

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA



**DOTTORATO DI RICERCA
IN GASTRO-ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

Ciclo XXIV

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Gianluigi de' Angelis

**UPDATE SUL REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO
NELL'ETA' EVOLUTIVA. CASISTICA PERSONALE**

Candidato: Dott. Giuliano Lombardi

Anno Accademico 2010-2011

UPDATE SUL REFLUSSO GASTROESOFAGEO NELL'ETA' EVOLUTIVA

- 1 - Il reflusso gastro-esofageo (RGE) e la malattia da RGE: definizione
- 2 - Approccio clinico-diagnostico ed appropriatezza prescrittiva
 - 2.a - Anamnesi ed esame obiettivo
 - 2.b - Ph metria esofagea
 - 2.c - Ph impedenzometria esofagea
 - 2.d - Manometria esofagea
 - 2.e - Esofagogastroduodenoscopia e biopsie
 - 2.f - Radiografia I tratto digerente
 - 2.g - Ultrasonografia esofagea e gastrica
 - 2.h - Test sull'orecchio, sul polmone e sui fluidi esofagei
 - 2.i - Trial con antiacido
- 3 - Trattamento
 - 3.a - Cambiamenti dello stile di vita
 - 3.a1 - Indicazioni alimentari nel neonato
 - 3.a2 - Terapia posturale
 - 3.a3 - Cambiamenti dello stile di vita nel bambino e nell'adolescente
 - 3.b -Terapia farmacologica
 - 3.b1 - Anti H2 recettori
 - 3.b2 - Inibitori di pompa protonica
 - 3.b3 - Pro cinetici
 - 3.c -Terapia chirurgica

1 - Il reflusso gastro-esofageo (RGE) e la malattia da RGE (MRGE): definizione

Il *reflusso gastro-esofageo* (RGE) viene definito come il passaggio del contenuto gastrico nell'esofago, con o senza presenza di rigurgito e vomito; è un processo fisiologico che si verifica diverse volte al giorno in neonati, bambini ed adulti sani.

La *malattia da RGE* (MRGE), invece, è presente quando il reflusso di contenuti gastrici determina l'insorgenza di sintomi e/o complicanze.

Il *rigurgito* in età pediatrica è definito come il passaggio di contenuti gastrici refluiti in faringe o nel cavo orale, e a volte espulso dalla bocca. E' generalmente descritto come senza sforzo e non a getto, sebbene possa presentarsi con sforzo nel neonato (1). Questo sintomo si risolve spontaneamente nella maggior parte dei lattanti sani dai 12 ai 14 mesi di età (2-3).

Episodi di reflusso a volte causano vomito, una risposta motoria autonoma e volontaria, che determina la espulsione forzata di contenuto gastrico attraverso la bocca. Il vomito associato al reflusso è probabilmente l'esito della stimolazione del faringe da parte del contenuto gastrico.

La *ruminazione* si riferisce al rigurgito senza sforzo di cibo ingerito da poco tempo con successiva masticazione e re-deglutizione. La sindrome da ruminazione rappresenta una entità clinica distinta con rigurgito di cibo ingerito nei minuti successivi al pasto a causa della contrazione volontaria dei muscoli addominali(4,5).

Gli episodi di reflusso si verificano per lo più durante il rilassamento transitorio dello sfintere esofageo inferiore (LES) associato alla deglutizione, che permette al contenuto gastrico di fluire nel lume esofageo (6,7). Una percentuale minore di reflussi avviene quando la pressione del LES non aumenta adeguatamente in risposta ad un improvviso incremento della pressione intraddominale, o quando la pressione del LES a riposo è cronicamente ridotta. Alterazioni di uno dei vari meccanismi protettivi permettono che il RGE fisiologico diventi MRGE: clearance e tamponamento del refluxato inadeguati, ritardato svuotamento gastrico, anomalie di riparazione dell'epitelio, e diminuzione dei riflessi protettivi del tratto aereo digestivo.

Nell'ernia iatale, tutte le barriere antireflusso a livello del LES sono compromesse (8-9) e i rilasciamenti transitori del LES (TLESR) si verificano inoltre con maggior frequenza (10). L'esofagite erosiva di per sé può determinare un accorciamento dell'esofago, e di conseguenza l'erniazione iatale (10). L'ernia iatale prevale negli adulti e nei bambini con

severe complicanze del RGE (8-9), e la grandezza dell'ernia rappresenta l'elemento maggiormente correlato alla severità della MRGE (11).

La presenza in famiglie di gruppi di sintomi da reflusso (ernia jatale, esofagite erosiva, esofago di Barrett, adenocarcinoma esofageo), suggeriscono una ereditarietà della MRGE e delle sue complicanze (12).

Diverse altre popolazioni di pazienti pediatriche sembrano presentare un maggior rischio di MRGE rispetto ai neonati, bambini ed adolescenti sani: individui con malattie neurologiche, obesità, alcune sindromi genetiche, atresia esofagea, affezioni polmonari croniche, e prematurità alla nascita.

2-Approccio clinico-diagnostico ed appropriatezza prescrittiva

La diagnosi di MRGE è spesso clinica, basata su sintomi di fastidio o segni che possono essere associati a RGE (Tab 1).

La soggettiva descrizione dei sintomi nei bambini al di sotto degli 8-12 aa non è del tutto affidabile e molti dei presunti sintomi riferiti a MRGE in età pediatrica sono aspecifici.

Tab 1 - Sintomi e segni che possono essere associati a RGE	
Sintomi	Rigurgiti ricorrenti con/senza vomito Perdita di peso o scarso accrescimento ponderale Irritabilità (neonato) Ruminazione Pirosi gastrica o dolore retro sternale Ematemesi Disfagia, odinofagia Wheezing Stridore Tosse Raucedine
Segni	Esofagite Stenosi esofagea Esofago di Barrett Flogosi laringea/faringea Bronchiti ricorrenti Anemia Erosioni dentali Rifiuto del cibo Sindr. Sandifer Apnee Crisi di ALTE

La **diagnosi** di MRGE è pronunciata quando delle indagini mostrano l'eccessiva frequenza o durata degli episodi di reflusso, esofagite, o una chiara associazione tra sintomi/segni con gli episodi di reflusso, in assenza di diagnosi alternative.

Le indagini strumentali sono utili a documentare la presenza di reflusso patologico o delle sue complicanze, a stabilire la relazione causale tra reflusso e sintomi, a valutare la efficacia della terapia, e a escludere altre condizioni morbose; naturalmente ciascun test sarà indicato per fornirci una o più delle suddette indicazioni.

Sono peraltro pochi gli studi che mettono a confronto le varie indagini, e nessuna di esse è in grado di prevedere la risposta del paziente alla terapia.

2.a - Anamnesi ed esame obiettivo

Anamnesi ed esame obiettivo risultano fondamentali nella valutazione di una MRGE, per escludere altre più gravi affezioni patologiche che si presentano con vomito e per identificare le complicanze della MRGE (Tab.2)

I sintomi tipici di presentazione del RGE in età pediatrica variano in base all'età ed alle condizioni cliniche del paziente (1,13); tuttavia, le conoscenze attuali inducono a ritenere che la fisiopatologia della MRGE sia simile in tutte le età, inclusi neonati prematuri (7,14).

In uno studio multicentrico italiano (103), rigurgito o vomito, dolore addominale e tosse, ma non piroisi gastrica, sono i sintomi più spesso riferiti da bambini ed adolescenti con MRGE. Tosse e rifiuto del cibo sono invece più comuni nei bambini da 1 a 5 aa (15). Del resto è stato già evidenziato quanto poco specifici siano i segni e sintomi associati al RGE (Tab 1) e, d'altro canto, la severità del reflusso o dell'esofagite riscontrati con diverse indagini diagnostiche non correla direttamente con la severità dei sintomi (16).

La tipica presentazione della MRGE nell'adulto si definisce con un quadro clinico caratterizzato da *pirosi retrosternale, dolore al petto associati o meno a rigurgiti*, e gli Esperti sono concordi nel considerarla diagnostica anche negli adolescenti (16-18). Al contrario, la diagnosi di MRGE basata sul quadro clinico di piroisi gastrica non può essere effettuata in neonati, bambini ed adolescenti che non verbalizzano, in quanto questi individui non sono in grado di comunicare adeguatamente quantità e qualità dei loro sintomi. I bambini che parlano possono comunicare il dolore, ma la descrizione di tipo, intensità, localizzazione e severità, è generalmente poco accurata almeno fino agli 8-12 anni di età.

