

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

Sull 'uso del Magnesio citrato nella profilassi dell'emicrania vestibolare in età infantile

Audiologia&Foniatria - Italian Journal of Audiology and Phoniatics, Apr. 2022

Use of magnesium citrate in the prophylaxis of vestibular migraine in childhood

Aldo Messina, Audiologia Università di Messina. Dir Prof F. Galletti, Francesco Ciodaro, UOC ORL Policlinico Messina.

Alessandro Corvaia, specializzando psichiatria, Palermo

Simona Di Liberto, specializzanda in medicina di Comunità e delle cure primarie, Padova

Chiara Marino, specializzanda Pediatria, Palermo

Abstract: Il magnesio è chiamato in causa nella sintesi proteica, nella contrazione muscolare, nell'eccitabilità cardiaca, nella glicolisi, nella sintesi ormonale ed in quella di almeno 300 enzimi umani.

In questo caso sono coinvolti enzimi a funzione energetica e ne è una conferma la presenza di magnesio negli enzimi deputati alla glicolisi anaerobica. L'ATP sintetasi ha come cofattore il magnesio. E lo stesso vale per i sistemi di stabilizzazione dell'ATP che pertanto agisce sempre come complesso ATP-Magnesio. Il complesso Magnesio-ATP governa tutte "le pompe di membrana" (come le pompe Sodio/Potassio e quella del Calcio) del nostro organismo. La carenza di magnesio svolge un ruolo importante nella patogenesi dell'emicrania, sia nell'adulto che in età pediatrica, promuovendo la "cortical spreading depression". Gli autori hanno studiato un campione di 15 bambini affetti da vestibular migraine che sono stati trattati con Magnesio citrato, concludendo che *il magnesio, potrebbe rappresentare un valido ausilio, privo di effetti collaterali, per la terapia della Vestibular migraine anche in epoca infantile.*

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

Parole chiave: Magnesio, Magnesio citrato, Vestibular migraine, Glutammato, GABA, Pompa Sodio/Potassio, Potenziale di membrana a riposo.

Il Magnesio è un metallo e come il ferro, è un minerale essenziale, posizionato al numero 12 della tavola periodica degli elementi.

Prende il nome dalla parola greca (Μαγνησία, Maghnesía) che indica una prefettura della Tessaglia nell'antica Grecia chiamata Magnesia.

In biologia ed in particolare nello studio sull'origine della vita anche extraterrestre, al magnesio (Mg) viene riconosciuta una funzione importante per valutare la presenza di quelle forme primordiali che sono in procinto di compiere il salto da molecole organiche a molecole portatrici di vita (Kean S, 1).

I depositi di magnesio sulla crosta terrestre segnalano la presenza di acqua e quindi sono indicatori di possibile vita. I composti di magnesio abbassano il punto di gelo dell'acqua che, sotto il ghiaccio, rimane liquida anche a basse temperature.

Gli organismi complessi utilizzano il ferro (come nell' emoglobina) per trasportare e immagazzinare energia, ma le forme primordiali di vita, come i cianobatteri, usano, per raggiungere la stessa finalità, il magnesio (S. Kean, 1). La più importante sostanza organica della terra, la clorofilla (stante che da essa dipende la fotosintesi e la nostra respirazione), contiene al suo interno un atomo di magnesio (Gerola FM, 2). Una foglia ingiallita spesso è segno di carenza di magnesio.

Nel corpo umano lo ione Mg è, dopo il potassio, il secondo catione più rappresentato.

L'apporto quotidiano raccomandato di magnesio per un adulto è di 350 mg per gli uomini e 300 mg per le donne (Lichton J, 3), dose che può essere aumentata fino a 450 mg nel periodo di gravidanza e allattamento.

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

Relativamente ai bambini (Lichton J, 3) non vi sono parametri certi sulle loro necessità. Evidenziamo però che le dosi dietetiche raccomandate in quanto stabilite dal Consiglio per l'Alimentazione e la Nutrizione del Consiglio Nazionale delle Ricerche, espresse in mg/die, sono per i bambini di 1-3 anni 150 mg; per la fascia 4-6 anni 200 mg; 7-10 anni 350 mg.

Il magnesio può essere assunto da molti prodotti alimentari, come i cereali (soprattutto integrali), le noci (160 mg per 100 grammi di prodotto), le mandorle (200 mg), le arachidi (120 mg), il miglio e il grano saraceno (120÷140 mg), il cacao (400 mg), il germe di grano, le lenticchie, le verdure verdi (soprattutto spinaci) e anche nelle carni, nei farinacei e nei prodotti lattiero-caseari. Esistono, infine, acque minerali ricche in sali di magnesio dette acque magnesiache (Fidanza, 4).

L'assorbimento del magnesio avviene a livello di intestino tenue. Soltanto la quota alimentare non assorbita viene escreta con le feci, stante che il Mg prodotto dalla bile e dai succhi pancreatici e intestinali è totalmente riassorbito. La maggior parte del magnesio riassorbito è invece eliminato per via renale. (Fidanza, 4)

Il corpo umano solitamente contiene 21-28 grammi totali di magnesio, il 99% dei quali è localizzato nelle ossa, nei muscoli e nei tessuti molli e soltanto lo 0,3% è contenuto a livello sierico. (Jahnen-Dechent W, 36) Pertanto, eseguire la magnesemia, ai fini diagnostici, assume pertanto un valore del tutto relativo.

La concentrazione di magnesio disponibile nell'organismo dipende dal mantenimento di un equilibrio dinamico tra le riserve presenti nell'osso, l'assorbimento a livello intestinale e l'escrezione a livello renale.

Tale equilibrio ha una importanza fondamentale per la salute del soggetto poiché il magnesio regola la cinetica del trasporto di ioni attraverso le membrane, la sintesi di acidi nucleici e proteine, la trasmissione neuromuscolare e il metabolismo energetico. (Gerry K, 5)

Per citare i processi più importanti, il magnesio è chiamato in causa nella sintesi proteica, nella contrazione muscolare, nell'eccitabilità cardiaca, nella glicolisi, nella sintesi ormonale ed in quella di almeno 300 enzimi umani.

