

**Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera 2002 - Parte Speciale**

## C. Supporto nutrizionale nei bambini con malattie maligne o sottoposti a trapianto di cellule staminali

### Premessa

I tumori infantili rappresentano circa il 2% dei nuovi casi di neoplasia che si osservano ogni anno in Italia, con un'incidenza di circa 120-150 nuovi casi /1.000.000 di soggetti di età inferiore a 15 anni. Le neoplasie infantili differiscono nettamente da quelle degli adulti per tipologia, distribuzione e prognosi: vi è una prevalenza delle leucemie e dei linfomi sui tumori solidi, di derivazione questi ultimi prevalentemente mesenchimale rispetto a quella epiteliale; una maggior presenza di istologie più immature e, in generale, una buona risposta al trattamento. Nelle ultime tre decadi i progressi nella diagnosi e nella terapia hanno fatto sì che circa il 70% dei bambini colpiti dalla malattia possa guarire.

Nonostante i bambini siano teoricamente più esposti dell'adulto a sviluppare malnutrizione tumorale in ragione della loro maggior richiesta calorica basale e alle loro più limitate riserve caloriche, in essi, diversamente dall'adulto, il tumore si presenta spesso con caratteristiche di acuzie, perciò nella maggioranza dei casi l'impatto della malattia sullo stato nutrizionale del paziente, al momento della diagnosi, è modesto. I dati della letteratura, infatti, mostrano un'incidenza di malnutrizione sostanzialmente sovrapponibile a quello della popolazione normale. Rare sono le eccezioni e, fra queste, il neuroblastoma che può presentarsi anche con una storia di diarrea intrattabile o i tumori cerebrali con sindrome diencefalica.

Nonostante l'assenza di una malnutrizione evidente sul piano clinico, alterazioni biochimiche possono essere sempre messe in evidenza anche all'esordio. Per contro, la malnutrizione o la cachessia neoplastica diventano frequenti (5-50% dei casi) durante la chemioterapia e nelle fasi terminali della malattia.

Il trattamento dei tumori infantili prevede sempre un approccio multidisciplinare chemioterapico, radioterapico e, per le forme solide, chirurgico. La chemioterapia è nella maggioranza dei casi molto aggressiva, quindi con un impatto pesante, diretto, sul metabolismo (iper-catabolico); condiziona inoltre un minor introito calorico, legato alla nausea ed al vomito, alla mucosite ed ai disturbi gastrointestinali.

Dati recenti sulle relazioni tra stato nutrizionale e prognosi non sono disponibili, peraltro è esperienza quotidiana che una grave compromissione dello stato nutrizionale del bambino compromette la corretta appli-

cazione dei protocolli di cura e questo influisce sull'esito. È evidente poi che il mantenimento di un adeguato stato nutrizionale ha effetti sulla qualità di vita, sull'accrescimento, sullo stato immunitario e quindi sul rischio infettivo; lo stato nutrizionale normale permette inoltre una migliore tolleranza della chemio-radioterapia e ne attenua gli effetti soppressivi sul midollo osseo.

L'alimentazione orale è indicata laddove il paziente non abbia mucosite, negli intervalli della chemioterapia e può contemplare anche degli integratori energetici e minerali.

La via entrale ha indubbi vantaggi sia dal punto di vista nutrizionale che di sicurezza tecnica: tuttavia, non trova applicazione se non in condizioni molto selezionate. Il maggior ostacolo è il posizionamento del sondino naso-gastrico, poco tollerato dal bambino oncologico durante la chemioterapia, per la stomatite e la mucosite.

Tenuto conto che la maggioranza dei pazienti oncologici ha un Catetere Venoso Centrale (CVC) posizionato fin dalle prime fasi del trattamento per l'esecuzione dei prelievi, la somministrazione di farmaci ed emoderivati, nella pratica la nutrizione parenterale (NP) viene impiegata come principale risorsa nutritiva durante le fasi acute del trattamento chemioterapico, anche se alcuni autori ne scoraggerebbero l'impiego per le complicanze.

