

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

F. La Nutrizione Artificiale negli errori congeniti del metabolismo

Premessa

Gli errori congeniti del metabolismo rappresentano un'eterogenea categoria di patologie rare se considerate singolarmente per categoria, ma che nel loro insieme rappresentano una parte importante della patologia cronica dell'età pediatrica.

Si tratta di patologie genetiche, in genere autosomiche recessive, permanenti e definitive sostenute dal deficit parziale o totale di una proteina enzimatica o di trasporto.

A causa di tali deficit si determinano alterazioni delle normali reazioni biochimiche del metabolismo, con accumulo del metabolita al di sopra del difetto molecolare, o sua carenza; talvolta al contrario si ottiene l'accumulo di metaboliti secondari, generalmente tossici, sintetizzati attraverso una via alternativa (anomala) della sostanza accumulata.

Da un punto di vista fisiopatologico le più importanti e le meglio conosciute di queste malattie possono essere distinte in:

A) Difetti con alterata sintesi o catabolismo di molecole complesse o grandi molecole: l'accumulo del metabolita provoca gravi danni irreversibili nei tessuti in cui si deposita come cervello ossa midollo fegato ed altri; queste comprendono:

- **Le malattie lisosomiali** (sfingolipidosi, lipidosi, mucopolisaccaridosi, oligosaccaridosi) non influenzate dalla dieta

- **I difetti ereditari dei perossisomi** (come la malattia di Refsum e l'accumulo di acido fitanico), che solo talvolta si possono giovare di una dieta specifica.

B) Difetti del metabolismo intermedio di piccole molecole, queste patologie si manifestano:

1. Con quadri di intossicazione acuta o subacuta da parte del metabolita accumulato e queste comprendono:

- La maggior parte delle aminoacidopatie, le acideemie organiche ed i difetti del ciclo dell'urea
- La galattosemia e l'intolleranza ereditaria al fruttosio.

Molte di queste malattie rispondono ad una dieta basata sulla restrizione del nutriente che si accumula o dei suoi precursori, se questo è un nutriente essenziale (come le proteine o alcuni aminoacidi essenziali come la fenilalanina, la leucina ed altri), o sulla sua eliminazione dalla dieta se si tratta di un nutriente non essenziale come il galattosio ed il fruttosio.

In alcuni casi il difetto enzimatico è legato ad un di-

fetto del metabolismo dei cofattori vitaminici ed in qualche caso la forma patologica è sensibile al trattamento vitaminico.

2. Con difetto della produzione o dell'utilizzazione dell'energia; questi difetti coinvolgono prevalentemente muscoli miocardio e fegato e comprendono:

- Le glicogenosi
- I difetti della gluconeogenesi (come il difetto fruttosio 1-6-difosfatasi)
- Le acidosi lattiche primitive (come i difetti della piruvato-carbossilasi e piruvato-deidrogenasi)
- I difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi
- I difetti mitocondriali della catena respiratoria.

In queste patologie il trattamento dietetico principale mira a fornire il metabolita carente a valle del blocco enzimatico (nella maggior parte dei casi il glucosio) per la prevenzione delle gravissime, anche letali ipoglicemie da digiuno sia attraverso alcune scelte dietetiche come l'utilizzo dell'amido di mais crudo o la riduzione o l'eliminazione degli acidi grassi in alcuni difetti della beta-ossidazione, sia attraverso l'impiego della nutrizione enterale (NE) continua.

Il problema principale in queste malattie è quindi una sostanza che non riesce ad essere metabolizzata correttamente e di cui si deve perciò limitare l'introduzione con gli alimenti, ma anche evitare l'eccessiva produzione endogena come avviene in caso di catabolismo da digiuno, o in caso di ipercatabolismo da stress infettivo o di altra natura (traumi, chirurgia).

La maggior parte di questi bambini muore durante crisi di scompenso metabolico acuto che accompagnano il quadro clinico iniziale, prima della diagnosi, o che, nel soggetto diagnosticato e trattato, sono innescate da digiuno prolungato, patologie intercorrenti o più raramente da eccessiva introduzione di alimenti contenenti la sostanza tossica o precursori di questa. Queste crisi di scompenso metabolico possono, come detto essere letali, ma anche comportare gravi conseguenze per lo sviluppo neurologico del paziente.

