

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA INCONTRA GLI ALTRI SPECIALISTI

L'ecografia polmonare nel neonato:
luci ed ombre
Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree:
quali raccomandazioni
dalle linee guida internazionali?
Asma e anafilassi in età pediatrica

Anomalie di crescita nei bambini
e adolescenti con patologie respiratorie croniche
Novità in tema di prevenzione
e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale
La terapia inalatoria nel primo anno di vita...
tra incubo delle mamme e nuove prospettive!



INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

L'ecografia polmonare nel neonato: luci ed ombre

Neonatal lung ultrasound: pros and cons

Fiorella Migliaro, Letizia Capasso, Francesco Raimondi

Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree: quali raccomandazioni dalle linee guida internazionali?

Gastro-esophageal reflux and respiratory symptoms: an update from the latest international guidelines

Paolo Quitadamo e Annamaria Staiano

Asma e anafilassi in età pediatrica

Asthma and anaphylaxis in childhood

Giampaolo Ricci, Costanza Di Chiara, Francesca Cipriani

Anomalie di crescita nei bambini e adolescenti con patologie respiratorie croniche

Growth abnormalities in children and adolescents with chronic respiratory diseases

Marina Attanasi, Maria Loredana Marcovecchio, Sabrina Di Pillo, Francesco Chiarelli

Novità in tema di prevenzione e terapia delle infezioni da virus respiratorio sinciziale

Respiratory syncytial virus: what's new in prevention and treatment?

Alessandra Mayer, Susanna Esposito

La terapia inalatoria nel primo anno di vita... tra incubo delle mamme e nuove prospettive!

Aerosol therapy in the first year of life... between mothers' nightmare and new perspectives!

Alessandro Volpini, Maria Barbato, Clarita Costarelli, Paolo Simone, Luciana Migliozi

Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 59 - Settembre 2015

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.giannineditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di settembre 2015

Il reflusso gastro-esofageo e le vie aeree: quali raccomandazioni dalle linee guida internazionali?

Gastro-esophageal reflux and respiratory symptoms: an update from the latest international guidelines

Paolo Quitadamo, Annamaria Staiano

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Corrispondenza: Paolo Quitadamo **email:** paoloquitadamo@yahoo.it

Riassunto La relazione tra il reflusso gastro-esofageo (RGE) e i disordini delle alte e delle basse vie aeree è dibattuta e controversa da decenni. Numerosi studi, più o meno rigorosi, hanno tentato di definire il possibile ruolo del reflusso nella genesi di sintomi e disturbi respiratori che affliggono lattanti, bambini e adulti, ma nella maggior parte dei casi le conclusioni non sono univoche. La variabilità dei risultati raggiunti è probabilmente dovuta alla frequente difficoltà nell'oggettivare e quantificare i sintomi riportati, in particolare in età pediatrica. Questa breve revisione intende riassumere, senza la pretesa di essere esaustiva, le principali evidenze pediatriche relativamente al rapporto tra RGE e apnee del lattante, ALTE (*apparent life threatening events*), morte improvvisa in culla, tosse cronica, raucedine, asma e polmoniti ricorrenti.

Parole chiave: reflusso gastro-esofageo, apnee, tosse cronica, asma, pH-impedenzometria.

Key words: gastroesophageal reflux, apneas, chronic cough, asthma, pH-impedance.

IL LATTANTE CON APNEE E "ALTE"

Le evidenze scientifiche sulla relazione tra RGE e apnee, pause respiratorie, ALTE (*apparent life threatening events*) e morte improvvisa in culla sono a tutt'oggi conflittuali, in gran parte a causa dell'estrema variabilità dei criteri utilizzati per definire i diversi quadri clinici e per misurare gli episodi di reflusso. Un recente studio ha comparato i dati della pH-impedenzometria esofagea e del monitoraggio cardiorespiratorio simultaneo nei lattanti, mostrando un'associazione temporale tra il reflusso ed il 30% degli episodi brevi e non patologici di apnea centrale (1). Questi risultati potrebbero essere l'espressione di un normale meccanismo protettivo di interruzione della respirazione durante il rigurgito e, pertanto, non possono essere estrapolati per l'apnea infantile patologica. Studi pH-impedenzometrici recenti hanno riscontrato una scarsa correlazione tra apnea ed episodi di reflusso (2, 3). Sebbene diversi studi abbiano riportato un'occasionale correlazione del RGE con brevi apnee centrali o miste (5-15 secondi), tutti i pazienti presentavano anche apnee non correlate a episodi di RGE, suggerendo un problema primitivo nella regolazione della respirazione (4). Uno studio su neonati prematuri ha mostrato, invece, una relazione significativa tra reflusso acido ed episodi di apnea prolungata, ovvero superiori a 30 secondi (5). In un altro studio più datato, brevi apnee e periodi di bradicardia erano strettamente correlati con episodi di vomito o rigurgito, mentre la maggioranza delle apnee prolungate (maggiori di 20 secondi) non lo era (6). In definitiva, solo in rari selezionati casi il RGE è chiaramente associato con le apnee patologiche del lattante, sia centrali sia ostruttive (4), poiché nessuno studio ha finora dimostrato una relazione causa-effetto tra i due fenomeni.

