



UNIVERSITÀ' DEGLI STUDI DI PADOVA  
DIPARTIMENTO DI MEDICINA

CORSO DI LAUREA IN DIETISTICA  
Presidente Prof.ssa Valerie Tikhonoff

TESI DI LAUREA

**IMPATTO DELLA DISGEUSIA SULLO STATO  
NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE NEOPLASTICO  
SOTTOPOSTO A TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE  
STAMINALI EMATOPOIETICHE (CSE)**

Relatore

Dott.ssa Nardi Mariateresa

Correlatore

Dott.ssa Manzan Erica

Laureanda

Marangon Elena

Anno accademico 2022-2023



*You cannot get through a single day without  
having an impact on the world around you.  
What you do makes a difference, and you have to  
decide what kind of difference you want to make.*

*- Jane Goodall*



Ai pilastri della mia vita:  
quelli che sono accanto a me oggi  
e quelli che ci sono stati e ci saranno per sempre.



## **INDICE**

<b>ABSTRACT .....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUZIONE .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 La malnutrizione in oncologia.....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.1 Valutazione del rischio di malnutrizione .....</b>	<b>7</b>
<b>1.1.1.1 NRS 2002 .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1.1.2 MUST .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1.1.3 MNA .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.2 Diagnosi di malnutrizione.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Disgeusia.....</b>	<b>11</b>
<b>2. OBIETTIVI .....</b>	<b>14</b>
<b>3. CASISTICA E METODICHE .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Sede dello studio e periodo di raccolta dei dati.....</b>	<b>15</b>
<b>3.2 Casistica .....</b>	<b>15</b>
<b>3.3 Criteri di inclusione ed esclusione.....</b>	<b>15</b>
<b>3.4 Arruolamento .....</b>	<b>16</b>
<b>3.5 Questionario di valutazione della disgeusia .....</b>	<b>16</b>
<b>3.5.1 CiTAS .....</b>	<b>17</b>
<b>3.6 Recall 24h.....</b>	<b>18</b>
<b>3.7 Dati rilevati e tempistiche .....</b>	<b>18</b>
<b>3.7.1 Dati antropometrici.....</b>	<b>19</b>
<b>3.7.2 Bioimpedenziometria .....</b>	<b>20</b>
<b>3.7.3 Hand-grip.....</b>	<b>22</b>
<b>4. ANALISI STATISTICHE.....</b>	<b>24</b>
<b>5. RISULTATI.....</b>	<b>25</b>
<b>5.1 Caratteristiche del campione.....</b>	<b>25</b>
<b>5.2 Dati antropometrici.....</b>	<b>26</b>

5.3	Analisi degli apporti alimentari .....	31
5.4	Analisi del questionario CiTAS .....	33
6.	DISCUSSIONE.....	40
7.	CONCLUSIONI .....	45
8.	ALLEGATI.....	46
9.	BIBLIOGRAFIA.....	49
10.	INDICE DELLE FIGURE.....	53
11.	INDICE DELLE TABELLE.....	54
12.	RINGRAZIAMENTI .....	55





## ABSTRACT

La patologia oncologica rappresenta una delle patologie croniche con la maggior prevalenza di malnutrizione calorico-proteica, in particolare stimata da tra il 20 e il 70%(1). Le patologie oncologiche a più elevata prevalenza di malnutrizione sono quelle che interessano l'apparato gastrointestinale, il distretto testa-collo e il polmone, vista la sede di malattia e le caratteristiche metaboliche della neoplasia. Tra gli effetti collaterali delle terapie, quelli che impattano sulla sfera nutrizionale e che sono di più frequente riscontro sono inappetenza, nausea e vomito. La disgeusia è un aspetto ancora non molto analizzato. Parimenti, patologie quali le patologie ematologiche e della linea germinale presentano un minor tasso di malnutrizione. Anche in questo ambito, i dati in letteratura sono carenti.

L'obiettivo di questa tesi è valutare lo stato nutrizionale nei pazienti che vengono sottoposti a trapianto autologo di midollo e i rapporti con la disgeusia.

Sono stati inclusi tutti i pazienti sottoposti a trapianto autologo di CSE presso l'Istituto Oncologico Veneto, nel periodo che va da giugno a novembre 2023. Tutti i pazienti sono stati valutati mediante rilevazione di parametri antropometrici (peso e altezza, calcolo del BMI), test di screening NRS 2002, analisi della composizione corporea tramite bioimpedenziometria e valutazione della forza dell'arto superiore non dominante mediante dinamometro hand-grip. È stato somministrato il questionario CiTAS per valutare la disgeusia ed è stata effettuata una stima degli introiti per os mediante Recall 24h.

Lo studio ha coinvolto 5 soggetti, con età media di 57 anni, con tempo di degenza medio di 3 settimane e mezzo. Durante la degenza in stanza a bassa carica microbica si è rilevato un calo ponderale rispetto all'ingresso mediamente di 7,2 kg (- 8.5%, pari al 12,6% nelle femmine e al 6% nei maschi); si è rilevata una riduzione anche dell'angolo di fase pari in media a 0,9°; non si è rilevata una riduzione di massa magra nei maschi, mentre le femmine hanno presentato un calo medio di 1,9 kg/mq. Per quanto riguarda la misurazione dell'hand-grip, è risultato diminuito sia nei maschi, che nelle femmine.

L'introito calorico alla dimissione era diminuito del 43% rispetto all'ingresso, mentre quello proteico si presentava diminuito del 20% circa.

Tutti i valori riscontrati hanno evidenziato un peggioramento dello stato nutrizionale; infatti, all'arruolamento solo il 20% dei pazienti era a rischio nutrizionale secondo il test di screening NRS 2002, mentre alla dimissione il 100% del campione era a rischio. Utilizzando i criteri GLIM per valutare l'effettiva presenza di malnutrizione, questa è stata riscontrata di grado moderato nei maschi e severo nelle femmine.

Andando a valutare i valori risultanti dal questionario CiTAS, è emerso come questi siano fortemente aumentati nelle fasi centrali della degenza, contestualmente al periodo in cui si è ricavato l'introito calorico-proteico più basso, risultando alla dimissione più elevati di 1,4 punti rispetto alla prima valutazione, evidenziando un peggioramento della disgeusia. In particolare, poi, si è visto come il punteggio del CiTAS correli in modo significativo e direttamente proporzionale con la diminuzione degli introiti calorici, mentre non sembra esserci significatività nella correlazione tra CiTAS e calo ponderale o introiti proteici.

Possiamo concludere, a seguito di questo lavoro, che il trapianto autologo di CSE porti ad un'alterazione dello stato nutrizionale, e che questa possa essere influenzata dalla disgeusia e dagli scarsi introiti calorici con cui essa correla fortemente. È importante sottolineare come sia fondamentale il riconoscimento precoce della malnutrizione in questi soggetti, affinché possano essere seguiti anche dal punto di vista nutrizionale, prevenendo le conseguenze della malnutrizione(2).

## **1. INTRODUZIONE**

### 1.1 Il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (CSE) rappresenta uno dei trattamenti chiave in molte patologie, soprattutto patologie oncologiche, e si suddivide in due tipologie: allogenico oppure autologo. Il trapianto è definito autologo quando il donatore e il ricevente sono lo stesso soggetto, ovvero il paziente riceve le sue stesse CSE, precedentemente estratte e conservate, e questo azzerava il rischio di rigetto del trapianto; d'altro canto è possibile un secondo tipo di donazione, ovvero quella allogenica: in questo caso il donatore è un soggetto che, tramite test di compatibilità, è risultato compatibile con il paziente ricevente, generando tuttavia un rischio maggiore di rigetto rispetto al trapianto autologo. Per quanto riguarda l'origine delle cellule staminali, queste possono essere ricavate da 3 differenti sedi: midollo osseo, sangue periferico o cordone ombelicale(3).

Le patologie in cui viene applicata la terapia con trapianto di midollo sono principalmente patologie oncologiche, ma tra le indicazioni al trapianto si trovano anche patologie di tipo autoimmune o l'amiloidosi.

Per quanto riguarda le patologie oncologiche, vengono comunemente trattati tramite trapianto autologo di CSE il mieloma multiplo, il linfoma Non-Hodgkin e di Hodgkin, la leucemia mieloide acuta, il neuroblastoma, il cancro ovarico e i tumori delle cellule germinali, come indicato nella tabella 1. In particolare, ogni anno vengono effettuati oltre 30mila trapianti autologhi in tutto il mondo, 2/3 dei quali come terapia per il mieloma multiplo o per i linfomi Non Hodgkin.

*Tabella 1 Tradotta da Copelan et al.(4)*

---

**Patologie comunemente trattate con trapianto di cellule staminali ematopoietiche**

---

---

**Trapianto autologo***Tumori*

- Mieloma multiplo
- Linfoma Non-Hodgkin
- Linfoma di Hodgkin
- Leucemia mieloide acuta
- Neuroblastoma
- Cancro ovarico
- Tumori delle cellule germinali

*Altre patologie*

- Disordini autoimmuni
- amiloidosi

---

**Trapianto allogenico***Tumori*

- Leucemia mieloide acuta
- Leucemia linfoblastica acuta
- Leucemia mieloide cronica
- Sindromi mielodisplastiche
- Disordini mieloproliferativi
- Linfoma Non-Hodgkin
- Malattia di Hodgkin
- Leucemia linfocitica cronica
- Mieloma multiplo
- Leucemia mieloide cronica giovanile

*Altre patologie*

- Anemia aplastica
- Emoglobinuria parossistica notturna
- Anemia di Fanconi
- Anemia di Blackfan-Diamond
- Talassemia maggiore
- Anemia falciforme
- Immunodeficienza severa combinata

Il trapianto allogenico viene applicato in malattie oncologiche quali leucemia acuta linfoblastica, disordini mieloproliferativi, anemia aplastica, ecc. Questo tipo di terapia viene generalmente utilizzata per trattare tumori ematologici e linfoidi.

Affinché sia possibile eseguire il trapianto di CSE da sangue periferico, è necessaria una prima fase di raccolta delle stesse. Per eseguire questa operazione, ai pazienti vengono somministrati fattori di crescita granulocitari G-CSF(5) che possono essere associati a farmaci “mobilizzanti”, come la ciclofosfamida, che vanno a stimolare la produzione delle CSE, aumentandone esponenzialmente la numerosità: a questo punto viene eseguita l’aferesi, al termine della quale si procede con la conta delle cellule. Se la numerosità cellulare è sufficiente per il numero di trapianti previsto, le cellule vengono sottoposte a criopreservazione: questo processo ne consente il mantenimento, evitandone il deterioramento.

Per quanto riguarda la fase di reinfusione delle cellule staminali, i pazienti vengono precedentemente sottoposti a “condizionamento” che consiste nella somministrazione di chemioterapia, eventualmente associata a radioterapia, a dosaggi sovramassimali con l’obiettivo di ridurre il carico di malattia e preparare il midollo osseo del paziente alla reinfusione(6). A seguito del condizionamento si procede con lo scongelamento delle CSE crioconservate e la successiva reinfusione. Segue quindi la fase di aplasia, ovvero un periodo in cui il paziente ha un’importante riduzione delle difese immunitarie che lo espone ad elevati rischi di contrarre infezioni, motivo per cui in questa fase viene posto all’interno di una stanza a bassa carica microbica. La fase di aplasia termina quando le CSE reinfuse attecchiscono nelle cavità midollari e iniziano a proliferare e differenziarsi, generando globuli bianchi, rossi, piastrine e rigenerando quindi il sistema immunitario del paziente.

Durante tutte queste fasi i pazienti presentano spesso effetti collaterali quali nausea o disgeusia(7), che possono impattare sugli introiti alimentari del paziente, compromettendone lo stato nutrizionale.

## **1.1 La malnutrizione in oncologia**

La malnutrizione è un quadro di frequente riscontro in oncologia la cui prevalenza varia a seconda della sede di malattia e dello stadio. Le patologie a più alto impatto sono quelle a carico dell'apparato gastrointestinale, seguite dal pancreas, testa-collo e polmone, come riportato dallo studio francese di Hebuerne(8) e anche dallo studio PreMio(9) condotto negli ultimi anni nel territorio italiano. Da questi studi emerge come la prevalenza della malnutrizione in questa categoria di pazienti sia presente nel 20-70% dei pazienti, a seconda dell'età, della tipologia di cancro e dello stadio dello stesso; si stima che circa il 10-20% circa delle morti sia legato a effetti della malnutrizione più che alla patologia neoplastica stessa.

Le cause della malnutrizione in ambito oncologico sono molteplici e comprendono sia gli effetti legati alla malattia stessa (come sede ed estensione) che quelli legati ai trattamenti (10).

La sede di malattia è cruciale per permettere un adeguato introito di cibo; le patologie a più alta prevalenza sono infatti quelle a carico dell'apparato gastrointestinale e del distretto testa-collo. In altri tumori prevalgono invece gli effetti sistemici prodotti dall'infiammazione causata dal tumore stesso (ad esempio nel tumore del polmone). Diversi studi(11–14) hanno rilevato come il tumore stesso produca sostanze che provocano infiammazione a livello sistemico (es. interleuchina 6 IL-6, fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  TNF- $\alpha$ , interleuchina 1  $\beta$  IL-1 $\beta$ ), alterando il metabolismo di carboidrati, grassi e proteine. Queste citochine pro-infiammatorie vanno principalmente ad agire a livello di:

- centro di controllo della fame e della sazietà, favorendo l'insorgenza di anoressia;
- fegato, aumentando la produzione di proteine di fase acuta e compromettendo la capacità dell'organo di metabolizzare i farmaci, con conseguente maggior rischio di tossicità da terapia antitumorale;
- massa muscolare, aumentando il catabolismo proteico, favorendo l'insorgenza di fatigue e impattando negativamente sui livelli di attività fisica;
- tessuto adiposo, provocando un aumento della lipolisi e conseguente deplezione dei depositi adiposi corporei.

Le cause di malnutrizione correlate alla terapia sono invece legate agli effetti collaterali dei trattamenti. La chemioterapia spesso causa nausea, vomito, diarrea, disgeusia, fatigue. I trattamenti radioterapici, specie se diretti nel distretto testa-collo, provocano dolore, xerostomia, disgeusia, disfagia e fatigue. I trattamenti chirurgici possono impattare sullo stato nutrizionale quando coinvolgono organi dell'apparato gastrointestinale. Anche le terapie più recenti, quali i trattamenti biologici, si accompagnano a effetti collaterali che possono impattare negativamente sullo stato nutrizionale quali diarrea e nausea.

Recentemente l'European Society of Parenteral and Enteral Nutrition ESPEN ha pubblicato le linee guida sul trattamento nutrizionale dei pazienti oncologici(15), di cui è disponibile anche la versione italiana realizzata in collaborazione con la Società Italiana di Nutrizione Parenterale ed Enterale SINPE(16).

Nelle linee guida si sottolinea l'importanza dell'utilizzo di screening per la valutazione della malnutrizione al fine di individuare precocemente i pazienti che necessitano di supporto nutrizionale, la necessità di diffusione di pratiche per la misurazione, ad esempio, della composizione corporea e del dispendio energetico e l'importanza della corretta presa in carico di questi pazienti attraverso dei piani d'intervento personalizzati e approcci multimodali.

### **1.1.1 Valutazione del rischio di malnutrizione**

Vista l'importanza che lo stato nutrizionale riveste nel decorso clinico dei pazienti oncologici, diventa fondamentale avvalersi di strumenti adeguati per la valutazione del rischio di malnutrizione(17), e al giorno d'oggi gli strumenti di screening validati maggiormente in uso sono il Malnutrition Universal Screening Tool MUST, il Nutritional Risk Screening NRS 2002 o la prima parte del Mini Nutritional Assessment MNA, da utilizzarsi a seconda del contesto.

Per la realizzazione di questa tesi, i pazienti sono stati screenati attraverso l'NRS 2002, strumento che meglio si prestava al contesto in esame.



#### **1.1.1.1 NRS 2002**

Nutritional Risk Screening NRS 2002 è un test di screening utilizzato in ambito ospedaliero, sia nell'adulto e che nell'anziano, disponibile in italiano sul sito di SINPE(18) e riportato nell'immagine 1 in allegato. Questo test è veloce nella compilazione e si compone di una prima parte di pre-screening con 4 item con risposta "Sì" oppure "No". In presenza di almeno un "Sì", è indicato procedere con il restante test. Se invece le risposte fossero tutte negative, il paziente esaminato andrà rivalutato a distanza di 7 giorni.

