

III CONVEGNO NAZIONALE RTS UNA VITA SPECIALE

Roma 11-13 Novembre 2016

Crescita e intervento nutrizionale nei bambini con Rubinstein Taybi Syndrome

Roberta Onesimo

UOSA Malattie Rare e Difetti Congeniti

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A GEMELLI - Roma

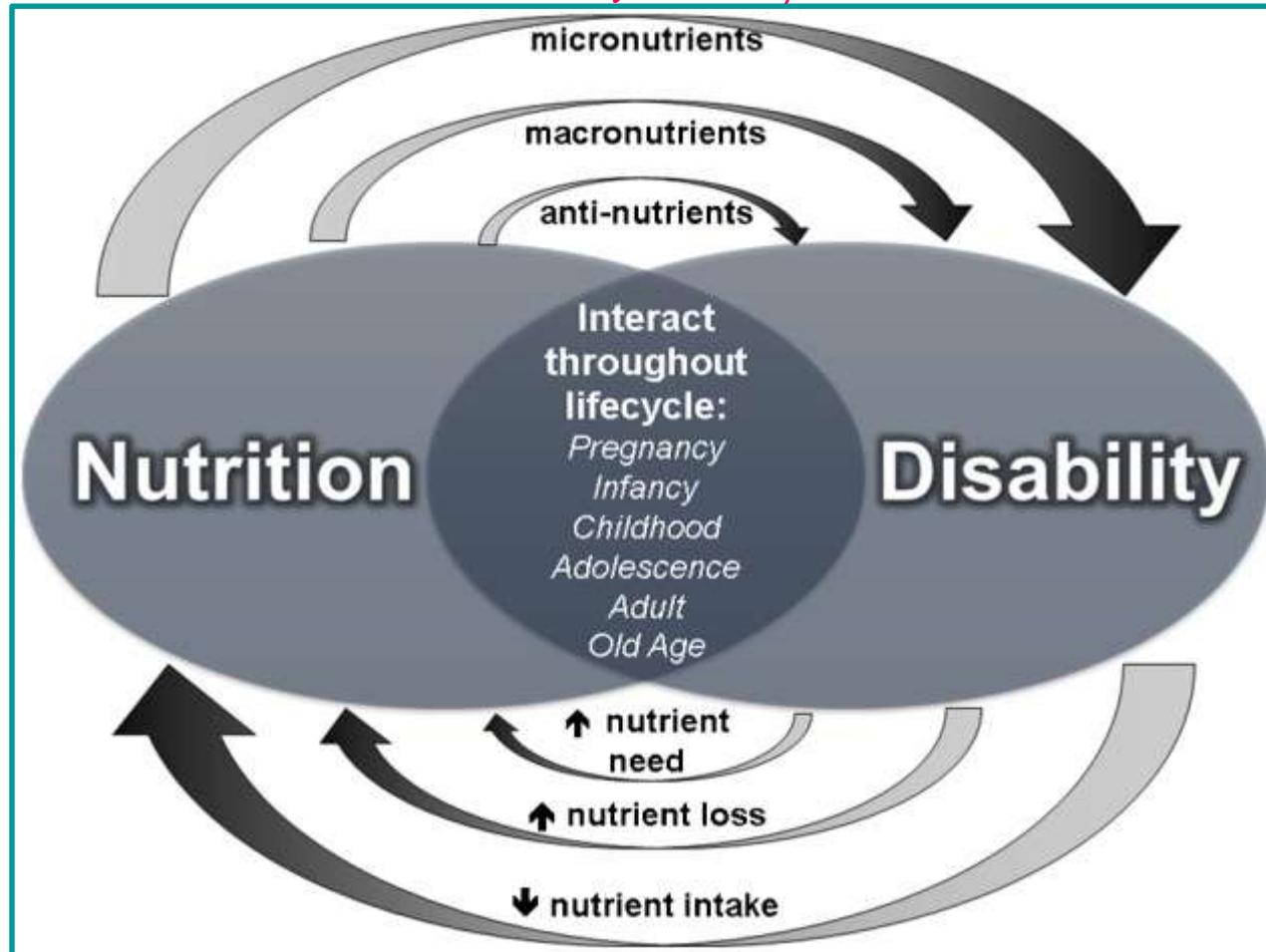
Gemelli



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore



Nutrition and Disability



Presupposti

- ➔ Le difficoltà alimentari sono comuni tra i pazienti pediatrici con RTS, di conseguenza lo è la malnutrizione (in difetto o in eccesso). Entrambe le condizioni (deficit o eccesso calorico e/o di nutrienti) si associano ad un incremento della morbilità
- ➔ In epoca neonatale l'autonomia alimentare e la presenza di una suzione efficace è condizionata dall'entità dell'ipotonia e dalla presenza di comorbidità (cardiopatìa, malformazioni renali o gastrointestinali - megacolon congenito, malrotazione intestinale)

RTS-Allattamento al seno

- Il 50% delle madri di neonati con RTS allatta il proprio figlio al seno
- tuttavia vengono segnalate alcune difficoltà:
 - scarso accrescimento (soprattutto ponderale) 70 % dei casi
 - difficoltà di suzione 35% dei casi
 - fatica del lattante 35% dei casi
- Come in altre categorie di lattanti con bisogni speciali le difficoltà relative all'allattamento materno possono essere ridotte in caso di incoraggiamento della scelta, follow up nutrizionale seriato, scelta di posizioni e modalità ad hoc per la coppia madre/neonato.

Strategie di intervento nutrizionale: allattamento al seno

- E' comune nel lattante con ipotonia la difficoltà di suzione o la scarsa coordinazione suzione/deglutizione
- Non è dimostrato in letteratura che il lattante con ipotonia possa più agevolmente nutrirsi tramite biberon piuttosto che al seno materno
(Thomas et al. Breastfeeding the Hypotonic Infant. Breastfeeding Medicine. 2007)
- Dancer hand position



Fisiopatologia della malnutrizione

PROBLEMATICHE NUTRIZIONALI

- A. Scarso intake calorico +/- disfunzione oromotoria
- B. Incremento delle perdite
- C. Incremento della spesa energetica