I cosiddetti ALTE sono episodi variabilmente caratterizzati da apnea, cianosi, pallore, alterazioni del tono muscolare, soffocamento, rigurgito e vomito, tali da costituire un'apparente minaccia per la vita del bambino e che richiedono un intervento da parte dell'osservatore. L'identificazione di un episodio di ALTE è osservatore-dipendente. Il primo evento di solito si verifica nel 1° o 2° mese di vita e raramente dopo l'8° mese. I lattanti che hanno presentato un episodio di ALTE hanno un rischio lievemente aumentato per una successiva morte improvvisa in culla (4). Gli episodi

possono essere associati a infezioni, abusi, ostruzioni delle vie aeree superiori e problemi cardiaci, respiratori, metabolici o neurologici. Gli episodi di ALTE associati a RGE possono non essere patologici; talvolta, infatti, possono rappresentare un'esagerazione dei normali riflessi protettivi che inibiscono la respirazione mentre il neonato vomita o mentre il faringe è attraversato da contenuto gastrico. Studi datati riportano una prevalenza del 60-70% di rigurgito o vomito ricorrente e tra il 40 e l'80% di alterazioni pH-metriche dell'esofago nei pazienti con ALTE (4). Sono stati inoltre descritti casi isolati di ALTE provocati da rigurgito nell'orofaringe, aspirazione di contenuto gastrico refluito ed episodi di reflusso indotti dal cambiamento di posizione dopo le poppate. Il riscontro di apnea ostruttiva e desaturazione di ossigeno indotte dalla perfusione acida dell'esofago in alcuni pazienti con ALTE suggerisce che la stimolazione acida dei chemorecettori laringei, faringei o esofagei con successivo laringospasmo rappresenta un possibile meccanismo patogenetico dell'ALTE.

In definitiva, in un certo numero di lattanti può essere dimostrata una relazione temporale chiara tra apnea ed ALTE. Tuttavia, le analisi statistiche su casistiche maggiori non hanno mostrato un rapporto coerente tra RGE ed apnee patologiche o ALTE (7). Considerate le evidenze disponibili, una recentissima revisione ha concluso che non è raccomandata una valutazione gastro-esofagea routinaria in lattanti con ALTE, a meno che il lattante non presenti rigurgito o vomito ricorrenti o l'episodio di ALTE sia stato immediatamente preceduto da una poppata/pasto o da un rigurgito evidente (8).

Per chiarire l'entità di queste possibili correlazioni sono necessari ulteriori studi mediante l'utilizzo di test oggettivi, quali la registrazione pH-impedenzometrica dell'esofago. La terapia medica dell'ALTE in cui si sospetta un legame con il RGE non è stata adeguatamente studiata. Razionalmente, diminuire la frequenza e il volume dei rigurgiti mediante l'ispessimento dei pasti dovrebbe avere effetti positivi. La terapia farmacologica finora non si è dimostrata efficace. Il verificarsi di ALTE diminuisce in modo significativo con l'età e senza terapia in molti casi, suggerendo che non è necessaria alcuna terapia anti-reflusso. I pazienti con ALTE che possono maggiormente beneficiare della terapia anti-reflusso sono quelli che presentano episodi chiaramente associati a vomito o rigurgito o caratterizzati da apnea ostruttiva o che si verificano nel lattante sveglio dopo la poppata (4).

La chirurgia può essere un approccio ragionevole qualora si presentino i rari casi di lattanti nei quali gli episodi siano veramente pericolosi per la vita e si dimostrino chiaramente correlati al RGE, poiché la terapia medica non si è dimostrata efficace. In alcuni casi eccezionali, la posizione prona (con monitoraggio cardiorespiratorio) può essere raccomandata per diminuire il rischio di apnea o aspirazione causato da materiale refluito.