Per quanto riguarda il trapianto di midollo osseo (TMO), soprattutto allogeneico, numerosi dati dimostrano l'utilità della NP in termini di riduzione delle complicanze, miglior attecchimento e, in definitiva, miglior prognosi. Tutti gli studi concordano nell'indicare l'utilità della NP nel trapianto, e l'attuale attenzione è posta sui tempi di avvio della NP (durante il condizionamento o nella fase di aplasia), sul rapporto costi-benefici, sulla durata ed sulla formulazione. Sono tuttora aperti degli studi per confermare se l'impiego della glutamina riduca la mucosite e migliori l'outcome come alcuni lavori suggeriscono.

Discussa è attualmente l'indicazione all'impiego della NP nel trapianto autologo, caratterizzato da minor tossicità d'organo e dalla minor durata dell'aplasia grazie all'impiego delle cellule staminali periferiche. In questi pazienti, va confrontato il rischio di complicanze legate alla NP con i benefici possibili: la valutazione dello stato nutrizionale è utile per distinguere i pazienti che possono avvantaggiarsi dalla procedura.

### **Razionale e vie di somministrazione**

Il supporto nutrizionale nei bambini oncologici ha lo scopo di prevenire o di correggere la malnutrizione proteico-calorica che può instaurarsi, ma non ha certo nessun impatto sulla progressione del tumore. Numerosi dati indicano la necessità di un corretto supporto nutrizionale nei bambini oncologici, ma non esistono studi prospettici policentrici che, basandosi su una valida valutazione dello stato nutrizionale, dimostrino il reale vantaggio della nutrizione artificiale sulla qualità di vita o sulla sopravvivenza libera da malattia.

La NP nei bambini sottoposti a trapianto di midollo allogenico sembra dare vantaggio nel mantenere almeno lo stato nutrizionale. Una significativa alta mortalità è stata del resto segnalata in pazienti trapiantati sottopeso come del resto in pazienti obesi, dati che sottolineano la rilevanza dell'intervento nutrizionale.

Una recente revisione delle indicazioni all'impiego della nutrizione artificiale distingue i pazienti a basso od alto rischio di malnutrizione in relazione alla patologia. Nel primo gruppo sono considerati i pazienti con leucemia linfoblastica a buona prognosi, i tumori non metastatici, i pazienti in lunga remissione; a questi possono essere aggiunti bambini sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali periferiche (CSE) e quelli sottoposti a TMO allogenico non-mieloablativo. Tutte le altre forme tumorali e il TMO allogenico devono essere considerate ad alto rischio. Secondo queste indicazioni si dovrebbe optare per la NP allorquando non sia possibile utilizzare la via enterica per un periodo abbastanza prolungato. Queste condizioni si verificano in conseguenza di cicli terapeutici particolarmente aggressivi, in caso di irradiazione sull'addome o TBI, oppure dopo chemioterapia ad alte dosi (Condizionamento pre-trapianto). Candidati a NP sono inoltre i pazienti avviati ad un programma di chirurgia maggiore sull'apparato gastroenterico (Linfoma o tumori addominali) con calo ponderale > al 10%.

Nei pazienti pediatrici con tumore non malnutriti, la nutrizione artificiale trova indicazione quando si preveda un periodo di digiuno superiore a 10 giorni. Tale situazione è comune sia ai soggetti sottoposti a chemioterapia aggressiva in fasi particolari di malattia (terapia d'induzione della remissione in soggetti affetti da leucemia mieloide acuta o dopo la ricaduta in leucemia) sia ai soggetti sottoposti a trapianto di CSE.

Non risolto infine il problema della malnutrizione che sempre accompagna le fasi terminali. Spesso l'aspettativa di vita non è ben quantificabile nel tempo (breve o di vari mesi) e, soprattutto, il problema va discusso con i genitori dei pazienti stessi per raggiungere un consenso che tenga in conto la qualità di vita da assicurare ai pazienti stessi prima ancora del trattamento nutrizionale.