PROBLEMATICHE NON NUTRIZIONALI

- ✦ Condizioni sindromiche
- ✦ Patologie genetiche
- ✦ Disfunzioni endocrine, immobilità, farmaci
- ✦ Etnia

RTS - problematiche nutrizionali

- Nel primo anno di vita sono comuni la riduzione dell'apporto di calorie e nutrienti (difficoltà di suzione, di coordinazione suzione/deglutizione) associata a incremento delle perdite (alterata motilità gastrointestinale, MRGE)
- Nelle epoche successive gli apporti calorici quotidiani sono garantiti una percentuale variabile di soggetti presenta stipsi (40-75%), disabilità oromotoria in parte associata alla persistenza dell'ipotonia.
- Il sovrappeso è comune nei maschi in epoca scolare e nelle femmine in epoca adolescenziale

DISFUNZIONE OROMOTORIA

✦ La disfunzione oro-motoria costituisce il principale (20% - 90%) e il più insidioso problema nutrizionale dei lattanti con ipotonia e dei bambini con coinvolgimento neurologico, la sua presenza correla con un elevato rischio di malnutrizione da deficit calorico (Chen et al. Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in SMA II e III. *J Ped* 2012.)

✦ La durata del pasto è eccessivamente time consuming, la modalità del pasto frustrante, molto si può ottenere con training appropriati al di là del setting (Adams et al. Feeding difficulties in children with cerebral palsy: low cost caregiver training in Dhaka, Bangladesh. *Child: care, health and development*, 2011)

RTS- crescita somatica

- Nel primo anno di vita lo Zscore passa da 0 a -2 SD (rispetto alle curve della popolazione generale) per raggiungere le -2.5 SD a 10 aa (bambine) e a 13 aa (bambini)
- Come segnalato già a partire dagli anni 90 ad oggi si conferma l'assenza di un chiaro spurt puberale con conseguente ridotto target di crescita per gli adulti (F e M) con RTS. Tuttavia non vi è un raggiungimento chiaro di un plateau finale relativo all'altezza dei giovani adulti e segnalazioni in letteratura sembrano evidenziare la possibilità che la crescita staturale prosegua oltre i 18 aa per alcuni anni (in un unico caso in letteratura fino a 35 aa!!!).

