

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA**

**Dottorato di ricerca in  
Gastroendocrinologia Pediatrica**

**XXIII ciclo**

---

**LA pH-IMPEDENZOMETRIA NELLE 24 ORE:**

**MANIFESTAZIONI TIPICHE E ATIPICHE**

**DELLA MALATTIA**

**DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO**

Coordinatore:

**Chiar.mo Prof. Giulio Bevilacqua**

Tutor:

**Chiar.mo Prof. Gian Luigi de'Angelis**

Dottoranda:

**Francesca Vincenzi**



# INDICE

<b>Riassunto.....</b>	<b>pag. 1</b>
<b>Introduzione.....</b>	<b>pag. 3</b>
<b>Pazienti e Metodi.....</b>	<b>pag. 26</b>
<b>Risultati.....</b>	<b>pag. 29</b>
<b>Discussione.....</b>	<b>pag. 34</b>
<b>Conclusioni.....</b>	<b>pag. 41</b>
<b>Tabelle/Immagini.....</b>	<b>pag. 42</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>pag. 55</b>

## RIASSUNTO

Il reflusso gastroesofageo (RGE) è il passaggio retrogrado del contenuto gastrico in esofago; è considerato fisiologico se non associato a complicanze sistemiche e se non interferisce con il normale accrescimento staturponderale. Si definisce invece malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) la condizione clinica caratterizzata dall'associazione del RGE con dei sintomi, distinti in tipici ed atipici, e dalla presenza di possibili complicanze esofagee o extraesofagee tali da compromettere la qualità della vita.

Il RGE può essere studiato con varie indagini strumentali alcune valutano le cause e le conseguenze del RGE mentre altre consentono di documentare la presenza e l'entità del RGE; recentemente in particolare è stata introdotta la pH-impedenzometria (MII-pH).

La MII-pH permette di rilevare i reflussi acidi e non acidi e di distinguere i reflussi liquidi, gassosi e misti, consentendo di studiare la patologia da RGE correlata anche al reflusso non acido.

Lo scopo di questa tesi è stato quello di valutare la MII-pH su una casistica di 104 pazienti, di cui 65 presentavano sintomi tipici e 39 sintomi atipici di RGE, di età compresa tra 1-18 anni, afferiti all'Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia da Agosto 2006 ad Agosto 2010. Erano in terapia con inibitori di pompa protonica 38 dei 65 pazienti con sintomi tipici e 17 dei 39 con sintomi atipici.

In questi pazienti sono stati valutati il numero dei reflussi sia acidi che non acidi e i seguenti parametri: l'indice di reflusso (RI), l'indice di esposizione al bolo (BEI), la media del tempo di clearing dell'acido (MACT), la mediana del tempo

di clearing del bolo (MBCT), l'indice sintomatico (SI) e la probabilità di correlazione dei sintomi (SAP).

Dall'analisi dei risultati è emerso un numero medio di reflussi per paziente pressoché sovrapponibile tra le due popolazioni e, se si escludono i pazienti in terapia, una prevalenza di reflussi acidi rispetto ai non acidi, ancora più evidente nei pazienti con sintomi tipici (reflussi acidi 78%/alcalini 22% vs reflussi acidi 74%/alcalini 26%). L'80% dei reflussi inoltre in entrambe le popolazioni si sono verificati in posizione eretta.

In entrambi i gruppi il 50% dei casi con BEI positivo presentava un valore di RI negativo e MACT è risultata circa 3,5 volte più alta della MBCT (MACT/MBCT: gruppo A 3,4; gruppo B 3,5). Per quanto riguarda il SI e SAP si sono ottenuti dati scarsamente valutabili probabilmente per la poca attendibilità di tali indici, in particolare in età pediatrica.

Dal nostro studio è stato pertanto possibile desumere dei parametri MII-pHmetrici che potrebbero definire il "pattern impedenzometrico" di pazienti con sintomi tipici e atipici di tipo respiratorio attualmente non disponibili in letteratura, specie per l'età pediatrica per la quale non esistono ancora parametri di normalità.

La MII-pH sembrerebbe, inoltre, vista la percentuale non trascurabile di pazienti con BEI positivo, una tecnica utile nello studio del RGE di tipo tipico e nelle patologie respiratorie correlabili al RGE e sembrerebbe essere anche superiore alla pH-metria considerata fino ad oggi il "gold standard".

## INTRODUZIONE

Si definisce reflusso gastroesofageo (RGE) il passaggio retrogrado del contenuto gastrico in esofago attraverso lo sfintere esofageo inferiore (LES, Lower Esophageal Sphincter) <sup>(1,2)</sup>.

Il reflusso può essere distinto in reflusso primario, se correlato ad una disfunzione gastroesofagea, o secondario, se correlato ad alterazioni dello sviluppo neurologico o ad altre patologie d'organo o sistemiche <sup>(1,2)</sup>.

Il reflusso è considerato fisiologico se non è associato a complicanze sistemiche e non interferisce con la crescita stuturo-ponderale <sup>(1)</sup>.

Si definisce malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) la condizione clinica caratterizzata dall'associazione del RGE con dei sintomi, distinti in tipici ed atipici, e dalla presenza di possibili complicanze esofagee o extraesofagee tali da compromettere la qualità della vita <sup>(1,2)</sup>.

