

PIANO ATTIVITA' DI RICERCA e RAGGIUNGIMENTO OBIETTIVI:

Dott.ssa Alessandra Liguori

Responsabile del Progetto: Dr. Carlo Dionisi Vici

Tutore: Silvia Maria Bernabei

Il trapianto di fegato nei pazienti metabolici: valutazione delle modifiche nutrizionali e biochimiche e del loro impatto sulla qualità di vita del paziente e dei familiari

I pazienti affetti da malattie metaboliche a carico del metabolismo intermedio (aminoacidopatie, organicoacidurie e difetti del ciclo dell'urea) sono a rischio di encefalopatia tossica acuta, pertanto vengono trattati con dieta ipoproteica, integrata con miscele aminoacidiche e caloriche. Tale regime dietetico è volto a prevenire gli scompensi metabolici e a garantire la copertura dei fabbisogni proteici e calorici, necessari per un adeguato accrescimento staturale-ponderale. Il trapianto di fegato rappresenta una nuova opzione terapeutica in numerose di queste malattie, con lo scopo di migliorarne l'andamento clinico e biochimico e la tolleranza alle proteine.

Presso l'UOC di Patologia Metabolica 24 pazienti con malattie metaboliche sono stati sottoposti a trapianto di fegato dal 2009 ad oggi: 7 pazienti con difetto del ciclo dell'urea (4 ASA, 2 OTC, 1 CPS), 6 pazienti con tirosinemia tipo 1, 4 pazienti con acidemia metilmalonica, 2 con acidemia propionica e 5 con leucinosi.

Nel periodo precedente al trapianto sono stati eseguiti colloqui con le famiglie dei pazienti per la registrazione e valutazione dello schema dietetico in atto e le eventuali modifiche in base alle tappe di svezzamento previste e ai cambiamenti di peso

E' stato creato un database per monitorare le assunzioni di macro e micro-nutrienti nei pazienti in lista per il trapianto tramite la valutazione degli apporti giornalieri e la compliance allo schema

dietetico prescritto approfondendo anche l'aspetto riabilitativo per la reintroduzione dei cibi per bocca, in fase post-trapianto. Nel database sono stati inseriti anche gli indici antropometrici e il profilo metabolico delle singole malattie pre e post-trapianto.

Parallelamente è stato ottenuto un miglioramento biochimico della qualità di vita e dell'evoluzione clinica con riduzione/scomparsa degli episodi di scompenso. Il nuovo regime dietetico domiciliare permette infatti una gestione domiciliare più semplice, abbandonando il "calcolo delle proteine" che viene riservato solo alle fasi di scompenso, con la creazione di eventuale regime di urgenza a seconda dell'evento intercorrente in atto e delle condizioni del paziente.

Si seguiranno gli sviluppi e i miglioramenti ad un mese dal trapianto, 6 mesi e in seguito annualmente, continuando la trascrizione sul database fino al quinto anno dall'operazione.

Dopo il trapianto di fegato tutti i pazienti assumono attualmente dieta normoproteica; la tolleranza proteica è significativamente aumentata in tutti i pazienti dopo soli tre mesi dal trapianto (Figg. 1-4).