Al momento, non vi è alcuna evidenza che le caratteristiche cliniche degli episodi di ALTE o la registrazione polisonnografica possano predire quali bambini sono a rischio di vita per futuri episodi di morte improvvisa. Anche se raramente, la morte improvvisa in culla è stata riscontrata in pazienti con precedenti ALTE e con RGE documentato (4). In nessuno di questi pazienti, tuttavia, è stata riscontrata una correlazione tra acidificazione dell'esofago ed eventi cardiopolmonari registrati.

In conclusione, i dati disponibili suggeriscono che nella grande maggioranza dei lattanti il RGE non è legato né alle apnee patologiche né agli episodi di ALTE, sebbene siano stati descritti casi isolati di associazione temporale chiara basati sulla storia clinica, sull'osservazione o su test diagnostici.

In tali casi è raccomandato effettuare una registrazione pH-impedenzometrica e polisonnografica combinata per dimostrare il nesso di causalità tra gli eventi.

IL BAMBINO CON SINTOMI DELLE PRIME VIE AEREE

I dati che mostrano una relazione tra RGE e disordini delle vie aeree superiori sono deboli e consistono principalmente nella descrizione di casi isolati. I sintomi delle vie aeree attribuiti al RGE negli adulti comprendono la raucedine, la tosse cronica e la sensazione di un nodo alla gola. Gli adulti affetti raramente hanno sintomi tipici di reflusso. Le alterazioni laringoscopiche ritenute possibilmente correlate al RGE includono eritema, edema, nodularità, ulcere e granulomi. È sta-

to però dimostrato che la sensibilità e la specificità di questi riscontri per identificare la malattia da RGE (MRGE) sono basse (9). A conferma di ciò, uno studio pediatrico ha mostrato scarsa correlazione tra alterazioni laringee e RGE oggettivato mediante esame pH-impedenzometrico (10). Al contrario, in uno studio pediatrico descrittivo la MRGE era significativamente più diffusa nei bambini con laringo-tracheite ricorrente piuttosto che nei controlli sani (4). Inoltre, in uno studio retrospettivo di bambini sottoposti a procedure otorinolaringoiatriche è stata osservata, mediante biopsia, un'associazione tra esofagite accertata e tosse, stridore, laringomalacia, stenosi sottoglottica, eritema posteriore della glottide ed eritema posteriore delle cartilagini aritenoidi (11). Un aumento della frequenza diurna di reflusso, inoltre, è stato descritto in bambini con raucedine (4). Inoltre, uno studio ha suggerito che il reflusso può contribuire anche allo sviluppo di stenosi sottoglottica nei bambini e ad un *outcome* peggiore dopo l'intervento chirurgico riparativo (12). Infine, un aumento del reflusso faringeo è stato osservato in bambini con laringomalacia (4).

Studi non controllati in adulti e bambini hanno mostrato un miglioramento dei sintomi delle vie aeree superiori dopo la terapia anti-reflusso, compreso l'intervento di *funduplicatio* (13). Tuttavia, dati provenienti da diversi studi placebo-controllati e da metanalisi rigorose non hanno evidenziato effetti significativi della terapia anti-reflusso sui segni e sintomi delle vie aeree superiori (4). I criteri utilizzati nei diversi studi pubblicati per valutare le alterazioni laringee sono variabili come lo sono i criteri per la diagnosi di MRGE. La laringoscopia può essere indicata in alcuni di questi bambini per escludere anomalie anatomiche come la schisi laringea ed alterazioni funzionali come la disfunzione delle corde vocali (4). Le evidenze scientifiche disponibili sono, però, insufficienti per raccomandare un approccio standard per la diagnosi, il trattamento e il *follow-up*. Infine, per quanto riguarda la tosse cronica idiopatica, l'introduzione nella pratica clinica dell'esame pH-impedenzometrico, che ha arricchito la pH-metria comune della possibilità di misurare anche gli episodi di reflusso non acido, ha contribuito a determinare che molti episodi di tosse sono correlati al reflusso alcalino o debolmente acido e, di conseguenza, non rispondente alla terapia anti-acida (4). Un recente studio sulla popolazione adulta volto ad indagare l'entità e la direzione dell'associazione tra la tosse e il reflusso ha mostrato che nel 33% dei pazienti con tosse associata al reflusso vi era una sequenza temporale tosse-reflusso-tosse, che ha aperto il campo ad interessanti speculazioni patogenetiche (14). La combinazione della registrazione pH-impedenzometrica con il tracciato manometrico dell'esofago permetterà di indagare con maggiore accuratezza questa relazione, conducendo eventualmente allo sviluppo di terapie specifiche mirate al singolo paziente.

