dieta sui sintomi cardine dell'autismo, come espresso da un miglioramento dei punteggi alla dimensione socio-comunicativa dell'ADOS, delle GARS e delle VABS. Ciò non di meno, considerando anche la percentuale di soggetti a dieta priva di glutine e caseina (gruppo A) che avevano abbandonato lo studio (31,6% a 12 mesi e 51,6% a 24 mesi), gli stessi Autori suggeriscono la necessità di ulteriori studi che aiutino a definire gli elementi che

differenziano i "responders" dai "non-responders". In particolare, nel sottolineare fra le limitazioni dello studio l'assenza di un gruppo trattato con placebo, gli Autori riconoscono la necessità di tener conto dei fattori che al di là della dieta possono incidere sul "cambiamento".

Considerazione conclusiva

Considerati nel loro complesso, i dati appena riferiti indicano che allo stato non esistono evidenze sufficienti a sostenere l'efficacia dell'uso sistematico di una dieta priva di glutine e caseina nei soggetti autistici.

3. La natura dei miglioramenti riferiti dai genitori

Nel già citato lavoro di Elder e Collaboratori del 2006¹⁵, gli Autori riportano un dato emblematico: "...i genitori di 7 bambini (53,8%) riferivano di aver notato una sensibile riduzione dell'iperattività e dell'irritabilità, unitamente a marcati miglioramenti nel linguaggio, a fronte di dati obiettivi non significativi. Inoltre, i genitori di 9 bambini (69,2%) avevano deciso di continuare la dieta anche se non c'erano evidenze empiriche a supporto di una tale decisione". In effetti, sulla base delle molteplici esperienze accumulate, la maggioranza dei genitori che esprime la propria soddisfazione per la dieta, motiva tale soddisfazione riferendola a un miglioramento del comportamento adattivo generale che in pratica si traduce in una maggiore "gestibilità" del bambino.

Questo rilievo induce a riflettere su un dato epidemiologico che può porsi come un'utile base interpretativa dei miglioramenti rilevati. Diverse ricerche cliniche hanno, infatti, riportato un'elevata incidenza di disturbi gastrointestinali nei soggetti con DSA¹⁷. Le stime di prevalenza variano dal 9% (9) al 70%¹⁸.

I disturbi riferiti non hanno carattere di "specificità", ma assumono le caratteristiche dei disturbi riscontrabili anche in soggetti senza DSA: reflusso gastroesofageo, dolori addominali, distensione addominale, meteorismo intestinale, stipsi, diarrea¹⁹. La variabilità delle stime di prevalenza richiama l'attenzione su un aspetto problematico sul quale esiste un accordo unanime: vale a dire, le difficoltà nell'individuare e nel valutare i disordini gastrointestinali nei soggetti con DSA. Si tratta, infatti, di una popolazione di bambini che per definizione presenta una compromissione nel comuni-

care ed esprimere situazioni di malessere, quali quelle legate a un disordine gastrointestinale. Il bambino con DSA spesso è "non verbale" ovvero ha un linguaggio molto limitato. Peraltro, anche i soggetti "verbali" hanno difficoltà nell'accedere all'autoconsapevolezza delle esperienze enterocettive e/o nel sistematizzarle mentalmente. Ne deriva che la loro capacità di riferire e descrivere malesseri relativi alla sfera gastrointestinale risulta particolarmente deficitaria. In questa prospettiva, molti Autori ritengono che il modo dei bambini con DSA di "comunicare" i disordini gastrointestinali sia attraverso sintomi "non gastrointestinali", quali disturbi del sonno, irritabilità, condotte auto- ed etero-aggressive, accentuazione delle stereotipie^{20 21}. Per quel che riguarda la "causa" di questa accentuata prevalenza di disturbi gastrointestinali, l'orientamento dei vari ricercatori non è univoco. Sono stati presi in considerazione diversi fattori, quali irregolarità quantitative e qualitative del regime dietetico, disordini nutrizionali su base alimentare, disturbi "primari" del tratto gastrointestinale, allergie alimentari o disfunzioni ascrivibili più in generale al sistema immunitario²²⁻²⁵. Senza entrare nel merito del possibile ruolo etiopatogenetico di ciascuno di questi fattori, la loro "complessità" è chiaramente indicativa del fatto che limitarsi a valutare esclusivamente i rapporti fra "comportamento autistico" vs. "dieta priva di glutine e/o di caseina" è una prospettiva molto riduttiva. In assenza di evidenze scientifiche, si può ipotizzare che il miglioramento generale e "generico" riferito dai genitori in seguito al trattamento dietetico non è ascrivibile alla rimozione del glutine e/o della caseina, ma alla dieta di per sé. In altri termini, l'avviare una dieta priva di glutine e/o di caseina comporta comunque la necessità di

rivedere le abituali consuetudini alimentari. Ciò potrebbe quindi tradursi in una regolarizzazione dei ritmi alimentari, nell'eliminazione di errori dietetici, in un controllo sullo stato nutrizionale: fattori tutti in grado di incidere sulle disfunzioni gastrointestinali così frequentemente riportate nei soggetti con DSA.