In questo caso sono coinvolti enzimi a funzione energetica e ne è una conferma la presenza di magnesio negli enzimi deputati alla glicolisi anaerobica. Lo stesso vale per alcuni enzimi del ciclo di Krebs e per quelli della fosforilazione

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

ossidativa. L'ATP sintetasi ha come cofattore il magnesio. E lo stesso vale per i sistemi di stabilizzazione dell'ATP che pertanto agisce sempre come complesso ATP- Magnesio.

Il complesso Magnesio-ATP governa tutte "le pompe di membrana" (come le pompe Sodio/Potassio e quella del Calcio) del nostro organismo che, per svolgere il loro lavoro, in quanto tali, richiedono energia e quindi ATP e magnesio, elementi pertanto basilari per il funzionamento del S.N.C. (Xue W, 6).

Nelle condizioni di deficit di Magnesio, la conseguente alterata funzionalità delle pompe di membrana riduce il potenziale di membrana a riposo della cellula nervosa con conseguente condizione di ipereccitabilità. La sintomatologia in questi casi sarà caratterizzata da crampi, emicrania, cefalea, dismenorrea.

È noto (Bear MF, 7) che il più potente eccitatore del nostro Sistema Nervoso Centrale, il glutammato, presenta tre sottotipi di recettore: NMDA, AMPA e Kainato.

Premesso che poco si sa sulla funzione dei recettori per il Kainato, focalizziamo la nostra attenzione sui recettori AMPA (alfa-Amino-(3-Idrossi-5-Metil-4-isoxazol)propionato) e NMDA (N-metil-D-aspartato).

I Canali AMPA sono permeabili a Na^+ e al K^+ ma non al Ca^{++} : i recettori AMPA facilitano pertanto l'ingresso di ioni sodio nella cellula determinando marcata depolarizzazione.

I recettori NMDA invece sono permeabili al Ca^{++} e presentano attività voltaggio dipendente. A livello post-sinaptico lo ione Calcio è in grado di attivare enzimi e regolare l'attività di numerosi canali e influenzare l'espressione genica. Ma l'esagerata attività del recettore NMDA, determinando un massivo ingresso di ioni calcio all'interno della cellula, può determinare morte neuronale per eccitotossicità.

Qui entra in gioco lo ione Magnesio (Mg^{++}) e la sua funzione di blocco (Bear,7). Quando il potenziale di membrana è a riposo, gli ioni magnesio impediscono il passaggio di altri ioni nella cellula nervosa. Gli ioni Magnesio escono dal poro solo quando la membrana è depolarizzata, in genere pertanto dopo l'attivazione dei recettori AMPA (Bear, 7).

Ogni volta che i neuroni non sono in grado di generare sufficiente ATP (come

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

nell'emicrania), per mantenere le pompe ioniche in funzione, la membrana si depolarizza, gli ioni Mg^{++} escono dal poro e viceversa gli ioni Ca^{++} il cui ingresso provoca il rilascio sinaptico di glutammato.

Il glutammato depolarizza i neuroni, aumenta la concentrazione di Ca^{++} intracellulare, la qualcosa determina il rilascio di una maggiore quantità di glutammato.

Il glutammato depolarizza i neuroni, aumenta la concentrazione di Ca^{++} intracellulare, la qualcosa determina il rilascio di una maggiore quantità di glutammato.

Si crea un circolo vizioso, per il quale, il glutammato raggiunge concentrazioni elevate, ipereccitando i neuroni sino a causarne la morte mediante quel già citato processo chiamato "eccitotossicità" da glutammato.

Questo fenomeno genera anche delle quantità tossiche di ossido nitrico e radicali liberi che compromettono la funzionalità neuronale (G. Pierangeli, 8, Edelstein, 9).

Sino ad ora abbiamo focalizzato la nostra attenzione sul neurotrasmettitore eccitatorio glutammato. Ma la ipereccitazione può anche essere conseguenza di mancata inibizione e qui entra in gioco il più potente inibitore del sistema nervoso centrale che è l'acido gamma amino butirrico o GABA. Per assurdo che sembri, il più potente inibitore del SNC, il GABA, si forma, per azione della glutammato decarbossilasi, direttamente dal più potente eccitatore del SNC, il Glutammato. L'enzima glutammato decarbossilasi agisce correttamente se trova, quale substrato, la vitamina B6 e, ancora una volta, il magnesio (Revue,10).

Il 14,5% della popolazione soffre di ipomagnesiemia e chi soffre di emicrania spesso sviluppa ipomagnesiemia (Pierangeli,11) per basso apporto nutrizionale, incapacità genetica ~~di~~ ad assorbire il magnesio, atrofia renale ed eccessiva escrezione da stress, alcolismo e stati uremici.

Descritta ipomagnesiemia iatrogena da assunzione di litio o da inibitori di pompa (Liao, 12),

Studi (Mauskop, 13) dimostrano bassi livelli plasmatici di magnesio in corso di emicrania, tali da determinare una riduzione della soglia della Cortical Spreading Depression (CSD) degli emicranici. In definitiva (Mauskop,13) il magnesio può bloccare la CSD glutammato dipendente, regolare la trasmissione dolorifica NMDA dipendente e regolare il flusso sanguigno

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

cerebrale.

In definitiva l'ipereccitabilità e la CSD sono conseguenza di fenomeni biochimici per alterazione del metabolismo energetico e dell'ATP, dei canali ionici e del glutammato ma anche, se non soprattutto, del metabolismo del magnesio.