ASMA E REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO

Un ruolo eziologico del reflusso nell'iperreattività bronchiale non è mai stato documentato, nonostante numerose ricerche suggeriscano che il RGE può acutizzare un asma già esistente e siano stati ipotizzati diversi meccanismi mediante i quali il reflusso può aggravare l'asma. In primo luogo, il contenuto gastrico aspirato potrebbe svolgere un'azione infiammatoria diretta sulle vie aeree. In secondo luogo, è stato proposto che il RGE potrebbe stimolare uno spasmo vagale a carico dei bronchi e del laringe (4). Infine, l'infiammazione dei bronchi secondaria al reflusso potrebbe essere neuro-mediata (4).

L'acidificazione esofagea in adulti sani ha effetti trascurabili sulla funzione polmonare (15); tuttavia, la presenza di acido in esofago nei pazienti asmatici è in grado di produrre iperreattività delle vie aeree con ostruzione funzionale (16). Pochi studi hanno valutato l'impatto dell'asma sulla gravità della MRGE. L'iperinflazione cronica, causata dall'asma, può appiattire il diaframma, alterare la funzione crurale e spostare lo sfintere esofageo inferiore (SEI) nel torace, riducendone la pressione basale e causando la scomparsa della angola di His. Sebbene la teofillina e i beta-agonisti provochino una riduzione della pressione a riposo del SEI, l'uso di questi farmaci non è stato correlato allo sviluppo di MRGE nei pazienti asmatici in terapia. I corticosteroidi orali invece promuovono il reflusso negli adulti, ma il meccanismo non è chiaro (17). Diversi autori hanno dimostrato un'associazione tra l'asma e gli indici pH-metrici e pH-impedenzometrici di reflusso (4). Questi studi hanno dimostrato che tra il 60% e l'80% dei bambini con asma ha alterazioni

delle registrazioni pH-(impedenzo)metriche (18). Un'analisi su 77 bambini da 3 a 14 anni di età con asma di difficile controllo ha rilevato che il 66% di essi aveva un indice di reflusso patologico (19). Sono stati poi analizzati 84 bambini con respiro sibilante quotidiano; il 64% aveva un tracciato pH-metrico esofageo anormale e di questi il 44% non aveva sintomi evidenti di MRGE (4). Il *wheezing* notturno appare particolarmente correlato con la MRGE. Uno studio mediante monitoraggio pH-metrico e pH-impedenzometrico combinato ha dimostrato una stretta associazione tra i sintomi respiratori e gli episodi di reflusso alcalini (20). Nessuno è però finora riuscito a dimostrare che l'esame pH-impedenzometrico può essere utile per identificare quei pazienti in cui l'asma potrebbe rispondere alla terapia anti-reflusso. Uno studio su 204 bambini sottoposti a pH-impedenzometria per sospetta MRGE ha rilevato tassi di prevalenza di asma sovrapponibili nei pazienti con e senza MRGE (21). Un altro studio ha evidenziato l'inefficacia del trattamento con omeprazolo sui sintomi dell'asma, sulla qualità della vita, sulla funzione polmonare e sull'utilizzo dei beta2-agonisti in bambini con asma e MRGE (4). Anche la terapia prolungata ad alti dosaggi con IPP in pazienti asmatici adulti ha mostrato minima o nessuna efficacia. In un vasto studio doppio-cieco, placebo-controllato sull'uso dell'esomeprazolo in adulti asmatici non è stato riscontrato alcun miglioramento nel picco mattutino di flusso espiratorio, ma l'analisi *post-hoc* ha rilevato un modesto miglioramento del FEV₁ tra i pazienti con asma notturno (22). Successivamente, alcuni ricercatori hanno dimostrato una diminuzione del 4% del numero di esacerbazioni asmatiche e del 14% dell'uso di corticosteroidi orali in pazienti adulti con asma moderato-severo e piroso gastrica trattati con lansoprazolo per 24 settimane, ma nessun miglioramento dei sintomi e della funzione polmonare, né diminuzione dell'uso del salbutamolo (4). Uno studio pediatrico non controllato ha rilevato che i bambini con asma moderato persistente e RGE che ricevevano terapia anti-reflusso utilizzavano significativamente meno farmaci per controllare l'asma (23). Un altro studio doppio-cieco, placebo-controllato non ha mostrato, invece, alcuna riduzione nella frequenza del *wheezing* tra i bambini trattati con lansoprazolo rispetto al placebo per 4 settimane (24). Uno studio controllato in adulti con MRGE e asma ha valutato i parametri asmatici dopo 2 anni di terapia continua con ranitidina e dopo la chirurgia anti-reflusso; l'intervento chirurgico ha determinato una maggiore riduzione dei sintomi, ma nessuno dei 2 trattamenti ha avuto un impatto clinicamente significativo sulla funzione polmonare o sull'uso di farmaci per l'asma (4). Infine, alcuni *case reports* non controllati che utilizzavano parametri non oggettivi hanno mostrato un notevole miglioramento dei sintomi dell'asma nei bambini dopo l'intervento chirurgico anti-reflusso (4). Sebbene le analisi sulla popolazione adulta mostrino benefici limitati della terapia medica e chirurgica anti-reflusso, è possibile che pazienti selezionati con piroso gastrica, asma notturno o asma di difficile controllo e/o steroide-dipendente possano trarne qualche beneficio. La segnalazione del sintomo è meno affidabile nei neonati e nei bambini rispetto agli adulti. Una recente revisione pediatrica sul rapporto tra asma e RGE ha concluso che esiste un'associazione tra queste due condizioni, ma la natura e la direzione di questa associazione non sono chiare, principalmente a causa di mancanza di studi longitudinali e di gruppi controllo, *bias* di campionamento e variabilità dei criteri diagnostici (25). Non c'è una forte evidenza a sostegno dell'uso empirico dei farmaci IPP in pazienti pediatriche non selezionati con *wheezing* e asma. Il riscontro di un'anormale esposizione acida esofagea prima di considerare un trial terapeutico con IPP a lungo termine o la chirurgia può essere utile, anche se il valore predittivo di questo test non è stato stabilito per questo scopo. Infine, l'efficacia relativa della terapia medica rispetto alla terapia chirurgica della MRGE nei bambini asmatici non è nota.