Considerazione conclusiva

I cambiamenti riportati dai genitori si riferiscono ad un generico miglioramento del comportamento adattivo generale. Pertanto, tenendo conto dell'elevata frequenza di disordini gastrointestinali e della abituale co-presenza di grossolani "errori" alimentari, l'instaurazione di una dieta priva di glutine comporta l'assunzione di ruoli maggiormente assertivi e propositivi da parte dei genitori, una riorganizzazione delle abitudini alimentari e un miglioramento dello stato nutrizionale. Si tratta di fattori che, indipendentemente dall'eliminazione del glutine, sono in grado di incidere significativamente sul comportamento adattivo generale del soggetto.

4. Le indicazioni operative

Considerando che allo stato non esistono "prove" che documentano, da un lato, la causalità etiopatogenetica fra glutine, caseina e fenotipo autistico e, dall'altro, l'efficacia di un uso sistematico di una dieta priva di tali sostanze nei soggetti autistici, il problema delle diete va iscritto in un quadro di ordine più generale che prenda in considerazione aspetti genetici, immunologici e gastroenterologici.

Relativamente a quest'ultimo aspetto, vengono di seguito riportate alcune "raccomandazioni" utili nella pratica quotidiana (Tab. I).

TAB. I. Indicazioni operative.

Raccomandazioni	Evidenze	Ref. bibl.
In tutti i soggetti autistici dovrebbe essere effettuato un approfondimento anamnestico finalizzato a valutare l'eventuale presenza di disturbi gastrointestinali	I soggetti autistici presentano con elevata frequenza disturbi gastrointestinali	9 18 19 26
Stati di irritabilità con carattere accessuale, crisi di pianto immotivato o periodi in cui il sonno è particolarmente disturbato dovrebbero indurre a valutare la possibilità che tali situazioni possano rappresentare manifestazioni "non gastrointestinali" di disturbi gastrointestinali	Molti soggetti autistici sono "non verbali". I soggetti "verbali" hanno comunque scarsa consapevolezza e capacità di sistematizzazione delle esperienze enterocettive. Peraltro, anche al di fuori dell'Autismo, situazioni di malessere legate a disordini funzionali del tratto gastrointestinale si traducono in disturbi del comportamento	19-21
In tutti i soggetti autistici dovrebbe essere effettuato un approfondimento anamnestico finalizzato a valutare l'eventuale presenza di allergie e disturbi correlati	Fenomeni immuno-iperergici possono rappresentare la causa di disturbi gastrointestinali e, nel contempo, possono essere legati a disordini del regime alimentare	23-25
In presenza di disturbi gastrointestinali "documentati", vanno messi in atto i protocolli diagnostico-terapeutici approvati dalla comunità scientifica internazionale	I protocolli diagnostico-terapeutici sono specifici relativamente al tipo e alla natura del disturbo, ma sono comuni ai soggetti autistici e ai non autistici (per esempio, se un soggetto autistico è affetto da celiachia, va trattato in accordo ai protocolli definiti per il trattamento della celiachia)	19
In assenza di disturbi gastrointestinali "documentati", va comunque ricostruito il diario alimentare del soggetto al fine di definire gli aspetti qualitativi e quantitativi della dieta	Molti soggetti autistici presentano grossolani errori alimentari (quali iperselettività alimentare, condotte di tipo bulimico o picacismo). Peraltro, il disorientamento genitoriale spesso si traduce in una paralisi educativa che tende a rinforzare condotte alimentari aberranti	27-29
In presenza di anomalie delle condotte alimentari va ristabilita una dieta equilibrata con l'intervento di un nutrizionista	In età evolutiva, disordini delle condotte alimentari incidono negativamente sullo stato nutrizionale e si ripercuotono sul benessere fisico e sul comportamento adattivo sia in soggetti autistici che nei soggetti non autistici	27 30