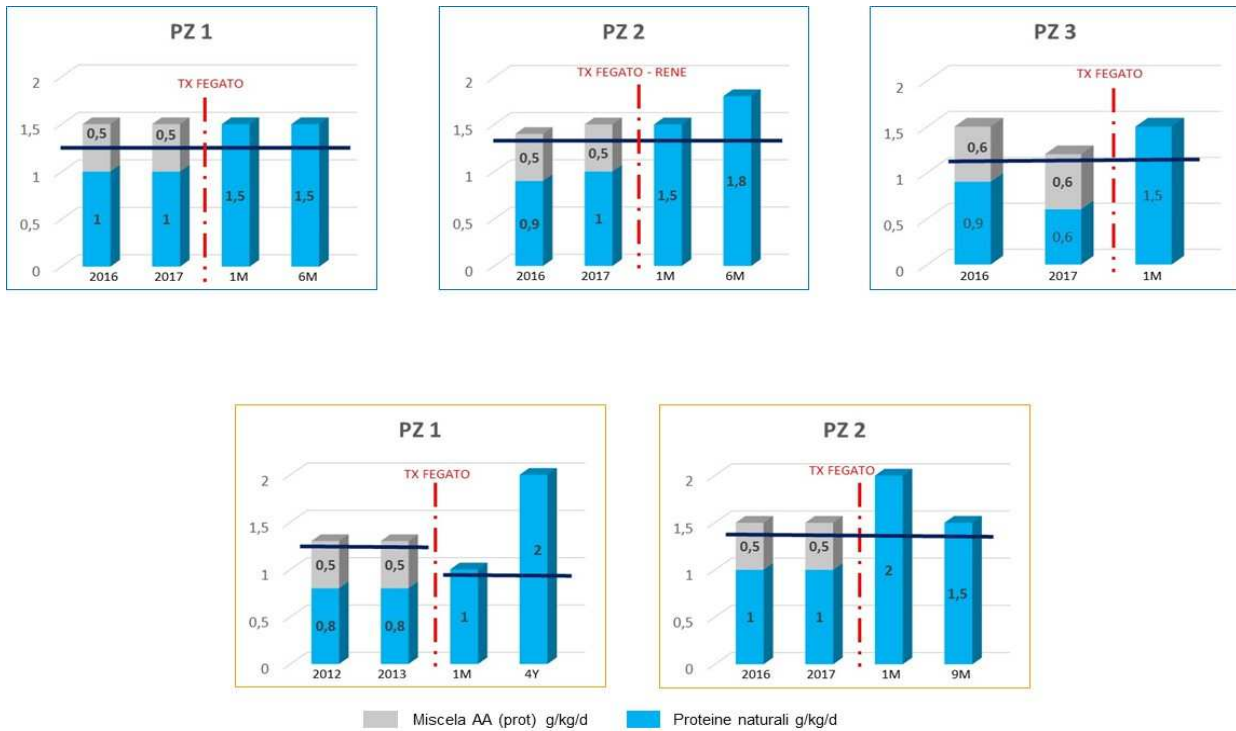


Figura 1 – Rappresentazione dell'introito di proteine naturali (g/kg/die) e miscela aminoacidica (g/kg/die) pre e post-trapianto di fegato in pazienti con acidemia metilmalonica e acidemia propionica.

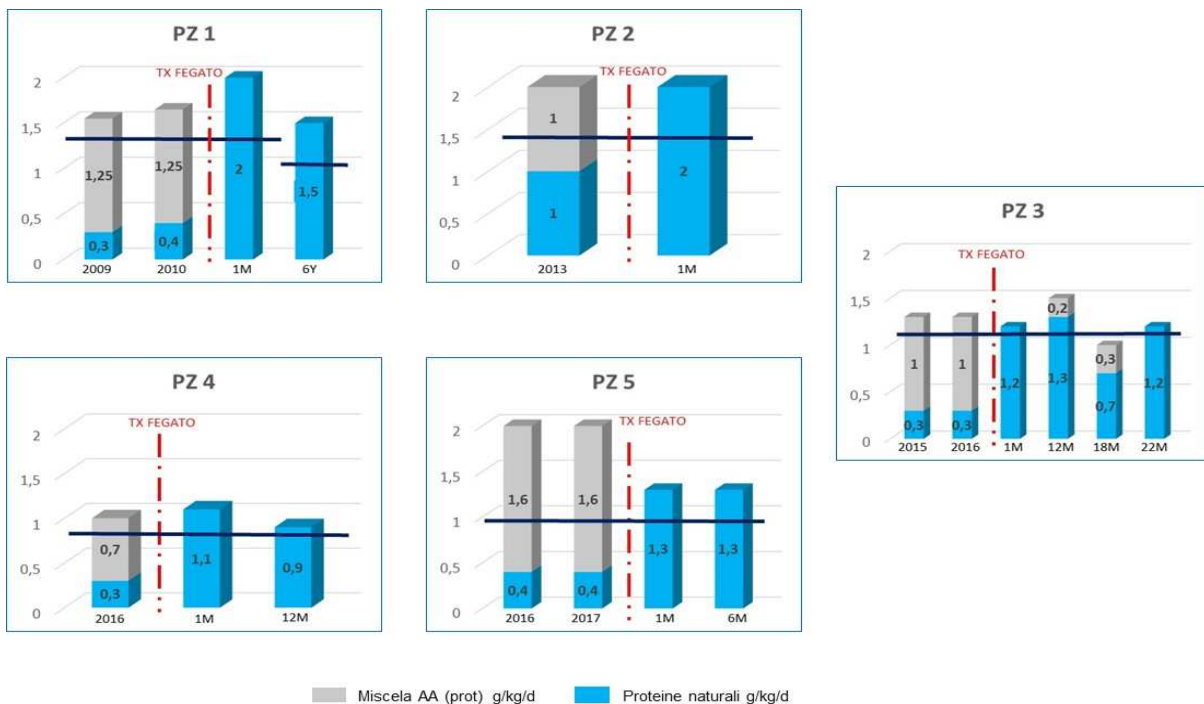


Figura 2 – Rappresentazione dell'introito di proteine naturali (g/kg/die) e miscela aminoacidica (g/kg/die) pre e post-trapianto di fegato in pazienti con leucinosi.