LE POLMONITI DA ASPIRAZIONE

Le polmoniti ricorrenti e la malattia polmonare interstiziale possono essere complicanze del RGE, presumibilmente come risultato del fallimento dei meccanismi di protezione delle vie aeree nei confronti del contenuto gastrico aspirato (4). Polmoniti ricorrenti causate dal reflusso sono state riportate in lattanti e bambini peraltro sani (4). In uno studio retrospettivo sono state analizzate le cause di polmonite ricorrente in un gruppo eterogeneo di 238 bambini (26). Le cause princi-

pali erano rappresentate da aspirazione durante la deglutizione (48% dei pazienti), disordini immunologici (14%), problemi cardiaci congeniti (9%), asma (8%), anomalie anatomiche del tratto respiratorio (8%) e RGE (6%). Alcuni *case reports* suggeriscono che il reflusso possa provocare o esacerbare disturbi polmonari interstiziali, come la fibrosi polmonare idiopatica (27). Nessun test è però attualmente in grado di determinare se il reflusso sia causa di polmoniti ricorrenti. Un esame pH-impedenzometrico esofageo anormale può aumentare la probabilità che il reflusso sia la causa delle polmoniti, ma non lo prova con certezza. Viceversa, un esame pH-impedenzometrico esofageo normale non esclude il reflusso come causa della polmonite in quanto, se i meccanismi di protezione delle vie respiratorie sono compromessi, anche brevi episodi di reflusso possono essere associati con l'aspirazione.

L'aspirazione durante la deglutizione è molto più comune dell'aspirazione di materiale refluito (28). La presenza di macrofagi alveolari pieni di lipidi è stata usata come un indicatore di aspirazione, ma la sensibilità e la specificità come indicatore di malattia polmonare RGE-correlata sono scarse (29). Un altro indicatore utilizzato per documentare l'aspirazione di contenuto gastrico è il contenuto di pepsina nel liquido di lavaggio broncoalveolare. La concentrazione di pepsina è elevata nel lavaggio polmonare di pazienti con reflusso, ma vi è una sostanziale sovrapposizione con i controlli (30).