La seconda parte dello screening si suddivide in 2 categorie di punteggio: la prima relativa allo stato nutrizionale, e la seconda relativa alla gravità della patologia e quindi come questa influisce sui fabbisogni del paziente. Si procede quindi al calcolo del punteggio totale con un ulteriore punto in caso di pazienti con età >70 anni.

Una volta ottenuto il punteggio totale del test, il paziente è considerato a rischio nutrizionale se presenta un punteggio  $\geq 3$ , ed è indicata la presa in carico dall'equipe specialistica per l'avvio di un percorso nutrizionale personalizzato. Qualora il punteggio fosse inferiore il paziente andrà rivalutato a distanza di 7 giorni per verificare eventuali cambiamenti nello stato nutrizionale.

#### **1.1.1.2 MUST**

Il MUST rappresenta uno dei più diffusi test di screening per la malnutrizione negli adulti, sia in ambito ospedaliero che di comunità, per via della sua praticità d'uso nella pratica clinica e per la presenza di consigli pratici d'azione in base al punteggio risultante del test. Si compone di 5 fasi:

- 1- misurazione di peso e altezza al fine di ottenere l'Indice di Massa Corporea (IMC) o Body Mass Index (BMI). Qualora non fosse possibile ottenere l'altezza al momento del contatto con il paziente, è consigliato utilizzare la misura più recentemente documentata oppure eventualmente si possono utilizzare anche misure alternative per calcolarne la stima, come ad esempio l'altezza al ginocchio o con la semi-ampiezza delle braccia. Qualora nessuna di queste misurazioni fosse

possibile, si può procedere utilizzando il valore dell'altezza autoriferita dal paziente.

Una volta ottenuto l'IMC, si procede ad associarvi un punteggio in base al valore ottenuto: 0 punti se  $>20$  kg/mq, 1 punto se compreso tra 18.5 kg/mq e 20 kg/mq e, infine, 2 punti se  $<18.5$  kg/mq;

- 2- annotazione del calo di peso percentuale non volontario rispetto al peso abituale e associazione con un punteggio in base all'entità dello stesso: 0 punti se  $<5\%$ , 1 punto se compreso tra 5 e 10% e, infine, 2 punti se  $>10\%$ ;
- 3- valutazione dell'effetto di malattie acute, e nel caso in cui non vi sia stato o sia probabile che non vi sia alcun apporto nutrizionale per almeno 5 giorni, si assegna un punteggio di 2;
- 4- somma dei punteggi delle fasi precedenti e ottenimento del rischio globale di malnutrizione: un punteggio pari a 0 indica un rischio basso, 1 è indicativo di rischio medio e un punteggio pari o superiore a 2 indica un rischio elevato di malnutrizione;
- 5- utilizzo di linee guida per sviluppare un eventuale programma terapeutico a seconda del livello di rischio rilevato.

#### **1.1.1.3 MNA**

Il Mini Nutritional Assessment MNA<sup>®</sup> è un test di screening validato, rapido e comunemente usato in ambito oncologico o in ambito geriatrico. Si compone di una parte iniziale che comprende i dati anagrafici e antropometrici; quindi, segue la sezione di "Screening" composta da 6 item che esplorano i seguenti ambiti: riduzione dell'assunzione di cibo, calo ponderale, motricità, presenza di malattie acute o stress psicologici negli ultimi 3 mesi, problemi neuropsicologici e Indice di Massa Corporea. Al termine dello screening si vanno a sommare i punteggi e se il totale risulta tra 12 e 14 punti il paziente viene considerato non a rischio nutrizionale; tra 8 e 11 punti il paziente è da ritenersi a rischio nutrizionale e con un punteggio  $<7$  il paziente è considerato malnutrito.

Il test contiene poi ulteriori domande che permettono di effettuare una valutazione nutrizionale globale, che vanno somministrate ai pazienti con punteggio  $\leq 11$ .

Il punteggio totale massimo ottenibile dallo strumento globale è di 30 punti, ottenuto sommando i punteggi delle due parti viste in precedenza: un punteggio compreso tra 24 e 30 è indicativo di uno stato nutrizionale normale, punteggi tra 17 e 23.5 punti indicano il rischio di malnutrizione, mentre lo stato di malnutrizione vero e proprio si va a definire con punteggi  $<17$ .

### **1.2.2 Diagnosi di malnutrizione**

Una volta definito il rischio nutrizionale di un paziente, si procede con la diagnosi della malnutrizione vera e propria. A questo scopo sono stati definiti dei criteri globalmente validi da parte della Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)(19); in particolare si valutano tre criteri detti “fenotipici” e due criteri “eziologici”. Per poter effettuare diagnosi di malnutrizione, devono essere presenti almeno un criterio fenotipico e almeno un criterio eziologico. Il grado di severità (moderato o severo) si definisce in base alla gravità dei criteri fenotipici.

Per quanto riguarda i criteri eziologici, questi sono la riduzione degli introiti/riduzione dell’assorbimento e la presenza di infiammazione. Il primo criterio considera significativo una qualsiasi riduzione degli apporti per almeno 2 settimane oppure un calo degli introiti  $<50\%$  del fabbisogno per almeno una settimana; oppure una qualsiasi condizione gastrointestinale cronica in grado di impattare negativamente sull’assimilazione o l’assorbimento dei nutrienti. Il secondo criterio è costituito dalla presenza di infiammazione correlata a una patologia acuta o cronica.

I criteri fenotipici, invece, sono rappresentati in primo luogo dalla perdita di peso non volontaria almeno superiore al 5% in 6 mesi o superiore al 10% oltre i 6 mesi; il secondo criterio è rappresentato da un basso indice di massa corporea, in particolare  $<20$  kg/mq se l’età del paziente è inferiore ai 70 anni oppure  $<22$  kg/mq se l’età del paziente è superiore ai 70 anni; infine, l’ultimo criterio prevede la presenza di una ridotta massa muscolare, ricavata mediante strumenti validati di misurazione della composizione corporea, come ad esempio la bioimpedenziometria, la TAC o l’imaging a risonanza

magnetica. Qualora non fossero disponibili, è possibile utilizzare valori come la circonferenza del polpaccio o la circonferenza a metà braccio.

I valori finora citati fanno riferimento alla popolazione caucasica, per quanto riguarda i cut-off nella popolazione asiatica, secondo i criteri GLIM si definisce uno stato di malnutrizione per difetto quando il BMI è  $<18.5$  kg/mq nei pazienti con meno di 70 anni, e  $<20$  kg/mq nei pazienti di età superiore a 70 anni, ma l'OMS non ha ancora identificato dei cut-off precisi per quanto riguarda la suddivisione in classi di peso, e indica la necessità di condurre ulteriori studi a riguardo(20).

Per quanto riguarda la classificazione di severità della malnutrizione, i criteri GLIM propongono i cut-off riportati in tabella 2.

*Tabella 2 Criteri per la classificazione del grado di malnutrizione, tradotto da GLIM(19)*

Criteri fenotipici			
	Perdita di peso (%)	Indice di massa corporea (kg/mq)	Ridotta massa muscolare
<b>Grado 1/ malnutrizione moderata</b>	5-10% negli ultimi 6 mesi oppure >10% oltre i 6 mesi	$<20$ kg/mq se età $<70$ anni oppure $<22$ se età $\geq 70$ anni	Deficit da lieve a moderato
<b>Grado 2/ malnutrizione severa</b>	>10% negli ultimi 6 mesi oppure oltre i 6 mesi	$<18.5$ kg/mq se età $<70$ anni oppure $<20$ se età $\geq 70$ anni	Deficit grave

## 1.2 Disgeusia

Il termine indica un'alterazione in senso qualitativo e/o quantitativo della percezione gustativa, e quindi una difficoltà nel riuscire a percepire in maniera corretta e distinta i 5 sapori: dolce, salato, amaro, acido e umami.

Quando si parla di alterazioni qualitative, si fa riferimento in particolare a quattro tipologie di alterazioni, ovvero la parageusia, la fantageusia, l'eterogeusia e la cacogeusia. Per parageusia si intende che i sapori vengono percepiti dal soggetto come non pertinenti oppure sgradevoli, ed è il caso, ad esempio, di gusti riportati come amari o metallici;

mentre la fantageusia, definita anche come allucinazione gustativa, consiste in una percezione gustativa in assenza di uno stimolo fisico che la provochi; l'eterogeusia si verifica quando un gusto viene percepito in modo inusuale, ad esempio quando un cibo dal sapore notoriamente dolce viene percepito come salato; infine la cacogeusia consiste nel percepire un gusto sgradevole, anche in assenza di stimoli.

Analizzando, invece, le alterazioni in senso quantitativo del gusto, esse vanno a definirsi in 3 diversi modi a seconda dell'intensità con cui i sapori vengono percepiti. Nello specifico si parla di ipergeusia, ipogeusia e ageusia man mano che la percezione si riduce dal grado più intenso fino alla totale cessazione della percezione gustativa. Queste alterazioni possono interessare la percezione di tutti i sapori oppure solo di alcuni.

In tabella 3 sono riassunte le caratteristiche delle diverse alterazioni gustative.

*Tabella 3 Tabella riassuntiva delle caratteristiche delle alterazioni gustative.*

<b>Disgeusia</b>		
<b><i>Alterazioni qualitative</i></b>	Parageusia	Percezione alterata degli stimoli gustativi
	Fantageusia	Percezione gustativa in assenza di stimolo fisico, allucinazione gustativa
	Eterogeusia	Percezione gustativa inusuale
	Cacogeusia	Percezione gustativa sgradevole
<b><i>Alterazioni quantitative</i></b>	Ipergeusia	Aumento della percezione gustativa
	Ipogeusia	Riduzione della percezione gustativa
	Ageusia	Assenza completa della percezione gustativa

Le cause per cui si possono verificare le alterazioni del gusto sono molteplici; tuttavia, nel caso di pazienti oncologici è più frequente che ciò sia dovuto ai trattamenti chemio e radioterapici. I farmaci chemioterapici, in particolare, vanno ad agire su tutte le cellule a elevato ricambio senza distinzione tra cellule “sane” e “malate”, per cui colpiscono anche le strutture mucose, midollo osseo, cute, bulbi piliferi, cellule gustative, ecc. e questo meccanismo d’azione è alla base degli effetti collaterali delle terapie antitumorali.

Nello specifico, tra i farmaci che vengono utilizzati in fase di condizionamento nei pazienti candidati a trapianto autologo, si trovano il Carboplatino, la terapia combinata BEAM (Carmustina, Etoposide, Citarabina e Melfalan) o BEAC (Semustina, Etoposide, Citarabina, ciclofosfamida). Dagli studi(21) emerge che il Carboplatino in particolare risulti essere uno dei farmaci che influisce maggiormente nelle alterazioni gustative. È stato anche dimostrato come concentrazioni elevate di Melfalan siano correlate con l’aumento della disgeusia e la diminuzione degli apporti alimentari(7).

Il gusto può essere valutato tramite metodi oggettivi o soggettivi. I metodi oggettivi prevedono l’utilizzo di un elettrogustometro, test liquidi da degustazione o specifiche strisce di carta. Le metodiche, invece, soggettive prevedono la somministrazione di questionari, quali ad esempio il Chemotherapy induced Taste Alteration Scale (CiTAS).

La principale conseguenza che la disgeusia provoca nei pazienti è l’avversione verso il cibo, a volte solo verso alcune categorie di alimenti, come ad esempio nel caso della sarcofobia in cui i pazienti provano repulsione verso la carne, oppure può essere un’avversione più generalizzata. La conseguente diminuzione dell’appetito porta ad una riduzione degli introiti alimentari, incidendo in senso negativo sullo stato nutrizionale dei pazienti, e, come evidenziato da diversi studi, tra cui quello precedentemente citato di Lim et al., aumenta la tossicità delle terapie, creando un circolo vizioso di difficile uscita.

## **2. OBIETTIVI**

L'obiettivo di questo lavoro è di valutare l'andamento dello stato nutrizionale nei pazienti sottoposti a trapianto autologo di CSE durante la permanenza in stanza a bassa carica microbica e di valutarne anche la disgeusia e come questa impatti sullo stato nutrizionale.

### **3. CASISTICA E METODICHE**

#### **3.1 Sede dello studio e periodo di raccolta dei dati**

Lo studio è stato effettuato presso l'U.O.C. di Oncologia 1 della sede padovana dell'Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, con il supporto dello staff del servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica e dell'unità di Oncologia 1. I dati sono stati raccolti nel periodo compreso tra giugno e novembre 2023.

#### **3.2 Casistica**

La popolazione presa in esame è composta da soggetti con patologia oncologica e candidati al trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche presso l'U.O.C. Oncologia 1 dell'Istituto Oncologico Veneto nella sede di Padova in via Gattamelata.

La partecipazione al progetto di ricerca è stata volontaria. Preventivamente è stato illustrato ai pazienti il protocollo di studio ed è stata raccolta l'autorizzazione al trattamento dei dati in accordo con le leggi sulla privacy e in conformità al Decreto Legislativo 30 giugno 2003 n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali", garantendo l'anonimato dei partecipanti, affinché i dati raccolti possano essere utilizzati a scopo didattico, in particolare per la realizzazione della tesi di laurea in Dietistica, oggetto di questo documento, presso l'Università degli studi di Padova.

#### **3.3 Criteri di inclusione ed esclusione**

La partecipazione allo studio è stata vincolata ai seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione:

- avere un'età al momento del reclutamento > 18 anni;
- essere candidati ed effettuare il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche;
- capacità di leggere e comprendere un testo in italiano o eventualmente in inglese;
- capacità di scrittura di un testo in italiano o eventualmente in inglese;
- assenza di patologia infettiva trasmissibile tramite contatto.



Criteri di esclusione:

- essere portatori di pacemaker o altre protesi elettroniche che potrebbero presentare interferenze al momento dell'esame bioimpedenziometrico;
- età < 18 anni al momento del reclutamento;
- scarsa capacità di comprensione e scrittura di un testo in italiano o eventualmente in inglese;
- presenza di una barriera linguistica;
- rifiuto del consenso informato per la partecipazione allo studio.

### **3.4 Arruolamento**

I pazienti potenzialmente candidabili per lo studio sono stati intercettati al momento del ricovero per la chemioterapia di condizionamento: al momento dell'intercettazione sono stati debitamente informati in merito all'iter del protocollo di studio per poter compilare il modulo del consenso informato e del trattamento dei dati in maniera volontaria. I dati sono stati raccolti garantendo l'anonimato dei pazienti e preservando così la loro privacy.

La prima compilazione del questionario Chemotherapy induced Taste Alteration Scale (CiTAS) e della Recall 24h è stata fatta dal paziente con l'assistenza della studentessa laureanda, o un altro membro del team di ricerca, al fine di rispondere alle eventuali domande del paziente per dissipare ogni dubbio in merito alla corretta compilazione e garantire autonomia ai pazienti durante la successiva compilazione bisettimanale in fase di degenza presso la stanza a bassa carica microbica.

### **3.5 Questionario di valutazione della disgeusia**

Ai pazienti arruolati è stato somministrato un questionario per la valutazione soggettiva della disgeusia, in particolare è stata fornita la versione italiana del questionario CiTAS(22).

### 3.5.1 CiTAS

Lo scopo di questo questionario è di valutare la percezione soggettiva che il paziente ha della disgeusia. La sua versione originale, poi tradotta in varie lingue, è stata ideata e validata da uno studio condotto in Giappone nel 2013 da T. Kano e K. Kanda(23), si compone di 18 items suddivisi in tre diverse aree: “Cambiamenti del gusto”, “Cambiamento sgradevole del gusto”, “Sintomi o problemi sgradevoli”. Al termine della compilazione da parte del paziente, lo strumento fornisce chiare istruzioni per calcolare il punteggio complessivo del questionario, che può andare da un minimo di 1 punto fino ad un massimo di 5 punti a seconda della percezione dell’alterazione del gusto.

La compilazione del CiTAS consiste nell’apposizione di un segno che vada ad indicare il corrispondente numerico della scala ordinale qualitativa: le istruzioni per il calcolo del punteggio complessivo permettono poi di trasformare la scala ordinale qualitativa (es. lievemente) in quantitativa (es. 2 punti).

Per quanto riguarda il calcolo del punteggio complessivo del questionario, le istruzioni indicano in primis di verificare che il questionario sia stato compilato in tutte le sue parti, poi è indicato di procedere al calcolo del punteggio come segue:

- sommare i punteggi delle domande da 2 a 6 e dividere il punteggio ottenuto per 5;
- sommare i punteggi delle domande da 13 a 18 e dividere il punteggio ottenuto per 6;
- sommare i punteggi delle domande da 10 a 12 e dividere il punteggio ottenuto per 3;
- sommare i punteggi delle domande 1, 7, 8 e 9 e dividere il punteggio ottenuto per 4;
- sommare infine i punteggi ottenuti negli step precedenti e dividere il totale per 4.