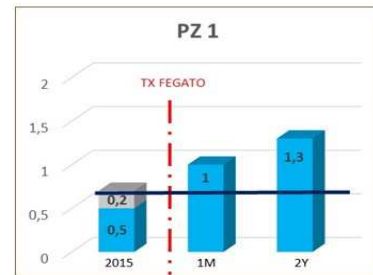
Aciduria argininosuccinica



Deficit OTC

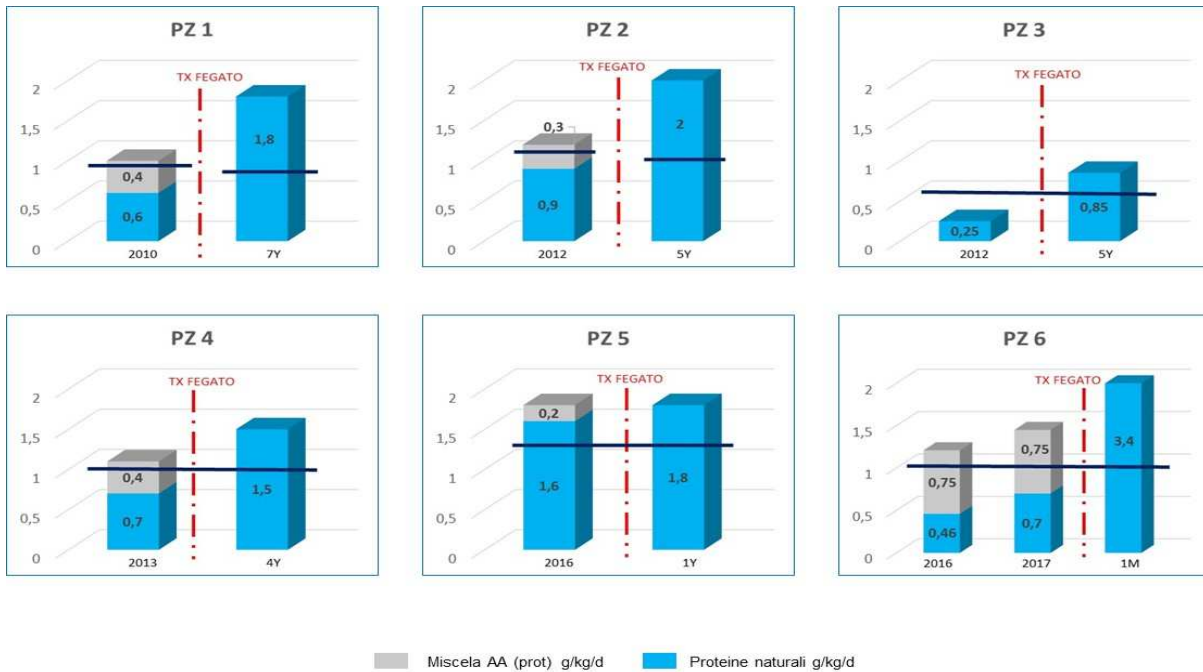


Deficit CPS



■ Miscela AA (prot) g/kg/d ■ Proteine naturali g/kg/d

Figura 3 – Raffigurazione dell'intake di proteine naturali (g/kg/die) e miscela aminoacidica (g/kg/die) pre e post-trapianto di fegato in pazienti con difetti del ciclo dell'urea.



■ Miscela AA (prot) g/kg/d ■ Proteine naturali g/kg/d

Figura 4 – Raffigurazione dell'intake di proteine naturali (g/kg/die) e miscela aminoacidica (g/kg/die) pre e post-trapianto di fegato in pazienti con tirosinemia di tipo 1.

I biomarcatori plasmatici di acidemia metilmalonica, leucinosi e argininosuccinico aciduria sono risultati significativamente ridotti (Fig. 5-7).

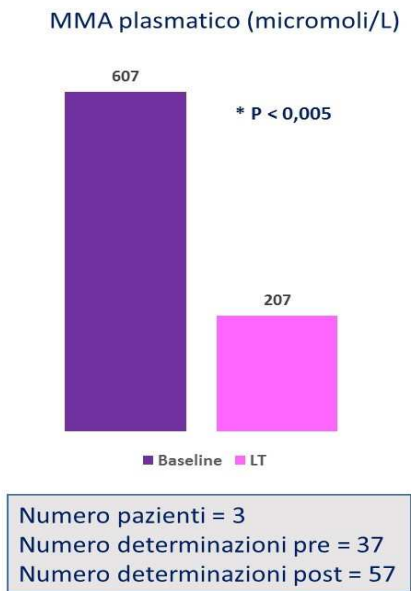


Figura 5 – Concentrazione di acido metilmalonico plasmatico pre e post-trapianto di fegato in pazienti con MMA.

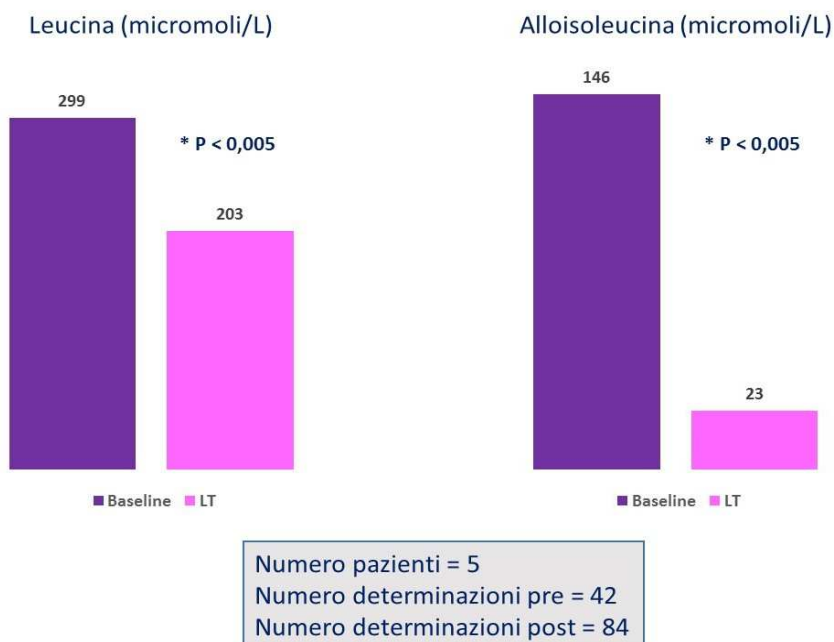


Figura 6 – Concentrazione di leucina e alloisoleucina plasmatica pre e post-trapianto di fegato in pazienti con MSUD.

