

Complex nutritional deficiencies in a large cohort of Italian patients with Cornelia de Lange syndrome spectrum

AUTORI: Barbara Parma Paola Cianci Valentina Decimi Milena Mariani Maria Cristina Provero Caterina Funari Silvia Tajè Erika Apuril Anna Cereda Roberto Panceri Silvia Maitz Chiara Fossati Angelo Selicorni

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI: July 2020 American Journal of Medical Genetics Part A 182(47) DOI: 10.1002/ajmg.a.61749

In VERDE troverete alcune spiegazioni che vi faciliteranno la comprensione di questo articolo. Buona lettura.

Carenze nutrizionali complesse in un'ampia coorte di pazienti italiani con spettro di Sindrome di Cornelia de Lange

Fin dalla tenera età i bambini affetti da Sindrome di Cornelia de Lange (CdLS) possono soffrire di una vasta gamma di problemi medici. Tra questi i più frequenti riguardano l'ambito gastrointestinale e sono rappresentati ad esempio da reflusso gastroesofageo e disfagia con conseguente difficoltà nell'alimentazione. Queste problematiche contribuiscono al rifiuto del cibo e ad una carente assunzione di nutrienti, condizioni frequentemente evidenti nei neonati e nei lattanti, che tendono però ad evolvere nel tempo coinvolgendo anche bambini di età superiore, condizionando una adeguata crescita staturale ponderale (*crescita in altezza e in peso*).

Un recente studio ha evidenziato che i dispositivi nutrizionali sono generalmente utilizzati dai pazienti CdLS durante i primi mesi/anni di vita ma che la maggior parte di questi pazienti (93,1%) raggiunge una normale nutrizione orale nel tempo.

Per tutte le ragioni sopra esposte, il coinvolgimento di un dietologo nell'équipe medica è obbligatorio per questi pazienti come lo è per altri bambini fragili.

In letteratura non sono disponibili dati scientifici sufficienti, tuttavia, si è ipotizzato che questa situazione di cronica malnutrizione possa portare non solo ad un ritardo della crescita dovuto a malnutrizione, ma a squilibri alimentari, aumento della suscettibilità alle infezioni e aumento dei tassi di ospedalizzazione e mortalità.

Studi effettuati sino ad ora su bambini affetti da disabilità.

La maggior parte degli studi sino ad ora pubblicati riguarda principalmente bambini con sindrome di Down (DS) e bambini con paralisi Cerebrale (PC).

Uno studio volto ad analizzare lo stato nutrizionale di un gruppo di giovani adulti con DS ha mostrato un'alta prevalenza di sovrappeso e obesità con un ridotto apporto di proteine, grassi, fibre e alcune vitamine e minerali.

Altri studi hanno descritto l'elevato tasso di sovrappeso e obesità in più della metà dei loro soggetti, confermando l'assunzione eccessiva di macronutrienti e un carente apporto di vitamine e minerali nei pazienti con DS rispetto ai controlli. Frequentemente, in questa popolazione si osservano anche alti livelli sierici (*nel sangue*) di trigliceridi (*comunemente detti grassi*) e bassi livelli di colesterolo HDL (*comunemente definito colesterolo buono*).

Uno studio sull'assunzione nutrizionale e lo stato antropometrico di individui con disabilità intellettiva di diversa causa ha evidenziato che l'obesità era più prevalente nelle persone con disabilità intellettiva, specialmente nei pazienti con DS.

Kilpinen-Loisa et al. hanno studiato l'assunzione di nutrienti in 54 bambini con disabilità motoria (PC nel 59% dei casi). L'apporto energetico medio era inferiore all'80% dell'apporto calorico giornaliero raccomandato, in particolare nei bambini gravemente disabili.

Un altro studio, condotto su 99 pazienti con CP di età compresa tra 18 e 36 mesi, ha evidenziato un minore apporto calorico nei pazienti con grave disfunzione motoria.

Nel 2017, la Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione (ESPGHAN) ha pubblicato delle linee guida sulla diagnosi e la gestione delle complicanze gastrointestinali e nutrizionali nei bambini con disabilità neurologica. Lo scopo di questa pubblicazione era fornire una linea guida nutrizionale e la gestione dei sintomi gastrointestinali e degli interventi nutrizionali per i bambini con disabilità neurologiche.