Le malattie congenite del metabolismo si accompagnano tipicamente ad un difetto di crescita, oltre che di sviluppo, i soggetti affetti possono a volte presentare una vera e propria avversione per i nutrienti tossici ed i sintomi più frequenti (nausea, vomito, letargia) possono pesantemente incidere sulle loro capacità di alimentarsi, queste sono quindi patologie ad alto rischio di malnutrizione.

Razionale dell'intervento nutrizionale

La dieta rappresenta a volte il solo intervento terapeutico eziologico possibile in queste patologie. Tale intervento può essere rappresentato da regimi di eliminazione totale (fruttosio e galattosio), che si basano fondamentalmente sul rispetto di una lista di alimenti proibiti ed in cui la massima attenzione va posta alla corretta conoscenza della reale diffusione della sostanza da eliminare nei vari alimenti; talvolta è necessario scegliere alternative alimentari (come nel caso della galattosemia).

In altri casi si deve procedere ad una restrizione controllata dell'apporto proteico o in particolare di qualche aminoacido essenziale. Queste rappresentano le diete di più complessa realizzazione, richiedono un'adeguata conoscenza della fisiopatologia della singola patologia e dei fabbisogni minimi della sostanza da limitare e deve inoltre essere valutata la tolleranza individuale in ogni singolo soggetto. La prescrizione degli alimenti naturali deve essere effettuata a copertura dei fabbisogni minimi della sostanza limitata, per la parte restante del fabbisogno proteico viene prescritta una necessaria integrazione, con specifiche preparazioni industriali opportunamente formulate per le singole patologie.

Nel caso di patologie con difettosa produzione di glucosio, come tipicamente nelle glicogenosi, si ricorre oltre che ad un adeguato frazionamento dei pasti, alla somministrazione di amido crudo che viene assorbito lentamente, non stimola rapide secrezioni di insulina e riesce a mantenere più a lungo un sufficientemente normale livello della glicemia.

In questi casi, come in altre patologie con rischio di ipoglicemia, altro presidio importante è la NE con formule complete o soluzioni di maltodestrine e glucosio a seconda dei casi.

In un'altra categoria di malattie con difettosa produzione di energia le acidosi lattiche può essere a volte indicata una dieta chetogenica, ad elevato contenuto lipidico come carburante di riserva.

Raccomandazioni pratiche

1) Le malattie del metabolismo sono fra le patologie pediatriche ad alto rischio di deficit nutritivo, sia per motivi legati direttamente alla patologia di base sia per le indispensabili restrizioni dietetiche operate secondo precisi protocolli dietetici.

2) Ogni patologia necessita per un corretto trattamento dietetico nutrizionale di opportune conoscenze sulla sua fisio-patologia, di protocolli specifici e di integrazioni o supplementazioni idonee caso per caso.

3) Il controllo dello stato nutrizionale e di quello metabolico del paziente, peraltro intimamente collegati, deve essere assiduo. In tale monitoraggio è indispensabile disporre dei parametri clinici che possono essere facilmente valutati anche dai genitori a domicilio per prevenire correttamente fasi di scompenso metabolico conclamato.

4) La NE rappresenta un supporto indispensabile in tutte queste patologie quando sia presente

- Difetto di crescita e/o sviluppo

- Rischio di scompenso metabolico (digiuno o infezioni intercorrenti)

- Scompenso metabolico in atto

- Ipoglicemia resistente a misure dietetiche specifiche.

5) La Nutrizione Parenterale è generalmente poco praticata se non in casi di estrema gravità e per brevi periodi in vista di una ripresa della NE. Generalmente vengono utilizzate soluzioni glicidiche o glicolipidiche.