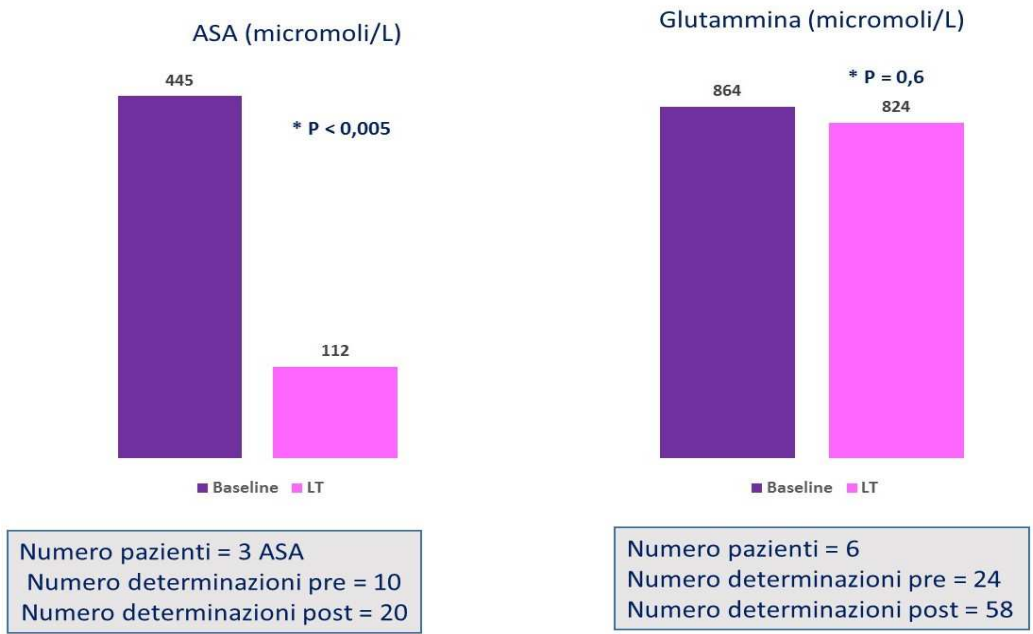


Figura 7 – Concentrazione di acido arginino succinico plasmatico pre e post-trapianto di fegato in pazienti con ASA e della glutamina plasmatica pre e post-trapianto di fegato in pazienti con UCD.

Per i pazienti con ASA (n= 5) i dati di acido arginino succinico pre e post –TE (Figura 8) mostrano un chiaro miglioramento del profilo biochimico plasmatico.

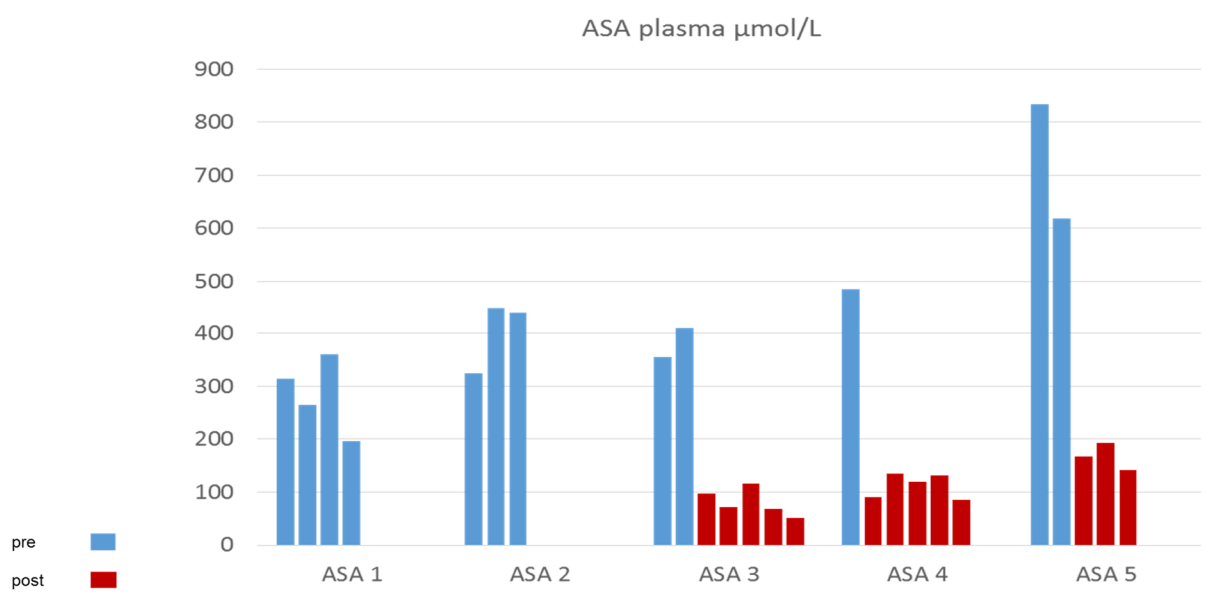


Figura 8 – Confronto tra acido arginino succinico plasmatico pre e post-LTx in 5 pazienti ASA.

Al contrario, la determinazione dell'ASA liquorale nei pazienti con argininosuccinico aciduria persiste elevata (Tab. 1).

	Pre-transplant	Post-transplant	p-value (unpaired t-test)
ASA plasma (umol/l) Mean ± SD	449 ± 171 (n=5)	120 ± 43 (n=3)	0,02
ASA CSF (umol/l) Mean ± SD	401 ± 140 (n=3)	463 ± 110 (n=3)	0,58
ASA CSF/ASA plasma Mean ± SD	1,6 ± 0,6 (n=3)	3,8 ± 0,6 (n=3)	0,01

Tabella 1 – Confronto tra valori di acido arginino succinico plasmatico e liquorale espresso in micromoli/L nei pazienti con ASA.