Questa metodologia di calcolo permette di individuare le sottoscale di cui si compone il test; infatti, le domande da 2 a 6 riguardano l’ambito della riduzione dei sapori di base, le domande da 13 a 18 quello del discomfort, le domande da 10 a 12 riguardano la fantageusia e la parageusia, e infine le domande 1,7,8 e 9 riguardano le alterazioni generali del gusto.

L'immagine 2 presente negli allegati riporta il questionario somministrato bisettimanalmente ai pazienti arruolati.

### **3.6 Recall 24h**

La valutazione degli introiti alimentari dei pazienti costituisce un punto cruciale nella valutazione dello stato nutrizionale. Al momento dell'arruolamento, ai soggetti partecipanti è stato illustrato come compilare correttamente il "Diario alimentare" che gli è stato fornito con cadenza bisettimanale: la prima compilazione è stata fatta dalla studentessa laureanda o da un membro del team di ricerca, spiegando attentamente al paziente la necessità di essere preciso e accurato nel riportare ogni alimento che si è consumato nel corso della giornata precedente, compresi i vari condimenti o dolcificanti.

È stato spiegato al paziente che, in caso di scarti nel vassoio, fosse necessario indicare il quantitativo effettivamente consumato così da riuscire a risalire in modo più preciso possibile alla quantità assunta, basandosi sulla dieta fornita e sulla quantità di alimenti somministrata dalla ditta di ristorazione collettiva.

A seguito della raccolta dei dati relativi agli introiti alimentari sono stati calcolati l'apporto energetico e proteico, facendo riferimento ai valori bromatologici riportati nelle tabelle a libera consultazione del Consiglio per la Ricerca in agricoltura e l'analisi dell'Economia Agraria (CREA)(24). Qualora il paziente avesse indicato uno specifico alimento utilizzando il nome commerciale, si è fatto riferimento alla tabella dei valori nutrizionali riportata dai produttori.

I dati ricavati sono stati utilizzati per valutare gli introiti calorici e proteici rapportati al peso del paziente, ricavando quindi le kcal/kg e i grammi di proteine/kg di peso attuale al fine di valutarne l'andamento ed effettuare un confronto con quelli che sono gli introiti indicati nelle linee guida sul trattamento nutrizionale di Muscaritoli et al.(15).

L'immagine 3 in allegato riporta il form fornito ai pazienti.

### **3.7 Dati rilevati e tempistiche**

Per valutare lo stato nutrizionale dei pazienti sono stati raccolti alcuni dati relativi alle misurazioni antropometriche, alla composizione corporea e alla forza muscolare.

Al momento della prima valutazione, previo consenso, ai pazienti sono stati somministrati i questionari CiTAS e il Diario alimentare tramite Recall 24h, sono stati rilevati peso e altezza, è stato calcolato il rischio nutrizionale con NRS 2002, è stato effettuato l'esame bioimpedenziometrico e il test dell'hand-grip. Queste rilevazioni sono state ripetute in toto al momento della dimissione dei pazienti, mentre durante la degenza nella stanza a bassa carica microbica sono stati somministrati i questionari CiTAS e il Diario alimentare tramite Recall 24h ed è stato rilevato il parametro del peso, con cadenza bisettimanale.

### 3.7.1 Dati antropometrici

Per quanto riguarda le misurazioni antropometriche, sono stati rilevati peso e altezza dei pazienti al fine di procedere al calcolo dell'IMC, ottenendo in questo modo una prima valutazione rispetto alla classe di peso (sottopeso, normopeso, sovrappeso o obesità) secondo la classificazione attuata dall'organizzazione mondiale della sanità OMS e riportata in tabella 4(25).

*Tabella 4 Classificazione OMS in base al BMI nelle popolazioni non asiatiche*

<b>BMI (kg/altezza m<sup>2</sup>)</b>	<b>Classe di peso</b>
< 16.5	Sottopeso severo
16.5-18.4	Sottopeso
18.5-24.9	Normopeso
25-29.9	Sovrappeso
30-34.9	Obesità di primo grado
35-39.9	Obesità di secondo grado
> 40	Obesità di terzo grado

Il parametro del peso è stato misurato anche durante la degenza in stanza a bassa carica microbica bisettimanalmente per poter esaminarne l'andamento durante le varie fasi del trapianto, e valutare conseguentemente l'eventuale variazione della classe di peso utilizzando l'IMC.

### 3.7.2 Bioimpedenziometria

Al fine di valutare i cambiamenti nella composizione corporea dei partecipanti allo studio, è stato attuato l'esame bioimpedenziometrico al momento della prima valutazione e alla dimissione.

Il funzionamento del macchinario si basa(26) sulla capacità dei tessuti del corpo umano di comportarsi come conduttori di elettricità: infatti i tessuti magri, per via del loro contenuto di acqua, sono ottimi conduttori, mentre il tessuto osseo e il tessuto adiposo si comportano come isolanti. Al momento dell'esame vengono apposti 2 coppie di elettrodi al paziente, in particolare una sulla mano e una sul piede omolaterale, facendo attenzione a porre gli elettrodi ad una distanza adeguata tra loro, e verificando la corretta adesione alla superficie cutanea. Vengono collegati i cavi agli elettrodi e viene chiesto al paziente, posto in posizione supina, di divaricare gambe e braccia in modo che non si tocchino tra loro: a questo punto viene azionato il macchinario che fa circolare una corrente elettrica alternata a bassa intensità ed alta frequenza (50 kHz) nel corpo e vengono raccolti i valori di resistenza, reattanza ed angolo di fase.

I dati ricavati dall'esame sono quindi la reattanza e la resistenza, espresse in Ohm, e l'angolo di fase.

La reattanza, indicata con  $X_c$ , è la forza che si oppone al passaggio di una corrente elettrica a causa della presenza di un condensatore, che nel corpo umano è rappresentato dalla massa cellulare in quanto le membrane cellulari si compongono di un doppio strato fosfolipidico. Rappresenta, quindi, una misurazione indiretta dell'integrità delle membrane cellulari e, in senso direttamente proporzionale, è indicativa della massa cellulare.

La resistenza, indicata con  $R$ , è la forza che viene opposta dai fluidi al passaggio della corrente ed è un parametro legato in maniera inversamente proporzionale alla quantità di liquidi: più liquidi sono presenti nell'organismo e più sarà basso il valore della resistenza. I tessuti privi di grasso oppongono una bassa resistenza in virtù del loro elevato contenuto di fluidi, mentre il tessuto adiposo ed osseo, per via del loro scarso contenuto di liquidi, oppongono una resistenza più elevata.

L'ultimo valore che viene fornito dallo strumento è l'angolo di fase, ottenuto tramite il rapporto tra reattanza e resistenza ( $X_c/R$ ). In un soggetto sano il suo valore è maggiore a  $5^\circ$ (27): valori inferiori indicano una bassa massa cellulare e scarsa integrità delle membrane, quindi scarsa funzionalità cellulare. Nei soggetti malnutriti per difetto l'angolo di fase si presenterà ridotto in quanto saranno ridotte anche le masse muscolari per via dello scarso stato nutrizionale. Studi(28–35) evidenziano anche come l'angolo di fase rappresenti un buon indicatore prognostico in svariate patologie croniche, tra cui patologie oncologiche, e possa essere utilizzato, quindi, in ambito clinico(36,37) e per la valutazione della presenza di sarcopenia(37), ovvero una condizione di perdita di massa, forza e performance muscolare.

Ottenuti i valori sopra citati, è possibile procedere utilizzando delle equazioni predittive per il calcolo di vari elementi: massa grassa (FM), massa magra (FFM), acqua totale corporea, acqua extracellulare, ecc. Per la realizzazione di questa tesi è stata calcolata la massa magra per valutarne l'andamento prima e dopo il trapianto tramite l'equazione sviluppata da Sun et al.(38), differente in base al sesso del soggetto e riportate in Tabella 5.

Il valore ottenuto è stato diviso per il quadrato dell'altezza di ogni singolo soggetto, ottenendo così l'indice di massa magra (FFMI), che può essere utilizzato per la valutazione della sarcopenia(39). I valori vengono considerati indicativi di sarcopenia secondo ESPEN se  $<15 \text{ kg/mq}$  per le femmine e  $<17 \text{ kg/mq}$  per i maschi.

*Tabella 5 Formule predittive per il calcolo della massa magra, Sun et al.*

<b>Sesso del soggetto</b>	<b>Formula per il calcolo di FFM</b>
Maschio	$-10.68 + 0.65 \cdot \text{altezza}^2/R + 0.26 \cdot \text{peso} + 0.02 \cdot R$
Femmina	$-9.53 + 0.69 \cdot \text{altezza}^2/R + 0.17 \cdot \text{peso} + 0.02 \cdot R$

### 3.7.3 Hand-grip

La dinamometria rappresenta una metodica molto diffusa per la valutazione della forza e funzionalità muscolare. Si tratta di un test di facile e rapida esecuzione, replicabile, a basso costo e rappresenta una metodica non invasiva, applicabile sia nell'adulto che nell'anziano.

Per eseguirlo, il paziente viene posto in posizione seduta con la schiena dritta e il braccio non dominante posto vicino al corpo, parallelo al tronco, con il gomito flesso di 90°. L'operatore, a questo punto, posiziona lo strumento nella mano del soggetto in esame: il paziente dovrà esercitare la massima forza istantanea possibile e rilasciare lo strumento. La misurazione viene ripetuta per 3 volte, al termine delle quali viene elaborata la media tra le 3 misurazioni, espressa in kg, e viene calcolato il valore della deviazione standard (SD).

Una metanalisi condotta su 48 studi ha evidenziato che i valori ricavati con l'hand-grip strength test correlano con il rischio di mortalità per ogni causa, cancro e cardiovascolare(40): in particolare, valori scarsi all'hand-grip test correlavano con un maggior rischio di mortalità.

Poiché l'esame è indicativo della forza muscolare, è utile per determinare la presenza di malnutrizione nei soggetti esaminati(41). È stato evidenziato come una situazione di malnutrizione calorico-proteica, insieme ad altri fattori, porti a una maggiore predisposizione allo sviluppo di sarcopenia(42), perciò l'hand-grip test risulta utile nel determinare l'instaurarsi di tale condizione. I cut-off suggeriti da European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2)(43) indicativi di valori di forza bassi per la diagnosi di sarcopenia sono indicati nella tabella 6 che segue.

*Tabella 6 Valori di cut-off suggeriti per la valutazione della presenza di sarcopenia, EWGSOP2*

<b>Sesso del soggetto</b>	<b>Valori di cut-off (kg)</b>
Maschio	< 27
Femmina	< 16

Esistono due tipologie di dinamometri, digitale oppure idraulico: per la realizzazione di questa tesi è stato utilizzato un dinamometro digitale. L'esame è stato effettuato al momento dell'arruolamento del paziente ed è stato ripetuto alla dimissione, ottenendo un totale di due misurazioni per ciascun paziente.



#### **4. ANALISI STATISTICHE**

I dati sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard e come percentuale. Non è stato possibile effettuare l'analisi statistica per la bassa numerosità campionaria. Le correlazioni sono state effettuate mediante correlazioni lineari di Pearson (r).

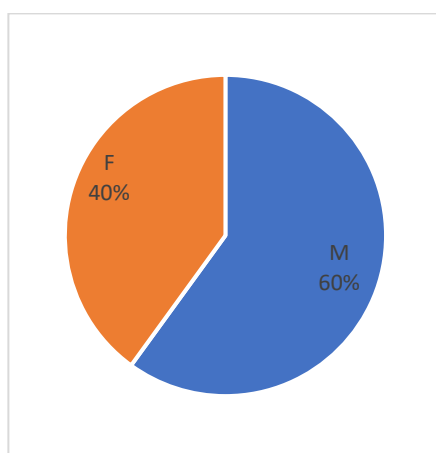
## 5. RISULTATI

### 5.1 Caratteristiche del campione

La casistica è rappresentata da un campione di 5 soggetti adulti caucasici che hanno effettuato il trapianto autologo di CSE presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova.

Per quanto riguarda la ripartizione per sesso dei partecipanti, le femmine rappresentano il 40% dei soggetti, mentre i maschi rappresentano il restante 60%, come evidenziato in figura 1.

*Figura 1 Ripartizione per sesso del campione*



L'età minima riscontrata nel campione è di 32 anni, mentre quella massima è di 69 anni. L'età media dei soggetti è di 57 anni, in particolare l'età media delle femmine è di 58,5 anni, mentre quella dei maschi è di 55,6 anni.

Per quanto riguarda le tempistiche di degenza, il tempo minimo di ricovero è stato pari a 3 settimane e il tempo massimo di ricovero è stato pari a 4 settimane. Mediamente i soggetti partecipanti hanno presentato una durata di degenza di 3 settimane e mezzo.

La paziente 3, durante la degenza, è stata ricoverata presso la terapia intensiva per problematiche infettive. Questo ha portato alla mancata somministrazione dei questionari CiTAS e Recall al tempo 3 e 4, mentre il valore del peso è mancante al tempo 4.

Nella tabella 7 sono riassunte le caratteristiche generali dei soggetti che compongono il campione di studio: altezza, sesso, età e durata della degenza nella stanza a bassa carica microbica.

Tabella 7 Caratteristiche generali dei soggetti.

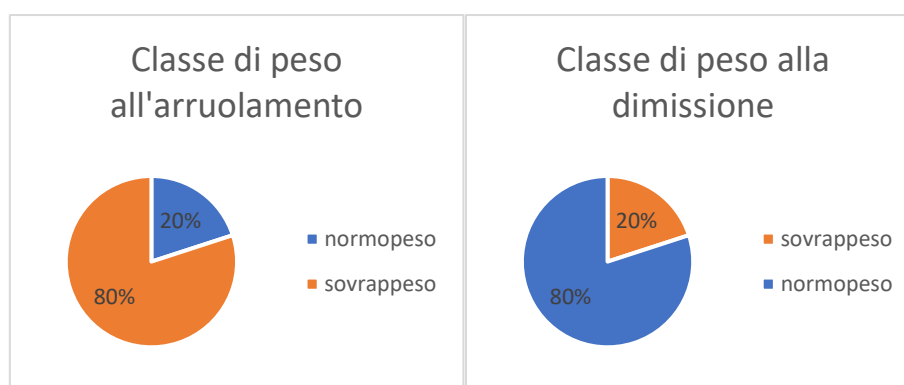
Paziente	Altezza (m)	Sesso	Età in anni	Durata di degenza in settimane
1	1,80	Maschio	66	3
2	1,85	Maschio	32	3,5
3	1,68	Femmina	56	3,5
4	1,68	Femmina	61	4
5	1,79	Maschio	69	3

## 5.2 Dati antropometrici

Al momento dell'arruolamento (tempo 0, T0) il peso medio registrato nel campione è stato pari a  $80,1 \pm 5,1$  kg. Andando ad analizzare la suddivisione per sesso, il peso medio rilevato per le femmine è stato di  $75 \pm 2,2$  kg, mentre per i maschi di  $83,6 \pm 2,8$  kg. Per quanto riguarda il peso alla dimissione, questo era mediamente pari a  $73,4 \pm 7,8$  kg: differenziando per sesso, le femmine presentavano un peso medio finale di  $65,6 \pm 3,6$  kg, mentre i maschi di  $78,6 \pm 3,6$  kg.

Per quanto riguarda il BMI, al tempo 0 si presentava con una media di  $25,9$  kg/mq, indicativo di un quadro medio di sovrappeso. In particolare, al tempo 0 solamente il paziente 2 rientrava nella classificazione di normopeso. Al momento della dimissione, il BMI medio è stato pari a  $23,7$  kg/mq, indicativo mediamente di un quadro di normopeso. Alla dimissione, solamente il paziente 5 si presentava con un BMI indicativo di sovrappeso. In figura 2 è evidenziata la differenza del numero di soggetti, in percentuale, per classe di BMI.

Figura 2 Percentuale di soggetti per classe di peso al momento dell'arruolamento e della dimissione.