Da queste premesse, al fine di ripristinare il potenziale di membrana a riposo che è all'origine della ipereccitabilità e della eccitotossicità da glutammato, il possibile impiego del magnesio nella profilassi anche dell'emigrania. (Pringsheim T, 35)

Questa indicazione appare ancor più pregnante nelle donne in gravidanza (Allais, 11), laddove la profilassi con magnesio e vitamine del complesso B si dimostra efficace ed in assenza di rischi di ogni genere.

Alla luce del poliedrico ruolo di questo ione nell'emigrania, l'uso del magnesio nel trattamento della vestibular migraine, sia nelle fasi acute sia a scopo preventivo, ha dato dei risultati che hanno permesso di ritenerlo una opzione terapeutica semplice, economica, sicura e ben tollerata (Levi, 14; Teigen, 15; AA.VV, 16).

Nel valutare l'attendibilità delle pubblicazioni sull'argomento, occorre precisare che il dosaggio della magnesemia risulta un test poco attendibile, perchè la gran parte del magnesio è contenuto all'interno delle cellule e solo lo 0,3% è presente a livello sierico (Jahnen-Dechent W, 36).

Un corretto dosaggio di questo ione andrebbe, pertanto, eseguito all'interno dei leucociti e granulociti o con "Curva da carico di Magnesio" e successiva sua rilevazione nelle feci e nelle urine o, infine, ma solo in pochi centri, con spettrometria di massa sul capello.

La farmacologia ci propone diverse formulazioni di Sali di Magnesio. Tra questi i meno costosi sono i sali di ossido o il carbonato di magnesio che essendo a basso peso molecolare hanno costi estremamente bassi. Ma questi possiedono una bassa percentuale di assorbimento intestinale (biodisponibilità), poiché poco solubili, aderiscono alle pareti intestinali e facilmente formano complessi con il muco. In definitiva il loro assorbimento è valutato nel 4% della quantità ingerita. Altro sale, il cloruro di magnesio, ha elevato valore di assorbimento ma gusto amaro ed elevato peso molecolare. Pertanto, per il suo retrogusto simile all'acqua marina, non è gradito ai pazienti. Per questo motivo ci si è rivolti alla commercializzazione

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

di una grande famiglia: i Sali organici di Magnesio. Questa comprende molecole tutte a elevato assorbimento: il Pidolato di magnesio, il Citrato di magnesio, il Lattato di magnesio e l'Aspartato di magnesio (Zaroddu,17).

Il Magnesio citrato è un sale costituito dall'unione di un atomo di magnesio e una molecola di acido citrico. Questa formulazione garantisce non solo un maggiore assorbimento intestinale del magnesio (Walker A, 40) e pertanto un'elevata biodisponibilità ma anche un aumento del pool dei bicarbonati (bicarbonato di magnesio) circolanti, una facilitazione del drenaggio dei lattati e una facilitazione del metabolismo energetico (Street D, 37).

La qualcosa corrisponde a migliorare il metabolismo energetico dell'ATP essendo questo processo (glicolisi anareobica con produzione di lattati) acidogeno (Street D, 37).

Altri prodotti farmacologici contengono acido citrico miscelato con magnesio carbonato. Questi due ingredienti, una volta messi a contatto con l'acqua, reagiscono formando magnesio citrato e anidride carbonica che conferisce al prodotto una gradevole effervescenza. Il citrato che, ingerito e metabolizzato, diviene bicarbonato di magnesio, tampona questo processo e garantisce maggiore durata al processo energetico. Il magnesio citrato è pertanto costituito da due componenti sinergici, poiché sia l'alcalinizzazione dovuta ai bicarbonati che il magnesio stesso migliorano il bilancio di ATP.

L'associazione farmacologica del Magnesio con il Potassio è volta a determinare up-regulation delle pompe di membrana Na^+/K^+ . (Dorup I, 38; Sriboonlue P, 39)

Il Potassio dovrebbe essere assunto con la dieta in quantità di 2000 mg/die, dose che non va superata per evitare iperpotassiemia. Perché associare al Magnesio il Potassio? Perché con il Magnesio noi ridiamo energia ai sistemi di pompa cellulare e tra questi alla pompa Sodio/Potassio.

È però ben ovvio che, se questa era prioritariamente mal funzionante non si osserverà la ricaptazione del potassio fuoriuscito dalla cellula e al contrario non si osserverà l'espulsione di sodio. Ci troviamo davanti ad una cellula che perde potassio e ritiene sodio. Fattori questi che ostacolano il mantenimento e il ripristino del corretto potenziale di membrana a riposo. Pertanto, occorre dare energia alle pompe di membrana somministrando Magnesio che facilita la produzione di ATP e al tempo stesso Potassio per fornire gli ioni necessari alla depolarizzazione. Il fine è sempre quello di

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

ripristinare in modo fisiologico il potenziale di membrana a riposo eliminando così l'ipereccitabilità cellulare.

- *Ipomagnesiemia e Nistagmo Down Beat nell'adulto*

Come nelle restanti componenti del S.N.C., anche le strutture otoneurologiche sembrano essere influenzate dalla condizione di ipomagnesiemia.

Recentemente (Comacchio, 18) è stato segnalato un caso di down beat nistagmus primario (PDBN) da ipomagnesiemia. Il PDBN ny è caratterizzato da lente derive oculari verso l'alto e fasi rapide verso il basso ed è la forma più comune di movimenti oculari acquisiti non inibito dalla fissazione. Il PDBN è essenzialmente dovuto a lesioni alla giunzione cranio-cervicale o a malattie del tronco cerebrale inferiore e del cervelletto. Sono stati segnalati anche casi da intossicazione da litio o farmaci antiepilettici, abuso di toluene e disturbi metabolici come carenza di vitamina B1 e B12. L'ipomagnesiemia è stata raramente segnalata come un'altra possibile causa di PDBN. Comacchio e coll (18) riportano un caso di PDBN reversibile ad alta intensità, dovuto a grave ipomagnesiemia con atassia, vertigine obiettiva e oscillopsia, con studio RM cerebellare normale.