A fronte del miglioramento del profilo biochimico nei pazienti con ASA, gli effetti del trapianto epatico (LTx) sul profilo biochimico liquorale degli stessi pazienti sono stati approfonditi dalla nostra equipe in uno studio dedicato (THE IMPACT OF LIVER TRANSPLANTATION ON PLASMA AND CSF AMINO ACIDS IN PATIENTS WITH ARGININOSUCCINIC ACIDURIA, abstract per il 50th European Society for Paediatric gastroenterology; Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Geneva, Switzerland 9-12 May, 2018). La determinazione degli aminoacidi è stata effettuata su plasma (71 campioni) and CSF (8 campioni) in 5 pz sottoposti a trapianto. I valori dei biomarcatori pre e post LTx (espressi in $\mu\text{mol/L}$) sono stati comparati mediante d t-test. I valori medi di ASA nel plasma dopo LTx erano in significativo decremento (445 ± 45 vs 112 ± 7 ; $p < 0.0001$) e correlavano con i valori di ammonio ($r: 0.66$, $p < 0.001$). Al contrario, la concentrazione di ASA nel CSF rimaneva persistentemente elevata prima e dopo LTx non mostrava variazioni: (476 ± 42 vs 407 ± 84). Anche la glutamina (848 ± 30 vs 711 ± 13) e la citrullina (205 ± 9 vs 163 ± 6 $\mu\text{mol/L}$), in significativo decremento nel plasma dopo LTx ($p < 0.0001$), restavano elevate nel CSF (glutamina 680 ± 24 vs 701 ± 49 , n.v.

<590; citrullina 22+2 vs 16+3; n.v. <6). I risultati di tale studio dimostrano il mancato effetto del LTx sulla modifica dei livelli di ASA liquorale dopo il trapianto epatico. Ciò implica la persistenza di un'alterazione metabolica a livello del SNC che verosimilmente potrebbe contribuire ad un mancato miglioramento dell'outcome neurologico di questi pazienti.

Per i pazienti con acidemia metilmalonica (MMA) è invece in corso il monitoraggio contemporaneo dei biomarcatori su plasma e liquor (CSF) nelle fasi pre e post trapianto epatico (LTx).

Sono stati raccolti intanto i dati di acido metilmalonico pre-LTx esposti in Figura 9. I dati relativi al periodo post trapianto sono al momento in fase di elaborazione.

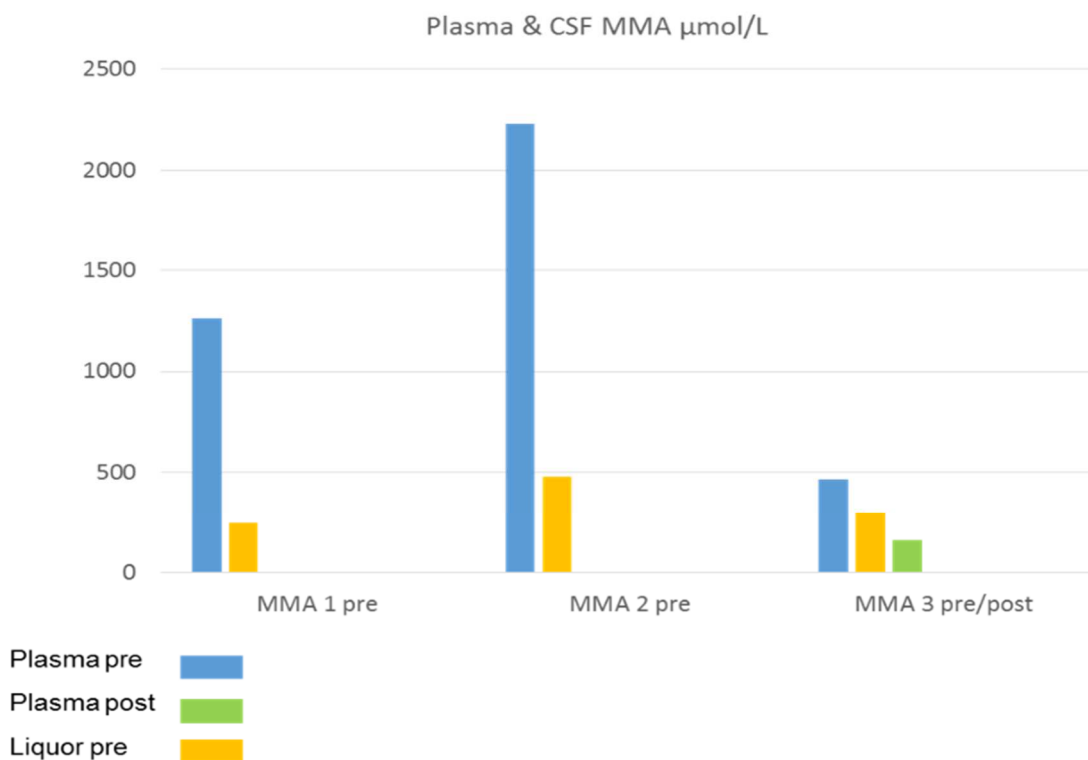


Figura 9 - Confronto tra valori plasmatici e liquorali di acido metilmalonico pre e post-trapianto in pazienti MMA.

- Sono stati creati database che hanno permesso di valutare le variazioni dei livelli dei biomarcatori disponibili in seguito ai nuovi apporti proteici (esempio in Figura 10).