Tab 2 – Segnali di allarme che richiedono approfondimenti diagnostici nei neonati con rigurgito o vomito

Vomito biliare
Sanguinamento gastrointestinale (ematemesi o ematochezia)
Vomito costantemente associato a sforzo
Presentazione del vomito dopo i 6 mesi di età
Ritardo di accrescimento
Diarrea
Stipsi
Febbre
Letargia
Epatosplenomegalia
Fontanella sporgente
Macro/microcefalia
Convulsioni
Distensione addominale
Documentata o sospetta sindrome genetica/metabolica

Dal momento che nessun sintomo specifico correla direttamente con risultati oggettivi o con la risposta alla terapia medica, sono stati stilati vari *questionari* basati su un gruppo di sintomi, da consegnare e far compilare ai genitori. Orenstein et al (19,20) hanno sviluppato un questionario diagnostico per MRGE nei neonati, che ha dimostrato sensibilità dello 0.74 e specificità dello 0.94 al primo studio effettuato per validarlo. Successivamente sono state eseguite diverse revisioni ed è stata confermata la sua attendibilità per la documentazione e la monitorizzazione dei sintomi registrati, ma la sua applicazione in popolazioni differenti non è risultata attendibile. Un questionario a 5 voci sviluppato per bambini da 7 a 16 aa di età (21) ha mostrato sensibilità e specificità rispettivamente del 75% e 96% comparato a riscontri pH metrici. Altri questionari diagnostici proposti non sono però mai stati confrontati con dati oggettivi come quelli endoscopici, pH metrici, o impedenzometrici (22). Se questi metodi siano preferibili alla monitorizzazione quotidiana del singolo sintomo, non è certo. D'altro canto, sebbene nell'adulto vengano spesso utilizzati diari quotidiani per la registrazione del sintomo al fine di monitorizzare gli effetti della terapia, questo ausilio non è stato validato in età pediatrica.

2.b - Ph metria esofagea delle 24 h

La registrazione intraluminale esofagea del pH misura frequenza e durata degli episodi di reflusso esofageo acido nelle 24 ore.

La maggior parte dei sistemi commerciali disponibili sono cateteri che si inseriscono attraverso il naso, con 1 o più elettrodi pH metrici disposti per la loro lunghezza, collegati ad un sistema di registrazione, analisi e report dei dati raccolti.

Per convenzione, una caduta del pH nel lume esofageo al di sotto di 4, è considerata segno di episodio di reflusso. Sebbene l'interpretazione dell'esame pH metrico sia semplificata dall'analisi computerizzata, l'ispezione visuale del tracciato è importante per identificare eventuali artefatti e valutare le possibili relazioni cliniche.

I parametri comunemente ottenuti dall'indagine includono: numero totale degli episodi di RGE, numero degli episodi di reflusso della durata > 5min, la durata dell'episodio di RGE più lungo, e l'Indice di Reflusso (Reflux Index -RI -: indica la percentuale di esposizione a $\text{pH} < 4$ della mucosa esofagea durante tutta la registrazione). Le impostazioni automatiche permettono di escludere a priori dall'analisi gli eventi di RGE quando il paziente è in posizione supina durante il sonno.

Il RI è lo score più diffusamente utilizzato. Vari altri score pH metrici sono stati proposti, ma nessuno è sicuramente superiore alla misurazione del RI (23). I range di normalità pediatrici sono stabiliti per elettrodi di vetro ed anitmonio, ma non per quelli iono-sensibili o per le tecnologie wireless.

I risultati pH metrici non hanno dimostrato correlazione con la severità dei sintomi nei neonati.

RI patologico è più spesso riscontrabile in adulti e bambini con esofagite erosiva rispetto ad un campione di popolazione sovrapponibile sana, o affetta da malattia da reflusso non erosiva (NERD), ma c'è una sostanziale sovrapposizione tra le popolazioni. In bambini con esofagite documentata, una pH metria normale suggerisce una diagnosi diversa da quella di MRGE. Il RI è spesso anormale in bambini con crisi asmatiche difficili da controllare o con wheezing quotidiano (24), o affetti da patologie diverse dalla MRGE (disordini della motilità, esofagite eosinofila, ostruzione gastrica) (25,26).

L'utilizzo di questa indagine strumentale per selezionare i casi che potrebbero beneficiare della correzione chirurgica è piuttosto comune, ma l'attendibilità nel predire il miglioramento sia con terapia medica sia con terapia chirurgica antireflusso non è ben definita.

Per valutare la correlazione tra sintomo e RGE, è inoltre fondamentale l'integrazione dell'analisi pH metrica con altri indici (SI = symptom index; SSI = symptom sensitività index, SAP = symptom association probability). Comunque, l'utilità clinica degli studi pH metrici e la loro capacità di determinare una relazione causale tra sintomi specifici e reflusso rimane controversa nell'adulto e non è confermata dalla letteratura pediatrica.

In definitiva, la pH metria esofagea permette una misurazione quantitativa dell'esposizione acida esofagea attraverso ben definiti range di normalità, ma la severità del RGE patologico non correla significativamente con la severità del sintomo o con eventuali complicanze dimostrabili; in bambini con esofagite dimostrata, una pH metria normale suggerisce una diagnosi differente dalla MRGE (27,28); è una indagine utile per valutare l'efficacia della terapia antisecretiva; può essere utile per correlare un sintomo con episodi di RGE, e per selezionare quei pazienti con sintomi respiratori e wheezing nei quali il reflusso acido può rappresentare un fattore aggravante. Sensibilità e specificità dell'indagine non sono ancora ben definite.

2.c - Ph impedenzometria esofagea (MII)

Si tratta di una procedura che permette di misurare il movimento di fluidi, solidi ed aria nel lume esofageo (29), fornendo una descrizione più dettagliata degli eventi esofagei con un tempo di risposta più rapido rispetto a quello fornito con le tecnologie più moderne delle pH metria esofagea. La MII misura i cambiamenti dell'impedenza elettrica tra multipli elettrodi dislocati lungo un catetere esofageo, ed i tracciati impedenzometrici vengono analizzati valutando proprio tali cambiamenti tipici, determinati dal passaggio di un liquido piuttosto che di un solido, di aria o di un bolo misto.

Se il cambio di impedenza di un bolo liquido si presenta prima nei canali distali e procede verso quelli prossimali, è indicativo del movimento retrogrado di un bolo, quindi di RGE. La direzione e la velocità di un bolo può essere calcolata utilizzando la distanza tra gli elettrodi, ed il tempo tra le alterazioni di impedenza tra coppie di elettrodi in sequenza. Possono inoltre essere valutate l'estensione del bolo verso l'alto, e la lunghezza fisica del bolo (30). Con questa metodica è possibile individuare anche boli estremamente piccoli di volume (31).

Gli elettrodi pH metrici ed impedenzometrici dovrebbero essere posizionati sullo stesso catetere, in modo da consentire informazioni aggiuntive (se il bolo refluito è acido, poco acido o non-acido).

L'analisi automatica del tracciato facilita la valutazione delle registrazioni della MII, ma la lettura visuale del tracciato è sempre consigliata, per escludere artefatti o interpretazioni scorrette del sistema.

Valori di normalità secondo i vari gruppi di età non sono ancora ben stabiliti (32).

I rischi e gli effetti collaterali della MII sono bassi e sovrapponibili a quelli della sola pH metria esofagea.

La simultanea misurazione di pH/MII, polisonnografia o manometria, si è dimostrata utile nella valutazione delle eventuali correlazioni tra RGE ed apnea, tosse, altri sintomi respiratori e sintomi comportamentali (7,33).

E' ancora oggetto di studio l'utilità di questa tecnica nella valutazione della severità della malattia, della prognosi della risposta alla terapia medica nei pazienti pediatrici.

2.d - Manometria esofagea (ME)

La ME indaga la peristalsi esofagea, le pressioni degli sfinteri esofagei superiore ed inferiore, e la coordinazione funzionale di queste strutture durante la deglutizione.

Sebbene abbia rappresentato un importante strumento nello studio della fisiopatologia della MRGE, non ne rappresenta una indagine diagnostica. Gli studi manometrici furono infatti fondamentali nell'identificare i rilasciamenti transitori del LES come meccanismo causante la MRGE (6). Diverse anomalie aspecifiche della motilità esofagea sono state identificate in bambini con ritardo dello sviluppo (ad elevato rischio di MRGE) ed esofagite, e sono verosimilmente secondarie, in quanto alla risoluzione dell'esofagite corrisponde la loro scomparsa.

Recenti Studi indicano che la ME non ha un ruolo nel predire il risultato della fundoplicatio (34). La valutazione manometrica risulta fondamentale per la diagnosi di acalasia o di altri disordini della motilità esofagea che possono mimare una MRGE (35). Potrebbe essere utile, inoltre, nei pazienti che non hanno risposto alla soppressione acida e in cui l'indagine endoscopica sia risultata normale, per indagare un possibile disordine motorio, o per determinare la corretta posizione del LES per il posizionamento del catetere pH metrico.

