

**Titolo del protocollo:****COMPLICANZE EMATOLOGICHE NEI PAZIENTI IN NUTRIZIONE PARENTERALE PER INSUFFICIENZA INTESTINALE CRONICA BENIGNA (IICB): UNA SURVEY ITALIANA****Codice protocollo: IGG-NP2020-1****Premessa**

L'insufficienza intestinale cronica benigna (IICB) consiste nella persistente riduzione della funzione intestinale al di sotto del minimo necessario a garantire l'assorbimento di macronutrienti, acqua ed elettroliti necessari a mantenere lo stato di salute e la crescita del bambino (1). La IICB è una patologia rara, con una prevalenza di 14.2 casi/milione di abitanti di età inferiore ai 19 anni e, se non trattata, causa la morte per denutrizione. Le cause principali di IICB sono: la sindrome dell'intestino corto, le alterazioni della motilità intestinale e la disfunzione congenita degli enterociti. L'unica terapia esistente e salvavita consiste nella nutrizione parenterale (NP), inizialmente ospedaliera e poi domiciliare.

La NP è gravata da una serie di complicanze ben note quali quelle legate alla presenza di un catetere venoso centrale (infezioni e trombosi), alla composizione della parenterale, endocrinologiche (osteopenia, ritardo di crescita) ed epatobiliari. Nella nostra coorte di pazienti abbiamo riscontrato anche complicanze di tipo ematologico (pancitopenia), ad ora mai descritte.

In letteratura sono descritti unicamente casi di alterazioni ematologiche e midollari in pazienti in NP per IICB legati ad un deficit di rame (Cu) nella composizione della parenterale.

**Obiettivi:**

1. Valutare la prevalenza di complicanze ematologiche (citopenia mono-bi-tri lineare) in pazienti con insufficienza intestinale cronica benigna in nutrizione parenterale seguiti presso i Centri Italiani di riferimento per questa patologia dal 01/01/2000 al 01/02/2020
2. Valutare un'eventuale correlazione tra la tipologia di nutrizione parenterale e l'insorgenza di alterazioni ematologiche
3. Valutare un'eventuale correlazione tra la durata della nutrizione parenterale e l'insorgenza di alterazioni ematologiche
4. In base ai risultati valutare la necessità di studi prospettici multicentrici sul territorio italiano mirati alla prevenzione delle alterazioni ematologiche riscontrate.

**Pazienti, dimensione campionaria dello studio, criteri di inclusione**

Il progetto consiste in uno studio retrospettivo osservazionale di una coorte di paziente con diagnosi di IICB in NP seguiti c/o la UO Gastroenterologia dell'IRCCS Gaslini e nei Centri italiani che hanno aderito allo studio dal 01/01/2000 al 01/02/2020.

**Criteri di inclusione:**

- Diagnosi di insufficienza intestinale cronica benigna (IICB), definita come persistente riduzione della funzione intestinale al di sotto del minimo necessario a garantire l'assorbimento di macronutrienti, acqua ed elettroliti necessari a mantenere lo stato di salute e la crescita del bambino
- Necessità di nutrizione parenterale da almeno 1 anno
- Disponibilità di dati relativi alla nutrizione parenterale: tipo di sacca (standard/personalizzata), esecuzione di ciclizzazione, supplementazione di vitamine idro/liposolubili, oligoelementi.

**Criteri di esclusione:**

- Patologie ematologiche o neoplastiche o infettive note come causa di citopenia
- Utilizzo di farmaci con effetti sull'emopoiesi midollare.

## **Definizioni:**

Le alterazioni devono quindi avere un carattere di persistenza: il dato deve essere ricontrollato in due misurazioni a distanza di 3 mesi:

- Neutropenia : neutrofili (N) < 1500/mm<sup>3</sup>
- Trombocitopenia : piastrine (PLT) < 150000/mm<sup>3</sup>
- Anemia: emoglobina (Hb) < -2 SD per età
- Linfopenia: Linfociti < 1000/mm<sup>3</sup> or < 2000/mm<sup>3</sup> in bambini < 2 yrs

Nei casi di citopenia trilineare la severità verrà definita come segue:

Lieve citopenia: N 1000 - 1500/mm<sup>3</sup>, Plt 150.000-50.000/mm<sup>3</sup>, Hb ≥ 8 g/dl;

Moderata citopenia: N 500 -1000/mm<sup>3</sup>, Plt 20.000-50000/mm<sup>3</sup>, Hb < 8 g/dl;

Severa citopenia: N < 500/mm<sup>3</sup>, Plt < 20.000/mm<sup>3</sup>, Hb < 8 g/dl.

