

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

## Nutrizione Artificiale nel trapianto di midollo osseo

Il trapianto di midollo osseo (o più in generale “trapianto di cellule staminali emopoietiche”, in quanto le cellule staminali trapiantate possono provenire anche dal sangue periferico o dal sangue cordale) è utilizzato nel trattamento di una serie di patologie tra cui tumori solidi, disordini ematologici e patologie autoimmuni, il cui outcome a breve e lungo termine è influenzato da stadio della patologia, tipo di trapianto (autologo o allogenico), livello di istocompatibilità, regimi preparativi, fonte delle cellule staminali (midollo, sangue periferico, cordale), età, precedenti terapie e stato nutrizionale (1-2).

La nutrizione artificiale (NA), ed in particolare la nutrizione parenterale totale (NPT), è ampiamente utilizzata nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo (TMO) al fine di ridurre le sequele nutrizionali dei regimi di condizionamento (es.: mucositi gastro-intestinali) e delle complicanze del TMO quali la graft-versus-host disease (GVHD) e la malattia veno-occlusiva del fegato (VOD).

Negli ultimi vent'anni la NA si è trasformata da semplice terapia di supporto a terapia aggiuntiva, sulla base di possibili benefici non strettamente nutrizionali ottenibili con un intervento nutrizionale specializzato. Tuttavia, probabilmente a causa della disomogeneità dei pazienti di volta in volta arruolati nei diversi studi, l'effetto positivo di specifici nutrienti è ancora oggetto di discussione.

La stratificazione corretta delle diverse tipologie di pazienti che ricevono TMO, al fine di ottenere dati riproducibili e affidabili, rappresenta dunque il presupposto irrinunciabile per la definizione di linee guide precise per l'uso della NA nei pazienti sottoposti a TMO, la cui realizzazione appare sempre più indispensabile.

La somministrazione del TMO ha sul ricevente un effetto drammatico, che influenza il metabolismo proteico, energetico e dei micronutrienti, inducendo:

- Negativizzazione bilancio azotato
- Aumento delle richieste energetiche
- Alterata tolleranza al glucosio (per la somministrazione di steroidi o ciclosporina o alla insorgenza di complicanze settiche, effetto deprimente del TMO sulla funzione pancreatica beta-cellulare)
- Possibile aumento delle concentrazioni sieriche di

colesterolo e trigliceridi (nei pazienti mantenuti in trattamento con ciclosporina per la terapia della GVHD cronica)

- Riduzione dell'assunzione e malassorbimento delle vitamine idrosolubili e liposolubili. Aumentato fabbisogno di vitamine antiossidanti come tocoferolo e beta-carotene (per l'uso della ciclofosfamide e dell'irradiazione)
- Possibile deficit di oligoelementi (indotto da malassorbimento e aumentati fabbisogni per la ricostituzione midollare).

### Valutazione dello stato di nutrizione

Mentre la valutazione dello stato di nutrizione non rappresenta un problema prima del TMO, particolarmente nei pazienti ematologici, i quali affrontano il TMO in condizioni nutrizionali piuttosto soddisfacenti, più difficile è la valutazione dell'efficacia del supporto nutrizionale sullo stato di nutrizione.

Le misurazioni antropometriche possono essere influenzate dai disordini idrici ed elettrolitici (3-6). Gli indici biochimici non riflettono accuratamente i cambiamenti dello stato nutrizionale nei pazienti sottoposti a TMO (7). Gli indici immunologici non sono attendibili a causa della malattia sottostante o della chemioterapia (8-10). Il bilancio di azoto dovrebbe pertanto essere considerato il modo più accurato per eseguire la valutazione nutrizionale nei pazienti sottoposti a TMO, essendo l'espressione diretta dello squilibrio tra degradazione e sintesi proteica, anche se vomito e diarrea possono rendere il calcolo delle perdite di azoto meno accurato.

Indipendentemente dallo stato nutrizionale iniziale, il supporto nutrizionale è frequentemente somministrato come procedura routinaria dopo il TMO con lo scopo di prevenire la malnutrizione secondaria alla tossicità causata dai regimi di condizionamento o dagli aumentati fabbisogni legati allo stress catabolico indotto dalla terapia citoriduttiva, dalla presenza di sepsi o, nell'allo-TMO, dalla GVHD. Va infine considerato che una ottimale ricostituzione ematologica comporta aumentati fabbisogni nutrizionali (11, 12).

Negli anni più recenti le indicazioni alla NPT si sono fortemente ridotte in favore della nutrizione enterale (NE). Tuttavia, la NPT è ancora ampiamente utilizzata nel TMO a causa delle sequele gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea) del TMO dovute alla chemioterapia di condizionamento, all'irradiazione totale corporea, alle infezioni, o alla GVHD.

Inoltre, praticamente tutti i pazienti sottoposti a TMO sono portatori di catetere venoso centrale (CVC) attraverso il quale la NPT può essere facilmente somministrata, soprattutto se è stato posizionato un CVC bilumero. Infine la NPT consente una migliore modulazione nella somministrazione di fluidi, elettroliti e macronutrienti.