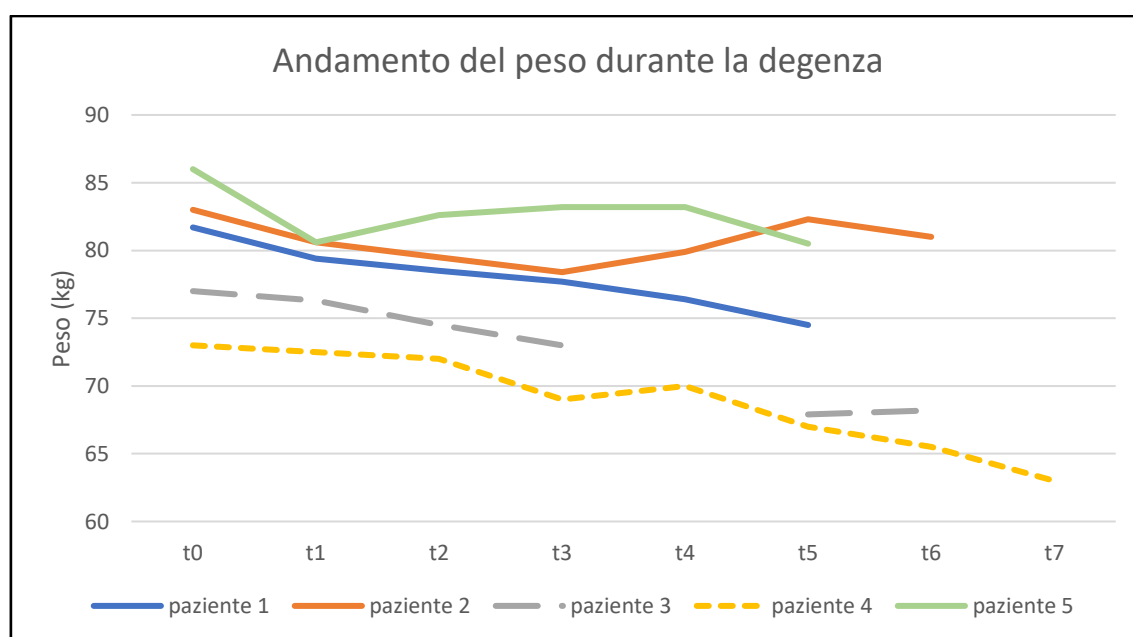


Rispetto al tempo 0, tutti i pazienti hanno riportato un calo ponderale alla dimissione, mediamente pari all'8,5%. I valori di calo ponderale percentuali più elevati si sono presentati nei soggetti di sesso femminile, con una media infatti di -12,6% rispetto al peso iniziale. In tabella 8 l'andamento del peso dei soggetti partecipanti, rappresentato graficamente in figura 3. Il valore mancante al T4 della paziente 3 è dovuto al passaggio della paziente in terapia intensiva che ha reso difficoltoso il rilevamento dei dati. Le linee del grafico tratteggiate rappresentano i soggetti di sesso femminile, mentre le linee continue indicano i soggetti di sesso maschile. Il tempo in cui cessano di essere presenti i dati indica il momento della dimissione.

Tabella 8 Andamento del peso dei partecipanti, espresso in kg.

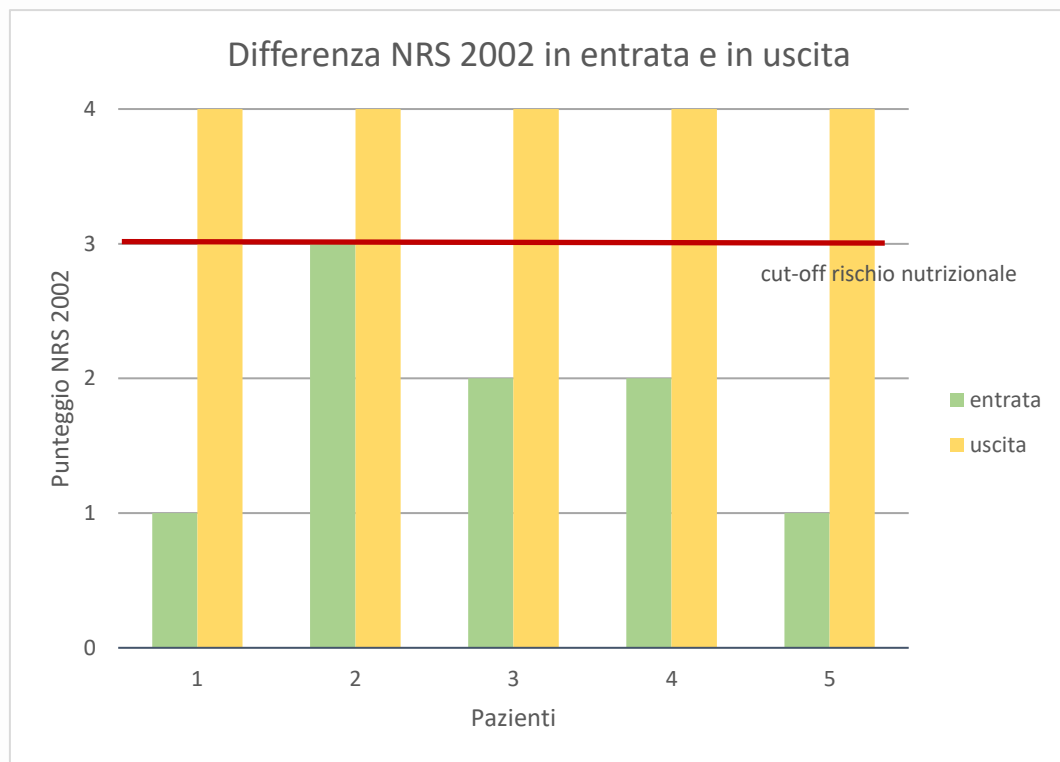
Paziente	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
1	81,7	79,4	78,5	77,7	76,5	74,5		
2	83	80,6	79,5	78,4	79,9	82,3	81	
3	77	76,3	74,5	73	/	67,9	68,2	
4	73	72,5	72	69	70	67	65,5	63
5	86	80,6	82,6	83,2	83,2	74,4		

Figura 3 Grafico rappresentante l'andamento del peso durante la degenza.



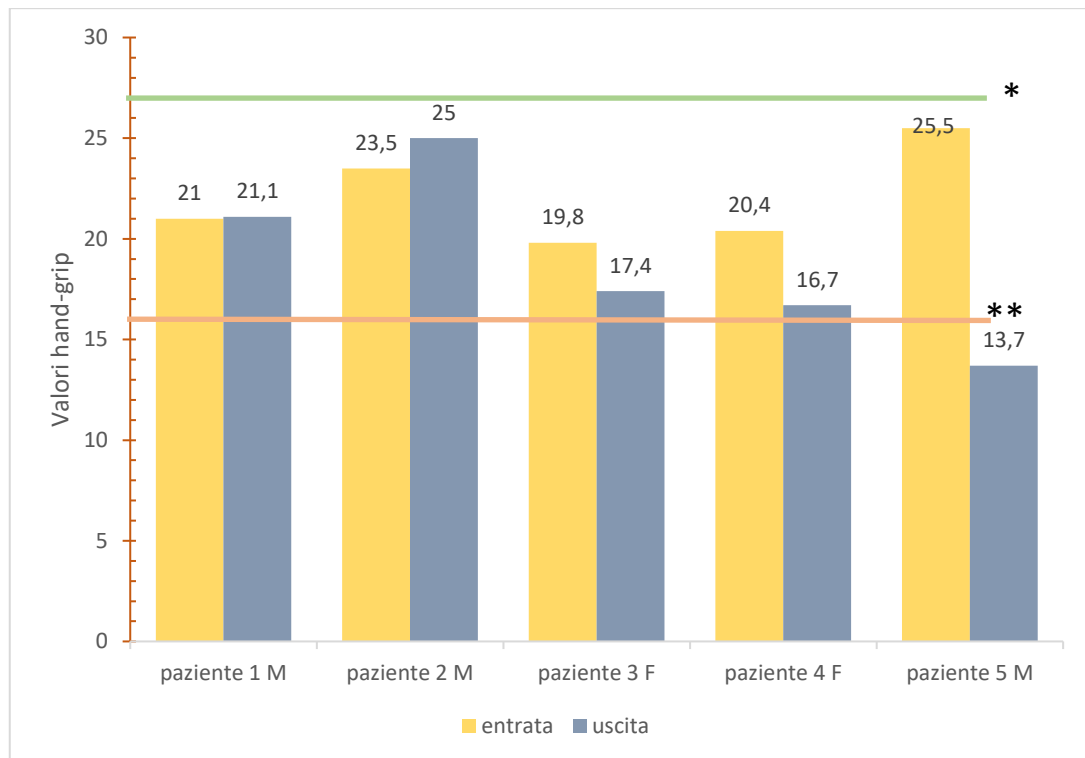
Per quanto riguarda il punteggio dell’NRS 2002, questo è risultato indicativo di rischio nutrizionale in un solo paziente all’arruolamento, mentre evidenziava una situazione di rischio nutrizionale per tutti i soggetti partecipanti al momento della dimissione, come indicato nel grafico della figura 4.

*Figura 4 Differenza di punteggio al test di screening NRS 2002 al momento dell'arruolamento e alla dimissione.*



Analizzando i valori ottenuti con l’hand-grip e suddivisi per sesso, questi risultano essere, a T0, mediamente di  $23,3 \pm 2,3$  kg per i maschi e di  $20,1 \pm 1,4$  kg per le femmine. Alla dimissione i valori diminuiscono nella maggior parte dei soggetti: infatti, mediamente si sono ottenuti valori di  $19,9 \pm 1,6$  kg per i maschi e  $17,1 \pm 0,7$  kg per le femmine. Il grafico in figura 5 illustra i valori di hand-grip ottenuti dai singoli soggetti al tempo 0 e alla dimissione. Tutti i soggetti maschi presentano valori di hand-grip dell’arto non dominante inferiori ai cut-off indicativi di deficit di forza per la diagnosi di sarcopenia, sia in entrata che in uscita dalla degenza. Per quanto riguarda le femmine, invece, presentano entrambe valori non suggestivi di sarcopenia né al tempo 0 né alla dimissione, pur avendo ottenuto dei valori finali borderline.

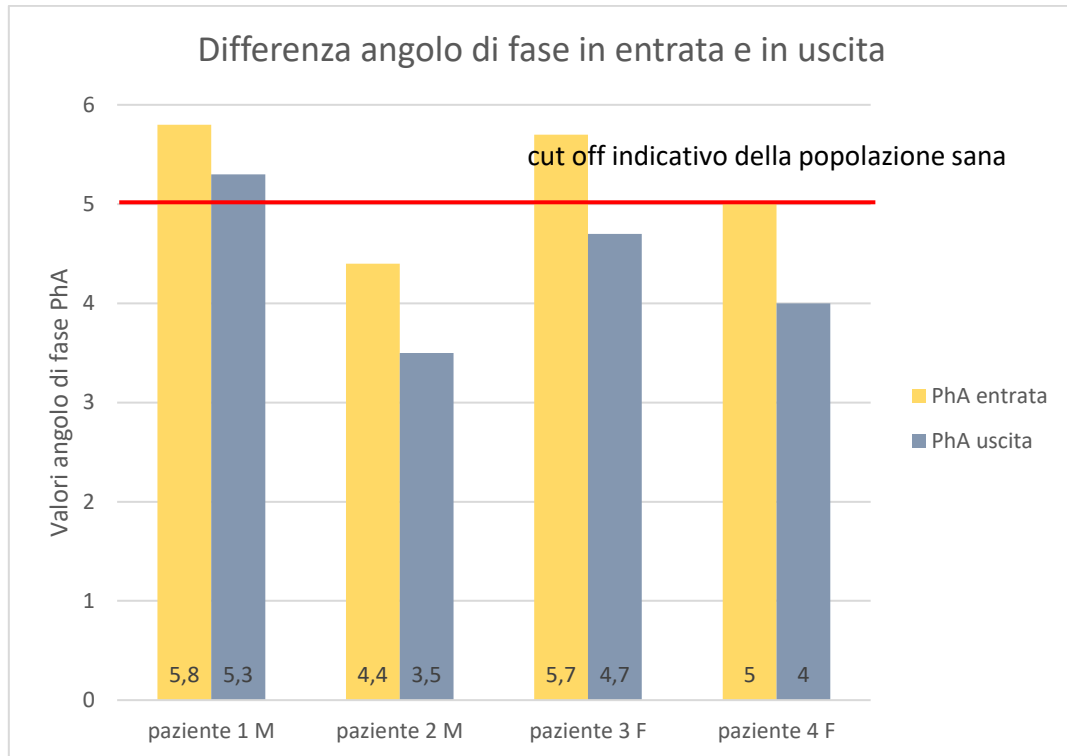
Figura 5 Valori ottenuti all'hand-grip test dai pazienti, in entrata e in uscita. \* cut-off deficit di forza per la diagnosi di sarcopenia nell'uomo; \*\* cut-off deficit di forza per la diagnosi di sarcopenia nella donna, secondo EXGSOP2.



Per quanto riguarda i risultati della bioimpedenziometria, si sono valutati l'angolo di fase (PhA) e l'indice di massa magra (FFMI), sia a T0 che alla dimissione. Il paziente 5 è stato escluso nella valutazione dell'angolo di fase in quanto presentava dei valori non attendibili.

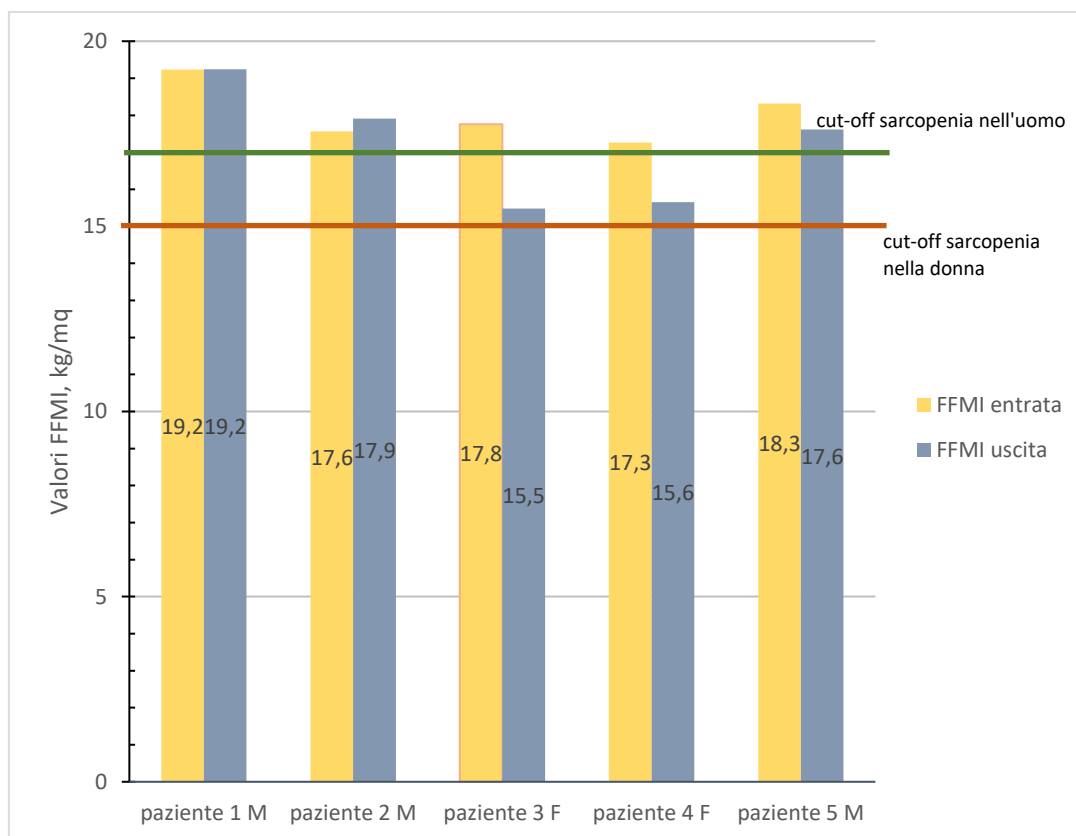
Nello specifico, l'angolo di fase ha presentato un calo alla dimissione rispetto al momento dell'arruolamento in tutti i pazienti. Infatti, se inizialmente il valore medio era di  $5,2 \pm 0,6^\circ$ , mediamente i maschi hanno presentato una diminuzione di  $0,7^\circ$  e le femmine un calo pari a  $1^\circ$ , ottenendo un valore alla dimissione mediamente pari a  $4,3 \pm 0,8^\circ$ . Alla dimissione solo il paziente 1 presentava un valore di PhA  $>5^\circ$ , mentre gli altri soggetti presentavano tutti valori  $<5^\circ$ . In figura 6 è rappresentata graficamente la differenza dei valori di PhA rilevati.