### **Epidemiologia**

La MRGE rappresenta la patologia esofagea più comune in età pediatrica.

La prevalenza dei rigurgiti è elevata e varia dal 18 al 40% in una popolazione di lattanti <sup>(3,4)</sup>. Il reflusso fisiologico raggiunge un picco a circa 4 mesi (70% dei casi) e tende poi a diminuire progressivamente per poi risolversi nella maggior parte dei casi (80%) entro i 18 mesi e quasi sempre entro i 24 mesi <sup>(3,4,5)</sup> di età.

Meno del 10% dei soggetti tra i 3 e i 17 anni continua a presentare tali manifestazioni cliniche. La prevalenza di una patologia da RGE è stimata a circa l'8% dei lattanti, valori che sono simili a quelli dell'adulto <sup>(6)</sup>.

## **Fisiopatologia**

L'esofago è un organo cavo a funzione motoria deputato al trasporto del bolo alimentare dalla faringe allo stomaco.

Dal punto di vista funzionale si distinguono: lo sfintere esofageo superiore (SES), il corpo esofageo e lo sfintere esofageo inferiore (SEI o LES)<sup>(5)</sup>.

In condizioni di riposo il SES presenta una pressione endoluminale più elevata rispetto alla faringe e all'esofago cervicale, ostacolando così l'afflusso di aria nell'esofago durante l'inspirazione ed il reflusso del contenuto esofageo in faringe e nelle vie aeree; si inibisce durante i conati, il vomito e l'eruttazione.

Il LES con le sue componenti anatomiche e funzionali costituisce la barriera antireflusso.

La patogenesi della MRGE è multifattoriale<sup>(3)</sup> e si ritiene sia il risultato dell'alterazione dell'equilibrio tra fattori difensivi e i fattori aggressivi a livello della mucosa esofagea distale.

Il RGE è molto frequente nel periodo neonatale a causa dell'imaturità dei meccanismi protettori del RGE. La maggior parte dei fattori considerati causa di RGE sono fisiologicamente presenti nei neonati ed hanno la tendenza a risolversi spontaneamente nei primi 18 mesi. I fattori principalmente chiamati in causa sono: la ritardata clearance esofagea, la ridotta pressione dello sfintere esofageo inferiore, l'esofago intraddominale ridotto, l'angolo di HIS ottuso, il grande volume gastrico associato a un ritardato svuotamento gastrico e la pressione intraddominale elevata<sup>(5)</sup>.

Il peristaltismo, la salivazione e la forza di gravità determinano la velocità della clearance esofagea che a suo volta definisce la durata degli episodi di reflusso (7).

Sono descritti tre tipi di peristaltismo: il peristaltismo primario, indotto dalla deglutizione, il peristaltismo secondario, indotto da un episodio di reflusso e il peristaltismo terziario che è una contrazione a carico dell'esofago distale e che è poco sviluppato nell'uomo<sup>(5)</sup>.

Il ruolo della saliva è duplice: il pH alcalino neutralizza l'acidità del reflusso e il volume della saliva stessa ha un effetto di massa e induce la deglutizione.

Il ruolo della gravità è sicuramente importante ma poco studiato.

La resistenza della mucosa invece agli agenti aggressivi potrebbe essere determinata geneticamente. Le prostaglandine, per esempio, hanno un ruolo protettore. L'ipervascolarizzazione apporta bicarbonato, piastrine e dei fattori epiteliali di crescita che contribuiscono anch'essi alla difesa della mucosa<sup>(5)</sup>. Gli stessi rigurgiti e vomiti possono essere considerati dei meccanismi di difesa perché evitano un contatto prolungato tra il materiale refluito e la mucosa esofagea.

Il contenuto del reflusso determina inoltre l'aggressività del reflusso stesso. In passato l'attenzione è stata principalmente focalizzata sul suo contenuto acido ma attualmente sono stati chiamati in causa altri fattori, in particolare l'attività della pepsina che si inattiva a pH >4 e la contemporanea presenza di componenti duodenali come la bile e gli enzimi pancreatici<sup>(6)</sup>.

Il ruolo del SES nella patogenesi del RGE è poco studiato mentre più studiato è il LES.

Il gonfiaggio di un palloncino a livello esofageo comporta un aumento della pressione del LES. Il valore assoluto della pressione del LES dipende dal tipo di materiale contenuto in esofago e dalla metodologia utilizzata; in generale dei valori inferiori a 3 mmHg sono considerati insufficienti anche se solo il 20% degli episodi di reflusso sembra si verifichi con pressioni basali del LES basse<sup>(8)</sup>.

Recentemente è stato dimostrato che la distensione e la contrazione del corpo esofageo possono essere causa anche di piroisi<sup>(9)</sup>. È stato supposto che la distensione esofagea indotta dal reflusso sia maggiore nei pazienti con MRGE che non nei controlli. La terapia con inibitori di pompa protonica (IPP) così come riduce il volume della secrezione acida gastrica, potrebbe modificare la distensione esofagea indotta dal reflusso. Inoltre la terapia con IPP trasforma molti reflussi acidi in non acidi ma non influenza il grado di distensione esofagea indotta dal reflusso<sup>(9)</sup>, pertanto la distensione esofagea potrebbe essere dovuta a dei reflussi non acidi<sup>(10)</sup>.