La scintigrafia nucleare è in grado di rilevare il contenuto gastrico aspirato quando le immagini sono ottenute per 24 ore dopo la somministrazione enterale di un pasto marcato. Uno studio ha riportato che il 50% dei pazienti con una varietà di sintomi respiratori aveva riscontro di aspirazione alla scintigrafia, ma tale dato non è mai stato replicato (31). È importante riconoscere che l'aspirazione si verifica anche in soggetti sani, soprattutto durante il sonno; di conseguenza la soglia dell'aspirazione patologica di saliva o di contenuto gastrico non è facilmente definibile (4). Non sono disponibili dati relativi al valore predittivo di qualsiasi test diagnostico per determinare quali pazienti risponderanno alla terapia medica o chirurgica della MRGE. La terapia sia medica sia chirurgica della MRGE riduce i sintomi polmonari in bambini con polmoniti ricorrenti (32). Tuttavia, in uno studio su bambini di età superiore a 4 anni di età, il numero di ricoveri per eventi correlati con le vie respiratorie risulta essere aumentato dopo l'intervento chirurgico anti-reflusso (33).

La nutrizione enterale fornisce un approccio alternativo per prevenire la polmonite correlata al reflusso nei bambini con grave disabilità neuromotoria. Una recente revisione di bambini con gravi handicap neuromotori e MRGE ha riscontrato che la terapia chirurgica può migliorare diverse complicanze, ma non modifica il rischio di polmonite (34). I potenziali benefici della terapia antisecretoria nei bambini con problemi neurologici e polmoniti ricorrenti devono essere bilanciati con il rischio che la terapia con IPP possa aumentare l'incidenza di polmonite acquisita in comunità in questi pazienti così come nei bambini sani (4). Ad oggi manca un vasto studio doppio-cieco, placebo-controllato per determinare il ruolo della terapia con IPP nei bambini con disabilità. In molti casi il medico deve prendere decisioni in merito alla gestione di questi problemi sulla base di test diagnostici inconcludenti, con nessuna certezza per quanto riguarda il risultato.

Nei pazienti con funzione polmonare compromessa può essere necessario procedere con la chirurgia anti-reflusso nel tentativo di prevenire un ulteriore danno polmonare, nonostante la mancanza di evidenze certe che il reflusso sia la causa della malattia polmonare (34). In alternativa, se la malattia polmonare è minima, deve essere considerata la terapia medica con un attento *follow-up* della funzione polmonare, anche se il rapporto rischio-beneficio dei farmaci IPP non è chiaro (34). L'efficacia delle terapie conservative, come i cambiamenti dello stile di vita, e dei farmaci procinetici non è stata studiata adeguatamente. Un tentativo con alimentazione naso-gastrica può essere effettuato per escludere l'aspirazione durante la deglutizione come causa potenziale di polmoniti recidivanti, mentre l'alimentazione naso-digiunale può essere utile per determinare se la terapia chirurgica anti-reflusso possa essere di beneficio.