Figura 6 Differenza dei valori dell'angolo di fase tra entrata e uscita dalla degenza.



Riguardo, invece, l'indice di massa magra (FFMI), è stato calcolato a T0 in media pari a  $17,5 \pm 0,4$  kg/mq nelle femmine e  $18,4 \pm 0,8$  kg/mq nei maschi. Si è presentato diminuito in uscita in tutte le pazienti femmine, mentre presentava differenze minime nei maschi. Infatti, la differenza media nelle femmine è stata di  $-1,9$  kg/mq rispetto al momento dell'arruolamento. La differenza media rilevata nei valori in uscita dei maschi è stata di  $-0,1$  punti rispetto a T0, ovvero una differenza pressoché nulla. In figura 7 è illustrata graficamente la differenza dei valori in tutti i pazienti. È possibile notare come tutti i pazienti presentino valori che si pongono al di sopra dei rispettivi cut-off per sesso indicativi di sarcopenia, seppur in alcuni casi con valori borderline.

Figura 7 Differenza dell'indice di massa magra tra arruolamento e dimissione.



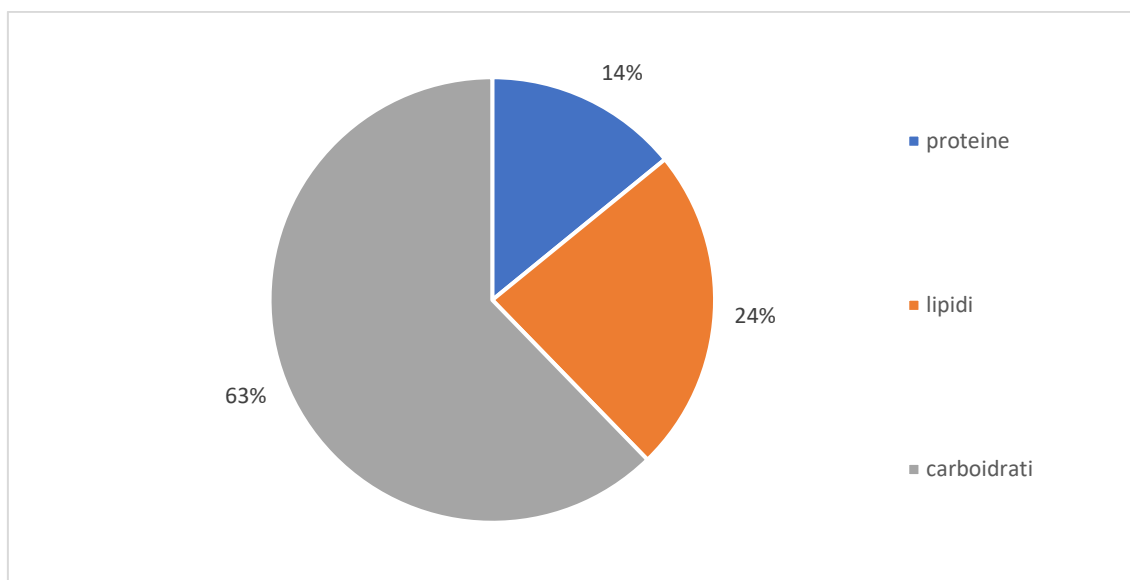
### 5.3 Analisi degli apporti alimentari

Dalla recall 24h somministrata ai pazienti è stato possibile ricavare l'effettivo introito calorico-proteico dei soggetti dello studio. Inoltre, è stato possibile ottenere anche una valutazione in merito alla composizione bromatologica delle giornate alimentari dei pazienti.

Sulla ripartizione dei macronutrienti, la figura 8 evidenzia come siano mediamente distribuiti in accordo con le raccomandazioni per la sana popolazione. Tuttavia, confrontando gli introiti pro-kg medi dei soggetti durante la degenza con le indicazioni ESPEN per la nutrizione clinica nei pazienti con cancro, ovvero 25-30 kcal/kg e 1-1.5 g di proteine/kg, questi risultano notevolmente inferiori: infatti, i pazienti hanno assunto in media un quantitativo pari a 11 kcal/kg e 0,4 g di proteine/kg.

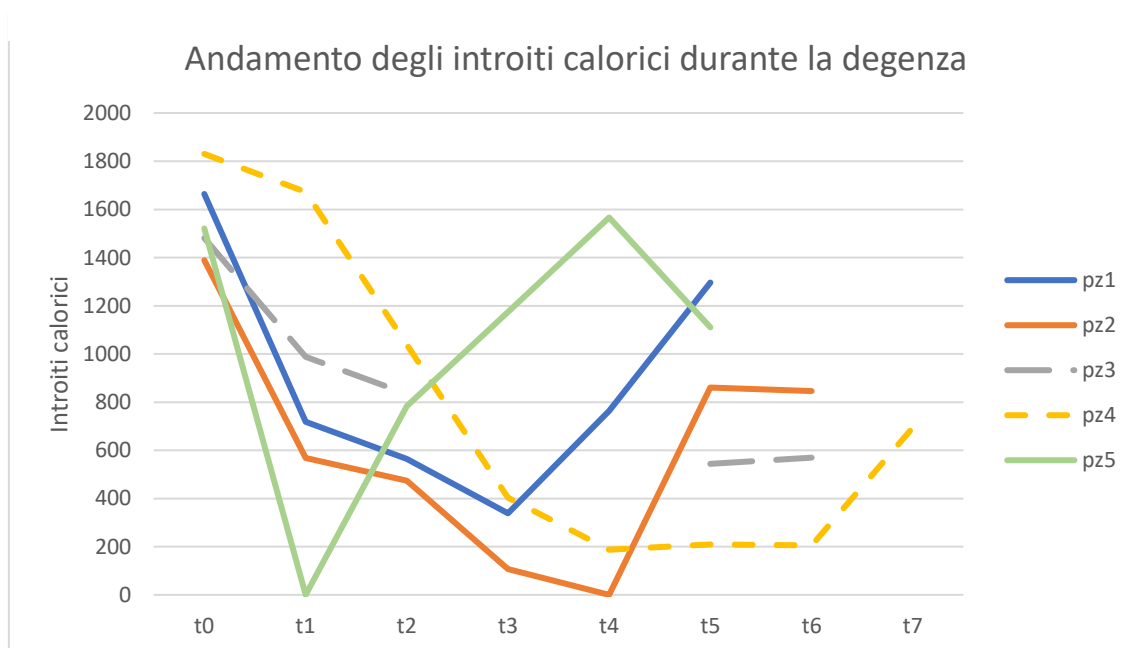


Figura 8 Ripartizione media percentuale dei macronutrienti assunti dai pazienti durante la degenza.



Per quanto riguarda gli introiti calorici, questi si sono presentati con un andamento calante al momento della dimissione rispetto all'arruolamento; infatti, l'intake calorico medio a T0 è stato pari a  $1576 \pm 172$  kcal, mentre alla dimissione si presentava mediamente diminuito di 673 kcal (- 43%), risultando in un introito medio di circa  $903 \pm 297$  kcal. Il grafico rappresentato in figura 9 riporta l'andamento degli apporti calorici durante la degenza.

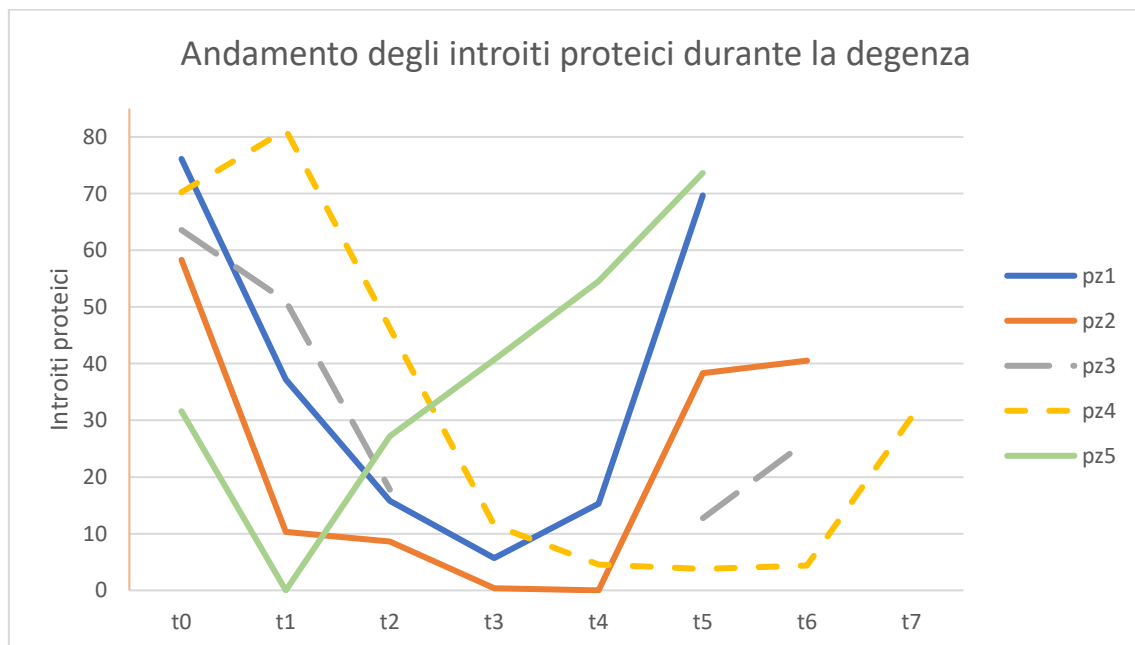
Figura 9 Andamento degli introiti calorici durante la degenza. Le linee tratteggiate indicano le pazienti femmine.



È possibile notare come, in generale, l'andamento sia in calo durante le fasi centrali di ricovero, per poi presentare un aumento verso le ultime fasi di degenza.

Analizzando, invece, gli introiti proteici, a T0 erano mediamente pari a  $0,8 \pm 0,2$  g di proteine/kg di peso corporeo ( $60 \pm 17$  g/die), mentre in uscita si presentavano ridotti (-20%) a  $0,7 \pm 0,3$  g di proteine/kg di peso corporeo ( $48 \pm 22$  g/die). Si può constatare che seguano un andamento simile a quello degli introiti calorici, come si nota nel grafico in figura 10.

Figura 10 Andamento degli introiti proteici durante la degenza. Le linee tratteggiate indicano le pazienti femmine.



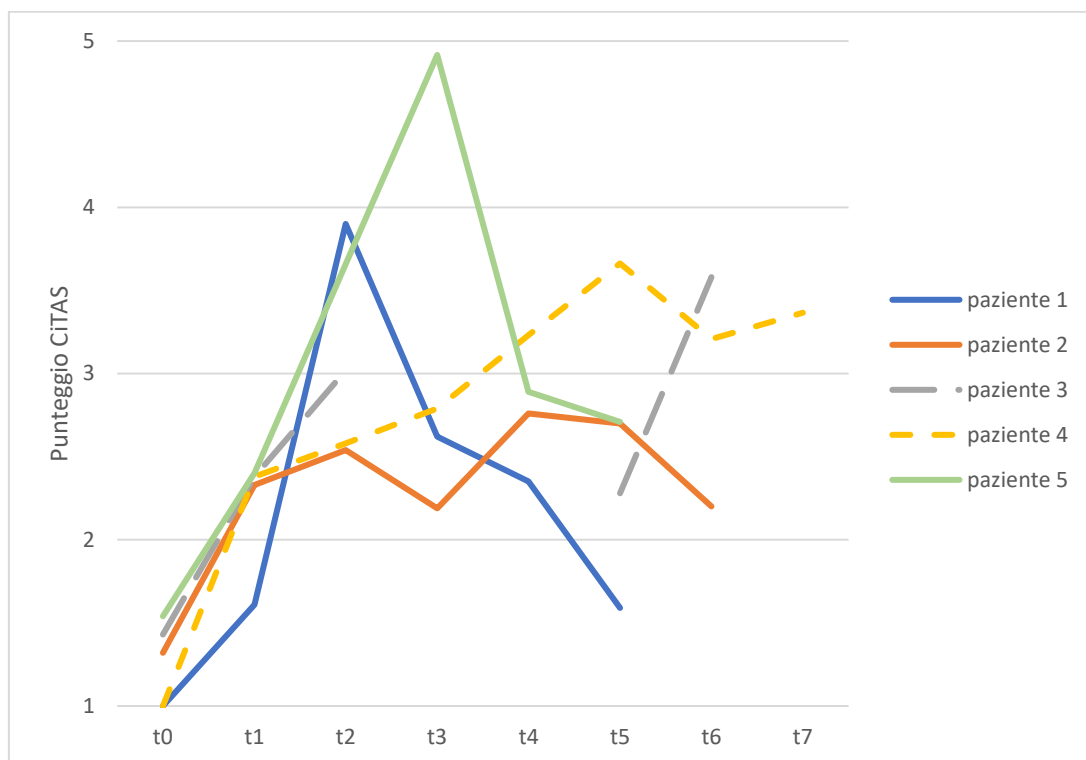
#### 5.4 Analisi del questionario CiTAS

La somministrazione bisettimanale del questionario CiTAS ha permesso la valutazione dell'andamento dell'alterazione dei gusti, ottenendo dei valori confrontabili sia con l'andamento del peso che con l'andamento degli introiti calorico-proteici dei singoli pazienti.

I valori medi al tempo 0 sono stati di  $1,3 \pm 0,2$  punti, mentre in uscita si presentavano mediamente pari a  $2,7 \pm 0,8$  punti, evidenziando un aumento di 1,4 punti.

Come si può notare dal grafico in figura 11, i punteggi maggiori sono stati rilevati durante la fase di degenza in stanza a bassa carica microbica. Ciò avviene contemporaneamente alla fase di neutropenia, come dimostrato dallo studio condotto da Ferreira et al.(44). Lo studio riporta anche come le alterazioni gustative non dipendano dalla tossicità orale della chemioterapia, pur sottolineando la necessità di ulteriori studi a riguardo. Come per i grafici visti in precedenza, i valori a T3 e T4 della paziente 3 sono mancanti a causa del trasferimento in terapia intensiva della paziente.

Figura 11 Andamento del punteggio del questionario CITAS.



La figura 12 che segue riporta i grafici dell'andamento del punteggio del CiTAS e degli introiti calorici per singolo soggetto. Al fine di rendere di più facile lettura i grafici, gli introiti calorici sono stati divisi per mille. È possibile notare come in generale gli introiti calorici minori si abbiano contestualmente ai punteggi più alti del CiTAS.

È possibile ottenere gli stessi grafici per gli introiti proteici (divisi per 10), tuttavia si può notare in figura 13 come l'andamento presenti una dipendenza meno forte dal punteggio del CiTAS.

Figura 12 Andamento del punteggio del questionario CITAS e degli introiti calorici dei pazienti.