Fass et al<sup>(11)</sup> hanno successivamente messo in evidenza che il progressivo aumento del volume di un palloncino gonfiato a livello esofageo, provocando una contrazione, può indurre non solo dolore toracico, come già dimostrato da Barish<sup>(12)</sup> e da Deschner<sup>(13)</sup>, ma anche piroisi. Questo studio su volontari sani e su pazienti affetti da MRGE mostra inoltre che stimoli meccanici intraesofagei non solo possono generare una serie di sintomi, tra i quali il dolore toracico e piroisi, ma anche che il volume soglia è simile sia nell'esofago prossimale che distale<sup>(11)</sup>. Nei controlli sani inoltre è la piroisi e non il dolore toracico ad essere più frequentemente manifestata<sup>(14)</sup>.

E' stata dimostrata una correlazione tra la riduzione della pressione del LES e il numero degli episodi di reflusso anche se si fa strada l'ipotesi che la diminuzione della pressione del LES sia piuttosto la conseguenza del reflusso che la causa. La presenza infatti di un'esofagite causa una riduzione della pressione del LES suggerendo l'istallarsi di un circolo vizioso<sup>(5)</sup>.

La pressione del LES è anche influenzata da fattori nervosi ( $\alpha$  e  $\beta$ -adrenergici) ormonali (gastrina, colecistochinina), da alcuni cibi (cioccolato, alcool), da eventi fisiologici (pasto, gravidanza) e da alcuni farmaci (metoclopramide, diazepam, morfina).

Circa il 50% degli adulti con una patologia da RGE presenta un ritardato svuotamento gastrico ma la relazione causa-effetto non sembra ancora dimostrata <sup>(5)</sup>. Uno studio ha tuttavia dimostrato che il volume del materiale refluito sia postprandiale che a digiuno è maggiore nei pazienti con MRGE rispetto ai controlli normali<sup>(15)</sup>.

Sono implicati nella patogenesi della MRGE anche fattori più propriamente anatomici come la riduzione dell'angolo acuto di His, l'allargamento dello iato esofageo, la presenza di ernia iatale, l'aumento della pressione intragastrica (da ritardato svuotamento gastrico) e l' aumento della pressione endoaddominale (in caso di obesità, gravidanza o ascite) <sup>(5,16)</sup>.

## **Sintomi**

La MRGE presenta un ampio spettro di manifestazioni cliniche con sintomi tipici ed atipici o extraesofagei con differenze in rapporto all'età<sup>(17)</sup>.

Tra i pazienti con sintomi tipici di RGE si distinguono il RGE “non complicato” e il RGE “complicato”. Per RGE “complicato” si intendono bambini di tutte le età che presentano oltre ai sintomi *tipici* di RGE anche altri sintomi quali scarso accrescimento ponderale, anemia, crisi di pianto e irrequietezza.

Nei pazienti con sintomi *atipici* il RGE può manifestarsi con sintomi respiratori o neurologici (Sindrome di Sandifer).

<b>Sintomi e segni tipici</b>		<b>Sintomi e segni atipici</b>	
< 1 anno di età	> 1 anno di età	< 1 anno di età	> 1 anno di età
Rigurgito ricorrente	Rigurgito	Tosse	Dolore toracico
Vomito	Vomito	Broncospasmo	Tosse
Pianto eccessivo	Pirosi	Laringospasmo	Patologie respiratorie
Irritabilità	Eruttazioni	Polmoniti da aspirazione	Irritabilità
Inappetenza	Disfagia	Cianosi	Tachicardia
Ruminazione	Esofagite	Crisi convulsive	Sensazione di corpo estraneo
Disturbi dell'alimentazione		Apnee	Dolori addominali ricorrenti
Disturbi del sonno		SIDS	Disturbi del sonno
Deficit di crescita			Anemia
Inarcamento del tronco			Ematemesi/melena
Rotazione del capo			
Sindrome di Sandifer			

La relazione tra la severità del RGE e l'esistenza di un'esofagite purtroppo è poco chiara e non esistono criteri per stabilire sulla base della sintomatologia la presenza e la gravità di una esofagite, da qui la necessità dell'esame endoscopico.

L'esofagite si definisce come una lesione infiammatoria della mucosa esofagea<sup>(5)</sup>. Le cause di esofagite possono essere: infettive, chimiche, degenerative o meccaniche; l'esofagite da RGE è la più frequente e generalmente interessa il terzo inferiore dell'esofago anche se può estendersi anche più prossimamente.

L'esofagite può presentarsi macroscopicamente come un'iperemia della mucosa fino a ulcerazioni più o meno estese e confluenti. Le ulcere sono poco frequenti in età pediatrica per la breve durata della sintomatologia senza un trattamento.

Le biopsie di routine della mucosa esofagea per la conferma della diagnosi di esofagite non sono raccomandate in quanto nella maggioranza dei casi la terapia è prescritta sulla base della sintomatologia e dell'aspetto macroscopico della mucosa<sup>(5)</sup>. La biopsia è tuttavia indicata in caso di resistenza al trattamento e soprattutto nel sospetto di esofago di Barrett.