Lex Beets et al. Growth Charts for Individuals with Rubinstein-Taybi Syndrome. American Journal of Medical Genetics. July 2014

Stevens CA et al. Growth in the Rubinstein-Taybi Syndrome. Am J Med Genet Suppl 6:51-55

RTS- crescita somatica

- Il ritardo di crescita staturò-ponderale post-natale rientra nei criteri diagnostici dei pazienti con RTS.
- E' possibile valutare la crescita somatica dei bambini con RTS grazie all'utilizzo di curve specifiche (Stevens 1990- Beets 2014)
- Già a partire dagli anni 90 viene dimostrato un particolare pattern di crescita con:
 - assenza di spurt puberale,
 - ridotta statura finale in età adulta per entrambi i sessi,
 - tendenza al sovrappeso nei bambini durante l'età scolare e nelle bambine durante l'adolescenza,
 - microcefalia in una piccola percentuale di adulti

Dal confronto delle curve di crescita pubblicate a distanza di circa 25 anni (1990-2014) emerge

- incremento statisticamente significativo della statura definitiva media negli uomini (153.1 cm vs 162.6 cm), verosimilmente dovuto al trend secolare e alla maggiore accuratezza diagnostica fornita dalla diagnosi molecolare
- incremento statisticamente significativo del peso medio degli uomini in età adulta (48.14 Kg vs 60.67 Kg)
- incremento statisticamente non significativo della statura definitiva media nelle donne (146.7 cm vs 151 cm)
- nessuna differenza statisticamente significativa relativa a peso nelle donne in età adulta e alla CC in entrambi i sessi.

**92 pazienti (46 M)
3 italiani**

Lex Beets et al. Growth Charts for Individuals with Rubinstein-Taybi Syndrome. July 2014. American Journal of Medical Genetics

Stevens CA et al. Growth in the Rubinstein-Taybi Syndrome. 1990. Am J Med Genet Suppl 6:51-55

RTS - BMI

Nel 2014 il primo studio che valuta il BMI (peso in Kg/altezza in mt²) nella RTS

- giovani adulti (21 anni) di sesso maschile hanno un normale BMI (21.90 +/- 3.45 Kg/m²)
- giovani adulti (21 anni) di sesso femminile hanno un elevato BMI (26.64 +/- 5.5 Kg/m²)

BMI (kg/m ²)	Weight Category	Obesity Class
18.5-24.9	Normal	
25-29.9	Overweight	
30-34.9	Obese	Class I
35-39.9	Obese	Class II
40-49.9	Morbidly Obese	Class III
> 50	Super Obese	Class IV

Deficit di GH

- Sono stati segnalati 2 casi in letteratura di soggetti (F con mutazione del gene CREBBP -stop codon) con deficit di GH dimostrato tramite test da stimolo con arginina, trattati con successo con terapia sostitutiva senza insorgenza di effetti collaterali.
- Un'ulteriore caso è segnalato nella corte di Spina 2014 (CREBBP mutation - stop codon) per il quale non viene precisata l'eventuale terapia con GH
- Non è al momento dimostrabile che la terapia con GH possa modificare il raggiungimento dell'altezza target. Infatti i casi descritti 2013-2015 non hanno ancora raggiunto l'età adulta avendo rispettivamente al tempo della pubblicazione circa 16 e 10 anni
- Integrare nel follow up multidisciplinare la valutazione endocrinologia potrebbe essere utile soprattutto nei soggetti con mutazioni in grado di determinare una aploinsufficienza del gene CREBBP.