BIBLIOGRAFIA

1. AS.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. JPEN 2002; 26 (Suppl).
2. Linee Guida per l'impiego della Nutrizione Parenterale ed Enterale nei pazienti adulti Ospedalizzati. SINPE. RINPE 1995; 13 (Suppl 2).
3. Rudolph Colin D. Feeding disorders in infants and children. J Pediatr 1994; 125 (suppl 6).
4. Goulet O, Jan D. Nutrition Entérale. Aspects techniques, complications et indications. In: Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O. (ed) *Traité de nutrition pédiatrique*. Edition Maloine 1993; 939-48.
5. Poggi F, Depondt E, Saudubray JM. Nutrition et Maladies Héritaires du Métabolisme. In: Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O. (ed) *Traité de nutrition pédiatrique*. Edition Maloine 1993; 787-828.
6. Chen YT, Cornblat M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen storage disease. N Engl J Med 1984; 310: 171-5.
7. Dionisi Vici C, Bartuli A, Mazziotta MRM, Sabetta G. Early introduction of uncooked cornstarch for the treatment of glycogen storage disease type I. Acta Paediatr

- Scand 1990; 79: 978-9.
8. Sabetta G, Dionisi Vici C, Bartuli A, et al. Nutrizione e Malattie Ereditarie del Metabolismo In: Nutrizione Clinica in Pediatria. Collana di patologia Pediatrica. Mc Graw-Hill. 2000.
 9. Durand P, Sabetta G. Malattie Genetiche. Collana di patologia Pediatrica. Mc Graw-Hill. 1998.
 10. Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G. Inborn Metabolic Diseases, Berlino, Springer Verlag, 1994.
 11. Gitzelmann R. Disorders of galactose metabolism. In Fernandes J, Saudubray JM, Tada K. Inborn errors of metabolism, Berlino Springer Verlag, 1990.
 12. Hayde M, Widhalm K. Effects of cornstarch treatment in very young children with type I glycogen storage disease. Eur J Pediatr 1990; 149: 630-3.
 13. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, et al. Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Lancet 1992; 340: 813-7.
 14. Mose SW. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. J Ped Gastroenterol Nutr 1990; II: 155-74.
 15. Odièvre M. Disorders of fructose metabolism. In Fernandes J, Saudubray JM, Tada K. Inborn errors of metabolism, Berlino, Spinger Verlag 1990, 107-12.
 16. Parini R, Piceni Sereni L, Bagozzi DC, et al. Nasogastric drip feeding as the only treatment of neonatal maple syrup urine disease. Eur J Pediatr 1993.
 17. Pencharz PB, Steffee WP, Cochran W, et al. Protein metabolism in human neonates: nitrogen balance studies, estimated obligatory losses of nitrogen and whole body turnover of nitrogen. Clin Sci Mol Med 1977; 52: 485-7.
 18. Rajantie J, Simell O, Rapola J, Perheentupa J. Lysinuric protein intolerance: a two-year trial of dietary supplementation therapy with citrulline and lysine. J Pediatr 1980; 927-32.
 19. Robinson BH, Sherwood WG. Lactic acidemia. J Inher Metab Dis 1984; 7 (suppl 1): 69-73.
 20. Saudubray JM, Ogier H, Bonnefont JP, et al. Clinical approach to inherited metabolic diseases in the neonatal period: a 20 year survey. J Inher Metab Dis 1989; 12 (suppl 1): 25-41.
 21. Wendel U, Wieland J, Bremer HJ, Bachmann C. Ornithine transcarbamylase deficiency in a male: strict correlation between metabolic control and plasma arginine concentration. Eur J Pediatr 1989; 148: 349-52.
 22. Hyman SL, Porter CA, Paget J, Iwata BA, Kissel R, Batshaw ML. Behaviour management of feeding disturbance in urea cycle and organic acid disorders. J Pediatr 1987; 111: 558-62.
 23. Clow CL, Reade TM, Scriver CR. Outcome of early and long-term management of classical maple syrup urine disease. Pediatrics 1981; 68 (6): 856-62.
 24. Mention K, Michaud L, Dobbekaere D, Guimber D, Gottard F, Turck D. Neonatal severe intractable diarrhoea as the presenting manifestation of an unclassified congenital disorder of glycosylation (CDG-x). Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 85: F217-19.
 25. Van der Meer SB, Poggi F, Spada M, et al. Clinical outcome and long-term management of 17 patients with propionic acidemia. Eur J Pediatr 1996; 3155: 205-10.
 26. Cederbaum SD. SIDS and disorders of fatty acid oxidation: where do we go from here? J Pediatr 1998; 132 (6): 913-14.
 27. Morris AAM, Leonard JV. Early recognition of metabolic decompensation. Arch Dis Childhood 1997; 76: 555-6.