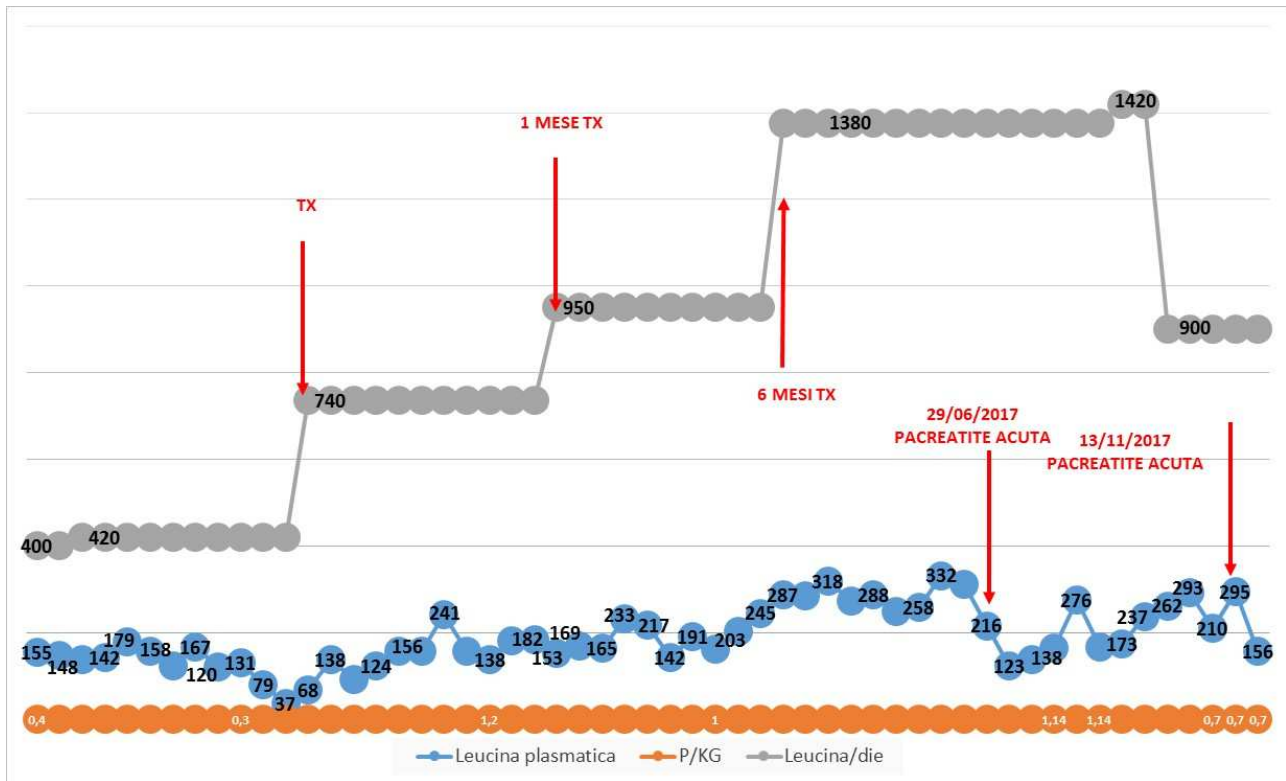


Figura 10 - Rappresentazione dell'intake nutrizionale di leucina e proteine naturali e dei livelli di leucina plasmatica pre e post-trapianto di fegato in un paziente con leucinosi. Leucina introdotta in mg/die; leucina plasmatica in mcmol/L; P: proteine naturali g/kg.

- E' stata garantita la partecipazione attiva alle riunioni sul trapianto di fegato con l'équipe specializzata: è stata garantita a partecipazione a tutte le riunioni tenutesi con frequenza mensile con l'équipe dei trapianti che coinvolge le figure professionali del reparto di Patologia Metabolica, Epato-Gastro e Nutrizione, Psicologia Clinica, Chirurgia epato-bilio-pancreatica, Neuro-radiologia, Nutrizione Artificiale. Tale network ha il compito di identificare, iscrivere in lista di attesa e gestire i pazienti idonei a tale trattamento, nonché a seguirli in tutte le fasi di follow-up di medio e lungo

termine. Si occupa inoltre del continuo aggiornamento ed eventuale revisione dei vari protocolli di intervento e della organizzazione e revisione continua dei dati di follow-up relativi alle patologie trattate.

Alla riunione del 14 settembre presso l'Aula Salviati 1 ho discusso una presentazione sul lavoro al quale mi sono dedicata e l'ordine del giorno era infatti il seguente:

- Gestione nutrizionale nel post trapianto (Dott.ssa Alessandra Liguori)
- Associazione fra l'utilizzo di alcuni anestetici e l'induzione di scompenso metabolico

Attività cliniche:

E' stato eseguito il follow-up nutrizionale di tutti i pazienti metabolici in dietoterapia presso l'UOC di Patologia Metabolica dell'OPBG in regime di ricovero e di day-hospital con valutazione degli apporti calorici e proteici secondo le linee guida aggiornate. Tale attività si svolge con la supervisione e il tutoraggio del personale strutturato.

Sono state effettuate le consulenze nutrizionali per i pazienti in DH e ricoverati presso il reparto di Patologia Metabolica. La media è di circa 10 consulenze/die.

E' stato possibile valutare gli apporti nutrizionali dei macro e micronutrienti e la loro copertura secondo i fabbisogni LARN e RDA tramite ausilio di un diario alimentare di 3 giorni portato dalla famiglia oppure tramite un recall delle 24 ore effettuato con i genitori o con il paziente.

Vengono gestiti pazienti che si alimentazione per os e bambini in nutrizione artificiale (sondino-naso-gastrico, PEG, PEJ).