2.e - Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) e biopsie

L'EGDS permette la valutazione visuale diretta della mucosa esofagea, e le biopsie mucosali consentono lo studio dell'anatomia microscopica.

Lesioni macroscopiche associate alla MRGE includono: esofagite, erosioni, essudato, ulcere, stenosi, aree di possibile metaplasia esofagea, e polipi.

Le mal rotazioni e l'acalasia non possono essere diagnosticate con l'endoscopia: queste ed altre patologie della motilità esofagea sono meglio valutate radiologicamente o attraverso studi funzionali.

Recenti linee-guida riportano la diagnosi di esofagite da RGE alla presenza di breaks endoscopicamente identificabili nella mucosa esofagea a livello della giunzione esofago-gastrica o immediatamente al di sopra di essa (1,36). L'eritema mucosale o la linea Z irregolare non rappresentano segni affidabili di esofagite da RGE.

Classificare l'esofagite utilizzando un sistema classificativo endoscopico riconosciuto è utile per valutare la severità della malattia e la risposta al trattamento. La

classificazione di Hetzel-Dent (Tab 3) è stata utilizzata in diversi Studi pediatrici (37,38), mentre quella di Los Angeles (Tab 4) è generalmente utilizzata per gli adulti, ma è applicabile anche ai bambini.

Tab 3 - Classificazione Hetzel-Dent	
Grado 0	<i>Mucosa esofagea normale, nessuna anomalia evidenziata</i>
Grado 1	<i>Nessuna erosione macroscopica visibile; possono essere presenti eritema, iperemia e/o friabilità</i>
Grado 2	<i>Erosioni ed ulcere superficiali che coinvolgono <10% della superficie dei 5 cm distali della mucosa esofagea squamosa</i>
Grado 3	<i>Erosioni o ulcere superficiali coinvolgenti dal 10% al 50% della superficie dei 5 cm distali della mucosa esofagea squamosa</i>
Grado 4	<i>Ulcere profonde localizzate su tutto l'esofago o erosioni confluenti o ulcere per più del 50% della superficie dei cm distali della mucosa esofagea squamosa</i>

Tab 4 - Classificazione Los Angeles dell'esofagite da reflusso	
Grado A	Presenza di una o più lesioni <5 mm, a livello delle pliche mucose.
Grado B	Almeno una lesione mucosa, >5 mm, localizzata nelle pliche mucose, ma senza continuità tra gli apici di due pliche mucose.
Grado C	Almeno una lesione mucosa continua tra gli apici di due o più pliche, ma non circonferenziale.
Grado D	Lesioni mucose estese fino a coinvolgere almeno il 75% della circonferenza esofagea.

La presenza di mucosa esofagea normale all'indagine endoscopica non esclude, peraltro, la diagnosi di NERD o di esofagite con eziologia differente (25,39,40).

Il campo diagnostico dell'endoscopia si amplia notevolmente se si ottengono campioni biotipici multipli di grandezza ed orientamento adeguati, prelevati nelle zone che rappresentano dei punti di riferimento (41).

Diverse sono le variabili che validano l'istologia come strumento diagnostico di esofagite da RGE: errori di campionatura dovuti alla distribuzione irregolare dei cambiamenti infiammatori ed all'assenza di standardizzazione rispetto alle sedi dove effettuare le biopsie, la preparazione del tessuto, e l'interpretazione dei parametri morfometrici.

Il riscontro istologico di eosinofilia, allungamento delle papille, iperplasia basale ed aumento degli spazi intracellulari (spongiosi), non è suscettibile né specifico di esofagite da RGE; si tratta infatti di cambiamenti reattivi aspecifici, che si possono riscontrare anche in volontari sani, oltre che in altre patologie.

Inoltre molti parametri istologici vengono influenzati da alcuni farmaci utilizzati per la terapia dell'esofagite e di altre patologie.

La MRGE è probabilmente la causa più comune di esofagite nei bambini, ma altre malattie possono determinarla (Tab 5). Non ci sono evidenze scientifiche sufficienti per considerare l'istologia diagnostica o escludente la MRGE.

Tab 5 – cause di esofagite	
RGE	Graft versus host disease
Esofagite eosinofila	Ingestione di caustico
Infezioni (Candida albicans, Herpes simplex, Cytomegalovirus)	Postscleroterapia/legatura
Malattia di Crohn	Radioterapia/chemioterapia
Vomito, bulimia	Malattia del tessuto connettivo
Indotta da farmaci	Epidermolisi bollosa
	Linfoma

Fondamentale ai fini della diagnosi differenziale risulta quindi l'analisi del quadro macroscopico integrato da quella delle caratteristiche microscopiche.

Quando sintomi suggestivi di MRGE sono presenti negli adolescenti o negli adulti senza segni di esofagite erosiva, il quadro clinico viene definito come malattia da reflusso non erosiva (NERD). In questi pazienti, sembra che l'esame istologico non modifichi la gestione terapeutica, che viene impostata in base ai sintomi e non in base alla presenza o meno di alterazioni istologiche.

Durante l'esame endoscopico, una accurata descrizione dei punti di riferimento esofagei è necessaria; questo soprattutto per pazienti pediatrici con esofagite severa (i riferimenti possono essere oscurati da sanguinamento o da essudato, o possono essere dislocati da anomalie anatomiche come l'ernia jatale) per i quali è indicato un ciclo di almeno 12 settimane con PPI, seguito da rivalutazione endoscopica (42).

Quando le biopsie effettuate per sospetta metaplasia esofagea mostrano la presenza di epitelio colonnare, si applica la definizione di Esofago di Barrett (EB), ed è fondamentale specificare la presenza /assenza di metaplasia intestinale (1). L'EB ricorre con elevata frequenza nei bambini che presentano condizioni sottostanti ad elevato rischio di MRGE (8).

2.f - Radiografia I tratto digerente

E' una indagine che non presenta né sensibilità né specificità per la diagnosi di MRGE; queste infatti, insieme al valore predittivo positivo variano rispettivamente tra 29 e 86%, 21 e 83% ed 80 e 82%, quando comparate alla pH metria esofagea.

La breve durata dell'indagine produce falsi-negativi, mentre la presentazione frequente di RGE fisiologici durante l'esame espone a risultati falsi-positivi (43-45).

Al contrario è molto utile nell'evidenziare anomalie anatomiche come stenosi esofagee, ernia jatale, acalasia esofagea, fistola tracheoesofagea, mal rotazione intestinale, stenosi pilorica,... che rientrano nella diagnosi differenziale di neonati e bambini con sintomi suggestivi di MRGE.

2.g -Ultrasonografia esofagea e gastrica

Non è una indagine raccomandata ed al momento non ha un ruolo scientificamente comprovato per la diagnosi di MRGE in età pediatrica, ma fornisce informazioni riguardo reflussi non acidi, ernia jatale, lunghezza e posizione del LES rispetto al diaframma, e l'ampiezza dell'angolo di His (riscontri sovrapponibili alla radiografia I tratto digerente).

2.h - Test sull'orecchio, sul polmone e sui fluidi esofagei

Recenti Studi hanno suggerito che il riscontro di *pepsina* (enzima gastrico) nelle effusioni dell'orecchio medio di bambini otite media cronica, indicherebbe il RGE come causa eziologica (46-49); questi dati non sono però stati confermati (50).

Ugualmente, la presenza di *lattosio*, *glucosio*, *pepsina* nei fluidi di lavaggio bronco alveolare, indicherebbero l'aspirazione secondaria a RGE come causa di alcune patologie polmonari croniche (51-53).

Il monitoraggio continuo di *bilirubina* nell'esofago è stato invece suggerito per la diagnosi di reflusso biliare. Gli studi condotti su 2 serie non-controllate di pazienti pediatrici con reflusso duodeno-gastro-esofageo hanno dimostrato che esso determina MRGE, peraltro refrattaria alla terapia con PPI (54). Quest'ultima conclusione è stata smentita da uno studio successivo.

Al momento, comunque, non ci sono evidenze scientifiche sufficienti a riguardo.

2.i - Trial con antiacido come test diagnostico

Negli adulti questo approccio viene utilizzato in presenza di sintomi di bruciore (55), tosse cronica (56), dolore toracico non cardiaco (57), e dispepsia (58). Tuttavia la terapia empirica ha solo modesta sensibilità e specificità come test diagnostico di MRGE; la durata appropriata del “trial diagnostico” non è stata determinata: probabilmente il periodo di trattamento con PPI richiesto per raggiungere una risposta terapeutica uniforme varia con la severità della malattia, la dose del farmaco, ed i sintomi specifici o le complicanze (59).