## **Disegno dello studio e metodi:**

Lo studio sarà di tipo osservazionale retrospettivo multicentrico. I pazienti verranno arruolati nei Centri aderenti tramite invio di una scheda di raccolta dati, concordata in sede della riunione dell'Area di nutrizione della SIGENP (Firenze, 2019). Per ogni paziente selezionato, verranno raccolti i dati anagrafici in forma anonima (sesso, data di nascita, età all'esordio), clinici (patologia di base, anno di avvio della nutrizione parenterale, anno di comparsa delle alterazioni ematologiche), laboratoristici disponibili (emocromo, reticolociti e piastrine reticolate, dosaggio degli oligoelementi sierici, indici di funzione epatica, indici nutrizionali) e relativi alla composizione della nutrizione parenterale (sacca personalizzata o standard, aggiunta di vitamine ed oligoelementi, ciclizzazione).

## ***Calcolo della numerosità campionaria***

Dato che l'outcome principale è una variabile categorica binomiale valutata in una singola coorte di pazienti (presenza/assenza di alterazioni ematologiche in pazienti in NP), il calcolo della numerosità campionaria si è basato sulla formulazione di Dixon e Massey (Rif. Biblio: Dixon WJ, Massey FJ. Introduction to statistical analysis. 4th Edition McGraw-Hill. 1983: pp. 105-107) e sulle seguenti assunzioni:

- Intervallo di Confidenza a 2 code (1-alfa) = 0.95;
- proporzione attesa di alterazioni ematologiche = 0.10;
- distanza dalla stima puntuale al limite (omega) = 0.05.

Date le precedenti premesse il numero di soggetti minimi necessari risulta pari a 139.

Per effettuare il calcolo è stato utilizzato il software NQuery Advisor, versione 7.0 (J.D. Elashoff).

## ***Analisi statistiche***

Sui dati raccolti verranno effettuate innanzitutto le analisi statistiche descrittive dei pazienti arruolati. I dati descrittivi, in particolare le variabili demografiche, auxologiche e cliniche, saranno espresse come frequenze percentuali con i relativi Intervalli di Confidenza al 95% (IC 95%) binomiali esatti per i dati categorici, come medie e Deviazioni Standard (DS) o in caso di dati non distribuiti normalmente come mediane e 1° - 3° quartile (1° -3° q).

I confronti di variabili categoriche saranno effettuate mediante il test Chi-quadrato oppure mediante il test Esatto di Fisher (in caso di frequenze attese <5).

La normalità delle variabili quantitative sarà valutata mediante il test di Shapiro-Wilk.

I dati quantitativi saranno confrontati nei 2 gruppi di pazienti (esempio: pazienti con/senza alterazioni ematologiche) utilizzando il test t di Student (in caso di dati distribuiti normalmente e in cui sia rispettata l'assunzione di omoscedasticità) o il test U di Mann-Whitney (in caso di asimmetria delle distribuzioni).

I confronti tra più di 2 gruppi di pazienti saranno effettuati mediante l'Analisi della Varianza parametrica (test F) oppure mediante il test non parametrico (test di Kruskal-Wallis).

Dopo l'analisi della varianza parametrica i confronti a posteriori verranno effettuati mediante il test di Scheffè oppure verrà applicata la correzione di Bonferroni per evitare l'errore dei confronti multipli; in quest'ultimo caso il valore del "p-value" verrà indicato come "P<sub>B</sub>". Il livello di significatività del test sarà fissato a P<0,05. Tutti i test saranno a 2 code.

La relazione tra variabili quantitative (esempio: ione rame o zinco nella sacca di NP e valori di emoglobina o piastrine) verrà valutata mediante il Coefficiente di Correlazione di Pearson (r) oppure mediante il Coefficiente di Correlazione per Ranghi di Spearman (r<sub>s</sub>).

### **Risultati attesi**

In accordo a dati storici di un singolo centro (Istituto G. Gaslini di Genova) non pubblicati ci si attende una percentuale di complicanze ematologiche di circa il 10%. Il riscontro di tali dati potrebbe fornire una descrizione dei casi utile a impostare delle ipotesi di relazione tra composizione della sacca di NP e insorgenza di complicanze ematologiche, da valutare in futuri studi di tipo longitudinale prospettico.

Genova 04/02/2020

Firma



Dr. Paolo Gandullia

Dirigente Medico

UOC Pediatria III – IRCCS Gaslini Genova

n° telefono 010 5636.3777/ fax 010383688 - indirizzo mail paologandullia@gaslini.org

Versione 1.0 del 04/02/2020

### **Referenze**

(1) Goulet O, Ruemmele F Causes and management of intestinal failure in children. Gastroenterology. 2006 Feb;130(2 Suppl 1):S16-28.