L'esofagite di Barrett è rara in età pediatrica ed è la conseguenza di un RGE di lunga durata ma deve essere riconosciuta per la potenziale evoluzione neoplastica. L'esofago di Barrett è più facilmente riscontrato in pazienti con condizioni o malattie predisponenti come l'atresia esofagea, una malattia respiratoria cronica severa (fibrosi cistica) e in pazienti sottoposti a chemioterapia<sup>(5)</sup>.

Le complicanze della MRGE sono più frequenti nell'adulto e possono essere distinte in esofagee (stenosi esofagea, metaplasia intestinale o esofago di Barrett, carcinoma, ulcera, emorragia severa) ed extraesofagee (faringite, laringite, otite media, bronchite, polmonite)

### **Segni e sintomi tipici**

Le manifestazioni digestive più frequenti sono i *rigurgiti* che possono essere anomali per la loro frequenza e la facilità con cui si verificano specie ai cambi di posizione. Non sempre tuttavia è semplice distinguere i rigurgiti post-prandiali fisiologici dai rigurgiti che possono essere la manifestazione di MRGE.

I *vomiti* sono spesso percepiti come eventi dolorosi; anche in questo caso non sempre la distinzione tra un rigurgito abbondante e un episodio di vomito è immediata, specie da parte dei genitori. Le *emorragie digestive* sono generalmente di scarsa quantità e non comportano mai un'anemizzazione acuta ma piuttosto un'anemia cronica di tipo ipocromico e microcitico. Talvolta la MRGE si può manifestare con *ruminazioni e disfagia*.

Tali segni e/o sintomi possono essere anche causa di rifiuto del cibo e pertanto la MRGE può anche manifestarsi come un ritardo di accrescimento inizialmente di tipo ponderale e successivamente di tipo staturale. La frequenza e la severità delle conseguenze nutrizionali sono influenzate dalla rapidità con la quale si arriva alla diagnosi di MRGE e dall'efficacia del trattamento una volta posta la diagnosi. Raramente l'anemia è una manifestazione del RGE.

## **Segni e sintomi atipici: sintomi respiratori**

La MRGE può essere associata a sintomi atipici sopraesofagei come la tosse cronica, l'asma, la laringite posteriore, la raucedine e il globo faringeo<sup>(18,19,20,21,22)</sup>.

Negli anni la MRGE è stata trascurata come possibile meccanismo sottostante questi sintomi, poiché spesso i segni tipici della MRGE sono assenti.

Due meccanismi sono stati chiamati in causa nella correlazione della MRGE con i sintomi respiratori:

- ✎ il diretto contatto dell'acido con le vie aeree superiori, dovuto al reflusso laringofaringeo (LPR) e, in alcuni casi alle microaspirazioni;
- ✎ il riflesso vasovagale evocato dall'acidificazione della porzione distale dell'esofago<sup>(23)</sup>.

La laringe e la faringe sono in stretta prossimità dell'esofago aumentando così la probabilità che possano essere esposti al materiale refluito durante un LPR specie sottoforma di microaspirazioni, le quali sono state dimostrate essere associate al broncospasmo<sup>(24)</sup>.

Per la protezione della laringe e conseguentemente delle vie aeree superiori è importante il riflesso del SES che provoca un aumento della pressione dello sfintere stesso quando una piccola quantità di fluido gastrico è in contatto con la faringe, <sup>(18)</sup>.

La mucosa laringea si pensa sia più sensibile della mucosa esofagea all'esposizione acida in quanto presenta una minore espressione dell'isoenzima dell'anidasi carbonica che, attraverso un meccanismo di neutralizzazione,

costituisce uno dei meccanismi intrinseci di difesa esofagea contro l'insulto acido<sup>(25)</sup>.

Il riflesso vasovagale è evocato dalla stimolazione delle afferenze vagali in risposta all'acidificazione della porzione distale dell'esofago<sup>(26)</sup> e dalle micro-aspirazioni<sup>(27)</sup> inducendo così il broncospasmo<sup>(28)</sup>. Si è visto, inoltre, che nei pazienti con MRGE, l'esposizione all'acido dell'esofago distale aumenta la iperreattività bronchiale alla metacolina e alla capsaicina<sup>(29)</sup>.

Alcuni sintomi sopraesofagei, in particolare l'asma e il laringospasmo, sono stati associati da diversi studi al reflusso notturno o supino<sup>(30,31)</sup> considerato un importante meccanismo per lo sviluppo delle complicanze sopraesofagee.

Diversi meccanismi sono stati presi in considerazione. Durante il sonno, le risposte protettive di difesa sono assenti o poco efficaci e diversi fattori come la diminuzione della pressione dello sfintere esofageo superiore, l'aumento della secrezione acida associata al lento svuotamento gastrico, la diminuzione della salivazione e della deglutizione e la diminuzione della percezione cosciente dell'acido rallentano la clearance esofagea e prolungano il tempo di contatto dell'acido con la mucosa esofagea aumentando così la probabilità che il contenuto gastrico venga aspirato nelle alte vie aeree e possa essere causa di sintomi<sup>(32)</sup>.

### *Laringite*

La MRGE è comune nei pazienti con laringite posteriore. Secondo uno studio<sup>(33)</sup> il 42% dei pazienti con laringite posteriore ha anche la MRGE e il 75% dei pazienti con laringite posteriore ha avuto un reflusso acido in faringe.