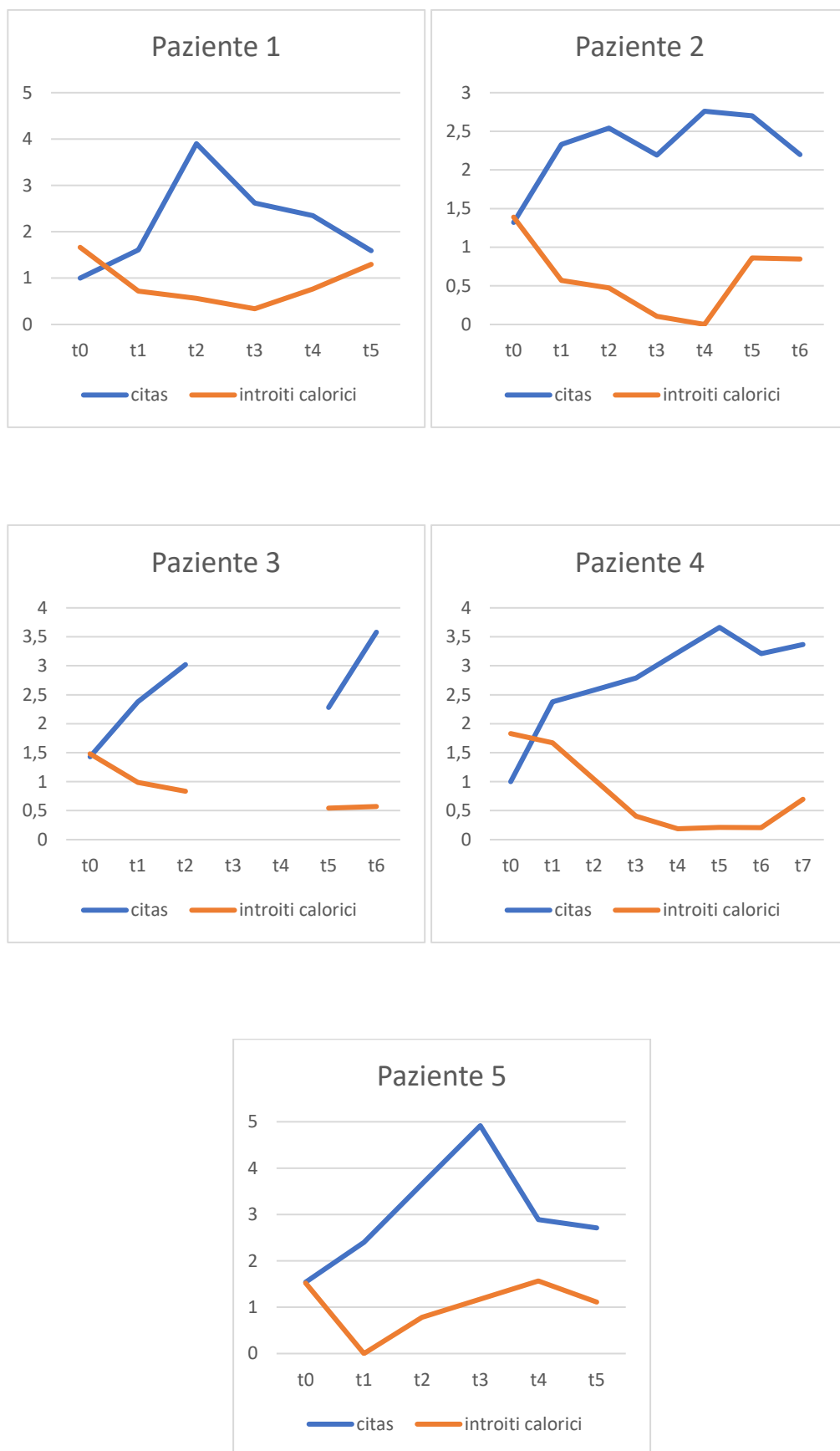
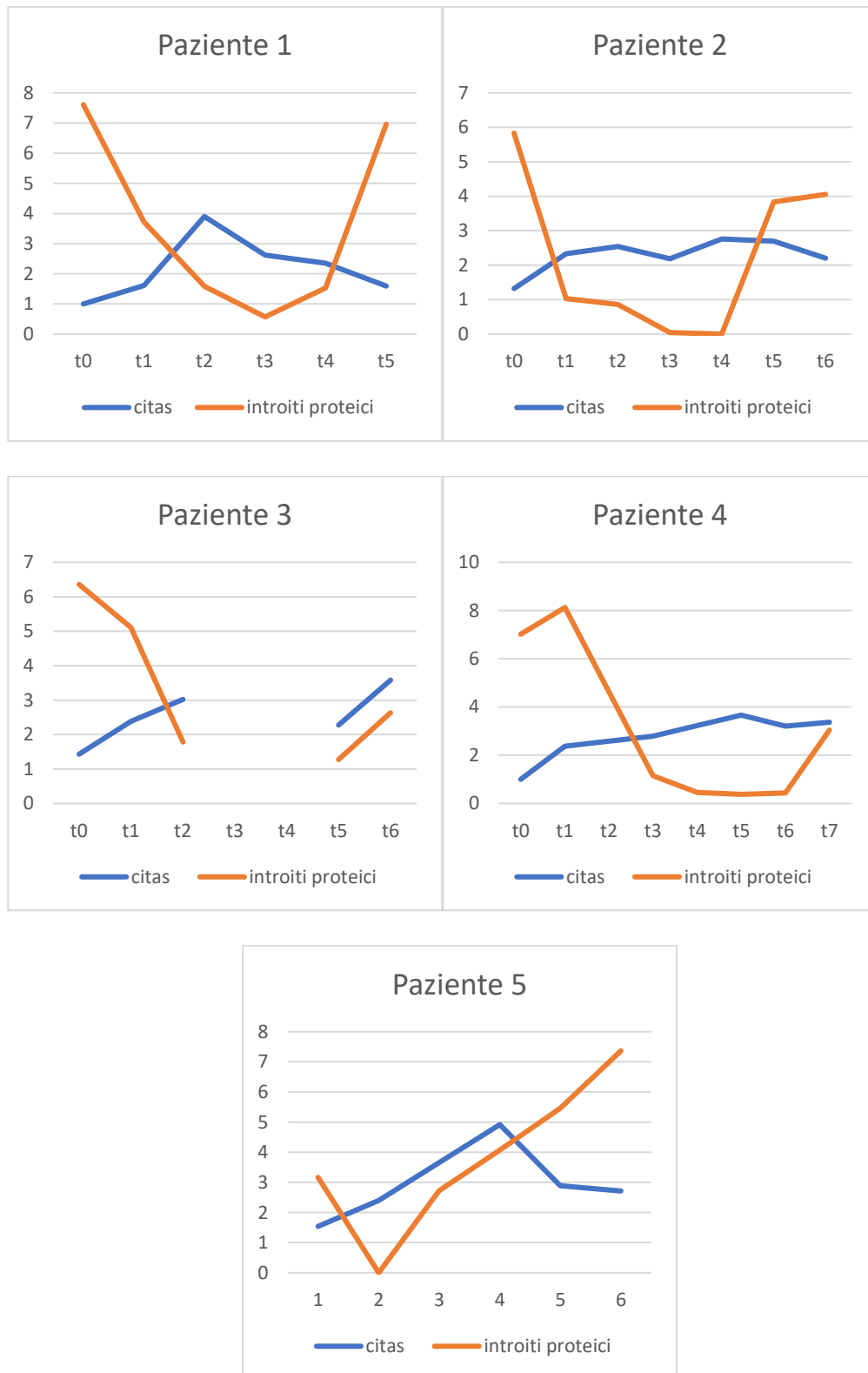


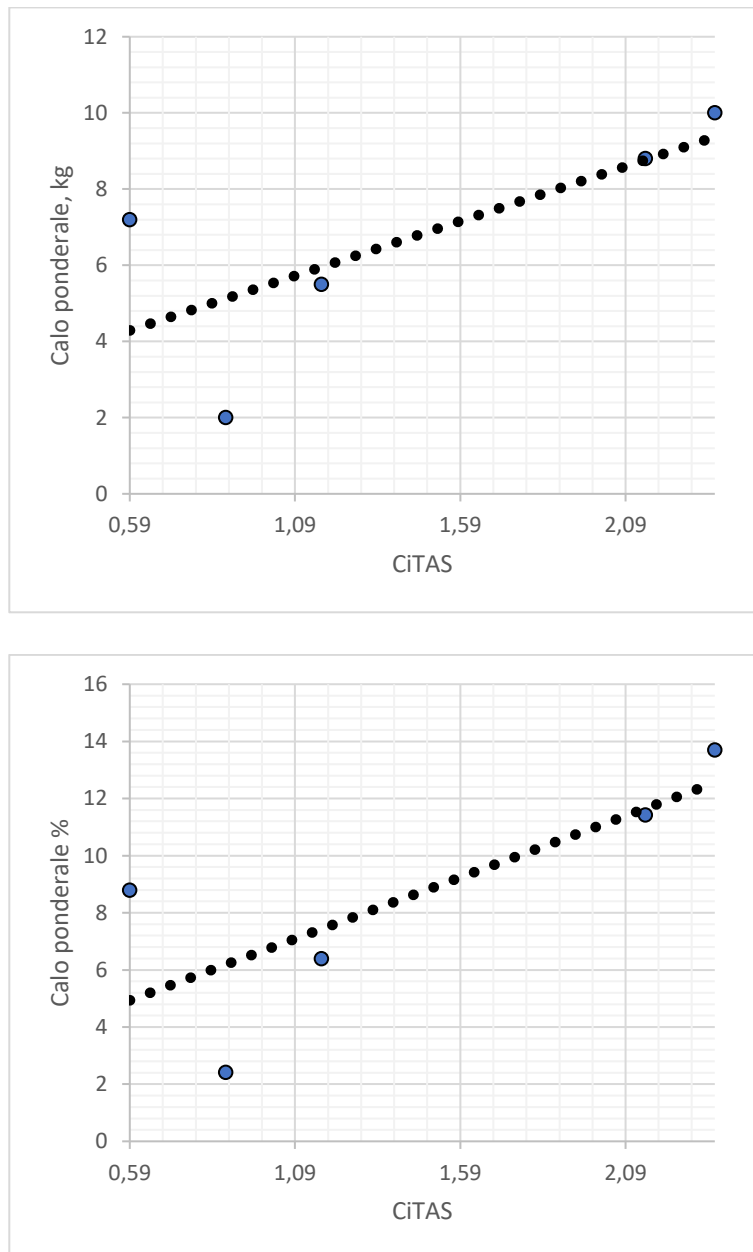
Figura 13 Andamento del punteggio del questionario CiTAS e degli introiti proteici dei pazienti.



Andando ad analizzare la presenza di correlazione tra CiTAS e calo ponderale, sia in kg che in percentuale, è possibile osservare come vi sia una correlazione forte e lineare:

l'indice di correlazione di Pearson ( $r$ ) nel caso del calo ponderale in kg, infatti, è di 0.72; mentre nel caso del calo percentuale è di 0.77. È bene ricordare come  $r$  possa essere compreso tra -1 e +1 a seconda che vi sia correlazione lineare rispettivamente inversa o diretta. In figura 14 si riporta il grafico della correlazione.

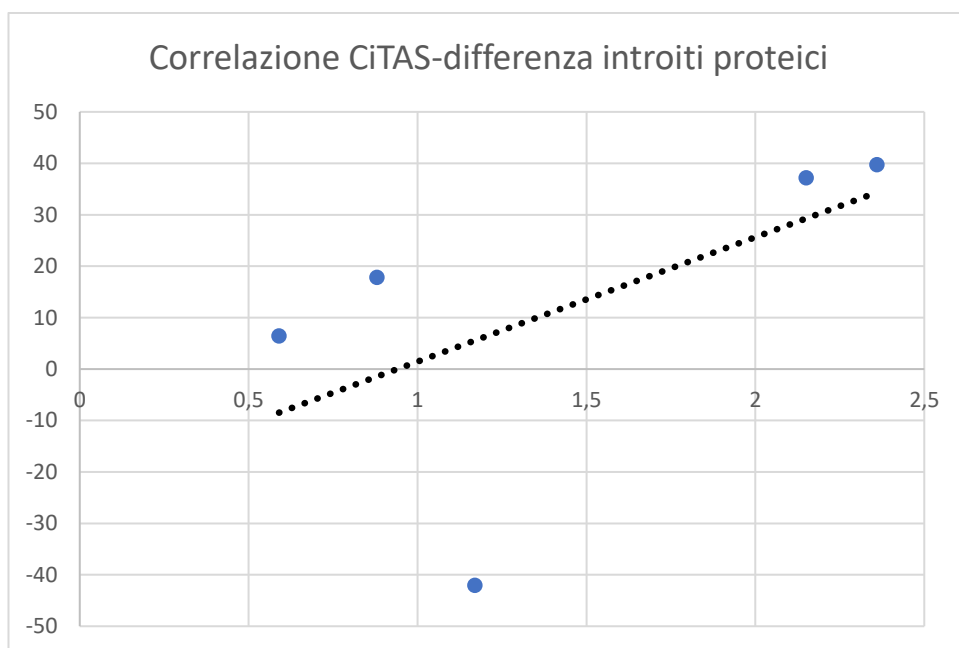
*Figura 14 Correlazione tra CiTAS e calo ponderale. Il grafico sopra riporta il calo ponderale in kg, mentre il grafico sottostante in percentuale.*



Per quanto riguarda la significatività statistica dell'indice di correlazione ottenuto, possiamo affermare come questo non sia statisticamente significativo ad un livello di

confidenza del 5% in quanto presenta valori di p-value rispettivamente pari a 0.17 e 0.12 a seconda che si consideri il calo di peso in kg o in percentuale, e quindi non sia un risultato generalizzabile. Ciò non significa che non vi sia correlazione tra i dati, ma che non vi sono sufficienti prove che questa sia statisticamente significativa, probabilmente a causa del numero limitato di valutazioni. Lo stesso risultato si ottiene correlando CiTAS e la variazione degli introiti proteici (figura 15): in questo caso, infatti, risulta esserci una correlazione moderata ( $r = 0,57$ ) tra le due variabili e un p-value di 0.31, indice di assenza di significatività statistica.

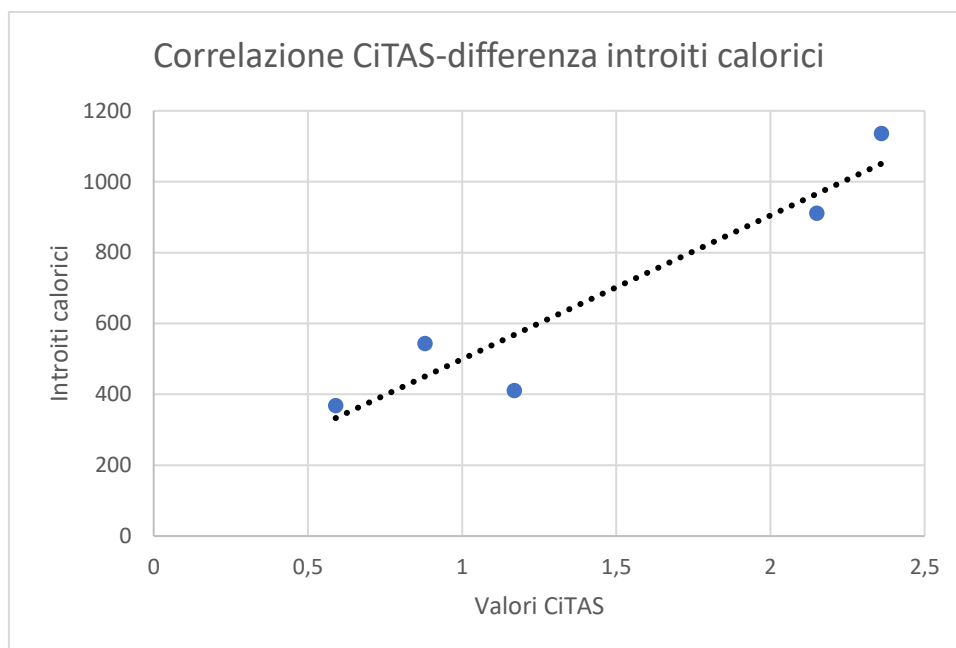
*Figura 15 Correlazione tra CiTAS e variazione degli introiti proteici dei soggetti.*



Correlando invece i punteggi del questionario CiTAS con la variazione degli introiti calorici, è possibile ottenere un indice di correlazione di Pearson molto alto, pari a 0.95, che evidenzia la forte correlazione tra le due variabili prese in esame. In questo caso il valore di p-value che si ottiene è pari a 0.01 e indica la significatività statistica della correlazione ad un livello di confidenza del 5%.

Alla luce di questo risultato, possiamo concludere come punteggi elevati del CiTAS correlino con scarsi introiti alimentari, questa correlazione non risulta influenzata dalla scarsa numerosità campionaria ed è estendibile alla popolazione generale. In figura 16 è riportato il grafico della correlazione tra CiTAS e la differenza degli introiti calorici in entrata e in uscita.

Figura 16 Correlazione tra CiTAS e variazione degli introiti calorici dei soggetti.





## 6. DISCUSSIONE

Nonostante il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche coinvolga un numero elevato di pazienti ogni anno, ad oggi in letteratura è presente un numero estremamente limitato di pubblicazioni che valutino lo stato nutrizionale dei pazienti sottoposti a trapianto di CSE, e riguardano principalmente trapianti allogenici(45,46), e praticamente nullo è il numero di pubblicazioni sulla valutazione dell'impatto della disgeusia sullo stato nutrizionale dei pazienti che si sottopongono a trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, pur conoscendo quali siano le conseguenze della malnutrizione sui pazienti.

In questo studio è stato analizzato un campione di 5 soggetti adulti caucasici sottoposti a trapianto autologo di CSE, con suddivisione per sesso in 40% femmine e 60% maschi.

Al momento dell'arruolamento e alla dimissione, i pazienti hanno ricevuto una valutazione nutrizionale completa (parametri antropometrici, BIA, hand-grip, recall 24h, NRS 2002) e gli è stato somministrato il questionario CiTAS per la valutazione della disgeusia. A seguito della fase di condizionamento, nel momento in cui sono stati trasferiti nella stanza a bassa carica microbica per la reinfusione delle CSE, gli sono stati proposti il questionario CiTAS e il diario alimentare per la raccolta della recall 24h due volte a settimana.