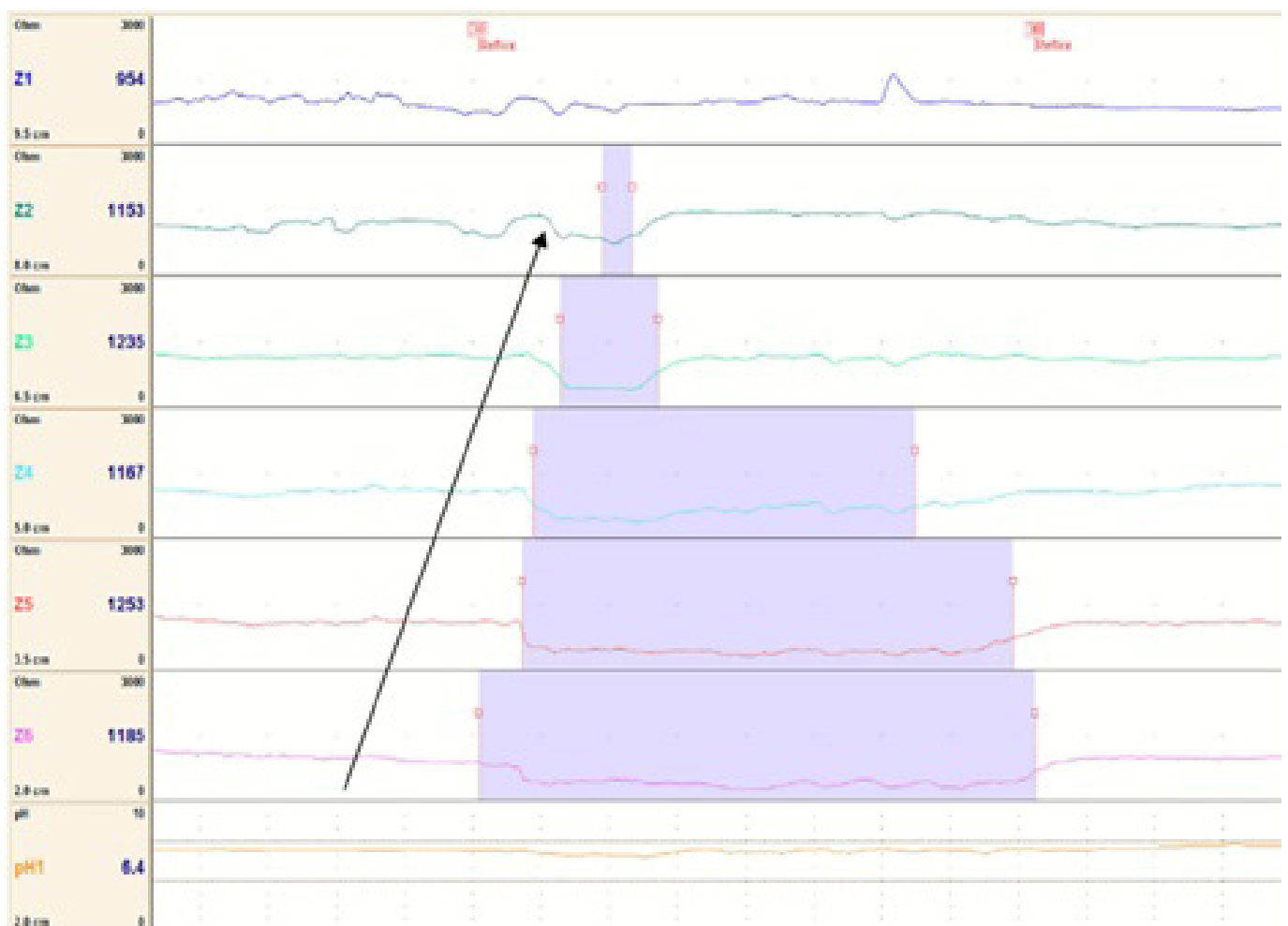
CONCLUSIONI

L'analisi della letteratura medica concernente il rapporto tra RGE e sintomi respiratori mette in luce una vasta mole di evidenze spesso discordanti e contrapposte tra di loro, che quasi mai

consentono di trarre conclusioni univoche da utilizzare nella pratica clinica. La ragione di questa variabilità dei risultati è probabilmente legata alla modesta qualità metodologica degli studi clinici, che spesso mancano di un disegno prospettico, di un campionamento rigoroso, di un gruppo di controllo e di accurati criteri diagnostici delle diverse condizioni analizzate. Inoltre, l'utilizzo di metodiche diagnostiche relativamente recenti, come l'impedenzometria esofagea, ha permesso di indagare per la prima volta i reflussi alcalini o debolmente acidi, ridimensionando il ruolo dell'acidità nella genesi dei disturbi respiratori e contraddicendo i risultati di numerosi studi che si basavano sul solo riscontro pH-metrico di reflussi acidi (Figura 1).

Nei prossimi anni l'utilizzo della pH-impedenzometria, combinata con la manometria o con il monitoraggio cardiorespiratorio, in studi clinici longitudinali, doppio-cieco, placebo-controllati potrà contribuire a chiarire i principali aspetti fisiopatologici che legano, con modalità attualmente ancora poco note, il RGE e le vie respiratorie, fornendo al clinico basi scientifiche fondamentali nelle scelte diagnostiche e terapeutiche.

Fig 1. Tracciato pH-impedenzometrico di un episodio di reflusso gastro-esofageo non acido in un bambino di 6 anni d'età (si noti la deflessione delle linee dell'impedenza dei sensori 2-6 e la stabilità della sottostante linea arancione del pH su valori > 4).