### *Laringospasmo*

Il laringospasmo è una rapida ed energica contrazione della laringe in risposta a stimoli nocivi come il succo gastrico e duodenale.

L'ipotonicità del LES e l'anormalità della peristalsi esofagea potrebbero avere un ruolo permettendo al contenuto gastrico di raggiungere la laringe<sup>(34)</sup>.

L'evidenza di una correlazione tra il laringospasmo e il reflusso acido è derivata dall'osservazione di un miglioramento della sintomatologia dopo la terapia aggressiva con IPP e, in alcuni casi, l'aggiunta della metoclopramide<sup>(31,34)</sup>.

### *Tosse cronica*

La MRGE è una delle più comuni cause di tosse cronica<sup>(19)</sup>.

Uno studio ha dimostrato che una MRGE "silenziosa" è presente in più del 75% dei pazienti con tosse cronica<sup>(35)</sup>.

Alcuni studi hanno riportato un'associazione tra tosse cronica e MRGE<sup>(36,37)</sup> e studiando anche la correlazione temporale tra tosse e MRGE hanno dimostrato una correlazione temporale tra tosse e reflusso acido nel 35% dei pazienti<sup>(38)</sup>.

Inoltre la frequenza e l'ampiezza degli episodi di tosse sono maggiori nei pazienti con MRGE e tosse cronica rispetto ai controlli<sup>(39)</sup> a dimostrazione che la stimolazione di un riflesso, dovuto all'esposizione all'acido della porzione distale esofagea, è uno dei meccanismi sottostanti alla tosse cronica correlata alla MRGE<sup>(39)</sup>.

La tosse può causare RGE anche attraverso l'aumento della pressione transdiaframmatica che induce un rilassamento transitorio dello sfintere esofageo inferiore<sup>(40)</sup>.

## *Asma*

C'è una forte, ma non completamente nota, associazione tra asma e MRGE<sup>(18,41)</sup>. La MRGE potrebbe scatenare l'asma e l'asma potrebbe essere un fattore di rischio per lo sviluppo della MRGE. Vi sono, infatti, diversi meccanismi con i quali la MRGE può scatenare l'asma tra cui il riflesso vasovagale, l'iperreattività bronchiale e le micro-aspirazioni.

Nei bambini con asma vi è un range di prevalenza della MRGE tra il 42% e il 61%, mentre negli adulti tra il 55% e l'80%<sup>(42,43,44)</sup>. Si è visto, inoltre, che la MRGE “silenziosa” è comune nei pazienti con asma. Uno studio che ha preso in considerazione dei soggetti con asma difficile da trattare ha evidenziato che la MRGE è un fattore determinante nel 64% dei pazienti; in questi il 24% avevano una MRGE “silenziosa”<sup>(45)</sup>. Un altro studio ha rilevato la presenza di una ph-metria anormale nel 62% dei pazienti con asma in assenza di sintomi della MRGE<sup>(46)</sup>.

I soggetti asmatici con sintomi della MRGE di giorno hanno anche un significativo contatto con l'acido durante la notte<sup>(18)</sup> e uno studio su dei giovani europei ha dimostrato una chiara associazione tra RGE notturno e asma<sup>(30)</sup>.

## **Diagnosi**

Fare diagnosi di MRGE e differenziare un reflusso fisiologico da uno patologico non sempre è così semplice, soprattutto nei bambini più piccoli che non sono capaci di spiegare la sintomatologia oppure quando prevalgono i sintomi atipici extraesofagei.

Un corretto approccio al paziente pediatrico si basa su un'accurata anamnesi, un esame obiettivo e alcune indagini strumentali; alcune valutano le cause e le conseguenze del RGE mentre altre consentono di documentare la presenza e l'entità del RGE; questo va tenuto presente per una corretta interpretazione dei risultati.

Le indagini strumentali possono quindi essere distinti in:

a. Esami che documentano la presenza di reflusso:

- ✓ Impedenzometria
- ✓ Ph-metria esofagea
- ✓ RX digerente prossimale
- ✓ Ecografia
- ✓ Scintigrafia

b. Esami che documentano il danno alla mucosa:

- ✓ Endoscopia
- ✓ Rx esofago doppio contrasto

Lo *studio radiografico* delle prime vie digerenti ha una scarsa sensibilità e specificità ed espone il paziente ad una elevata dose di radiazioni. E' tuttavia una tecnica che ha un ruolo talvolta nella ricerca dell'eziologia o delle complicanze del RGE (anomalie anatomiche o funzionali, stenosi esofagee).

*L'ecografia della giunzione gastro-esofagea*, metodica non invasiva, consente di valutare l'anatomia della giunzione ed in particolare la lunghezza dell'esofago subfrenico e l'acutezza dell'angolo di His e permette di evidenziare eventuali

segni ecografici di stenosi ipertrofica del piloro. Ha però il limite di non essere diagnostica per il danno della mucosa ed applicabile solo nei primi mesi di vita.

La *scintigrafia esofagea* è di scarsa sensibilità e specificità soprattutto per la mancanza di standardizzazione della metodica e l'assenza di dati normali per le varie fasce d'età pediatrica. Può essere indicata nel sospetto di sindrome da aspirazione e per una valutazione più accurata dei tempi di svuotamento gastrico.