La raccolta di queste informazioni ha permesso la valutazione dell'andamento di peso, indice di massa corporea, introiti alimentari e disgeusia durante la degenza. In generale è stato possibile constatare come nel 100% dei casi si sia verificato un peggioramento dello stato nutrizionale a seguito del ricovero per il trapianto.

Alla prima valutazione è stato rilevato un peso medio pari a  $80,1 \pm 5,1$  kg e il corrispettivo BMI ricavato è stato di  $25,9$  kg/mq, indicativo di uno stato generale di sovrappeso. Infatti, a T0 solo 1 paziente su 5 si presentava con un BMI indicativo di normopeso. Stratificando la valutazione in base al sesso, il peso medio rilevato nelle femmine è stato di  $75 \pm 2,2$  kg e nei maschi  $83,6 \pm 2,8$  kg. Il test di screening NRS 2002 ha individuato come a rischio di malnutrizione solamente il paziente che risultava normopeso. Per quanto riguarda la valutazione degli introiti calorico-proteici, questi sono stati mediamente pari a  $1576 \pm 172$  kcal e  $60 \pm 17$  g di proteine/die. Analizzando le calorie

e i grammi di proteine pro kg, risulta rispettivamente un introito medio di  $19,8 \pm 3$  kcal/kg e  $0,8 \pm 0,2$  g di proteine, inferiori rispetto a quanto raccomandato dalle linee guida ESPEN per i pazienti con cancro. L'esame bioimpedenziometrico ha riportato valori di angolo di fase (escludendo il paziente 5 in quanto presentava valori non attendibili) pari a  $5,2 \pm 0,6^\circ$  e valori di FFMI per le femmine pari a  $17,5 \pm 0,4$  kg/mq e per i maschi di  $18,4 \pm 0,8$  kg/mq, indicativo di valori sopra la soglia di sarcopenia. La misurazione dell'hand-grip ha ottenuto valori di  $23,3 \pm 2,3$  kg per i maschi, indicativi di ridotta forza dell'arto superiore non dominante, e di  $20,1 \pm 1,4$  kg per le femmine. Il punteggio medio del questionario CiTAS è stato di  $1,3 \pm 0,2$  punti, rappresentativo di un grado lieve di alterazioni gustative.

Durante la degenza si è reso necessario il ricovero in terapia intensiva della paziente 3 a causa di complicanze infettive. Questo non ha consentito la raccolta del questionario CiTAS e la Recall 24h della paziente in T3 e T4.

Tutti i pazienti sono stati valutati anche in uscita. È stato possibile osservare un calo ponderale pressoché costante in tutti i pazienti durante il ricovero; infatti, alla dimissione si è rilevato un peso medio di  $73,4 \pm 7,8$  kg, evidenziando un calo medio di 7,2 kg (pari all'8,5% rispetto a T0). In particolare, il peso medio in uscita delle pazienti femmine è stato pari a  $65,6 \pm 3,6$  kg (-12,6%), mentre nei maschi è stato rilevato un peso medio di  $78,6 \pm 3,6$  kg (-6%). L'andamento degli introiti si è rivelato simile all'andamento ponderale, e l'aumento verso la fine della degenza giustifica la ripresa di peso di alcuni pazienti, pur mantenendosi comunque inferiore al peso in ingresso in tutti i casi analizzati. Infatti, gli introiti rilevati in uscita erano pari a  $903 \pm 297$  kcal e  $48 \pm 22$  g di proteine/die, ovvero 12,3 kcal/kg/die e 0,7 g di proteine/kg/die, ancora più inferiori a quanto raccomandato rispetto a T0. Conseguentemente al peso, anche il BMI si è presentato mediamente diminuito di 2,2 punti, in particolare con un valore medio di 23,7 kg/mq indicativo di uno stato di normopeso. Solamente il paziente 5 ha mantenuto lo stato di sovrappeso che aveva inizialmente.

La diminuzione, sia ponderale che degli introiti (-43% dell'introito calorico e -20% dell'introito proteico), si è visto essere legata all'andamento del punteggio del CiTAS: valori alti del questionario correlano in modo direttamente proporzionale con il calo di peso e degli introiti proteici. In particolare, la correlazione del punteggio del questionario

è molto alta ( $r = 0,95$ ) con gli introiti, mediamente alta con il peso in kg ( $r = 0,72$ ) e in percentuale ( $r = 0,77$ ), mentre è medio-bassa con gli introiti proteici ( $r = 0,57$ ). Le correlazioni, tuttavia, sono risultate statisticamente significative solamente, e quindi estendibili alla popolazione generale, per gli introiti calorici ( $p=0,01$ ), mentre per quanto riguarda il calo ponderale in kg ( $p=0,17$ ) e in percentuale ( $p=0,12$ ) e gli introiti proteici ( $p=0,32$ ), non è risultata significativa la correlazione. Il risultato è probabilmente influenzato dalla scarsa numerosità campionaria, ed evidenzia la necessità di continuare lo studio per aumentare la quantità di dati presenti e analizzabili.

In particolare, è possibile notare come nelle fasi centrali del ricovero, ovvero quelle corrispondenti alle fasi di maggior neutropenia, in generale i pazienti abbiano riportato le maggiori percezioni di alterazioni gustative, e contestualmente dalla recall 24h sono stati calcolati gli introiti più bassi. Man mano che, invece, il trapianto di midollo attecchiva e quindi diminuiva la neutropenia, si è osservato un leggero miglioramento della disgeusia e anche un aumento degli introiti.

I cali del peso e degli introiti che sono stati misurati, hanno portato ad un aumento del punteggio al test di screening NRS 2002. In particolare, tutti i pazienti hanno ottenuto un punteggio pari a 4 punti, indicativo di rischio nutrizionale.

Andando nello specifico a valutare, attraverso bioimpedenziometria ed hand-grip, la composizione corporea dei pazienti, è stato possibile esaminare a livello qualitativo il calo ponderale. Infatti, entrambi gli strumenti hanno riportato delle differenze rispetto alla prima valutazione.

La bioimpedenziometria ha rilevato valori di angolo di fase bassi e pari a  $4,3 \pm 0,8^\circ$  e solamente il paziente 1 ha ottenuto un valore superiore a  $5^\circ$ . Analizzando invece l'indice di massa magra, la differenza dei valori nei maschi è stata pressoché irrilevante e pari a -0,1 punti (-0,5%), mentre nelle femmine si è verificata una diminuzione più importante dell'indice e pari a -1,9 kg/mq (-11%). Questo evidenzia come vi sia una possibile differenza tra i sessi a livello di qualità nella perdita del peso: i valori indicano come nelle femmine si sia verificata una perdita di peso che ha coinvolto maggiormente la massa magra, mentre nei maschi la perdita di peso ha riguardato principalmente la massa grassa; tuttavia la basse numerosità campionaria non ha permesso di rilevarne la significatività statistica. Questo è confermato in parte anche dai valori dell'hand-grip: mentre

all'ingresso i maschi avevano valori già bassi secondo EWGSOP2 ( $< 27$  kg), le femmine non avevano valori bassi ( $< 16$  kg); tuttavia, in uscita sono stati rilevati per entrambe le pazienti valori al limite del cut-off di sarcopenia. Nello specifico i valori di hand-grip ottenuti dai maschi e dalle femmine sono stati rispettivamente pari a  $19,9 \pm 1,6$  kg e  $17,1 \pm 0,7$  kg.

Analizzando i dati relativi alla composizione corporea e alla forza relativi alla diagnosi di sarcopenia, pur registrando in media un calo della forza e della massa muscolare, nessun paziente ha sviluppato un quadro di sarcopenia. Infatti, mentre il calo della forza muscolare in alcuni casi sia sceso sotto il cut-off indicativo di sarcopenia, la massa muscolare, pur calando, non è mai scesa sotto i cut-off indicativi di sarcopenia.

Lo studio presenta alcune limitazioni. In particolare, una limitazione importante è rappresentata dall'esigua numerosità campionaria, che infatti si attesta a 5 soggetti, che non ha permesso di ottenere risultati estendibili alla popolazione generale per ciascuna delle variabili prese in esame. Un ulteriore limite è rappresentato dalla scelta dello strumento di rilevazione degli introiti alimentari. Nonostante sia di facile e veloce compilazione, la recall delle 24h presenta delle limitazioni legate alla difficoltà che i pazienti possono aver riscontrato nel dover ricordare ciò che hanno consumato il giorno precedente, e questo porta a dei risultati che possono essere difettivi di alcuni valori. Inoltre, i pazienti potrebbero non aver riportato in modo preciso ciò che ricordavano di aver assunto, ad esempio tralasciando il quantitativo di alimenti effettivamente assunti oppure omettendo la presenza di scarti nel vassoio. Una proposta per superare questo limite, qualora lo studio dovesse trovare seguito, può essere quella di integrare la recall 24h con la valutazione degli scarti da vassoio, tramite la compilazione di un modulo, nel momento in cui questo viene ritirato dalla stanza dei pazienti: è un'operazione di rapido svolgimento che può essere effettuata anche dal personale infermieristico, dagli operatori sociosanitari o dagli addetti al ritiro dei vassoi della ditta di ristorazione collettiva che fornisce il servizio. In questo modo sarà possibile confrontare ciò che viene riferito dal paziente con quelli che sono gli scarti, ottenendo così una valutazione più accurata.

Un punto di forza dello studio risiede nell'indagine di un ambito su cui sono presenti un numero limitato di pubblicazioni, e pone le basi per un eventuale proseguimento futuro

al fine di aumentare la numerosità del campione preso in esame e poter ottenere dei risultati maggiormente significativi dal punto di vista statistico.

Un ulteriore elemento di rilievo è dato dall'aver evidenziato la necessità di questi pazienti di essere seguiti per quanto riguarda l'aspetto nutrizionale. Ciò può fornire lo spunto per una sempre più stretta collaborazione tra Medici Oncologi e Dietisti, al fine di permettere l'ottenimento dell'optimum dal trattamento oncologico.

## 7. CONCLUSIONI

Questo studio conferma quanto dimostrato dai precedenti studi di Krawczyk et al. e di Szovati et al.(45,46), ovvero che vi sia un'alterazione dello stato nutrizionale anche nei pazienti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

Infatti, è risultato evidente come vi sia stato un importante calo ponderale e degli introiti calorico-proteici in tutti i pazienti durante il trattamento, risultando nel 100% dei casi a rischio nutrizionale al momento della dimissione. Questo dato è stato confermato dai criteri GLIM, infatti tutti i pazienti all'ultima valutazione si sono presentati in uno stato di malnutrizione moderata, nel caso dei maschi, e severa per quanto riguarda le femmine.

Nel campione il peggioramento dello stato nutrizionale non ha configurato uno stato di sarcopenia, in quanto i valori di massa muscolari si sono rivelati non indicativi, a fronte invece del calo di forza più significativo. Questo potrebbe indicare come il calo di funzione preceda la perdita di massa muscolare.

Si è evidenziata un'importante e significativa correlazione tra il grado di disgeusia e gli introiti calorici, ma servono ulteriori studi per valutare se sia significativa anche la correlazione tra disgeusia e calo ponderale.

La valutazione dell'andamento ponderale e la visita nutrizionale completa al momento della dimissione hanno sottolineato la necessità che questi pazienti vengano seguiti anche per quello che riguarda l'aspetto nutrizionale. La prevenzione della malnutrizione, o la sua risoluzione qualora sia già presente, costituisce un principio fondamentale nel contesto di cura di soggetti fragili, come possono essere in particolare i pazienti oncologici. È auspicabile, quindi, che vi sia una maggior attenzione nel riconoscere e segnalare la presenza di malnutrizione da parte del personale ospedaliero, per poter agevolare la presa in carico nutrizionale dei pazienti sottoposti a trapianto.

## 8. ALLEGATI

Immagine 1 Test di screening NRS 2002, versione italiana, SINPE

### NRS-2002

1	Il BMI è < 20,5?	SI	NO
2	Il paziente ha perso peso negli ultimi 3 mesi?	SI	NO
3	Il paziente ha ridotto gli introiti alimentari nell'ultima settimana?	SI	NO
4	Il paziente presenta una patologia acuta grave?	SI	NO

Se la risposta è SI ad almeno una delle domande è necessaria una valutazione nutrizionale completa.

ALTERATO STATO NUTRIZIONALE		GRAVITÀ DELLA PATOLOGIA (≈ aumento dei fabbisogni)	
Assente Score 0	Stato nutrizionale normale	Assente Score 0	Fabbisogni nutrizionali normali
Lieve Score 1	Perdita di peso >5 % in 3 mesi oppure Introiti alimentari tra 50-75% dei normali fabbisogni nelle settimane precedenti	Lieve Score 1	Traumi con fratture Paziente cronico, in particolare con complicazioni acute: cirrosi, COPD, Emodialisi cronica, diabete, oncologia
Moderato Score 2	Perdita di peso >5 % in 2 mesi oppure BMI 18,5-20 + alterate cond. generali oppure Introiti alimentari tra 25-50% dei normali fabbisogni nelle settimane precedenti	Moderato Score 2	Chirurgia addominale maggiore  Ictus  Polmoniti gravi, onco-ematologia
Grave Score 3	Perdita di peso >5 % in 1 mese (>15% in 3 mesi) oppure BMI < 18,5 + alterate cond. generali oppure Introiti alimentari tra 0-25% dei normali fabbisogni nelle settimane precedenti	Grave Score 3	Trauma cranico  Trapianto di midollo  Pazienti della terapia intensiva (APACHE > 10)
Score:		Score:	
		= Score totale:	
		Età se ≥ 70 anni aggiungere 1 score allo score totale; Score corretto per età =	

CiTAS  
Chemotherapy-induced Taste Alteration Scale

L'elenco che segue descrive vari sintomi e problemi legati al cambiamento del gusto Faccia un cerchio intorno al numero che meglio descrive la sua condizione nell'ultima settimana (Nota bene: con il termine "cibo" si intendono anche le bevande compresa l'acqua)					
I.Cambiamenti del gusto	Nessuna difficoltà nel sentire i sapori	Lieve difficoltà nel sentire i sapori	Abbastanza difficile sentire i sapori	Molto difficile sentire i sapori	Impossibile sentire i sapori
1.Difficoltà nel sentire il sapore del cibo	1	2	3	4	5
2.Difficoltà nel sentire i sapori dolci	1	2	3	4	5
3.Difficoltà nel sentire i sapori salati	1	2	3	4	5
4.Difficoltà nel sentire i sapori aspri	1	2	3	4	5
5.Difficoltà nel sentire i sapori amari	1	2	3	4	5
6.Difficoltà nel sentire il sapore umami (simile al gusto del dado da cucina, del prosciutto cotto o del parmigiano)	1	2	3	4	5
<b>II.Cambiamento sgradevole del gusto</b>	<b>No</b>	<b>Lievemente</b>	<b>Abbastanza</b>	<b>Molto</b>	<b>Moltissimo</b>
7.Incapacità di sentire l'odore o il sapore del cibo	1	2	3	4	5
8.Tutto ha un sapore amaro	1	2	3	4	5
9.Tutto ha un sapore cattivo	1	2	3	4	5
10.Il cibo ha un sapore diverso dal solito	1	2	3	4	5
11.Gusto amaro in bocca	1	2	3	4	5
12.Gusto cattivo in bocca	1	2	3	4	5
<b>III.Sintomi o problemi sgradevoli</b>	<b>No</b>	<b>Lievemente</b>	<b>Abbastanza</b>	<b>Molto</b>	<b>Moltissimo</b>
13.Senso di nausea o disgusto	1	2	3	4	5
14.Infastidito/a dall'odore del cibo	1	2	3	4	5
15.Difficoltà nel mangiare cibi caldi	1	2	3	4	5
16.Difficoltà nel mangiare cibi unti	1	2	3	4	5
17.Difficoltà nel mangiare la carne	1	2	3	4	5
18. Appetito ridotto	1	2	3	4	5



## DIARIO ALIMENTARE

Giorno \_\_\_\_\_

Colazione	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Spuntino	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Pranzo	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Merenda	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Cena	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>