BIBLIOGRAFIA

- (1) Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, et al. *Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance technique.* *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 144-149.
- (2) Mousa H, Woodley FW, Metheney M, et al. *Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infants.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 169-177.
- (3) Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, et al. *Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship.* *Pediatrics* 2002; 109: 8-1.
- (4) Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. *Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN).* *North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498-547.
- (5) Menon AP, Schefft GL, Thach BT. *Apnea associated with regurgitation in infants.* *J Pediatr* 1985; 106: 625-629.
- (6) Cote A, Hum C, Brouillette RT, et al. *Frequency and timing of recurrent events in infants using home cardiorespiratory monitors.* *J Pediatr* 1998; 132: 783-789.
- (7) Kahn A, Rebuffat E, Sottiaux M, et al. *Lack of temporal relation between acid reflux in the proximal oesophagus and cardiorespiratory events in sleeping infants.* *Eur J Pediatr* 1992; 151: 208-212.
- (8) Sahewalla R, Gupta D, Kamat D. *Apparent Life-Threatening Events: An Overview.* *Clin Pediatr (Phila)* 2015.
- (9) Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. *The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease.* *Laryngoscope* 2002; 112: 1019-1024.
- (10) McMurray JS, Gerber M, Stern Y, et al. *Role of laryngoscopy, dual pH probe monitoring, and laryngeal mucosal biopsy in the diagnosis of pharyngoesophageal reflux.* *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:299-304.
- (11) Yellon RF, Coticchia J, Dixit S. *Esophageal biopsy for the diagnosis of gastroesophageal reflux-associated otolaryngologic problems in children.* *Am J Med* 2000;108:131S-138S.
- (12) Halstead LA. *Gastroesophageal reflux: a critical factor in pediatric subglottic stenosis.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:683-688.
- (13) Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, et al. *A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough.* *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131-3138.
- (14) Fortunato JE, Troy AL, Cuffari C, et al. *Outcome after percutaneous endoscopic gastrostomy in children and young adults.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 390-393.
- (15) Field SK. *A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults.* *Chest* 1999; 115: 848-856.
- (16) Herve P, Denjean A, Jian R, et al. *Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects.* *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 986-989.
- (17) Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, et al. *Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma.* *Chest* 2002; 121: 625-634.
- (18) Scarupa MD, Mori N, Canning BJ. *Gastroesophageal reflux disease in children with asthma: treatment implications.* *Paediatr Drugs* 2005;7:177-186.
- (19) Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, et al. *The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children.* *J Asthma* 2002; 39: 135-142.
- (20) Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, et al. *Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring.* *J Pediatr* 2006; 149: 216-219.

- (21) Ozcana C, Erkok M, Civelek E, et al. *The relationship between gastro-oesophageal reflux disease and asthma during childhood.* Allergol Immunopathol 2014; 42: 109-114.
- (22) Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. *Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebocontrolled trial.* Am J Respir Crit Care Med 2006: 1091-1097.
- (23) Khoshoo V, Le T, Haydel RM, et al. *Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma.* Chest 2003; 123: 1008-1013.
- (24) Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, et al. *Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing efficacy & safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease.* J Pediatr 2009;154:514-520.
- (25) Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, et al. *Gastroesophageal Reflux and Asthma in Children: A Systematic Review.* Pediatr 2010; 125: 925-930.
- (26) Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. *Underlying causes of recurrent pneumonia in children.* Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 190-194.
- (27) Raghu G, Yang ST, Spada C, et al. *Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series.* Chest 2006; 129: 794-800.
- (28) Sheikh S, Allen E, Shell R, et al. *Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants.* Chest 2001; 120: 1190-1195.
- (29) Rosen R, Fritz J, Nurko A, et al. *Lipid-laden macrophage index is not an indicator of gastroesophageal reflux-related respiratory disease in children.* Pediatr 2008; 121: 879-884.
- (30) Starosta V, Kitz R, Hartl D, et al. *Bronchoalveolar pepsin, bile acids, oxidation, and inflammation in children with gastroesophageal reflux disease.* Chest 2007; 132: 1557-1564.
- (31) Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, et al. *Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease.* Chest 2006;130:1520-1526.
- (32) Wilkinson JD, Dudgeon DL, Sondheimer JM. *A comparison of medical and surgical treatment of gastroesophageal reflux in severely retarded children.* J Pediatr 1981; 99: 202-205.
- (33) Goldin AB, Sawin R, Seidel KD, et al. *Do antireflux operations decrease the rate of reflux-related hospitalizations in children?* Pediatr 2006; 118: 2326-2333.
- (34) Cheung KM, Tse HW, Tse PW, et al. *Nissen fundoplication and gastrostomy in severely neurologically impaired children with gastroesophageal reflux.* Hong Kong Med J 2006; 12: 282-288.