Per i pazienti con glicogenosi e iperinsulinismo viene valutato il diario alimentare di tre giorni stilato in corso di monitoraggio della glicemie domiciliare mediante holter glicemico. Viene valutata l'adesione alla dieta prescritta, i macronutrienti e la loro percentuale di distribuzione calorica rispetto

alle calorie totali e il valore di glucosio espresso in mg/kg/min per il mantenimento della normoglicemia e della tolleranza al digiuno. Vengono valutati anche i micronutrienti e le loro eventuali carenze, consigliando integrazioni adeguate al fabbisogno per età secondo tabelle LARN e RDA.

Per i pazienti richiamati dallo screening neonatale esteso viene impostato uno schema dietetico ad hoc. Nei primi mesi di vita controllata ogni settimana l'aderenza alla dieta e le eventuali problematiche familiari di gestione, quindi si apportano le successive modifiche alla dieta. Vengono effettuate inoltre le prescrizioni per le ASL di appartenenza con il piano di cura per i prodotti speciali erogati dalla Regione.

Viene eseguito un aggiornamento continuo delle più recenti indicazioni nutrizionali adottate per le diverse patologie congenite del metabolismo.

Sono state effettuate anche valutazioni antropometriche grazie al supporto dei dati ottenuti dall'analisi della Bio-impedenziometria (BIA) per pazienti con UCD, OA, MSUD, HI, Glicogenosi, β -ossidazione, malattie mitocondriali e malattia di Pompe (dati in elaborazione).

E' stato creato un database sui pazienti metabolici in dietoterapia con inserimento dei parametri antropometrici, delle terapie in atto e della valutazione nutrizionale domiciliare con nello specifico gli apporti previsti per età e patologia e loro eventuale adeguamento al fine di avere una documentazione consultabile dall'U.O. di Patologia Metabolica dell'OPBG dove sia presente la storia clinica di ogni paziente ed il suo andamento nel tempo

E' stata garantita la partecipazione, sotto tutoraggio del personale di ruolo, ad attività del servizio di dietetica clinica e nutrizione artificiale

E' stato garantito l'affiancamento alle colleghe del Servizio di Nutrizione Artificiale e al personale strutturato nel controllo delle diete in cucina e dei pasti al Lactarium.

Partecipazione alla riunione del GdL Dietetica e MME della SIMMESN in data 04/04/2017 a Milano.

Relatrice al Master in Psicologia Pediatrica 2017 sulla Dieta nelle Malattie Genetiche Rare
(Consorzio Universitario Humanitas).

COMUNICAZIONI ORALI SELEZIONATE E PRESENTATE A CONVEGNI

VII CONGRESSO ANNUALE SIMMESN (Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale) – 29-30 Novembre e 1 Dicembre 2017-Roma

Le modifiche nutrizionali e biochimiche post-trapianto di fegato nei pazienti metabolici

ABSTRACT PRESENTATI A CONVEGNI

VII CONGRESSO ANNUALE SIMMESN (Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale) – 29-30 Novembre e 1 Dicembre 2017-Roma

Le modifiche nutrizionali e biochimiche post-trapianto di fegato nei pazienti metabolici

Liguori A¹, Maiorana A¹, Bernabei S², Liccardo D⁹, Candusso M⁹, Basso SM⁹, Cotugno G¹, Grimaldi C⁴, Martinelli D¹, Caviglia S³, Goffredo B⁵, Rizzo C⁵, Semeraro M⁵, Cairoli S⁵, Donati A⁷, Parenti G⁶, Biasucci G⁸, Spada M⁴, Torre G⁹, Dionisi Vici C¹

¹UO Pat Met, Osp Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²UO Nutr Art, Osp Ped Bambino Gesù, Roma,

³UO Psic Clin, Osp Ped Bambino Gesù, Roma, ⁴UO Ch Epat-biliare, Osp Ped Bambino Gesù,

Roma, ⁵Lab Bioc Metab, Osp Ped Bambino Gesù, Roma, ⁶UO Malattie Metaboliche, Osp Federico

II, Napoli, ⁷Mal Met Musc Ered, Dip Neuroscie, Meyer, Firenze, ⁸UO Ped Neonat Osp Guglielmo

da Saliceto, Piacenza, ⁹UO Epat Gastr Nutr, Osp Ped Bambino Gesù, Roma

BACKGROUND:

Il trapianto di fegato (LTx) è un'opzione terapeutica efficace in diverse malattie metaboliche collegate al metabolismo degli aminoacidi. Mentre in alcune si raggiunge la quasi completa remissione, in altre l'obiettivo è quello di prolungare la sopravvivenza, migliorare l'evoluzione clinica e la qualità della vita. Abbiamo valutato l'impatto del LTx sull'evoluzione di malattia mediante la stima delle variazioni della tolleranza proteica, dei valori biochimici e dell'andamento clinico.

PAZIENTI:

Sono stati valutati 21 pazienti sottoposti a LTx presso la nostra struttura dal 2009 ad oggi: 6 UCD (3 ASA, 2 OTC, 1 CPS), 5 HT1, 3 MMA, 2 PA, 5 MSUD. Sono stati analizzati i dati nutrizionali e i parametri biochimici specifici delle singole malattie pre e post-LTx.