La *manometria esofagea* consente di valutare le alterazioni del tono del LES oppure le alterazioni della dinamica sfinteriale (ipotonia o aumento dei TLESR). Richiede un medico esperto nell'esecuzione della procedura e nell'analisi dei tracciati. È utilizzata nel sospetto diagnostico di acalasia esofagea, di scarsa utilità nella diagnosi di RGE.

L'*esofagogastroduodenoscopia (EGDS)* è l'esame principale nello studio del RGE in quanto valuta direttamente eventuali anomalie anatomiche predisponenti il RGE (beanza cardiaca, ernia iatale), l'estensione e la gravità delle lesioni della mucosa esofagea prodotte dalla MRGE. Consente inoltre di eseguire delle biopsie e di ottenere così anche una valutazione istologica del grado di attività del RGE oltre che una diagnosi differenziale con esofagiti di altra natura.

È eseguibile in qualsiasi età, ha una specificità elevata ma una minore sensibilità.

Il suo limite è dato dal fatto che rimane un esame invasivo, richiede una sedazione e centri altamente specializzati.

La *pH-metria esofagea* ha una sensibilità diagnostica molto elevata e consente di misurare il pH dell'esofago distale, di quantificare l'esposizione acida esofagea e di correlare in maniera precisa il RGE con eventi fisiologici o patologici<sup>(47)</sup>.

Un limite di tale indagine è rappresentato dall'impossibilità di rilevare episodi di reflusso non-acido o debolmente acido<sup>(48,49,50,51)</sup>.

La *pH-impedenzometria* (MII-pH) supera questo limite permettendo così di studiare tutti i tipi di reflusso<sup>(47,49)</sup>.

### **Impedenzometria**

L'impedenzometria è una tecnica basata sulla misurazione delle variazioni dell'impedenza elettrica (espressa in Ohm, l'inverso della conduttività elettrica) registrata nel lume esofageo durante il passaggio di un bolo attraverso un segmento di misurazione rappresentato da due elettrodi adiacenti<sup>(52)</sup>.

L'impedenza è determinata dalla quantità e dal flusso di ioni nel tessuto.

L'impedenza basale di ogni segmento esofageo è determinata dal suo diametro e dalla conduttività della mucosa esofagea.

Quando l'esofago è vuoto l'impedenza è alta. Il passaggio di un bolo liquido, che ha una conduttività alta, comporta una riduzione dell'impedenza mentre il passaggio di un bolo gassoso, a bassa conduttività, comporta un suo incremento (Figura 1).

I primi studi su questa metodica hanno dimostrato che individua boli esofagei anche di un solo mL<sup>(53,54)</sup>.

Misurando l'impedenza a diversi livelli in esofago si può determinare, inoltre, la direzione anterograda o retrograda del moto del bolo fornendo così molti dati relativamente agli episodi di reflusso: la loro composizione (gassosa, liquida o mista), l'estensione prossimale, la velocità o il tempo di clearance (Figura 2).

Da sola l'impedenza però non è in grado di distinguere il contenuto acido o non acido del materiale refluito per questo un elettrodo capace di misurare il pH è normalmente incorporato nella sonda. L'elettrodo capace di misurare il pH rileva un episodio di reflusso quando il pH scende al di sotto di 4.

La pH-impedanzometria è in grado, quindi, di rilevare contemporaneamente il movimento retrogrado dei boli e la componente acida o non di tali reflussi<sup>(55,56)</sup>.

Il reflusso rilevato con l'impedanzometria può essere liquido, gassoso o misto (liquido-gassoso). Un episodio di reflusso esclusivamente liquido è definito in presenza di un flusso retrogrado (cioè dall'esofago distale al prossimale) capace di ridurre per convenzione di almeno il 50% il valore basale di impedenza in almeno 3 anelli (o due canali) consecutivi.

La durata dell'episodio (bolus clearance time o BCT) è determinata dal tempo necessario al ritorno dell'impedenza al 50% del valore iniziale.

Si definisce reflusso gassoso l'aumento di impedenza di 3000 Ohm in due canali consecutivi con un picco superiore a 7000 Ohm in un punto<sup>(57,58)</sup>.

Un reflusso misto combina le caratteristiche del reflusso gassoso e liquido.

Data la contemporanea presenza dell'elettrodo che misura il pH il reflusso viene inoltre classificato come acido se il pH è < 4, debolmente acido se il pH è tra 4 e 7 o alcalino se il pH è > 7 (Figura 3. 4. 5.).

Si definisce re-reflusso l'episodio di reflusso che si verifica quando il pH è ancora < 4 durante la fase di clearing acida, dopo un reflusso (Figura 6).

Si possono, inoltre, registrare episodi di sola caduta di pH, quando cioè il pH scende al di sotto di 4 in assenza di un reflusso rilevato dall'impedenza<sup>(47,58)</sup>.

Attualmente non esistono in letteratura valori di riferimento di pH-impedenzometria per l'età pediatrica. Valori di riferimento dell'adulto sono stati riportati in uno studio su una popolazione americana<sup>(57)</sup> e successivamente su una popolazione europea<sup>(58)</sup>.