- *Emicrania e sintomatologia nervosa: Vestibular Migraine*

Sebbene le emicranie comuni siano caratterizzate (e non sempre) dalla presenza di cefalea, l'emicrania vestibolare si caratterizza per la presenza di crisi vertiginose. In definitiva l'emicrania è una malattia, la cefalea è un sintomo, peraltro non sempre presente negli emicranici.

Tra i sintomi otoneurologici dell'emicrania troviamo la vertigine (vestibular migraine o emicrania vestibolare canalare) e/o il torcicollo parossistico (otolithic vestibular migraine o emicrania vestibolare otolitica).

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

I criteri diagnostici dell'emicrania vestibolare sono oggi ben codificati (Neuhauser, 19) e non è qui il caso di soffermarsi sull'argomento. Sarà sufficiente ricordare che nell'emicrania il dolore persiste tra le 2 e le 72 ore e presenta almeno due delle seguenti quattro caratteristiche: deve avere localizzazione unilaterale, deve essere di tipo pulsante, di intensità media o forte e aggravato da attività fisiche di routine come camminare o salire le scale. Solitamente è presente almeno uno di questi sintomi: nausea o vomito, fotofobia e fonofobia.

Appare opportuno solo evidenziare che la vestibular migraine rappresenta tra le prime cause di sintomatologia vertiginosa dell'adulto.

Il magnesio (Sun-Edelstein C, 9) svolge un ruolo importante nella patogenesi dell'emicrania promuovendo la "cortical spreading depression". Si ritiene che il deficit di magnesio influenzi la sensibilità del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutammato e determini, per eccitotossicità, la produzione di quantità tossiche di radicali di ossido nitrico con conseguente diffusione della cortical spreading depression (CSD) (Sun Edelstein C, 9).

- *Vertigine infantile quale equivalente emicranico*

The International Classification of Headache Disorders 3rd edition ICHD 3, la terza classificazione delle sindromi episodiche che possono essere associate all'emicrania include (al punto 1.6) la vertigine parossistica benigna dell'infanzia e ne descrive i criteri diagnostici. Le sindromi periodiche dell'infanzia, sono inquadrabili come "equivalenti emicranici in età pediatrica", sono una sintomatologia che interessa pazienti con maggiore probabilità di sviluppare emicrania (con o senza aura) in età giovane adulta. Gli equivalenti ovviamene non sono precursori emicranici, essendo la patologia già in atto (Pagnini, 20).

L'International Classification of Headache Disorders III Edition (ICHD IIIb) 2013 include, inoltre, fra le sindromi periodiche, il vomito ciclico, l'emicrania addominale, la vertigine parossistica benigna e il torcicollo parossistico benigno.

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

Indirizzano la diagnosi (ICHD III b) l'osservazione, in mancanza di altre manifestazioni otologiche, neurologiche ed elettroencefalografiche, di almeno cinque episodi di vertigine, talvolta accompagnata da cefalea e che si risolve spontaneamente nell'arco di minuti o ore. L'habitus emicranico prevalentemente familiare (Baloh RW, 21).

Nei pazienti in età pediatrica, le attività quotidiane, come quelle fisiche, psicosociali e scolastiche, potrebbero essere significativamente influenzate dall'emicrania. Questo soprattutto perchè, come peraltro previsto dai criteri diagnostici di cui sopra, la vertigine può insorgere in qualsiasi momento e senza sintomo premonitore.

La misurazione della disabilità dovuta all'emicrania, la qualità della vita insieme alle valutazioni degli esiti riferiti dal paziente sono diventate un metodo standard negli ultimi due decenni, fornendo ulteriori informazioni su come i bambini percepiscono l'alterazione delle loro condizioni di salute e su come queste interferiscano con le loro attività quotidiane.

Il medico si trova a dovere mediare tra una patologia di fatto non preoccupante ed un ambiente familiare molto preoccupato per il corteo sintomatologico. Questa mediazione dovrà risolversi necessariamente con un approccio terapeutico in cui, nella maggior parte dei casi, il medico vorrebbe evitare la prescrizione di farmaci ad azione sul S.N.C. (Patniyot IR, 22; Cuvellier JC, 23)

La gestione dell'emicrania pediatrica comprende il trattamento acuto e la terapia profilattica.

- Il trattamento acuto si basa sull'uso di analgesici, come il paracetamolo o i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), nonché su terapie specifiche per l'emicrania come i triptani, mentre gli antagonisti del recettore della dopamina sono generalmente utilizzati in contesti di emergenza.

- L'obiettivo della terapia profilattica è quello di ridurre la frequenza e la gravità degli attacchi di emicrania e i farmaci usati di frequente sono beta-bloccanti, antagonisti dei canali del calcio, farmaci antiepilettici, antidepressivi e antistaminici che non sempre sono indicati e possono inoltre dar luogo ad effetti collaterali (Bellini B, 24).

Con queste premesse è stato proposto l'utilizzo di una sostanza naturale per la profilassi dell'emicrania: il magnesio (Levi Teigen,25). Diversi studi (Mauskop, 26; Hsiao-Yean Chiu, 27; E. Köseoglu, 28; Sun-Edelstein, 29;

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

Mauskop, 30) che hanno valutato il supplemento orale di magnesio per la prevenzione dell'emicrania, hanno riportato una riduzione significativa della frequenza e della gravità dell'emicrania. Secondo le linee guida dell'American Academy of Neurology e American Headache Society, il Magnesio è probabilmente efficace per la profilassi dell'emicrania sulla base di prove di livello B. Nelle linee guida della Canadian Headache Society, inoltre, il Magnesio citrato è fortemente raccomandato per la profilassi dell'emicrania (Pringsheim T, 35).

Altri autori riferiscono inoltre riduzione in questi piccoli pazienti anche del corteo sintomatologico neurovegetativo (Kovacevic G, 31)

Con queste premesse abbiamo condotto uno studio al fine di valutare l'impatto del magnesio nel trattamento dell'emicrania in un gruppo di pazienti in età pediatrica.