La scelta della via è condizionata spesso dalla difficoltà ad inserire un sondino naso-gastrico in un bambino oncologico e dalla presenza di un catetere venoso centrale per le terapie ed i controlli. Nessuno studio ha finora indicato inefficace la nutrizione enterale in questi pazienti. Le principali condizioni cliniche nelle quali la NE rimane controindicata sono:

- L'occlusione o la subocclusione intestinale
- La grave ischemia intestinale su base ipovolemica
- Le fistole digiunali o ileali ad alta portata
- Una recente alterazione della funzionalità intestinale per tossicità da chemioradioterapia e successivo grave malassorbimento.

### **Raccomandazioni pratiche**

- 1) Un gruppo "multidisciplinare" esperto in nutrizione nell'ambito oncologico dovrebbe farsi carico di valutare: – quali siano i soggetti da sottoporre ad NP o a NE, – il momento ideale per l'avvio, – i tempi e la realizzazione di tale supporto.
- 2) L'avvio del programma nutrizionale presuppone una corretta valutazione dello stato nutrizionale in ogni paziente oncologico; parimenti è necessario prevedere la durata del digiuno durante le fasi di terapia per mettere in atto solo in questi pazienti la nutrizione artificiale di supporto.
- 3) La gestione del supporto nutrizionale è complessa in quanto rivolta a pazienti spesso immunocompromessi e con numerose problematiche d'organo legate ai trattamenti.
- 4) Le variazioni riguardanti l'apporto calorico, volumi e velocità d'infusione, o la compatibilità tra le varie soluzioni infuse devono essere attentamente valutate giorno per giorno da personale adeguatamente addestrato e continuamente aggiornato.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Wells JC. Energy metabolism in infants and children. *Nutrition* 1998; 14: 817.
2. Anonymous. National Academy of Sciences. Recommended dietary allowances. National Academy Press, Washington DC 1989, pp 24.
3. Bitar A, Fellmann N, Vernet, et al. Variations and determinants of energy expenditure as measured by whole-body indirect calorimetry during puberty and adolescence. *AJCN* 1999; 69: 1209.
4. Shew SB, Jaksic T. The metabolic needs of critically ill children and neonates. *Semin Pediatr Surg* 1999; 8: 131-9.
5. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. A.S.P.E.N. Board of Directors. *JPEN* 2002; 26 (suppl 1).
6. Uderzo C, et al. Nutritional status of untreated leukemic children as compared with children without malignancy. *J Ped Gastroent Nutrition* 1996; 23; 1.
7. Aker SN, Lenssen P. Nutritional support in hematological malignancies IN *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3<sup>rd</sup> ed, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. (eds). Churchill Livingstone, New York, 2000, pp 1501-14.
8. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 833-8.
9. Lough M, et al. Parenteral nutrition in bone marrow transplantation. *Clin Nutr* 1990; 9; 97-101.
10. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, Utermohlen V, Santos GW. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47: 3309-16.
11. Uderzo C, Rovelli A, Bonomi M, Formia L, Pirovano L, Maserà G. Total parenteral nutrition and nutritional assessment and leukaemic children undergoing bone marrow transplantation. *Eur J of Cancer* 1991; 27: 758-62.
12. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, et al. Impact of patient weight on non relapse mortality after marrow transplantation. *Bone marrow Transplant* 1995; 15: 461-8.
13. Fleming DR, Rayens MK, Garrison J. Impact of obesity on allogeneic stem cell transplant patients: a matched case-controlled study. *Am J Med* 1997; 102: 265-8.
14. Papadopoulou A, et al. Nutritional support in children undergoing bone marrow transplantation. *Clin Nutr* 17 (2): 57-63.
15. Candusso M, Faraguna D, Landini P. Artificial nutrition and bone marrow transplantation: Review. *Haematologica* 2000; 85 (suppl 11): S58-61.
16. Papadopoulou A, et al. Enteral nutrition after bone marrow transplantation. *Arch Disease Child* 1997; 77; 131-6.
17. Langdana A, Tully N, Molloy E, Bourke B, O'Meara A. Intensive enteral nutrition support in paediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 741-6.
18. Coghlin Dickson TM, Wong RM, et al. Effect of oral Glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN* 2000; 24 (2): 62-6.
19. Ziegler TR, Young LS, Benfell K. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Annals of Internal Medicine* 1992; 116: (10): 821-8.