Il *PPI-test per 2 settimane* mostra adeguata sensibilità e specificità per l’uso nella pratica clinica. In un ragazzo di età superiore a 12 anni o adolescente con sintomi suggestivi di MRGE, un trial empirico con PPI è giustificato fino a 4 settimane.

Il miglioramento dei sintomi dopo il trattamento non è comunque diagnostico di MRGE, in quanto essi possono migliorare spontaneamente o in risposta all’effetto placebo.

D’altro canto, non ci sono evidenze che supportino un trial empirico con terapia farmacologica nei neonati e nei bambini piccoli per porre diagnosi di MRGE.

3- Il trattamento

Discutiamo di seguito le opzioni per gestire il RGE fisiologica e la malattia da reflusso gastro-esofageo.

3.a - Cambiamenti dello stile di vita

L’educazione, la guida ed il supporto dei genitori sono sempre necessari e spesso sufficienti nella gestione dei neonati sani e floridi, con sintomi di RGE fisiologico.

3a.1 - Indicazioni alimentari nel neonato

Circa il 50% dei lattanti sani di 3-4 mesi di età rigurgita almeno 1 volta al giorno (3) ed oltre il 20% di chi li accudisce negli USA richiede un aiuto medico per questo normale comportamento. L’allattamento al seno e quello con formula hanno frequenza

simile di episodi di RGE fisiologico, sebbene la durata degli episodi di RGE misurata con sonda pH metrica sembrerebbe minore nei lattanti che assumono latte materno (60).

Un sottoinsieme di lattanti con allergia alle proteine del latte vaccino presenta rigurgiti e vomiti non distinguibili da quelli associati al RGE fisiologico. In questi bambini la frequenza dei vomiti si riduce significativamente (generalmente entro 2 settimane) dopo eliminazione delle PLV dalla dieta, e la loro reintroduzione determina la recidiva dei sintomi. Diversi studi supportano l'uso di un idrolisato estensivo o di una formula a base di aminoacidi nei lattanti che assumono latte artificiale con fastidiosi rigurgiti e vomiti come trial per almeno 4 settimane (61). Per i lattanti che assumono latte materno è indicato invece far seguire una dieta di esclusione da PLV ed uova alla madre (62).

Non ci sono studi specifici sull'allergia alle proteine della soya nei neonati con rigurgito e vomito.

Uno studio ha dimostrato che elevati volumi di cibo promuovono il reflusso, verosimilmente in relazione ad una maggior frequenza di TLESR (63). La riduzione severa del volume del pasto per un lungo periodo, potrebbe privare il lattante del suo fabbisogno energetico, determinando un effetto negativo sulla crescita ponderale. Lattanti con inadeguato accrescimento a causa della perdita con i rigurgiti, potrebbero beneficiare dall'aumento della densità energetica della formula quando volume o frequenza dei pasti vengono ridotti come approccio terapeutico.

L'ispessimento della formula non riduce la frequenza dei reflussi né il tempo con $\text{pH} < 4$ (RI), ma riduce la frequenza di rigurgiti evidenti (63-64) e l'altezza del reflusso in esofago. Questo si traduce, in definitiva, in un notevole miglioramento della qualità della vita per i genitori.

Un eccessivo intake calorico è il problema potenziale nell'utilizzo a lungo termine di formule ispessite con riso o amido di mais (65). Le formule commerciali antirigurgito (AR) riducono i rigurgiti visibili, la frequenza dei vomiti ed il volume, rispetto alle formule non ispessite ed alle formule ispessite con riso, ma non in modo statisticamente significativo. Se assunte in volumi normali le formule AR forniscono il fabbisogno giornaliero adeguato al lattante, mentre le formule con aggiunta di ispessenti raggiungono un maggior apporto energetico, anche a volumi normali.

L'impatto della formula ispessita sulla storia naturale del RGE fisiologico o della MRGE non è stata ben valutata con studi scientifici.

L'allergenicità degli ispessenti disponibili in commercio non è certa, e la valutazione di possibili rischi nutrizionali per il loro utilizzo in un periodo lungo richiedono ulteriori studi.

Sono rari i casi in cui per lattanti con MRGE che non riescono ad aumentare di peso bisogna ricorrere alla nutrizione con sonda naso-gastrica o naso-digiunale (66).

3a.2 - Terapia posturale per i lattanti

Diversi studi sui lattanti hanno dimostrato una riduzione significativa dei reflussi acidi nella *posizione prona* sdraiata, rispetto a quella supina (67). E' oggetto di discussione invece se i lattanti in posizione prona con la testa sollevata hanno meno reflussi di quelli proni ma completamente sdraiati, in quanto la percentuale di reflussi è sovrapponibile se non addirittura maggiore nei primi. Negli anni '80 la posizione prona veniva comunemente raccomandata per i lattanti, anche durante il sonno. Tuttavia queste indicazioni sono state rivalutate alla luce degli studi sulla SIDS, per la quale sembra esserci una correlazione diretta e statisticamente significativa (incidenza delle SIDS 10 volte superiore per i lattanti che dormono in posizione prona, 3 volte maggiore in quelli che dormono in posizione laterale, rispetto a quelli che dormono supini) (67). La posizione prona è quindi indicata quando il lattante è sveglio ed è controllato da un adulto, in modo particolare dopo il pasto. Può essere tranquillamente prescritta nel bambino > 1 anno di età anche durante il sonno, in quanto il rischio di SIDS è trascurabile.

La posizione semisupina che i lattanti raggiungono nel seggiolino auto peggiora il reflusso.

Sebbene la *posizione completamente verticale* sembra ridurre i reflussi misurabili, si è visto che l'utilizzo della formula ispessita con crema di riso riduce la frequenza dei rigurgiti in maniera più efficace (68).

3a.3 - Cambiamenti dello stile di vita nei bambini e negli adolescenti

I cambiamenti di vita spesso raccomandati a bambini ed adolescenti con RGE e MRGE sono:

- cambiamenti dietetici
- allontanamento dell'alcool negli adolescenti
- riduzione dell'eccesso ponderale dove presente

- cambiamenti posturali
- allontanamento del fumo in adolescenti e giovani adulti

La maggior parte degli studi che valutano il ruolo delle suddette indicazioni sono stati condotti sull'adulto, e la loro applicabilità in età pediatrica non è stata indagata.

Una review su adulti affetti da MRGE conclude che solo la perdita di peso migliora il profilo pH-metrico e i sintomi (69).

Le evidenze attuali generalmente non supportano (o addirittura contrastano) l'uso di specifici cambiamenti dell'alimentazione per trattare il reflusso dopo l'infanzia.

Le indicazioni per bambini ed adolescenti sono di allontanare caffeina, cioccolata, alcool, e cibi speziati se essi provocano sintomi (70-74).

Tre studi hanno dimostrato che chewingum senza zucchero dopo il pasto determinano una riduzione dei reflussi (75-77).

Soprattutto non è noto se cambiamenti dello stile di vita abbiano un effetto benefico aggiunto nei bambini e gli adolescenti in trattamento farmacologico.

3.b - Terapia farmacologica

I farmaci più largamente utilizzati per trattare la MRGE nei bambini sono agenti tamponanti l'acidità gastrica, ad effetto barriera della superficie mucosa, ed agenti ad azione antisecretiva gastrica.

Il confronto tra i vari farmaci utilizzati per la MRGE nei bambini è reso difficoltoso dal piccolo campione, dall'assenza di controlli, e dall'utilizzo di endpoint difficilmente realizzabili, come per esempio campioni istologici su biopsie esofagee.

3.b1 – Antagonisti dei recettori H2

Questa classe di farmaci agisce riducendo la secrezione acida inibendo i recettori H2 presenti sulle cellule parietali gastriche.

In uno studio su lattanti, la ranitidina (2 mg/Kg/dose per os) riduce il tempo di pH gastrico < 4 dal 44% (se somministrata 2 volte al giorno) al 90% (quando assunta 3 volte al giorno). Gli studi farmacocinetici su bambini di 4-11 anni di età dimostrano che il picco di concentrazione plasmatica della ranitidina si ottiene a circa 2 ore e mezzo dopo

l'assunzione; il pH gastrico comincia ad aumentare entro 30 minuti dalla somministrazione e l'effetto perdura per circa 6 ore (78). Numerosi trial randomizzati controllati negli adulti hanno dimostrato che cimetidina, ranitidina e famotidina sono superiori al placebo nel dare sollievo dai sintomi e la guarigione della mucosa esofagea. Tuttavia la efficacia degli anti-H2 nel determinare mucosal healing è maggiore nell'esofagite lieve che in quella severa, anche se oggi è uso comune utilizzare questo farmaco nei lattanti a dosaggi molto vicini ai 10 mg/Kg/die.