- Ricerca Personale

Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia della terapia con Magnesio citrato nel ridurre la sintomatologia nei pazienti pediatrici con diagnosi di vestibular migraine.

Lo studio ha coinvolto 15 pazienti (8 femmine e 7 maschi) di età compresa tra 5-15 anni (età media anni 10).

I 15 pazienti sono pervenuti alla nostra attenzione con quadri sintomatologici differenti:

- Episodi di Cefalea e vertigine presenti in 8 pazienti e, in 3 di questi, vomito associato.*
- Cinetosi e disequilibrio presenti in 3 pazienti.*
- Cefalea, vertigine, fonofobia e nistagmo spontaneo presenti in 2 pazienti*
- Frequenti episodi di disequilibrio , emicrania con aura e fullness auricolare presenti in 1 paziente*
- Comparsa di un acufene "a fruscio", cefalea, stato confusionale e*

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

torcicollo presenti in 1 paziente.

Il primo passo verso il riconoscimento della natura del processo patologico responsabile dei sintomi, è stata un'anamnesi accurata condotta con la preziosa collaborazione dei genitori, specialmente nei pazienti di età inferiore agli 8 anni.

Frequentemente i genitori dei pazienti tendono a sottostimare la storia di emicrania perché ritengono che non ci sia correlazione tra i sintomi e l'emicrania. In questa ottica di fondamentale importanza l'impiego del disegno (Messina,32). La vertigine è un sintomo difficile da descrivere, anche per l'adulto. Figurarsi per un bambino. Il fenomeno vertigine, in sé è poi espressione sintomatica corporea e, al contempo, esperienza psichica intensa. Così, quando si sperimenta il sintomo vertiginoso, le diverse sensazioni corporee- da quella di movimento, alla rotazione, all'instabilità- si accompagnano ad emozioni perturbanti. Il sentirsi in movimento, in "equilibrio instabile", la sensazione che "tutto ruoti" o che la testa sia scossa da una parte all'altra, la sensazione di essere sul punto di cadere, di non reggersi in piedi, o anche la sensazione di sbandamento, sono esperienze psichiche non meno corporee, esistenziali non meno che somatiche, simboliche non meno che concrete (Bruni,32). Invitando il bambino non ad esprimere a parole la propria condizione patologica ma a disegnarla si ottengono delle rappresentazioni quasi coincidenti con la realtà.

In sede di anamnesi è molto importante valutare la familiarità: l'emicrania è molto frequente nei familiari dei bambini osservati e nel nostro campione abbiamo evidenziato in 6 casi una familiarità per emicrania.

Oltre lo studio della familiarità è fondamentale non fermarsi soltanto al sintomo più comune dell'emicrania ,ovvero la cefalea (presente nel 73% del nostro campione), ma occorre ampliare la ricerca clinica indagando la comparsa di vertigini (53% dei pazienti) e disequilibrio (33% dei pazienti) e di manifestazioni cliniche episodiche che precedono l' emicrania definite infatti precursori emicranici; appartengono a questa categoria di manifestazioni disturbi gastrointestinali come la nausea (26,6% del campione) e il vomito (20% del campione), la cinetosi (46,6% del campione) Un altro equivalente emicranico, il torcicollo parossistico benigno, era

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

presente in un solo paziente del campione.

Condizioni aggiuntive che si possono verificare nei bambini con Vestibular Migraine includono disturbi del sonno (20% dei pazienti) e bruxismo (20% dei pazienti).

Valutando la sintomatologia uditiva si può notare come, rispetto al campione totale, un solo paziente presenta acufene e un altro fullness che si accentua con la vertigine.

A seguito dell'anamnesi i pazienti sono stati sottoposti al seguente iter diagnostico (Balzanelli, 33):

- *Audiometria tonale liminare*
- *Otoscopia*
- *Impedenzometria*
- *Ricerca di nistagmo spontaneo in videonistagmoscopia*
- *Ricerca di nistagmo di posizionamento (utilizzando le manovre di Pagnini-McClure e Dix-Hallpike e di Semont)*
- *Head Shaking Test (HST)*
- *Test vibratorio*
- *Test di Romberg*
- *Prova di Mingazzini*
- *Valutazione posturale*
- *Valutazione mediante pedana stabilometrica*
- *Valutazione dell'ATM*
- *Video head impulse test (vHIT)*

In alcuni casi, è stato eseguito un approfondimento diagnostico ricorrendo ai test: VEMPs cervicali ed oculari , ABR .

Inoltre, nei pazienti di età compresa tra i 5 e i 13 anni, abbiamo richiesto di realizzare un disegno che rappresentasse il disturbo percepito, la sensazione vertiginosa vissuta dal bambino.

La rilevazione è stata condotta sempre in ambulatorio

I bambini affetti da Emicrania Vestibolare producono disegni che indicano il loro disturbo, con linee chiuse, concentriche, spiraliformi o in forma di scarabocchio

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

I dati raccolti mediante l'anamnesi, l'esame obiettivo e le indagini diagnostiche, hanno consentito di fare diagnosi di emicrania vestibolare utilizzando i criteri ICHD- 3 BETA del 2013.

All'interno della nostra casistica abbiamo individuato , sulla base dell'intensità della sintomatologia, tre gruppi di pazienti :

GRUPPO A – Sintomatologia grave (3 pazienti)

GRUPPO B – Sintomatologia moderata (3 pazienti)

GRUPPO C – Sintomatologia lieve (9 pazienti)

Tutti i pazienti hanno ricevuto per os, per un periodo di sei mesi, una bustina/die di un integratore alimentare contenente 200 mg di Magnesio, in forma di Magnesio citrato, e 350 mg di Potassio in forma di Potassio citrato. Non essendo disponibile in commercio un dosaggio pediatrico del prodotto, è stato necessario da un lato ottenere il consenso informato e dall'altro ricorrere alla suddivisione del dosaggio in più somministrazioni.