I dati riportati dalla letteratura metterebbero in evidenza che l'esposizione acida registrata con la pH-metria tradizionale è associata a un incremento di severità di lesioni da RGE<sup>(59,60)</sup>, tuttavia c'è una marcata variabilità di esposizione all'acido nei pazienti con reflusso ed esiste una sovrapposizione con i valori ottenuti nei controlli asintomatici; ad esempio dal 10 al 30% dei pazienti con esofagite da reflusso possono avere valori normali di esposizione all'acido. Questa mancata sensibilità potrebbe essere legata ad una limitazione della pH-metria o alla possibilità che questi pazienti possano sviluppare sintomi e/o lesioni esofagee a valori più bassi di esposizione all'acido rispetto ai valori considerati patologici.

Nello studio dei pazienti con RGE è utile conoscere sia l'esposizione acida che il numero di reflussi acidi e non acidi, in questo la MII-pH è accurata ed è in grado di rilevare i reflussi indipendentemente dalla variazione del pH; distingue, inoltre, gli episodi di deglutizione dai veri reflussi (Figura 7).

Dai due studi multicentrici, americano ed europeo, su popolazione sana è emerso che sono considerati patologici tracciati con più di 73 reflussi in totale, con più di 59 reflussi acidi e più di 27 reflussi non acidi <sup>(57,58)</sup>.

La reale utilità clinica di questi valori non è nota e, soprattutto, non sono ancora disponibili valori di normalità per i pazienti in terapia antiacida.

Non è stato ancora stabilito se i reflussi non acidi possano essere la causa di lesioni esofagee e tanto meno se un numero elevato di reflussi possa essere la causa della sintomatologia. Ad oggi, inoltre, non esistono dei parametri impedenziometrici correlati a quadri di diversa gravità clinica o istologica. Alcuni risultati, specie nell'adulto, sembrano definire dei "pattern" di reflusso specifico per i differenti sintomi, chiarendo così genesi e meccanismi patofisiologici e fornendo basi per un possibile approccio terapeutico distinto.

Molti studi sono stati realizzati in bambini sintomatici per RGE ma, a causa dei diversi criteri di inclusione e delle diverse età, non è possibile estrapolare dei valori di riferimento. Da alcuni studi emerge che nei neonati con sintomi da reflusso una significativa porzione dei reflussi sono debolmente acidi e che i reflussi debolmente acidi sono più frequenti di quelli acidi probabilmente a causa delle frequenti poppate<sup>(4,61,62)</sup> (in media ogni 2 - 3 ore ed esclusivamente con il latte che è un potente tampone dell'acidità gastrica). La correlazione con i sintomi sembra non differire tra reflussi acidi e non acidi ma piuttosto i sintomi che raggiungono l'esofago prossimale sono più frequentemente associati a dolore ed eruttazioni<sup>(4,62)</sup>.

Nei bambini più grandi, invece, sia i reflussi acidi che quelli debolmente acidi sembrano verificarsi con la stessa frequenza<sup>(63,64)</sup>.

I reflussi correlati con i sintomi vengono misurati attraverso tre indici principali:

- **Symptom index (SI):** numero dei sintomi associati al reflusso / numero totale dei sintomi nelle 24 ore, per 100;
- **Symptom sensitivity index (SSI):** numero dei sintomi associati al reflusso / numero totale degli episodi di reflusso, per 100;
- **Symptom association probability (SAP):** probabilità che i sintomi siano correlati al reflusso. Il SAP viene calcolato attraverso una tabella di contingenza 2X2 che considera, per segmenti consecutivi di 2 minuti, la presenza e l'assenza di reflussi e di sintomi con successiva applicazione del test di Fisher<sup>(9)</sup>.

Per convenzione il SI, il SSI e il SAP sono positivi se superiori rispettivamente al 50%, 10% e 95%.

Il SAP è attualmente considerato il miglior indice anche se una significativa correlazione tra SI e SAP non è ancora stata trovata<sup>(65)</sup>.

Il SI e il SSI sono stati entrambi convalidati per l'uso negli adulti ma, ad oggi, non ci sono studi che chiariscono l'utilità del SI nella popolazione pediatrica, nonostante l'uso clinico di routine<sup>(66)</sup>.

Un sintomo è convenzionalmente considerato associato ad un episodio di reflusso se si verifica entro 2 minuti dall'episodio. Inoltre la correlazione tra il reflusso e il sintomo viene considerata positiva solamente se il paziente lamenta il sintomo per più di 6 volte durante la registrazione<sup>(67)</sup>.

Il miglior indice dovrebbe essere quello che predice i risultati di una terapia anti-reflusso. Attualmente però, sono pochi gli studi che sono in grado di dimostrare la capacità di questi parametri di predire la risposta ad un trattamento.

Uno studio ha dimostrato che i pazienti che hanno un SI positivo potranno raggiungere un miglioramento clinico con la terapia con IPP mentre i pazienti con SI negativo non avranno alcun miglioramento<sup>(68)</sup>.

Il SAP sembrerebbe essere un buon indice di successo della terapia chirurgica antireflusso; valori di SAP negativi, infatti, riducono la probabilità di una risoluzione chirurgica<sup>(69)</sup>; inoltre, i pazienti con valori di esposizione all'acido nella norma ma con SI positivo rispondono alla terapia chirurgica antireflusso come i pazienti con valori di esposizione all'acido patologici<sup>(70)</sup>.