Estrapolando i risultati di diversi studi condotti con adulti su bambini più grandi ed adolescenti, sappiamo che gli anti-H2 possono essere utilizzati per il trattamento dei sintomi di MRGE e per la guarigione dell'esofagite, sebbene gli inibitori di pompa protonica (PPI) siano più efficaci per entrambi gli endpoints (79,80).

La tachifilassi abbastanza rapida che si sviluppa con anti-H2 rappresenta uno svantaggio per l'utilizzo a lungo termine. In alcuni lattanti, la terapia provoca irritabilità, mal di testa, sonnolenza, ed altri effetti collaterali che, se interpretati come sintomi persistenti della MRGE, possono determinare un inappropriato incremento del dosaggio del farmaco.

3.b2 – Inibitori di pompa protonica (PPI)

PPI inibiscono la secrezione acida bloccando l'enzima Na⁺/K⁺-ATPasi (pompa protonica). Studi sugli adulti hanno dimostrato che questi farmaci producono una guarigione maggiore e più rapida dell'esofagite erosiva rispetto agli anti-H2. La maggior efficacia dei PPI è in gran parte legata alla loro capacità di mantenere il pH intragastrico ≤ 4 per più tempo, e di inibire la secrezione acida indotta dal pasto, caratteristica non comune agli anti-H2.

Al contrario degli anti-H2, l'effetto degli PPI non diminuisce con l'uso cronico.

Nonostante la loro efficacia nella gestione dei disordini acido-correlati, gli PPI hanno delle limitazioni a causa delle loro caratteristiche farmacologiche. Devono essere assunti una volta al giorno prima di colazione, altrimenti si riduce significativamente la loro biodisponibilità; assumendoli prima dei pasti, si ritarda efficacemente l'assorbimento e l'inizio del loro effetto antisecretivo; PPI più disponibili vengono considerati come preparazioni "a rilascio ritardato". Il raggiungimento del massimo effetto anti-acido può richiedere fino a 4 gg di terapia (81).

Tuttavia, studi condotti sugli adulti suggeriscono che questi farmaci possono essere assunti anche per il trattamento dei sintomi “on demand” (82).

Gli PPI attualmente approvati per uso in età pediatrica in Nord America sono omeprazolo, lansoprazolo ed esomeprazolo, mentre in Europa solo omeprazolo ed esomeprazolo.

Nessun PPI è stato approvato per l’uso al di sotto dell’anno di età.

La maggior parte degli studi con PPI nei bambini sono open-label e non controllati. Come nell’adulto essi hanno dimostrato una efficacia più alta nel trattamento dei sintomi di MRGE e nella guarigione della malattia erosiva, con maggiore efficacia degli anti-H2.

Bambini da 1 a 10 anni di età richiedono dosi maggiori di PPI degli adolescenti e degli adulti. Ci sono pochi studi sui lattanti, che comunque sembrano riportare la necessità di dosi pro-chilo inferiori rispetto ai bambini più grandi ed agli adolescenti a causa di una più lenta eliminazione degli stessi (83,84). Trials randomizzati doppio-cieco, controllati con placebo, sull’efficacia dei PPI in lattanti con sintomi suggestivi di MRGE, hanno evidenziato che PPI e placebo producono gli stessi miglioramenti sul sintomo pianto, nonostante la soppressione acida si registrasse solo nel gruppo PPI (83). Nel più ampio studio randomizzato doppio cieco controllato con placebo, sulla somministrazione di PPI a lattanti con sintomi ritenuti secondari a MRGE, la percentuale di risposta in quelli trattati per 4 settimane con lansoprazolo e quelli che avevano assunto placebo era identica (54%). Si evince che la terapia con PPI non è efficace per il trattamento di lattanti con sintomi che si presume siano riferibili a MRGE, ma che non lo siano sicuramente.

Esistono dei rischi potenziali associati alla soppressione acida determinata dalla terapia con PPI; ci sono 4 categorie principali di reazioni avverse da PPI:

- reazioni idiosincrasiche: si verificano in oltre il 14% dei bambini che assumono PPI (8,85,86); le più comuni sono mal di testa, diarrea, stipsi e nausea, e si risolvono riducendo il dosaggio o cambiando tipo di PPI;
- interazioni tra farmaci;
- ipergastrinemia farmaco-indotta;
- ipocloridria farmaco-indotta, che potrebbe aumentare il rischio di infezioni acquisite, gastroenteriti, e candidosi ed enterocolite necrotizzante nei neonati pretermine (87,91).

Nell’adulto è stata inoltre documentata l’alterazione della flora batterica gastrica ed intestinale, ma non ci sono evidenze di questo tipo in età pediatrica.

3.b3 – Procinetici

La *cisapride* è un farmaco agonista serotoninergico che facilita il rilascio di acetilcolina alle sinapsi nel plesso mio enterico, aumentando così lo svuotamento gastrico e migliorando la peristalsi esofagea ed intestinale.

Studi clinici sull'uso della *cisapride* nei bambini con MRGE hanno documentato una riduzione significativa del RI, cui però non corrispondeva una consistente riduzione dei sintomi. Da quando è noto che questo farmaco può favorire un allungamento dell'intervallo QT ecg-grafico (un elemento che aumenta il rischio di morte improvvisa), il suo utilizzo è stato limitato a pazienti in trial clinici, studi sulla sicurezza, o registri, oppure ristretti a programmi ad accesso limitato supervisionati da un pediatra gastroenterologo.

Domperidone e *metoclopramide* sono agenti antidopaminergici che favoriscono lo svuotamento gastrico.

La *metoclopramide* riduce gli score clinici basati sui sintomi di reflusso nei lattanti, riduce il RI senza però normalizzarlo (92), ma è associata ad una significativa incidenza di effetti collaterali in lattanti e bambini (letargia, irritabilità, ginecomastia, galattorrea, reazioni extrapiramidali e anche casi di discinesia tardiva permanente) (93-96).

In letteratura sono presenti solo 4 studi randomizzati controllati sull'uso di *domperidone* nei bambini, nessuno dei quali fornisce una robusta evidenza dell'efficacia di questo farmaco nella MRGE in età pediatrica.

Il *betanecolo* è stato studiato in pochi trial controllati, senza dimostrare particolare efficacia e presentando al contrario elevata incidenza di effetti collaterali in bambini con MRGE.

Il *baclofene*, agonista dei recettori GABA, riduce sia i reflussi acidi sia quelli non acidi negli adulti sani ed in quelli affetti da MRGE; nei bambini è stato dimostrato che accelera lo svuotamento gastrico da 2 ore dopo la somministrazione, senza effetti dannosi sulla pressione basale del LES o sulla peristalsi esofagea. Gli effetti collaterali che esso provoca (dispepsia, sonnolenza, vertigini, affaticamento) ne precludono 'uso routinario' nella pratica clinica.

In definitiva, in base alle evidenze attuali, non è giustificato l'utilizzo routinario di questa classe di farmaci nella MRGE.

C- Terapia chirurgica

La plastica anti-reflusso (*funduplicatio*) riduce il reflusso aumentando la pressione basale del LES, riducendo il numero di TLESR e la pressione durante il rilassamento indotto dalla deglutizione, aumenta la lunghezza del tratto di esofago intraddominale, accentua l'angolo di His, e riduce l'ernia jatale, se presente; solitamente elimina i reflussi, anche quelli fisiologici; non corregge eventuali disordini della motilità gastrointestinale sottostanti (6,97-100).

La maggior parte della Letteratura disponibile sulla terapia chirurgica per MRGE nei bambini effettua una valutazione retrospettiva, che risulta spesso carente di tutte le informazioni sulla diagnosi di MRGE e le indicazioni al trattamento chirurgico. L'assenza di protocolli di valutazione post-operatoria che includano test oggettivi (come pH o impedenzometria ed endoscopia) rendono ancora più difficile definire i risultati chirurgici in molti studi (99).

In uno studio, ad una media di 20 mesi dall'intervento, il 61% dei pazienti adulti sottoposti a *funduplicatio* (molti anche con indicazioni discutibili) era soddisfatto del risultato, il 32% assumeva farmaci per il bruciore, l'11% richiedeva dilatazioni esofagee, ed il 7% andava incontro a reintervento (101).

Un ampio studio randomizzato controllato ha messo a confronto efficacia e sicurezza della *funduplicatio* laparoscopica vs esomeprazolo 20 mg/die per il trattamento della MRGE nell'adulto, con un follow up a 3 aa: più del 90% degli adulti trattati con uno dei 2 approcci riferiva un controllo dei sintomi buono o eccellente; la disfagia era presente nel 10% del gruppo operato, quasi assente nel gruppo esomeprazolo; la qualità della vita risultò sovrapponibile nei due gruppi (102).