9.RISULTATI

Abbiamo riscontrato un'ottima compliance alla terapia, favorita anche dal rapporto di fiducia creatosi nel percorso di cura con i bambini e con i loro genitori. Nessun bambino ha lamentato disturbi gastrointestinali iatrogeni, seppur previsti.

Alle visite di controllo, effettuate dopo 3 mesi e dopo 6 mesi di trattamento, abbiamo valutato mediante l'esame obiettivo, i test vestibolari ed il colloquio con i pazienti e con i loro genitori, la graduale riduzione della sintomatologia, riponendo particolare attenzione su quattro aspetti:

- Frequenza degli attacchi emicranici e della cefalea, valutato mediante il numero di episodi verificatisi mensilmente (Grafico 1)

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

Frequenza attacchi emicranici e cefalea

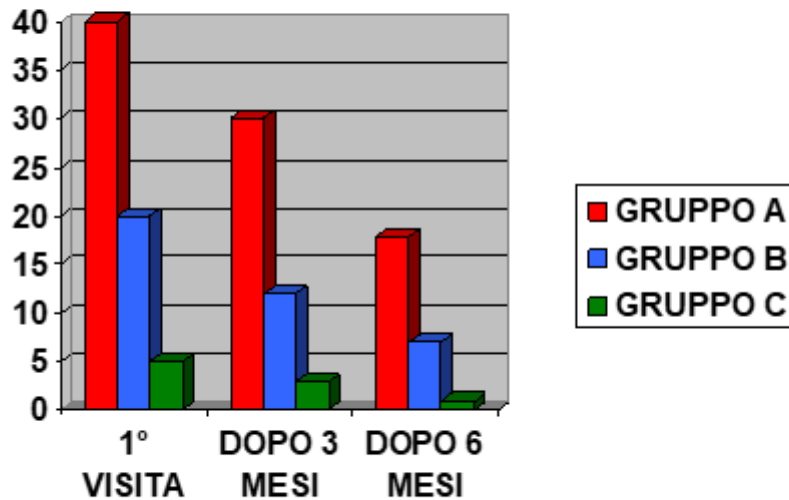


Grafico 1

- Intensità degli attacchi emicranici valutata tramite NRS (numerical rating scale) (Grafico 2)

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

Intensità degli attacchi emicranici e della cefalea

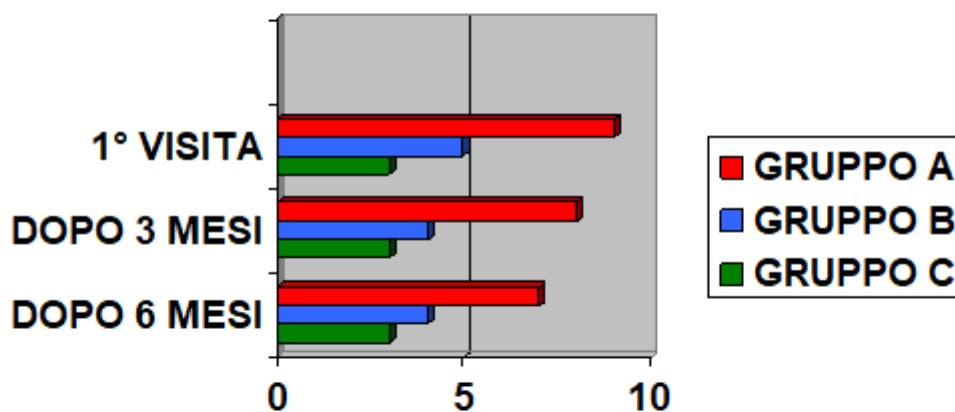


Grafico 2

- *Episodi di disequilibrio e vertigine, valutati mediante il numero di fenomeni di disequilibrio e/ instabilità e/o vertigine verificatisi mensilmente (Grafico 3)*

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

Frequenza di episodi di disequilibrio e vertigine

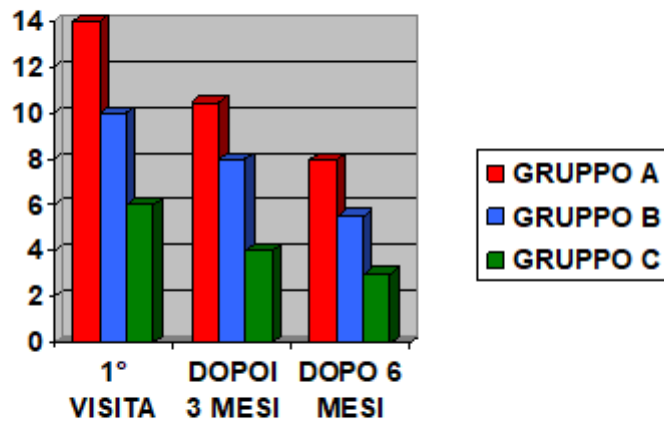


Grafico 3

- *Intensità del sintomo vertiginoso valutato tramite NRS (numerical rating scale) (Grafico 4)*

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

Intensità episodi di vertigine e disequilibrio

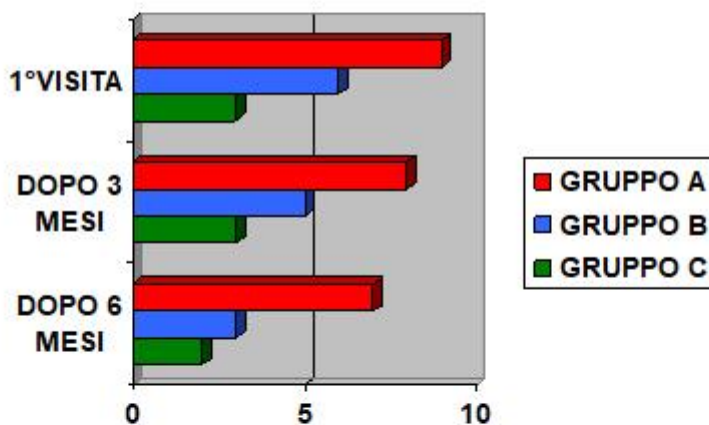


Grafico 4

Inoltre, nel periodo di osservazione:

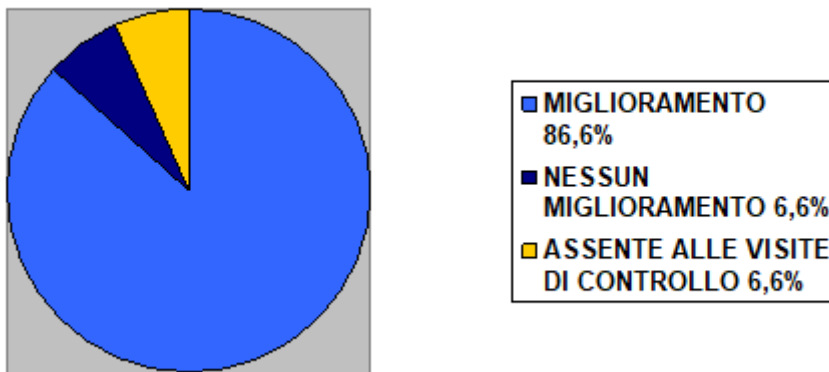
- 7 pazienti hanno riferito una riduzione dell'intensità degli attacchi emicranici.
- Nella maggior parte dei casi c'è stata una riduzione delle assenze scolastiche causate dai sintomi legati alla patologia.
- I genitori hanno riferito di aver osservato, nei loro figli, un graduale miglioramento dell'umore e della partecipazione alle attività, rilevante aspetto che noi stessi abbiamo riscontrato alle visite di controllo.
- Soltanto un paziente non è tornato alla visita di controllo dopo 6 mesi.

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

Al termine dello studio, per una valutazione complessiva del percorso svolto insieme ai piccoli pazienti con vestibular migraine , abbiamo domandato loro di esprimere un giudizio relativo al miglioramento del loro stato di salute .

Abbiamo così ottenuto i seguenti risultati:

- 13 pazienti hanno espresso un complessivo miglioramento, soprattutto per una riduzione della frequenza di insorgenza della sintomatologia.
- 1 paziente non ha espresso alcuna riduzione dei sintomi.
- 1 paziente non è tornato in ambulatorio per le visite di controllo



CONCLUSIONI:

Il trattamento dei 15 pazienti pediatriche con diagnosi di Emicrania vestibolare con 200 mg al giorno di Magnesio, in forma di Magnesio citrato, ha determinato una significativa riduzione della frequenza e dell'intensità degli attacchi di emicrania, delle vertigini e del disequilibrio.

Volendo muovere delle autocritiche desideriamo puntualizzare che:

- 1) *Il periodo osservazionale dovrebbe essere protratto nel tempo poiché è ben ovvio che le crisi otoneurologiche hanno un andamento variabile.*
- 2) *Il campione statistico va ampliato per ottenere dei dati statisticamente apprezzabili.*

Ciononostante, sulla base della nostra esperienza personale e alla luce dei soddisfacenti risultati ottenuti, riteniamo di poter concludere, in accordo con i risultati riferiti in bibliografia che il magnesio, ancor di più se in forma di citrato, potrebbe rappresentare non solo un valido ausilio per la terapia della vestibular migraine anche in epoca infantile ma soprattutto un

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

trattamento privo di effetti collaterali.

Ipotesi future

Esiste una correlazione tra equivalente emicranico infantile e malattia di Menière e in quest'ottica, anche per le importanti premesse fatte, si potrebbe proporre l'uso del magnesio quale coadiuvante della terapia nella Malattia di Menière.

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

Bibliografia

- 1) S. Kean *il cucchiaino scomparso*, adelphi, 2010, pag 333-334
- 2) F.M. Gerola. *Biologia Vegetale*, Utet1998
- 3) J Lichten. *Dietary intake levels and requirements of Mg and Ca for different segments of the U.S. population*, *Magnesium* . 1989;8(3-4):117-23.
- 4) F. Fidanza G. Liguori *N utrizione umana* Idelson, 1998
- 5) Gerry K. Schwalfenberg and Stephen J. Genuis. *The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare Hindawi Scientifica Volume 2017, Article ID 4179326*
- 6) W. Xue, J. You , Y. Su , Q. Wang *The Effect of Magnesium Deficiency on Neurological Disorders: A Narrative Review Article*, *Iran J Public Health*, Vol. 48, No.3, Mar 2019, pp.379-3875)
- 7) M.F. Bear, B.W.Connors, M.A. Paradiso: *Neuroscienze*, Elsevier, 2012, pag 157
- 8)G. Pierangeli, V. Favoni, P. Cortelli “ *fisiopatologie delle Emicranie*” in F. Frediani, V. Bonavita, G. Bussone, G. Casucci, G.c. Manzoni. *Le Cefalee*, Raffaello Cortina editore, 2015 pag 37-38
- 9) C. Sun-Edelstein, Alexander Mauskop, *Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine*, *Expert Review of Neurotherapeutics* · April 2009
- 10) AAVV. *Gamma-aminobutyric acid (GABA)*, Monograph, *Altern Med Rev*. 2007 Sep;12(3):274-9.
- 11) G.B.Allais, S. Rolando, C. Benedetto” *La donna emicranica* F. Frediani, V. Bonavita, G. Bussone, G. Casucci, G.c. Manzoni. *Le Cefalee*, Raffaello Cortina Editore, 2015 pag 83-103
- 12) Liao, Shengtao *MMA*; Gan, Li *MMA*; Mei, Zhechuan *MMA*, *Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia*, *RESEARCH ARTICLE: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS*
- 13) A. Mauskop J. Varughese *Why all migraine patients should be treated with magnesium*