Marzuillo et al. Novel CREBBP mutation in a girl with RTS, GH deficiency, A Chiari Malformation and pituitary hypoplasia. BMC Med Gen 2015

Spina et al. Insight into genotype-phenotype correlation from CREBBP point mutation screening in a cohort of 46 RTS patients. Clin Gen 2014

Tornese et al. A case of Rubinstein Taybi syndrome associated with growth hormone deficiency in childhood. Clinical endocrinology. 2015

Benefici dell'intervento nutrizionale

- Il trattamento della malnutrizione si associa al miglioramento dello stato di salute e della qualità della vita dei pazienti con disabilità e delle rispettive famiglie:
 - Riduzione dell'irritabilità
 - Miglioramento dei sintomi da MRGE (incremento del tono del LES) (Lewis et al J Ped Surg 1994) e della stipsi
 - Riduzione del rischio di patologia polmonare
 - Riduzione del rischio di ospedalizzazione (Somerville et al. Developmental medicine and Child Neurology.2008)
 - Riduzione del rischio di obesità, patologia cardiovascolare e sindrome metabolica (malnutrizione in eccesso)

RTS -Valutazione Nutrizionale

- ★ La prima valutazione nutrizionale andrebbe eseguita il prima possibile e ripetuta ogni 3-6 mesi in condizioni di stabilità
- ★ Storia clinica (medica, nutrizionale, di crescita): ricoveri, patologie croniche (MRGE, broncopolmoniti ricorrenti, OSAS, disturbo oro-deglutitorio/masticatorio, stipsi, assunzione di farmaci, diario alimentare (energia giornaliera assunta e distribuzione dei nutrienti)
- ★ Rilevazione dei parametri antropometrici (peso nudo, lunghezza, circonferenza cranica, BMI) e confronto con le curve specifiche per condizione

Valutazione Nutrizionale

- ★ Esame obiettivo (pallore, scarsa rappresentazione del sottocute, livello di idratazione, fecalomi in FIS, valutazione del reperto toracico per il rischio di polmonite ab ingestis, respirazione orale)
- ★ Osservazione del pasto (posizione assunta dal caregiver e dal piccolo paziente, strumenti utilizzati, presenza di sintomi o segni di sospetto per inalazione, interazione del caregiver con il lattante, eventuale rilevazione della sat O2 durante il pasto)
- ★ Esami di laboratorio e strumentali (opzionale: valutazione delle riserve marziali e dei valori di vitamina D) (Zacharin Horm Res Paediatr 2013) Eventuali esami di II livello: ph-impedenzometria, videofluoroscopia, da valutare dopo analisi personalizzata)

Rischio di osteopenia

- ✦ OSTEOPENIA E OSTEOPOROSI interessano $> 30\%$ (Hederson et al. Pediatrics 2007, Zacharin Horm Res Paediatr 2013) dei pazienti pediatrici con disabilità intellettiva:
 - ✦ riduzione dell'esposizione al sole,
 - ✦ riduzione della motilità,
 - ✦ uso di antiepilettici, PPI
 - ✦ scarsi apporti di fonti naturali di vitamina D, P, Ca.
- ✦ In epoca infantile la presenza di weight for age Z score < -3 SD è un forte predittore di riduzione della densità ossea nelle età successive.

Valutazione del fabbisogno nutrizionale

- ★ La calorimetria indiretta può essere un valido strumento di riferimento soprattutto dopo l'età infantile ricordando che il dato di REE va corretto (1.1 x REE misurato)
- ★ Può essere utile utilizzare:
 - ★ la lunghezza (14,7 Kcal/cm - 11,1 Kcal/cm)
 - ★ formule ad hoc: $\text{Kcal/die} = (\text{BMR} \times \text{muscle tone factor} \times \text{activity factor}) + \text{growth factor}$
 - ★ BMR (Kcal/die): $\text{body surface area (m}^2) \times \text{standard metabolic rate (Kcal/m}^2/\text{h)} \times 24 \text{ h}$
 - ★ muscle tone factor: 0.9 if decreased, 1 if normal, 1.1 if increased
 - ★ activity factor: 1.5 if bedridden, 1.2 if dependant, 1.25 if crawling, 1.3 if ambulatory
 - ★ growth factor: 5 Kcal/gr of desired weight gain