Altro: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Beirer A. Malnutrition and cancer, diagnosis and treatment. *Memo - Mag Eur Med Oncol.* 1 giugno 2021;14(2):168–73.
2. Lim SL, Ong KCB, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr.* giugno 2012;31(3):345–50.
3. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, Witte TD, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* febbraio 2010;45(2):219–34.
4. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2006;
5. Parrondo RD, Ailawadhi S, Sher T, Chanan-Khan AA, Roy V. Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. *JCO Oncol Pract.* 1 febbraio 2020;16(2):56–66.
6. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med.* 2 gennaio 2019;80(1):33–9.
7. Scordo M, Shah GL, Adintori PA, Knezevic A, Devlin SM, Buchan ML, et al. A prospective study of dysgeusia and related symptoms in patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation. *Cancer.* novembre 2022;128(21):3850–9.
8. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, De Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients With Cancer. *J Parenter Enter Nutr.* febbraio 2014;38(2):196–204.
9. the PreMiO Study Group, Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget.* 3 ottobre 2017;8(45):79884–96.
10. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 1 ottobre 2017;36(5):1187–96.
11. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* dicembre 2002;420(6917):860–7.
12. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 24 luglio 2008;454(7203):436–44.
13. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The Lancet.* 17 febbraio 2001;357(9255):539–45.
14. Gyamfi J, Kim J, Choi J. Cancer as a Metabolic Disorder. *Int J Mol Sci.* 2022;

15. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* maggio 2021;40(5):2898–913.
16. Muscaritoli et al. M. LINEA GUIDA PRATICA ESPEN.
17. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, et al. Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients.* 9 giugno 2022;14(12):2392.
18. Screening nutrizionali [Internet]. [citato 3 ottobre 2023]. Disponibile su: <https://www.sinpe.org/area-servizi/screening-nutrizionali.html>
19. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* febbraio 2019;38(1):1–9.
20. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet.* 10 gennaio 2004;363(9403):157–63.
21. Amézaga J, Alfaro B, Ríos Y, Larraioz A, Ugartemendia G, Urruticoechea A, et al. Assessing taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy according to treatment. *Support Care Cancer.* dicembre 2018;26(12):4077–86.
22. Sara Campagna, Silvia Gonella, Maddalena Stuardi, Riccardo Sperlinga, Michele Cerponi, Monica Olivero, et al. Validazione italiana <BR>della Chemotherapy induced <BR>Taste Alteration Scale (CiTAS). *Assist Inferm E Ric* [Internet]. 21 aprile 2016 [citato 3 novembre 2023];(2016Gennaio-Marzo). Disponibile su: <https://doi.org/10.1702/2228.24016>
23. Kano T, Kanda K. Development and Validation of a Chemotherapy-Induced Taste Alteration Scale. *Oncol Nurs Forum.* 1 marzo 2013;40(2):E79–85.
24. Tabelle di composizione degli alimenti, Aggiornamento 2019- Website a cura di L. Marletta e E. Camilli [Internet]. Disponibile su: <https://www.alimentinutrizione.it/tabelle-nutrizionali/ricerca-per-ordine-alfabetico>
25. Jan A, Weir C. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. 10 novembre 2019;
26. Kyle U. Bioelectrical impedance analysis?part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* ottobre 2004;23(5):1226–43.
27. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. *Clin Nutr.* 1 aprile 2013;32(2):294–9.

28. Arab A, Karimi E, Vingrys K, Shirani F. Is phase angle a valuable prognostic tool in cancer patients' survival? A systematic review and meta-analysis of available literature. *Clin Nutr.* 1 maggio 2021;40(5):3182–90.
29. Pereira MME, Queiroz MDSC, De Albuquerque NMC, Rodrigues J, Wiegert EVM, Calixto-Lima L, et al. The Prognostic Role of Phase Angle in Advanced Cancer Patients: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract.* dicembre 2018;33(6):813–24.
30. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol.* aprile 2002;86(6):509–16.
31. Faisy C, Rabbat A, Kouchakji B, Laaban JP. Bioelectrical impedance analysis in estimating nutritional status and outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* maggio 2000;26(5):518–25.
32. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer.* dicembre 2008;8(1):249.
33. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int.* dicembre 1996;50(6):2103–8.
34. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, Lammersfeld CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr.* dicembre 2004;92(6):957–62.
35. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr.* dicembre 2004;80(6):1634–8.
36. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – Clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* dicembre 2012;31(6):854–61.
37. Basile C, Della-Morte D, Cacciatore F, Gargiulo G, Galizia G, Roselli M, et al. Phase angle as bioelectrical marker to identify elderly patients at risk of sarcopenia. *Exp Gerontol.* ottobre 2014;58:43–6.
38. Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, Lukaski HC, Schoeller D, Friedl K, et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr.* febbraio 2003;77(2):331–40.
39. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* giugno 2015;34(3):335–40.

40. López-Bueno R, Andersen LL, Koyanagi A, Núñez-Cortés R, Calatayud J, Casaña J, et al. Thresholds of handgrip strength for all-cause, cancer, and cardiovascular mortality: A systematic review with dose-response meta-analysis. *Ageing Res Rev.* dicembre 2022;82:101778.
41. Mendes NP, Barros TAD, Faria BS, Aguiar ES, Oliveira CAD, Souza ECGD, et al. Hand grip strength as predictor of undernutrition in hospitalized patients with cancer and a proposal of cut-off. *Clin Nutr ESPEN.* ottobre 2020;39:210–4.
42. Sieber CC. Malnutrition and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* giugno 2019;31(6):793–8.
43. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 1 gennaio 2019;48(1):16–31.
44. Ferreira MH, Mello Bezinelli L, De Paula Eduardo F, Lopes RM, Pereira AZ, Hamerschlack N, et al. Association of oral toxicity and taste changes during hematopoietic stem cell transplantation: a preliminary study. *Support Care Cancer.* marzo 2020;28(3):1277–87.
45. Krawczyk J, Kraj L, Korta T, Wiktor-Jędrzejczak W. Nutritional Status of Hematological Patients before Hematopoietic Stem Cell Transplantation and in Early Posttransplantation Period. *Nutr Cancer.* 17 novembre 2017;69(8):1205–10.
46. Szovati S, Morrison CF, Couch SC. Nutritional Status of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients and Post-transplant Outcomes. *Nutr Cancer.* 21 aprile 2023;75(4):1200–10.

## 10. INDICE DELLE FIGURE

Figura 1 Ripartizione per sesso del campione .....	25
Figura 2 Percentuale di soggetti per classe di peso al momento dell'arruolamento e della dimissione.....	26
Figura 3 Grafico rappresentante l'andamento del peso durante la degenza.....	27
Figura 4 Differenza di punteggio al test di screening NRS 2002 al momento dell'arruolamento e alla dimissione. ....	28
Figura 5 Valori ottenuti all'hand-grip test dai pazienti, in entrata e in uscita. * cut-off deficit di forza per la diagnosi di sarcopenia nell'uomo; ** cut-off deficit di forza per la diagnosi di sarcopenia nella donna, secondo EXGSOP2. ....	29
Figura 6 Differenza dei valori dell'angolo di fase tra entrata e uscita dalla degenza. ....	30
Figura 7 Differenza dell'indice di massa magra tra arruolamento e dimissione.....	31
Figura 8 Ripartizione media percentuale dei macronutrienti assunti dai pazienti durante la degenza. ....	32
Figura 9 Andamento degli introiti calorici durante la degenza. Le linee tratteggiate indicano le pazienti femmine.....	32
Figura 10 Andamento degli introiti proteici durante la degenza. Le linee tratteggiate indicano le pazienti femmine.....	33
Figura 11 Andamento del punteggio del questionario CiTAS.....	34
Figura 12 Andamento del punteggio del questionario CiTAS e degli introiti calorici dei pazienti. ....	35
Figura 13 Andamento del punteggio del questionario CiTAS e degli introiti proteici dei pazienti. ....	36
Figura 14 Correlazione tra CiTAS e calo ponderale. Il grafico sopra riporta il calo ponderale in kg, mentre il grafico sottostante in percentuale. ....	37
Figura 15 Correlazione tra CiTAS e variazione degli introiti proteici dei soggetti.....	38
Figura 16 Correlazione tra CiTAS e variazione degli introiti calorici dei soggetti.....	39

## **11. INDICE DELLE TABELLE**

Tabella 1 Tradotta da Copelan et al.(4).....	3
Tabella 2 Criteri per la classificazione del grado di malnutrizione, tradotto da GLIM(19) .....	11
Tabella 3 Tabella riassuntiva delle caratteristiche delle alterazioni gustative. ....	12
Tabella 4 Classificazione OMS in base al BMI nelle popolazioni non asiatiche .....	19
Tabella 5 Formule predittive per il calcolo della massa magra, Sun et al. ....	21
Tabella 6 Valori di cut-off suggeriti per la valutazione della presenza di sarcopenia, EWGSOP2.....	22
Tabella 7 Caratteristiche generali del soggetti.....	26
Tabella 8 Andamento del peso dei partecipanti, espresso in kg. ....	27

## **12. RINGRAZIAMENTI**

Giunta alla fine del mio percorso di studi, ci tengo a ringraziare chi ha reso possibile, direttamente e indirettamente, questo traguardo e mi è stato accanto nell'elaborazione di questa tesi.

Ringrazio in particolar modo la mia relatrice, la Dott.ssa Nardi, senza la quale non sarei qui oggi a celebrare questo traguardo. Lei è la mente dietro questo progetto di tesi, mi ha dato tantissima fiducia durante la sua elaborazione e mi ha supportata nei momenti in cui dubbi e difficoltà sembravano avere la meglio. È stata un esempio di grande professionalità ed empatia, durante le lezioni ma soprattutto durante il tirocinio. Non dimenticherò mai tutte le belle parole spese nei miei confronti, grazie di cuore.

Un sentito ringraziamento va alle Dott.sse Erica, mia correlatrice, e Marta, per essermi state accanto durante questi ultimi mesi. Siete state sempre gentilissime e disponibili ad ogni mia richiesta. Mi avete dato tantissimo, sia come persone che come professioniste. Porterò sempre con me tutti i vostri insegnamenti e i ricordi del periodo trascorso insieme.

Ringrazio le Dottoresse Lo Mauro e Negri del Servizio di Dietetica e Nutrizione Clinica dello IOV per tutto quello che mi hanno insegnato durante il tirocinio.

Ringrazio le Dott.sse Valentini, Gugelmo e Toniolo, cuori pulsanti del Corso di Laurea in Dietistica, per l'amore che ci hanno trasmesso accompagnandoci in questi 3 anni per questa meravigliosa professione.

Un ringraziamento particolare va alle persone che hanno acconsentito a prendere parte allo studio: senza di voi non sarebbe stata possibile neanche una parola di questo elaborato. Vi auguro un lungo e radioso futuro accanto alle persone che vi sostengono e vi amano.

Guardandomi attorno in questo giorno, mi rendo conto di essere davvero fortunata ad avere così tante persone speciali che fanno parte della mia vita; perciò, mettetevi comodi e preparate i fazzoletti perché è arrivato il momento dei vostri ringraziamenti, e vi avviso che saranno molto, ma molto lunghi.

Ringrazio la mia famiglia per avermi supportata ogni giorno di questo percorso e per tutti i sacrifici fatti per permettermi di essere qui a indossare questa corona. Grazie papà per essere da sempre il mio fan numero uno, per accompagnarmi ogni sabato



alle partite e per farti venire il mal di stomaco per colpa delle pizze mangiate alle 11 di sera.

Grazie mamma per aver organizzato questa bellissima festa, per darmi sempre la spinta a realizzare tutte le idee che mi passano per la testa (e chi mi conosce sa che sono davvero tante), per le ore spese a cucirmi le casacche e renderle perfette, ma soprattutto grazie per avermi fatto da spalla quando bisognava convincere papà a tenere le cicette. Grazie Fafetto per avermi accompagnata la mattina del test di medicina (anche se i risultati sono stati discutibili), per avermi fatto avere una cultura cinematografica di tutto rispetto, ma soprattutto grazie perché so che sotto sotto, ma proprio tanto sotto, un pochino vuoi bene alla tua sorellina. Che la Forza sia con te!

Grazie alla mia cara nonnina Orelia per tutte le estati che abbiamo trascorso insieme al mare, per aver portato micio Spritz in casa contro il parere di tutti solo perché te lo ha chiesto la tua nipotina, per tutti i crostoli che abbiamo fatto ogni anno con la prima neve e per l'ammirazione sincera che avevi negli occhi quando ti raccontavo dei miei esami. Mi manchi, ma so che vegli su di noi ovunque tu sia (e spero tanto che lì faccia caldo come speravi). Porterò per sempre il tuo ricordo nel mio cuore.

Grazie a nonna Carmela per avermi trasmesso la passione per la cucina: senza di te, probabilmente, non si mangerebbero gnocchi così buoni in casa Marangon.

Grazie Enrico per essermi sempre stato vicino in questi anni. So che non riuscirò a farti versare neanche una lacrima, però sei stato una parte fondamentale del mio percorso e so che continuerai a esserla per gli anni che verranno. Ti ringrazio per la pazienza infinita che hai con me e per aver fatto breccia nel muro che avevo costruito intorno al cuore. Mi hai aiutata a ritrovare una parte di me che credevo dimenticata. Ti amo.

Grazie alla mia seconda famiglia, le amiche di pallavolo. Alcune di voi mi sono accanto da tantissimi anni, mentre altre sono entrate nella mia vita da poco: sappiate che, ad ogni modo, siete una parte essenziale di me. Vi ringrazio per essere la mia valvola di sfogo, per farmi divertire tantissimo in palestra, per le pizzate dopo le partite e per i pomeriggi di beach d'estate.

Vorrei ringraziare Gonzy e Bulgi, le mie compagne di colazioni e aperitivi, per le infinite chiacchierate che forse dovremmo imparare a gestire meglio. Grazie Alessia per aver

sopportato tutti i miei sfoghi durante gli anni, per il grande tatto con cui mi fai piangere ogni volta che ci vediamo e per riportare il sole subito dopo: hai un'anima luminosa, non sottovalutarti. Grazie Giulia, che dopo anni di sincera ammirazione, mi ha concesso l'onore di giocare insieme qualche mese, ma soprattutto per la bella amicizia che si è creata nel tempo. Non tutti hanno la fortuna di avere una persona come te nella propria vita. Sei speciale, non dimenticarlo mai.

Ringrazio le mie amiche della pallavolo Trissino per avermi lasciato un bel ricordo della stagione insieme. Grazie Ale per tutti i passaggi verso Isola e per rallegrare le mie serate con le tue storie. Grazie Gio per tutte le estati passate insieme. Grazie Nena per il tuo meraviglioso cappuccino di soia e per essere mia compagna di lacrima facile. Grazie Mary per gli insulti con cui mi hai dimostrato il tuo affetto.

Ringrazio le amiche della “val de là” per avermi accolta nella famiglia del San Vitale. Con voi sto passando delle serate piene di risate: siete delle persone un po' pazze, ma vi voglio tanto bene per questo e spero di tornare presto in campo insieme. Vi ringrazio soprattutto per la spinta che mi avete dato nel credere nelle mie capacità.

Grazie Monica per tutti gli anni di preziosa amicizia. Hai reso indimenticabili le estati a Sottomarina. Ti ringrazio per i ricordi d'infanzia che condividiamo e per quelli che continuiamo a costruire, riuscendo sempre a vederci nonostante la distanza.

Grazie Enrico e Laura per tutti gli aperitivi e le belle serate, soprattutto quelle che arriveranno al Pride Village.

Grazie Emma per essere stata il mio appoggio durante gli anni del liceo e per tutte le colazioni degli anni successivi. Ti ringrazio per essere la bella anima che sei.

Grazie a tutte le mie compagne di università. Avete reso speciali questi anni insieme e sarete sempre nel mio cuore. Grazie Federica e Giulia per i viaggi in treno e la compagnia durante le mattine al bar. Grazie Francesca, Greta e Chiara per aver acceso in me la passione per la cucina, in particolare per i lievitati, e soprattutto vi ringrazio per le ricette che mi avete condiviso. Grazie Marika per la disponibilità con cui hai aiutato tutti in questo percorso.

Ringrazio le cicette, Kiria, Yago, Spritz, e anche un pochino Psycho, per avermi insegnato a vivere nel qui e ora, per avermi fatto scoprire l'amore per la meravigliosa

montagna, ma soprattutto per aver preservato la mia salute mentale da 14 anni a questa parte. Quando mi chiedete come faccia ad essere sempre così zen e a non farmi prendere dall'ansia, il merito è tutto loro.

In ultimo vorrei ringraziare me stessa per non aver mollato di fronte ai test d'ingresso che non mi hanno portato dove volevo, per l'impegno messo nell'affrontare ogni sfida che ho incontrato e per il coraggio di inseguire i miei sogni, per quanto difficili possano rivelarsi.

*22 novembre 2023*

*Ad maiora semper.*