Sebbene dunque le difficoltà alimentari siano una caratteristica ben nota non solo tra le varie condizioni genetiche ma anche in bambini con Cornelia de Lange, non sono stati condotti studi e non ci sono dati sufficienti sulle carenze nutrizionali di tali bambini.

Questo è il primo lavoro che descrive la prevalenza di problemi nutrizionali quantitativi e qualitativi in un'ampia coorte di pazienti CdLS e che studia la correlazione tra questi e alcune caratteristiche della sindrome, parametri auxologici (*di crescita*) e parametri nutrizionali.

Gli obiettivi di questo studio erano, in primo luogo, definire la prevalenza di carenze nutrizionali quantitative e qualitative nella coorte in analisi e la distribuzione di questi problemi in base all'età del paziente; in secondo luogo valutare lo stato nutrizionale di questi pazienti analizzando i parametri biochimici (*con esami del sangue*); correlare la presenza di squilibri nutrizionali con i parametri auxologici e l'indice di massa corporea (BMI); e infine, correlare i problemi nutrizionali con i risultati clinici e molecolari nei nostri pazienti.

Per realizzare questo studio e monitorizzare l'assunzione di cibo, sono stati utilizzati diari alimentari forniti dalle famiglie, sono stati poi monitorati i parametri nutrizionali biochimici ed eventuali squilibri quantitativi e qualitativi, attraverso test di laboratorio e attraverso un'accurata valutazione clinica. In totale la coorte comprendeva 73 pazienti.

Di questi 73, l'85% ha fornito una trascrizione dietetica completa e dettagliata.

Nella popolazione studiata, è stato osservato uno squilibrio calorico quantitativo nel 76% dei soggetti. L'apporto calorico è stato basso nel 43% dei casi mentre eccessivo nel 33%.

Solo il 24% dei bambini ha avuto un apporto calorico corretto.

Per quanto riguarda i micronutrienti, è stata osservata una carenza di assunzione di calcio nel 32% dei pazienti ed è stata riscontrata una tendenza all'assunzione di elevati lipidi e proteine a scapito di un adeguato apporto di carboidrati.

La tendenza osservata potrebbe essere spiegata dalle seguenti ipotesi: (a) nel tempo c'è stata una minore attenzione alla composizione della dieta e dei pasti sia da parte della famiglia che da parte dei medici (b) i piani di alimentazione a scuola potrebbero essere difficili da monitorare; e (c) può entrare in gioco anche una minore compliance del paziente.

Nella popolazione studiata, il 30% dei soggetti aveva un basso livello di ferro, metà di questi aveva un'anemia microcitica associata (*particolare forma di anemia che è dovuta proprio alla carenza di ferro nell'organismo*). L'anemia da carenza di ferro è una condizione ben nota osservata nei bambini con problemi neurologici, probabilmente a causa di un deficit di ferro che potrebbe essere aggravato dalla MRGE (*malattia da reflusso gastroesofageo*).

L'esofagite e la malattia da reflusso gastroesofageo, che colpiscono frequentemente i pazienti con CdLS, potrebbero portare a una perdita di sangue, che spesso rimane occulto (*microscopico stillicidio di sangue evidenziabile solo con il test del sangue occulto nelle feci sospettato in presenza di anemia*), condizione che peggiora la carenza di ferro.

L'ipovitaminosi D è stata riscontrata nel 67% della coorte studiata con una prevalenza maggiore tra i 6 ei 15 anni. Tuttavia, sembra che l'ipovitaminosi sia una condizione più trasversale piuttosto che un deficit specifico dei bambini con disabilità, poiché è una costante nel 30-50% dei bambini americani ed europei e nel 50% degli adolescenti.