Tra i bambini operati, quelli con NI hanno una percentuale doppia di complicanze, 3 volte maggiore di morbilità e 4 volte superiore di re intervento rispetto ai pz non NI. I bambini operati di atresia esofagea (AE) hanno un rischio maggiore di fallimento della chirurgia, anche se in percentuale inferiore rispetto a quelli con NI. La recidiva di reflusso patologico dopo chirurgia nei bambini con NI ed AE non è ovvia, e spesso la diagnosi richiede un alto indice di sospetto, frequenti rivalutazioni nel tempo, e l'uso di più di un test.

In una recente review su 198 bambini, 2/3 presentava sintomi di MRGE o richiedeva terapia medica per MRGE entro 2 mesi dall'intervento chirurgico antireflusso. La *funduplicatio* nella prima infanzia ha una percentuale di fallimento più alta rispetto alla

stessa procedura nel bambino più grande, e sembra essere più frequente nei bambini con anomalie associate.

Le complicanze dopo plastica antireflusso possono essere legate ad alterazioni della capacità fundica, alterata compliance gastrica e risposte sensoriali che possono persistere per mesi o anni (sazietà precoce, dumping syndrome, sensazione di vomito postoperatoria). Il fallimento precoce o tardivo dell'intervento può essere legato a rottura del manicotto o al suo slittamento in torace.

La funduplicatio sec Nissen per via laparoscopica (Laparoscopic Nissen Fundoplication - LNF) ha largamente rimpiazzato la stessa procedura antireflusso in laparotomia (Open Nissen Fundoplication - ONF), grazie alla minore morbidità, alla ridotta ospedalizzazione, ed ai minori disturbi perioperatori. Tuttavia la LNF ha mostrato la stessa percentuale di fallimenti della ONF negli studi condotti su pz adulti.

La *dissociazione esofago-gastrica* è una procedura chirurgica che risulta utile nei bambini con NI o altre condizioni che determinano aspirazione nelle vie aeree durante il pasto, come approccio successivo al fallimento della funduplicatio, o come procedura primaria; elimina tutti i reflussi.

La *gastroplastica endoluminale endoscopica* (GEE) è stata descritta in età pediatrica come alternativa alla funduplicatio chirurgica. Di un gruppo di 16 bambini con MRGE refrattaria o dipendente dalla terapia medica è stato sottoposto a GEE, il 25% presentava sintomi ricorrenti che richiesero una ripetizione della procedura a 2-24 mesi di distanza. Studi sull'adulto hanno evidenziato risultati sovrapponibili tra procedura chirurgiche antireflusso e GEE.

In conclusione, la chirurgia antireflusso può essere indicata ed apportare beneficio nei bambini con MRGE confermata che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia medica, o che ne risultano dipendenti per un lungo periodo di tempo, o che non assumono per vari motivi la terapia medica prescritta, o che presentano complicanze della MRGE che mettono a rischio la vita.

E' fondamentale che lo studio preoperatorio sia accurato e il più completo possibile, al fine di escludere cause non legate a MRGE come responsabili del quadro clinico.

E' inoltre importante spiegare ai genitori in modo realistico il decorso post-operatorio e le eventuali possibili complicanze della chirurgia, inclusa la possibile ripresentazione dei sintomi.

CASISTICA PERSONALE

160 pazienti pediatriche di età compresa tra 1 e 18 anni, con diagnosi clinica di reflusso esofageo formulata tra gennaio e giugno 2005 (6 mesi), afferenti da 12 Centri italiani di Gastroenterologia Pediatrica, sono stati sottoposti a valutazione clinica (con scorre di Orenstein), endoscopica ed istologica prima e dopo terapia con PPI, nell'ottica di definire il ruolo dell'endoscopia, ed in particolare dell'esame istologico nella diagnosi di esofagite da reflusso, e di esaminare la eventuale correlazione tra sintomi, reperto macroscopico endoscopico e reperto microscopico istologico nei bambini con sospetta malattia da RGE.

I criteri di inclusione ed esclusione sono stati stabiliti dal gruppo di studio endoscopico della SIGENP.

Criteri di inclusione: presenza di almeno uno dei sintomi suggestivi di RGE (dolore epigastrico, nausea/rigurgito/vomito, pirosi, rifiuto del cibo, senso di sazietà precoce, dispepsia, dolore toracico, odinofagia, disfagia, ematemesi/melena, anemia e singhiozzo.

Criteri di esclusione: allergie alimentari, disordini metabolici, sindrome da malassorbimento, recente terapia con NSAID, malformazioni del tratto gastrointestinale, e pregressi interventi chirurgici GI, pazienti trattati con PPI nei 6 mesi precedenti.

La diagnosi differenziale in caso di rigurgito e vomito includeva esofagite eosinofila ed esofagite allergica.

Ciascun paziente era stato valutato prima della prima EGDS e successivamente mensilmente fino al termine della terapia.

Il protocollo diagnostico venne esaminato ed approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale Regionale di Pescara, ed il consenso informato venne rilasciato dai genitori di ciascun paziente.

14 pz furono esclusi poiché presentarono miglioramento spontaneo dei sintomi prima di essere sottoposti alla prima endoscopia, e 10 per la presenza di uno dei criteri di esclusione. Quindi 136 pz (72 femmine e 64 maschi) furono arruolati nello studio e furono sottoposti alla prima EGD. 38 di questi non consentirono di ripetere il controllo endoscopico.

133 pz furono sottoposti a 2 prelievi biotici come da protocollo preliminare; gli altri 3 vennero sottoposti a 3 prelievi. Al fine di ottenere la maggiore uniformità possibile rispetto alla descrizione del quadro endoscopico ed istologico, i professionisti coinvolti nello studio

si sono confrontati ed hanno stabilito precisi criteri diagnostici in un meeting preliminare. La classificazione utilizzata per la descrizione istologica fu l'Hetzel-Dent score, In nessun caso l'istologia risultò suggestiva di EE.

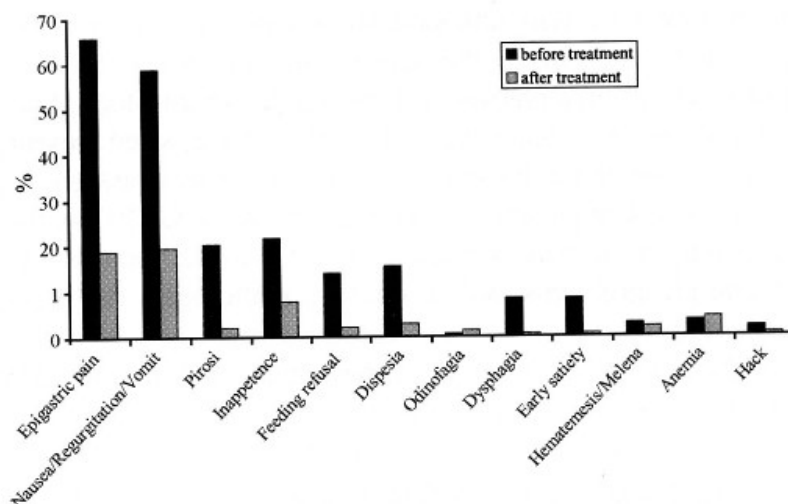
Il protocollo prevedeva 2 prelievi biotici negli ultimi 5 cm dell'esofago distale. Se presenti aree di edema, iperemia e lesioni erosive, anch'esse dovevano essere biotizzate e si doveva specificarne la sede (prossimale o distale).

La procedura endoscopica si effettuava in sedazione profonda nei pz di età inferiore ai 3 anni, ed in sedazione conscia in quelli più grandi.

Gli score clinici, endoscopici ed istologici furono registrati prima e dopo terapia con PPI, somministrati per 3 mesi se l'esofagite era severa (Hetzel-Dent score =3-4), altrimenti per 2 mesi. L'endoscopia in particolare veniva effettuata 6 settimane dopo il termine del ciclo di PPI.

Risultati:

- la percentuale di pazienti con sintomi prima e dopo terapia dimostra la evidente riduzione dello score clinico dopo terapia, in modo particolare, per i sintomi dolore epigastrico, nausea/rigurgito/vomito, pirosi, perdita di appetito, rifiuto del cibo, dispepsia, disfagia e senso di sazietà precoce ($P < 0.01$, χ^2 -test)



- la correlazione tra score clinico (SC) ed score endoscopico (SE) ed istologico (SI), prima e dopo terapia, dimostrava che, quando lo score clinico era alto, correlava maggiormente con SE e SI; prima del trattamento 66 pz avevano $SC \leq 4$, di cui 51 con SE 0-1 e 40 con SI 0-1 mantennero SE e SI basso; quando lo SC iniziale era più alto, la correlazione con SE e SI cambiava significativamente. 70 pz alla

valutazione iniziale presentarono SC >4; di essi 27 (38.6%) presentavano un elevato SE (≥ 2), e 43 (61.4%) anche elevato SI (≥ 2); 23 pz avevano SC >9, 11 dei quali (47.8%) con elevato SE e 14 con elevato SI. La correlazione tra SC e SI risultò statisticamente significativa ($P < 0.05$, χ^2 -test).