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

, *J. Neural Transm* 119(5) :575-579

14) Levi Teigen^{1,2} and Christopher J Boes^{1,3}, *An evidence-based review of oral magnesium supplementation in the preventive treatment of migraine* *International Headache Society* 2014

15) Levi Teigen and Christopher J Boes *An evidence-based review of oral magnesium supplementation in the preventive treatment of migraine*, *Cephalalgia* 0(0) 1-11

16) AA.VV *Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis*, *Canadian Journal of Neurological Sciences* The official Journal of: The Canadian Neurological Society, The Canadian Neurosurgical Society, The Canadian Society of Clinical Neurophysiologists, The Canadian Association of Child Neurology Volume 39 Number 2 (Supplement 2) March 2012

17) M.A. Zoroddu, J. Aashet, G. Crisponi, S. Medici, M. Peana e V.M. Nurchi, *The essential metals for humans: a brief overview*, in *Journal of Inorganic Biochemistry*, vol. 195, giugno 2019, pp. 120-129,

18) F. Comacchio, V. Markova, D. Accordi, F. Covizzi, P. Magnavita *Primary downbeat spontaneous nystagmus and severe hypomagnesemia: monitoring and follow-up.*, *Annals of Otolaryngology and Rhinology* 1 2(2): 1021 (2015

19) H. Neuhauser, T. Lempert *Vertigo and Dizziness related to migraine : A diagnostic challenge*, 2004, 24 83-91.

20) Pagnini P, Verrecchia L, Giannoni B, Vannucchi P. *Migraine-related vertigo (MV)*. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003 Oct; 23(5 Suppl 75):19-27.

21) Baloh RW, Jen JC: *Genetics of familial episodic vertigo and ataxia*. *Ann N Y Acad Sci* 2002, 956:338-345.

22) I. R. Patniyot, A. A. Gelfand, *Acute Treatment Therapies for Pediatric Migraine: A Qualitative Systematic Review*, *Headache* 2016;56:49-70

23) J.-C. Cuvellier*, A. Riquet, L. Vallée, *Les antiépileptiques dans le traitement préventif de la migraine de l'enfant*, 2008 Elsevier Masson

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

- 24) Bellini B, Arruda M, Cescut A, Saulle C, Persico A, Carotenuto M, Gatta M, Nacinovich R, Piazza FP, Termine C, Tozzi E, Lucchese F, Guidetti V. Headache and comorbidity in children and adolescents. *J Headache Pain*. 2013.
- 25) Levi Teigen and Christopher J Boes An evidence-based review of oral magnesium supplementation in the preventive treatment of migraine, *Cephalalgia* 0(0) 1-11
- 26) Alexander Mauskop Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine . *Expert Rev. Neurother.* 9(3), 369-379 (2009)
- 27) 1) Hsiao-Yean Chiu RN, PhD1, Tu-Hsueh Yeh MD, PhD2, Yin-Cheng Huang MD, PhD3,4, and Pin-Yuan Chen MD, PhD3,4 Effects of Intravenous and Oral Magnesium on Reducing Migraine: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *Pain Physician* 2016
- 28) E. Köseoglu A Talaslioglu, A Saffet Gönül, M Kula, The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura, *Magnes Res* . 2008 Jun;21(2):101-8.
- 29) Christina Sun-Edelstein and Alexander Mauskop Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine *Expert Rev. Neurother.* 9(3), 369-379 (2009)
- 30) Alexander Mauskop, Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine, *Expert Review of Neurotherapeutics* · April 2009
- 31) G. Kovacevic , D Stevanovic , D. Bogicevic , D. Nikolic , S. Ostojic, B. Vucetic Tadic, B. Nikolic , I. Bosiocic , N. Ivancevic , K. Jovanovic , J. Samardzic , J. Jancic : A 6-month follow-up of disability, quality of life, and depressive and anxiety symptoms in pediatric migraine with magnesium prophylaxis *Magnes Res* . 2017 Nov 1;30(4):133-141. doi: 10.1684/mrh.2018.0431.
- 32) A. Messina, R. Bruni. La vertigine infantile(attraverso il disegno), *Valsalva*1/2 2011vol LXXXVII pag 9-18
- 33) C. Balzanelli , D. Spataro , L. Redaelli de Zinis, Prevalence of Pediatric and Adolescent Balance Disorders: Analysis of a Mono-Institutional Series of 472 Patients, *Children (Basel)*. 2021 Nov 16;8(11):1056

Dr Aldo Messina
Medico Specialista in Audiologia
Abitazione: Via Filippo Parlatore,43 – 90145 Palermo
Studio: Viale Regina Margherita (angolo via Dante) 2/b
cell 3286242712

- 34) Baier B1, Winkenwerder E, Dieterich M. "Vestibular migraine": effects of prophylactic therapy with various drugs. A retrospective study. *J Neurol.* 2009 Mar;256(3):436-42.
- 35) Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, Gladstone J, Becker WJ. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. Canadian Headache Society Prophylactic Guidelines Development Group. *Can J Neurol Sci.* 2012 Mar;39(2 Suppl 2):S1-59.
- 36) Jahnen-Dechent W and Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* (2012) 5[Suppl 1]: i3-i14
- 37) Street D, Nielsen JJ, Bangsbo J, Juel C. Metabolic alkalosis reduces exercise-induced acidosis and potassium accumulation in human skeletal muscle interstitium. *J Physiol.* 2005 Jul 15;566(Pt 2):481-9.
- 38) Dorup I. Effects of K⁺, Mg²⁺ deficiency and adrenal steroids on Na⁺, K⁺-pump concentration in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1996, 156, 305-311
- 39) Sriboonlue P, et al. Changes in erythrocyte contents of potassium, sodium and magnesium and Na, K-pump activity after the administration of potassium and magnesium salts. *J Med Assoc Thai.* 2004 Dec;87(12):1506-12.
- 40) Walker A, Marakis G, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes Res.* 2003 Sep; 16(3):183-91.