I pazienti con mobilità ridotta hanno, tuttavia, un rischio maggiore di fratture a causa di ossa più fragili rispetto alla popolazione generale (*Il movimento produce sulle nostre ossa delle fisiologiche microfratture, che stimolano continuamente la rigenerazione e la fortificazione ossea. L'immobilità impedisce che avvenga questo fenomeno e conseguentemente impedisce anche il continuo rimodellamento osseo favorendo la fragilità di questi tessuti*). Questa situazione riflette la necessità di una maggiore attenzione ai livelli di vitamina D nei bambini con disabilità. Nonostante i livelli sierici di vit D evidenziati nei pazienti studiati, nessuno aveva una storia di fratture ossee. Sono stati valutati anche l'assunzione di calcio e i livelli ematici di calcio. Così come confermato anche da uno studio norvegese, nonostante il basso apporto di calcio integrato con la dieta, non sono stati riscontrati anche bassi livelli di calcio nel sangue.

Uno squilibrio qualitativo (*deficit di tutti i macro e micronutrienti*) era più diffuso nei pazienti più piccoli mentre nei pazienti più grandi prevaleva principalmente una sproporzione quantitativa (*cibo in eccesso o in difetto*).

Non sono state trovate, però, correlazioni statisticamente significativa tra squilibri alimentari, parametri genetici o clinici, probabilmente a causa di due ragioni principali: a) è possibile che la popolazione in analisi non sia abbastanza grande da evidenziare differenze significative b) è possibile che i problemi di alimentazione siano così frequenti nei pazienti CdLSp che non sussistano effettive evidenze tra i vari sottogruppi di bambini presi in analisi.

Un dato molto interessante emerso da questo studio è che un apporto nutrizionale squilibrato non influisce direttamente sul BMI del paziente. La grande maggioranza dei pazienti con un BMI basso (*tipico di questa condizione*) aveva un apporto calorico normale/alto evidenziato dal diario alimentare. Questi dati suggeriscono che la crescita è solo moderatamente influenzata dall'apporto calorico in questi pazienti. *Elemento in disaccordo con il frequente riscontro di deficit staturponderali associati alla sindrome di Cornelia.*

Uno studio effettuato sulla sindrome di Costello, tuttavia, ha evidenziato, attraverso l'utilizzo di indagini di calorimetria indiretta, che gli individui con tale sindrome hanno un aumentato dispendio energetico a riposo, probabilmente per alterazioni intrinseche alla condizione genetica.

Pertanto, una volta escluso un basso apporto calorico attraverso un'accurata registrazione dietetica, un aumento del metabolismo basale dovrebbe essere considerato come la causa principale della mancata crescita e dell'aumento di peso.

Il concetto di aumento del metabolismo cellulare dovrebbe pertanto essere considerato in ogni malattia genetica associata a deficit di crescita come possibile spiegazione di questa incoerenza tra apporto calorico normale-alto e BMI basso.

Per ottenere una maggiore comprensione della questione, dovranno essere condotti ulteriori studi sulle misurazioni del tasso metabolico

CONCLUSIONI



- I pazienti con CdLSp possono avere squilibri nutrizionali sia quantitativi che qualitativi.
- A parte la gravità clinica e il background genomico, la maggior parte dei pazienti sembra avere evidenti alterazioni nella dieta.
 - Gli squilibri qualitativi sono più prevalenti nei pazienti più piccoli mentre le anomalie quantitative sono più evidenti in quelli più grandi.
 - La mancanza di correlazione tra il BMI dei pazienti e gli squilibri nutrizionali suggerisce una grande influenza della genetica per quanto riguarda la crescita nei pazienti con CdLSp.
 - Devono essere condotti ulteriori studi per valutare il metabolismo basale di questi pazienti speciali.



LIMITI DELLO STUDIO

Questo studio può avere alcune limitazioni poiché l'apporto alimentare è stato valutato sulla base del diario alimentare riportato dai genitori, pertanto potrebbero esserci dei bias (*termine usato per indicare una distorsione volontaria o involontaria ad esempio nella registrazione-raccolta dei dati*)

riguardo l'apporto calorico riportato della coorte. Infatti, genitori e tutori possono fornire informazioni nutrizionali che potrebbero essere imprecise sia in termini di qualità che di quantità. Inoltre, non sono disponibili in letteratura ricerche precedenti su questo specifico argomento e ciò potrebbe essere un limite a causa della mancanza di confronto.