- Il range dello SC prima e dopo terapia variò significativamente da 1-14 a 0-7 ($P < 0.05$)
- I sintomi prevalenti risultarono essere l'epigastralgia, nausea/rigurgito/vomito, rifiuto del cibo/sazietà precoce e piroisi: l'epigastralgia era presente nella maggior parte dei pz (93/136), e di essi solo 14 (15%) presentava elevato SE, mentre 41 (44%) aveva un elevato SI; 83 pz presentavano nausea/rigurgito/vomito, 25 di loro con maggior SE e 40 con elevato SI; 62 rifiutavano cibo o presentavano senso di sazietà precoce, ma solo 24 (38.7%) associavano SE 2-4, 30 (48.4%) SI ≥ 2 ; la piroisi è risultato il sintomo maggiormente correlato a severo SE e SI, rispettivamente 13 e 29 (44.8%) e 18/29 (62%) dei pz.
- Dopo terapia con PPI si registrò un marcato miglioramento degli SE e SI, con una differenza statisticamente significativa; SE e SI pre-trattamento era rispettivamente 1.61 ± 1.02 e 1.27 ± 0.94 , migliorando a 0.80 ± 0.99 e 0.48 ± 0.78 ($P < 0.05$); dopo terapia, il 63.4% dei pz ottennero SE 0 ed il 48.2% SI 0; la concordanza tra SE e SI prima e dopo terapia era sempre significativamente elevata ($P < 0.001$).
- La terapia prevedeva la somministrazione di omeprazolo alla dose di 0.7 -3.5 mg/Kg/die, secondo la severità del quadro endoscopico. La dose media fu di 1.011 mg/Kg/die.

Conclusioni

In letteratura esistono pochi dati sulle indicazioni all'esecuzione dell'esame endoscopico nella MRGE in età pediatrica. In particolar modo, non è ben definita la relazione tra sintomi ed esofagite.

La diagnosi di esofagite e di altre complicanze della MRGE può essere difficoltosa.

Poiché i sintomi come rifiuto del cibo, irritabilità, scarso accrescimento, vomito, dolore toracico, disfagia, odinofagia, singhiozzo, ematemesi, melena ed anemia non sono specifici, non possono essere considerati diagnostici di RGE.

L'analisi dei nostri dati dimostra una elevata corrispondenza tra sintomi e SI, la cui importanza risulta particolarmente chiara in pazienti con reperto endoscopico di normalità ed evidenza di esofagite alle biopsie.

Il 50.8% dei pz presentavano uno score istologico elevato (2-4), ma solo il 30% avevano alterazioni endoscopiche significative (SE 2-4). Questo indica che, nei bambini, l'istologia è spesso più utile nel diagnosticare l'esofagite rispetto alla visualizzazione macroscopica della mucosa esofagea, e che quest'ultima e l'istologia non correlano tra loro significativamente.

E' stata riscontrata una variabilità dei sintomi di presentazione della MRGE in relazione all'età, mentre i sintomi maggiormente predittivi di RGE sono risultati il dolore epigastrico, il vomito, il rifiuto del cibo e la piroisi.

Brindley et al hanno riportato che, in assenza di malattia da reflusso erosiva, c'è poca correlazione tra quadro endoscopico e riscontro istologico della mucosa esofagea, esattamente come osservato nel nostro studio. Altri studi affermano che, nell'adulto, la correlazione tra sintomi ed EGDS non è sempre chiara. La letteratura pediatrica sulla relazione tra sintomi ed istologia è ugualmente poco dirimente. La MRGE in età pediatrica è caratterizzata da una elevata incidenza di malattia da reflusso non erosiva (NERD), suggerendo che la flogosi dell'esofago distale può precedere lo sviluppo della malattia erosiva. I sintomi di MRGE nei bambini possono essere dovuti ad altri fattori.

L'indagine gold standard per la diagnosi di esofagite è comunque la biopsia esofagea.

Nel nostro Studio, il trattamento con PPI ha ridotto significativamente di oltre 1/3 il numero di bambini sintomatici; tuttavia la nostra Analisi non è stata disegnata per verificare l'efficacia del trattamento con PPI, e la seconda EGDS doveva solo enfatizzare i cambiamenti della mucosa esofagea dopo terapia. Dopo il trattamento, uno SE severo (2-4) era presente solo nell'11.1% dei casi, mentre il 20.2% aveva un o SI alto (2-5) e 12 pz asintomatici (12.1%) continuarono a mostrare SI severo (2-5). Tale affermazione non implica una comparazione tra SE e SI, ma dimostra che dopo la terapia un significativo gruppo di pazienti continua a presentare SE e SI severi.

Alla luce di questi risultati, possiamo concludere che un gruppo di pazienti potrebbe continuare ad essere sintomatico a causa della severità iniziale dei loro sintomi; dopo aver indagato ed escluso altre cause di dolore addominale, noi possiamo dedurre che un periodo più lungo di terapia o un maggiore dosaggio di PPI potrebbe essere necessario in alcuni pazienti non-responsivi.

Diversi studi propongono un trial con PPI nei pazienti con sintomi suggestivi di MRGE, suggerendo di sottoporre ad EGDS solo in caso di fallimento della terapia medica. L'esame endoscopico per il follow up potrebbe non essere necessario, soprattutto se si ottiene una buona risposta alla terapia medica e se il quadro patologico iniziale non è grave.

Bibliografia

- (1) Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global evidencebased consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1278–95.
- (2) Hegar B, Boediarso A, Firmansyah A, et al. Investigation of regurgitation and other symptoms of gastroesophageal reflux in Indonesian infants. *World J Gastroenterol* 2004;10:1795–7.
- (3) Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002;109:1061–7.
- (4) Chial HJ, Camilleri M, Williams DE, et al. Rumination syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment, and prognosis. *Pediatrics* 2003;111:158–62.
- (5) Tutuian R, Castell DO. Rumination documented by using combined multichannel intraluminal impedance and manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:340–3.
- (6) Kawahara H, Dent J, Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology* 1997;113: 399–408.
- (7) Omari T. Gastro-oesophageal reflux disease in infants and children: new insights, developments and old chestnuts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41 (Suppl 1):S21–3.
- (8) Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007;150:262–7.
- (9) Hassall E. Co-morbidities in childhood Barrett's esophagus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:255–60.
- (10) Murray JA, Camilleri M. The fall and rise of the hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000;119:1779–81.
- (11) Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, et al. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 1711–7.
- (12) Trudgill N. Familial factors in the etiology of gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 2002;12:15–24.
- (13) Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. The natural course of gastroesophageal reflux. *Acta Paediatr* 2004;93:1063–9.
- (14) Jadcherla S, Rudolph C. Gastroesophageal reflux in the preterm neonate. *Neoreviews* 2005;6:e87–98.

- (15) Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, et al. Presenting symptoms of non-erosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci* 2006;51:858–63.
- (16) Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, et al. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:210–5.
- (17) Kleinman L, Rothman M, Strauss R, et al. The infant gastroesophageal reflux questionnaire revised: development and validation as an evaluative instrument. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:588–96.
- (18) Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, et al. Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal reflux
- (19) Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn JF. Reflux symptoms in 100 normal infants: diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:607–14.
- (20) Orenstein SR, Cohn JF, Shalaby TM, et al. Reliability and validity of an infant gastroesophageal reflux questionnaire. *Clin Pediatr (Phila)* 1993;32:472–84.
- (21) Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, et al. Gastroesophageal reflux disease in children: association between symptoms and pH monitoring. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:636–40.
- (22) Deal L, Gold BD, Gremse DA, et al. Age-specific questionnaires distinguish GERD symptom frequency and severity in infants and young children: development and initial validation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:178–85.
- (23) Vandenplas Y, Derde MP, Piepsz A. Evaluation of reflux episodes during simultaneous esophageal pH monitoring and gastroesophageal reflux scintigraphy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:256–60.
- (24) Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, et al. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma* 2002;39: 135–42.
- (25) Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342–63.
- (26) Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1301–6.
- (27) Sant'Anna AM, Rolland S, Fournet JC, et al. Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology and pH probe results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:373–7.