Personalizzare l'intervento nutrizionale

- ★ Il miglior modo per valutare l'efficacia del trattamento nutrizionale è monitorizzare la crescita in risposta al trattamento nutrizionale
- ★ L'elaborazione di un piano nutrizionale personalizzato che tenga conto di molteplici fattori (disabilità oro-motoria, livello di attività, tono muscolare, presenza di alterazioni del metabolismo e presenza di comorbidità) spetta ad un team multidisciplinare dedicato

Opzioni nutrizionali: svezzamento

- Come per i lattanti sani e dove consentito dalle abilità oro-motorie l'introduzione dell'alimentazione "complementare" può avvenire a 4-6 mesi
- Al pari dei lattanti sani di pari età il timing di introduzione degli alimenti è libero e può essere concordato con le famiglie
- Nel caso vengano assunti piccoli volumi e l'apporto calorico giornaliero risultasse insufficiente si può ricorrere ad un modo semplice e non invasivo per correggere lo scarso intake calorico: incrementare il potere calorico dei cibi assunti per os modificando la densità calorica dei cibi home made o eventualmente ricorrendo all'uso di formule ad hoc (1 Kcal/ml) disponibili anche in una versione con proteine del latte idrolizzate

Opzioni nutrizionali: nutrizione enterale artificiale

- Qualora il team multidisciplinare lo stabilisca il piccolo paziente deve essere sottoposto a nutrizione enterale artificiale (pasto eccessivamente time consuming, riduzione della velocità di crescita ponderale/staturale, deglutizione "non sicura")
- Opzioni
 - SNG (a minore invasività, può essere mantenuto con device anti decubito sostituiti mensilmente per 3 mesi)
 - Sondino naso digiunale (device temporaneo indicato per la MRGE severa)
 - Gastrostomia (provvedimento duraturo da utilizzare in caso di permanenza del SNG > 3 mesi, il suo utilizzo si associa ad un pronto recupero del deficit di crescita e al miglioramento della qualità di vita del nucleo familiare)
 - Digiunostomia indicata nei pazienti con MRGE severa non come chance terapeutica ma come possibilità di intervento nutrizionale. Rispetto alla NISSEN + PEG si associa ad un minor numero di complicanze maggiori (11,8% vs 33%) ma ad un maggior numero di complicanze minori (44 % vs 6,6%) la principale delle quali è la malfunzione del device

Nutrizione enterale artificiale

➔ MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE (gastrostomia)

- ➔ Utilizzo di pompe per infusione enterale
- ➔ Bolo (da preferire): mima il fisiologico riempimento gastrico migliorando
 - ➔ la motilità intestinale,
 - ➔ la produzione di neuropeptidi,
 - ➔ i sintomi da stipsi cronica
- ➔ Alimentazione enterale continua (se il bolo mal tollerato per MRGE severa, comorbidità)
 - ➔ da utilizzare sempre nell'alimentazione transpilorica

Overfeeding: di nuovo malnutrizione

- Uno stretto monitoraggio è richiesto per il rischio di overfeeding e obesità
- Si suppone che l'impossibilità di comunicare il senso di fame/sazietà sia alla base dello sviluppo delle problematiche legate all'overfeeding con conseguente sviluppo di obesità, sindrome metabolica, peggioramento della patologia cronica di base (scheletrica, respiratoria)



CONCLUSIONI



- La malnutrizione
 - è un fenomeno atteso ma da non considerare normale per i lattanti e i bambini con RTS
 - è morbidità e causa morbidità, modificando la storia naturale della condizione
 - può essere trattata con successo e se identificata precocemente prevenuta
- L'opzione nutrizionale è un presupposto fondamentale per preservare e migliorare la crescita, lo stato di salute e la qualità di vita dei bambini con RTS e delle loro famiglie
- Un programma nutrizionale personalizzato, elaborato da un team multidisciplinare dedicato e condiviso con la famiglia dovrebbe routinariamente far parte del piano di riabilitazione previsto per questi pazienti