BIBLIOGRAFIA

- 1 Akins RS, Angkustsiri K, Hansen RL. *Complementary and Alternative Medicine in Autism: An Evidence-Based Approach to Negotiating Safe and Efficacious Interventions with Families*. Neurotherapeutics 2010;7:307-19.
- 2 Hanson E, Kalish LA, Bunce E. *Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder*. J Autism Dev Disord 2007;37:628-36.
- 3 Dohan FC. *Cereals and schizophrenia, data and hypothesis*. Acta Physiol Scand 1966;42:125-32.
- 4 Reichelt KL, Hole K, Hamberger A. *Biologically active peptide-containing fractions in schizophrenia and childhood autism*. Adv Biochem Psychopharmacol 1981;28:627-43.
- 5 Shattock P, Kennedy A, Rowell F, et al. *Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical neurotransmitters*. Brain Dysfunct 1990;3:328-45.
- 6 Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. *Ileal lymphoid nodular hyperplasia, nonspecific colitis and pervasive developmental disorder in children*. Lancet 1998;351:637-41.
- 7 AA.VV. *Retraction - Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children*. Lancet 2010;375:445.
- 8 Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, et al. *The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis*. Develop Med Child Neurol 2010;52:700-7.
- 9 Black C, Kaye JA, Jick H. *Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database*. BMJ 2002;325:419-21.
- 10 Le Couter A, Trygstad O, Evered C. *Infantile autism and urinary excretion of peptides and protein-associated peptide complexes*. J Autism Dev Disord 1988;18:181-90.
- 11 Cass H, Gringras P, March J, et al. *Absence of urinary opioid peptides in children with autism*. Arch Dis Child 2008 93:745-50.
- 12 Reichelt KL, Knivsberg A, Lind G, et al. *Probable etiology and possible treatment of childhood autism*. Brain Dysfunction 1991;4:308-19.
- 13 Millward C, Ferriter M, Calver S, et al. *Gluten-and-casein free diets for autistic spectrum disorder*. Cochrane Database of Systemic Reviews 2008(2):CD003498.

- ¹⁴Knivsberg A-M, Reichelt KL, Høien T, et al. *A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes.* Nutr Neurosci 2002;5:251-61.
- ¹⁵Elder JH, Shanker M, Shuster J, et al. *The gluten-free, casein-free diet in autism: Results of a preliminary double blind clinical trial.* J Autism Dev Disord 2006;36:413-20.
- ¹⁶Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, et al. *The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders.* Nutr Neurosci 2010;13:87-100.
- ¹⁷Ming X, Brimacombe M, Chaaban J, et al. *Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders.* J Child Neurol 2008;23:6-13.
- ¹⁸Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, et al. *Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease.* J Dev Behav Pediatr 2006;27(2 Suppl): S128-36.
- ¹⁹Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, et al. *Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report.* Pediatrics 2010;125;S1-18.
- ²⁰Horvath K, Perman JA. *Autism and gastrointestinal symptoms.* Curr Gastroenterol Rep 2002;4:251-8
- ²¹Carr EG, Owen-DeSchryver JS. *Physical illness, pain, and problem behavior in minimally verbal people with developmental disabilities.* J Autism Dev Disord 2007;37:413-24
- ²²de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, et al. *Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:418-24.
- ²³Scurlock AM, Lee LA, Burks AW. *Food allergy in children.* Immunol Allergy Clin North Am 2005;25:369-88.
- ²⁴Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, et al. *Evaluation of an association between gastrointestinal symptoms and cytokine production against common dietary proteins in children with autism spectrum disorders.* J Pediatr 2005;146:605-10.
- ²⁵Ashwood P, Wills S, Van de Water J. *The immune response in autism: a new frontier for autism research.* J Leukoc Biol 2006;80:1-15.
- ²⁶Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J. *Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders.* J Autism Dev Disord 2009;39:405-13.
- ²⁷Emond A, Emmett P, Steer C, et al. *Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders.* Pediatrics 2010;126:e337-42.
- ²⁸Ahearne WH, Castine CT, Nault K, et al. *An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder-not otherwise specified.* J Autism Dev Disord 2001;31:505-11.
- ²⁹Schreck KA, Williams K. *Food preferences and food selectivity for children with autistic spectrum disorders.* Res Dev Disabil 2006;27:353-63.
- ³⁰Sinn N. *Nutritional and dietary influences on attention deficit hyperactivity disorder.* Nutr Rev 2008;66:558-68.

Corrispondenza: Roberto Militerni, Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Il Policlinico, via Pansini 5, 80131 Napoli - Tel. +39 081 5666692 - E-mail: roberto.militerni@unina2.it