- (28) Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, et al. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:801–5.
- (29) Silny J, Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991;3:151–62.
- (30) Wenzl TG. Invited review: investigating esophageal reflux with the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:261–8.
- (31) Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, et al. Detection of small bolus volumes using multiple intraluminal impedance in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:381–4.
- (32) Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, et al. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2006;118:e299–308.
- (33) 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;31:144–9.
- (34) Mattioli G, Sacco O, Repetto P, et al. Necessity for surgery in children with gastroesophageal reflux and supraesophageal symptoms. *Eur J Pediatr Surg* 2004;14:7–13.
- (35) Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1383–91. 1391 e1–5.
- (36) Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172–80.
- (37) Boccia G, Manguso F, Miele E, et al. Maintenance therapy for erosive esophagitis in children after healing by omeprazole: is it advisable? *Am J Gastroenterol* 2007;192:1291–7.
- (38) Hassall E, Israel D, Shepherd R, et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. International Pediatric Omeprazole Study Group. *J Pediatr* 2000;137:800–7.
- (39) Dahms BB. Reflux esophagitis: sequelae and differential diagnosis in infants and children including eosinophilic esophagitis. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:5–16.
- (40) Dent J. Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:4–16.

- (41) Gillett P, Hassall E. Pediatric gastrointestinal mucosal biopsy. Special considerations in children. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000;10:669–712. vi–vii.
- (42) Hassall E. Esophageal metaplasia: definition and prevalence in childhood. *Gastrointest Endosc* 2006;64:676–7.
- (43) Gupta JP, Kumar A, Jain AK, et al. Gastro-esophageal reflux disease (GERD): an appraisal of different tests for diagnosis. *J Assoc Physicians India* 1990;38 (Suppl 1):S699–702.
- (44) Chen MY, Ott DJ, Sinclair JW, et al. Gastroesophageal reflux disease: correlation of esophageal pH testing and radiographic findings. *Radiology* 1992;185:483–6.
- (45) Aksglaede K, Pedersen JB, Lange A, et al. Gastro-esophageal reflux demonstrated by radiography in infants less than 1 year of age. Comparison with pH monitoring. *Acta Radiol* 2003;44: 136–8.
- (46) Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 (Suppl 2):S10–6.
- (47) Abd El-Fattah AM, Abdul Maksoud GA, Ramadan AS, et al. Pepsin assay: a marker for reflux in pediatric glue ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:464–70.
- (48) He Z, O'Reilly RC, Bolling L, et al. Detection of gastric pepsin in middle ear fluid of children with otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:59–64.
- (49) Crapko M, Kerschner JE, Syring M, et al. Role of extra-esophageal reflux in chronic otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2007;117:1419–23.
- (50) O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, et al. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. *Laryngoscope* 2008;118:1–9.
- (51) Farhath S, Aghai ZH, Nakhla T, et al. Pepsin, a reliable marker of gastric aspiration, is frequently detected in tracheal aspirates from premature ventilated neonates: relationship with feeding and methylxanthine therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43: 336–41
- (52) Farrell S, McMaster C, Gibson D, et al. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastroesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Pediatr Surg* 2006;41:289–93.
- (53) Starosta V, Kitz R, Hartl D, et al. Bronchoalveolar pepsin, bile acids, oxidation, and inflammation in children with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2007;132:1557–64.
- (54) Hoffman I, Tertychnyy A, Ectors N, et al. Duodenogastro-esophageal reflux in children with refractory gastro-esophageal reflux disease. *J Pediatr* 2007;151:307–11.

- (55) Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005;19:15–35.
- (56) Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:80S–94S.
- (57) Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, et al. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1226–32.
- (58) Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324–37.
- (59) Vakil N. Review article: how valuable are proton-pump inhibitors in establishing a diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 (Suppl 1):S64–9.
- (60) Barak M, Lahav S, Mimouni FB, et al. The prevalence of regurgitations in the first 2 days of life in human milk- and formula-fed term infants. *Breastfeed Med* 2006;1:168–71.
- (61) Orenstein S, McGowan J. Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2008;152:310–4.
- (62) Vance GH, Lewis SA, Grimshaw KE, et al. Exposure of the fetus and infant to hens' egg ovalbumin via the placenta and breast milk in relation to maternal intake of dietary egg. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1318–26.
- (63) Khoshoo V, Ross G, Brown S, et al. Smaller volume, thickened formulas in the management of gastroesophageal reflux in thriving infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:554–6.
- (64) Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastroesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD003502.
- (65) Chao HC, Vandenplas Y. Comparison of the effect of a cornstarch thickened formula and strengthened regular formula on regurgitation, gastric emptying and weight gain in infantile regurgitation. *Dis Esophagus* 2007;20:155–60.
- (66) Ferry GD, Selby M, Pietro TJ. Clinical response to short-term nasogastric feeding in infants with gastroesophageal reflux and growth failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2:57–61.
- (67) Adams EJ, Chavez GF, Steen D, et al. Changes in the epidemiologic profile of sudden infant death syndrome as rates decline among California infants: 1990–1995. *Pediatrics* 1998;102: 1445–51.

- (68) Chao HC, Vandenplas Y. Effect of cereal-thickened formula and upright positioning on regurgitation, gastric emptying, and weight gain in infants with regurgitation. *Nutrition* 2007;23:23–8.
- (69) Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965–71.
- (70) Brazer SR, Onken JE, Dalton CB, et al. Effect of different coffees on esophageal acid contact time and symptoms in coffee-sensitive subjects. *Physiol Behav* 1995;57:563–7.
- (71) Chang CS, Poon SK, Lien HC, et al. The incidence of reflux esophagitis among the Chinese. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 668–71.
- (72) Castiglione F, Emde C, Armstrong D, et al. Oesophageal pHmetry: should meals be standardized? *Scand J Gastroenterol* 1992;27:350–4.
- (73) Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol* 1988;83:633–6.
- (74) Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. *Am J Dig Dis* 1975;20:703–7.
- (75) Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Walking and chewing reduce postprandial acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 151–5.
- (76) Moazzez R, Bartlett D, Anggiansah A. The effect of chewing sugarfree gum on gastro-esophageal reflux. *JDentRes* 2005;84:1062–5.
- (77) Smoak BR, Koufman JA. Effects of gum chewing on pharyngeal and esophageal pH. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1117–9.
- (78) Orenstein SR, Blumer JL, Faessel HM, et al. Ranitidine, 75 mg, over-the-counter dose: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in children with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:899–907.
- (79) van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD002095.
- (80) Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD003244.
- (81) Hunt RH. Review article: the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 (Suppl 3):S10–9.

- (82) Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, et al. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 642–53.
- (83) Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, et al. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:41–4.
- (84) Zhang W, Kukulka M, Witt G, et al. Age-dependent pharmacokinetics of lansoprazole in neonates and infants. *Paediatr Drugs* 2008;10:265–74.
- (85) Li J, Zhao J, Hamer-Maansson JE, et al. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study. *Clin Ther* 2006;28:419–27.
- (86) Tolia V, Fitzgerald J, Hassall E, et al. Safety of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35 (Suppl 4):S300–7.
- (87) Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006;117:e817–20.
- (88) Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H₂-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:e137–42.
- (89) Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119–24.
- (90) Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989–95.
- (91) Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955–60.
- (92) Tolia V, Calhoun J, Kuhns L, et al. Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1989;115:141–5.
- (93) Machida HM, Forbes DA, Gall DG, et al. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. *J Pediatr* 1988;112:483–7.
- (94) Shafir Y, Levy Y, Beharab A, et al. Acute dystonic reaction to bethanechol—a direct acetylcholine receptor agonist. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:646–8.
- (95) Madani S, Tolia V. Gynecomastia with metoclopramide use in pediatric patients. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:79–81.

- (96) Putnam PE, Orenstein SR, Wessel HB, et al. Tardive dyskinesia associated with use of metoclopramide in a child. *J Pediatr* 1992; 121:983–5.
- (97) Di Lorenzo C, Flores A, Hyman PE. Intestinal motility in symptomatic children with fundoplication. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:169–73.
- (98) Di Lorenzo C, Orenstein S. Fundoplication: friend or foe? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:117–24.
- (99) Hassall E. Outcomes of fundoplication: causes for concern, newer options. *Arch Dis Child* 2005;90:1047–52.
- (100) Kawahara H, Nakajima K, Yagi M, et al. Mechanisms responsible for recurrent gastroesophageal reflux in neurologically impaired children who underwent laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2002;16:767–71.
- (101) Vakil N, Shaw M, Kirby R. Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a U.S. community. *Am J Med* 2003; 114:1–5.
- (102) Lundell L, Attwood S, Ell C, et al. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57:1207–13.
- (103) Lombardi G, de'Angelis G et al. Reflux Esophagitis in children; the role of endoscopy. A multicentric italian survey. *Digestive and Liver Disease*, 39(9): 864-871, Vol 39, Issue 9, September 2007.