### Farmaconutrizione

A specifici substrati nutrizionali, come lipidi e GLN, sono stati attribuiti effetti benefici non solo strettamente nutrizionali (27), per i quali sono indispensabili studi di conferma:

- L'utilizzo nel paziente con TMO di formulazioni lipidiche a diverso contenuto di acidi grassi  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3 ha un indubbio presupposto razionale basato su di una loro possibile efficacia nel prevenire l'incidenza di GVHD; i lavori finora effettuati in questo ambito non sono però ancora in grado di fornire evidenze univoche (13)
- Numerosi trials clinici hanno valutato gli effetti della somministrazione di GLN nel TMO: effetti positivi sono stati dimostrati sul bilancio di azoto e sulla incidenza di complicanze infettive (14, 15), sulla so-

pravvivenza (16), sulla durata dell'ospedalizzazione (15, 17) e sulla necessità di ricorrere alla NPT (18), sebbene in maniera non univoca (16, 18, 19).

### Raccomandazioni pratiche

- 1) L'intervento metabolico-nutrizionale è da considerare parte integrante della terapia di supporto ai pazienti sottoposti a TMO (A).
- 2) La NPT rappresenta ancora oggi la principale modalità di somministrazione del supporto nutrizionale nel TMO (C), sebbene numerosi tentativi di nutrire i pazienti per la via enterale siano attualmente in corso presso diverse istituzioni.
- 3) Il Timing dell'intervento nutrizionale è ancora oggi l'aspetto meno ben definito dell'intervento nutrizionale nei pazienti sottoposti a TMO (C).
- 4) I fabbisogni energetici nei pazienti sottoposti a TMO raggiungono il 130-150% della spesa energetica di base teorica (20-22). Pertanto 30-35 Kcal/kg/die sono generalmente somministrate a questi pazienti (A).
- 5) I lipidi (LCT o LCT/MCT) possono essere somministrati con sicurezza a fornire il 30-40% dell'energia non proteica (20, 23) (B). I lipidi possono essere particolarmente utili per raggiungere l'obiettivo calorico se si sviluppa iperglicemia come conseguenza del trattamento steroideo o delle infezioni (C).
- 6) Anche i fabbisogni proteici sono elevati e vengono generalmente soddisfatti dalla somministrazione di 1.4-1.5 g/kg/die di una soluzione di aminoacidi standard (24-26) (A).

---

### BIBLIOGRAFIA

1. Thomas Ed, Brume KG, Forman SJ, (eds). Hematopoietic cell transplantation, 2nd ed. Blackwell Science, Malden, MA, 1999.
2. 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.
3. Keenan AM. Nutritional support of the bone marrow transplant patient. *Nurs Clin North Am* 1989; 24: 383-93.
4. Cheney CL, Abson KG, Aker SN, et al. Body composition changes in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *Cancer* 1987; 59: 1515-9.
5. Aker SN, Lenssen P, Darbinian J, et al. Nutritional assessment in the marrow transplant patients. *Nutr Support* 1983; 3 (10): 22-37.
6. Cohn SH, Ellis KJ, Vorsky D, et al. Comparison of methods of estimating body fat in normal subjects and cancer patients. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2839-47.
7. Muscaritoli M, Conversano L, Cangiano C, et al. Biochemical indices may not accurately reflect changes in nutritional status after allogeneic bone marrow transplantation. *Nutrition* 1995; 11: 433-6.
8. Chandra RK and Scrimshaw NS. Immunocompetence in nutritional assessment. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2694-7.
9. Chandra RK. Immunocompetence as a functional index of nutritional status. *Br Med Bull* 1981; 37: 89-94.
10. Ramirez I, Ven Eys J, Carr D, et al. Immunological evaluation in the nutritional assessment of children with cancer. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 1314-21.

11. Stuart RK and Sensenbrenner LL. Adverse effects of nutritional deprivation on transplanted hematopoietic cells. *Exp Hematol* 1979; 7 (8): 435-42.
12. Bistran BR, Blackburn GL, Scrimshaw NS, et al. Cellular immunity in semistarved states in hospitalized adults. *Am J Clin Nutr* 1979; 28: 1148-55.
13. Muscaritoli M, Conversano L, Torelli GF, et al. Clinical and metabolic effects of different parenteral nutrition regimens in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 610-6.
14. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 821-8.
15. MacBurney M, Young LS, Ziegler TR, Wilmore DW. A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplant patients. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 1263-6.
16. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 339-44.
17. Wilmore DW, Schloerb PR, Ziegler TR. Glutamine in the support of patients following bone marrow transplantation (see comments). *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 323-7.
18. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *JPEN* 1999; 23: 117-22.
19. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN* 2000; 24: 61-6.
20. 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.
21. Weisdorf S, Hofland C, Sharp HL, et al. Total parenteral nutrition in bone marrow transplantation: a clinical evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 95-100.
22. Hutchinson ML, Clemans GW, Springmeyer SC, Flournoy N. Energy expenditure estimation in recipients of marrow transplants. *Cancer* 1984; 54: 1734-8.
23. 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.
24. Cunningham BA, Lenssen P, Aker SN, Gittere KM, Cheney CL, Hutchison MM. Nutritional considerations during marrow transplantation. *Nurs Clin North Am* 1983; 18: 585-96.
25. Kaproth PL, Barber JR, Moore R, Shronts EP. Parenteral nutrition in a bone marrow transplant patient with hepatic complications. *Nutr Clin Pract* 1990; 5: 18-22.
26. Driedger L, Burstall CD. Bone marrow transplantation: dietitians' experience and perspective. *J Am Diet Assoc* 1987; 87: 1387-8.
27. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 183-90.