RISULTATI:

20 su 21 pazienti sono in dieta normoproteica al follow-up; la tolleranza proteica è significativamente aumentata nei pazienti UCD (da 0,6 a 2,4g/kg, $p=0,004$) e nei pazienti MSUD (da 0,3g/kg a 1,3 g/kg, $p=0,003$), raggiungendo e a volte superando l'RDA a 3 mesi dal LTx. Anche i pazienti MMA/PA hanno raggiunto l'RDA proteico in 3 mesi (da 1g/kg a 1,3g/kg, $p=0,17$). Sono risultati significativamente ridotti i seguenti biomarcatori plasmatici: MMA ($p=0,0001$) nei pazienti MMA e leucina ($p=0,0008$)/alloisoleucina ($p=0,0001$) nei pazienti MSUD a 6 mesi dal LTx.

Abbiamo osservato in 2 pazienti (MMA e MSUD) 3 episodi di scompenso nei 18 mesi di follow-up.

DISCUSSIONE:

La tolleranza proteica si è normalizzata secondo RDA in tutti i pazienti a soli tre mesi dal LTx, ad eccezione di un paziente MSUD che necessita di dieta moderatamente ipoproteica e miscela aminoacidica. Parallelamente è stato ottenuto un miglioramento biochimico della qualità di vita e dell'evoluzione clinica con riduzione/scomparsa degli episodi di scompenso. La terapia specifica è stata sospesa in tutti i pazienti, ad eccezione della carnitina nelle organico acidurie.

COLLABORAZIONE AD ABSTRACT PRESENTATI A CONVEGNI

ESPGHAN's 50th Anniversary – 09-12 May, 2018 - Geneva, Switzerland

“The impact of liver transplantation on plasma and CSF amino acids in patient with argininosuccinic aciduria” – Ranucci G, Martinelli D, Maiorana A, Liguori A, Liccardo D, Candusso M, Cotugno G, Taurisano R, Grimaldi C, Goffredo B, Semeraro M, Cairoli S, Parlante R, Tortora F, Spada M, Torre G, Dionisi Vici C

“Impact of liver transplantation in children with inborn errors of protein metabolism” - Ranucci G, Liguori A, Maiorana A, Bernabei SM, Liccardo D, Candusso M, Cotugno G, Grimaldi C, Martinelli D, Goffredo B, Cairoli S, Donati A, Saffiotti MC, Angelico R, Parenti G, Biasucci G, Meli C, Spada M, Torre G, Dionisi Vici C

“Chronic liver involvement in urea cycle disorders on medium-long term follow-up” - Ranucci G, Cotugno G, Olivieri G, Bernabei SM, Liguori A, Semeraro M, Martinelli D, Taurisano R, Dionisi Vici C

COLLABORAZIONE AI POSTER PRESENTATI A CONVEGNI

VII CONGRESSO ANNUALE SIMMESN (Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale) – 29-30 Novembre e 1 Dicembre 2017 - Roma

“Studio retrospettivo sul trattamento a lungo termine dei difetti del ciclo dell'urea” - Cotugno G, Ranucci G, Goffredo B, Bernabei SM, Martinelli D, Bevivino E, Liguori A, Sacchetti E, Catesini G, Antonetti G, Cairoli S, Vitale A, Dionisi-Vici C

“Coinvolgimento epatico nei disordini del ciclo dell'urea nel medio-lungo termine” - Ranucci G, Cotugno G, Goffredo B, Olivieri G, Bernabei SM, Liguori A, Dionisi-Vici C

"Studio genetico nella Glicogenosi III: identificazione del primo caso di isodisomia uniparentale e di nuove delezioni" - Ponzi E, Maiorana A, Alesi V, Lepri FR, Mucciolo M, Liguori A, Novelli A, Dionisi-Vici C

"Studio della composizione corporea in pazienti con malattia di Pompe infantile" - Taurisano R, Liguori A, Ranucci G, Dionisi Vici C, Deodato F

COLLABORAZIONE LINEE GUIDA PRESENTATE

In stesura linee guida dietetiche europee su PKU

"International practices in the dietary management of fructose 1-6 biphosphatase deficiency" - Alex Pinto, Majid Alfadhel, Rhonda Akroyd, Yasemin Atik Altinok, Silvia Bernabei, Laurie Bernstein, Giulia Bruni, Gillian Caine, Emma Cameron, Rachel Carruthers, Barbara Cochrane, Anne Daly, Foekje de Boer, Sophie Delaunay, Alice Dianin, Marjorie Dixon, Euridiki Drogari, Sandrine Dubois, Sharon Evans, Joanna Gribben, Giorgia Gugelmo, Carina heidenborg, Inderdip Hunjan, Irene Kok, Burcu Kumru, Alessandra Liguori, Doris Mayr, Eman Megdad, Uta Meyer, Renata Oliveira, Agnes Pal, Angela Pozzoli, Roberta Pretese, Julio Cesar Rocha, Stefanie Rosenbaum-fabian, Juliana Serrano-Nieto, Elisabeth Sjoqvist, Corrie Timmer, Lucy White, Dorine van den Hurk, Margreet van.rijn, Heidi Zweers, Marian Ziadlou, Anita MacDonald

COLLABORAZIONE ARTICOLI PUBBLICATI

"Enteral nutrition in pediatric intestinal failure: does initial feeding impact on intestinal adaptation?"
Capriati T, Nobili V, Stronati L, Cucchiara S, Laureti F, Liguori A, Tyndall E, Diamanti A

"L'approccio nutrizionale alle patologie colestatiche - The nutritional approach in cholestatic liver disease" - D. Elia, F. Laureti, D. Giorgio, A. Liguori, A. Montano, D. Marino, A. Diamanti, T. Capriati (Giornale di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica SIGENP)