Sia nell'adulto che in età pediatrica la MII-pH identifica, rispetto alla pH-metria, un significativo maggior numero di episodi di reflusso con positiva associazione sintomatica consentendo di raddoppiare la correlazione tra reflusso e sintomi riportati durante l'esame.

I sondini sono normalmente costituiti da un elettrodo per misurare il pH e da 6 o più segmenti per la misura dell'impedenza a diversi livelli. Il catetere dovrebbe avere almeno 6 segmenti e un elettrodo per la misurazione del pH<sup>(56)</sup>.

Ciascun paio di elettrodi adiacenti rappresenta il segmento in grado di misurare l'impedenza e corrisponde ad un canale di impedenza. Le misurazioni dai 6 canali di impedenza e dall'elettrodo del pH sono registrati a 50 campioni per secondo.

Per convenzione l'elettrodo del pH deve essere posizionato 5 cm al di sopra del margine superiore del LES. Questa posizione dovrebbe evitare la dislocazione del catetere nello stomaco durante la deglutizione, gli atti respiratori e i TLESR. Diverse tecniche sono disponibili per il corretto posizionamento tra le quali la manometria sembra essere la più attendibile. Il posizionamento mediante il controllo radiologico o in corso di endoscopia digestiva alta ha una scarsa correlazione con il posizionamento con la manometria<sup>(56)</sup>; questo rimane tuttavia un problema aperto per l'età pediatrica in cui sembra impossibile realizzare entrambi gli esami per la scarsa collaborazione del paziente.

I dati sono raccolti in una CompactFlash Card e successivamente scaricati e analizzati con l'assistenza di un software dedicato (Bioview Analysis: Sandhill Scientific inc). La lettura del tracciato è poi ulteriormente eseguita da un medico che ha seguito uno speciale training, in quanto la lettura automatizzata del tracciato, da sola, non è attendibile e tende a sovrastimare gli episodi di reflusso<sup>(56)</sup>.

La durata tipica della MII-pH è di 24 ore. Data la scarsa tolleranza all'esame dei pazienti anche in età adulta si è cercato, in alcuni studi, di ridurre la durata della registrazione. La minor durata della registrazione riduce la sensibilità della tecnica e soprattutto rinunciando alla registrazione notturna vengono a mancare i dati relativi alla posizione supina.

La riproducibilità del test nelle 24 ore è stata stimata, in vari studi, essere del 77-83%; si è visto, inoltre, che si riduce significativamente quando gli studi hanno una durata inferiore alle 10 ore<sup>(56)</sup>; al contrario, negli studi in cui la registrazione è stata protratta per oltre 24 ore è stata dimostrata una maggiore

sensibilità e una riduzione di potenziali falsi negativi<sup>(56)</sup>. È stato dimostrato che la riproducibilità della registrazione di MII-pH per due giorni consecutivi è piuttosto bassa, specie per reflussi non acidi<sup>(51)</sup>.

Per quanto riguarda la dieta e l'attività fisica in corso di MII-pH non esistono linee guida. L'ingestione di cibi o liquidi con pH < 4 potrebbe mimare un episodio di reflusso e produrre un falso-positivo, pertanto i pazienti dovrebbero evitare cibi o bevande acide e i pasti dovrebbero essere esclusi dallo studio, nonostante la MII-pH attualmente permetta di distinguere l'episodio di reflusso rispetto alla deglutizione. Per quanto riguarda l'attività fisica non è prevista nessuna limitazione, compatibilmente con i possibili danni allo strumento. I pazienti dovrebbero, anzi, essere incoraggiati a mantenere la consueta attività durante il test.

*Indicazioni:* è indicata nei neonati e lattanti con sospetto RGE patologico, in tutti i soggetti con manifestazioni extra o sopraesofagee senza chiara diagnosi clinica, nei pazienti con sintomi da RGE che persistono nonostante la terapia con ranitidina o inibitori di pompa protonica e nella valutazione pre e post-chirurgica anti-reflusso. Può avere un ruolo importante per quantificare l'efficacia di nuovi interventi chirurgici.

*Limiti:* il principale limite in età pediatrica è la mancanza di valori normali di riferimento. Gli studi pediatrici disponibili in letteratura prendono in esame popolazioni di piccole dimensioni e sono difficili da confrontare per la rilevante differenza nell'analisi dei sintomi e dei soggetti inclusi. La complessità della

lettura del tracciato e l'elevato costo della strumentazione restringe l'utilizzo della MII-pH a pochi centri di riferimento.

Lo scopo di questo studio è di valutare la MII-pH in pazienti di età pediatrico giovanile affetti da MRGE tipico e atipico di tipo respiratorio; a tale scopo è stata studiata una popolazione di pazienti in età pediatrico giovanile afferente all'Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia dal 2006 al 2010.

## PAZIENTI E METODI

Per questo studio sono stati presi pazienti in età pediatrico giovanile afferenti all'Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma che presentavano sintomi di RGE tipico e atipico di tipo respiratorio. Nel periodo da Agosto 2006 ad Agosto 2010 un totale di 113 pazienti sono stati sottoposti ad MII-pH di cui 73 presentavano sintomi tipici e 40 sintomi atipici di tipo respiratorio.

In particolare sono stati inclusi pazienti con RGE tipico complicato o refrattari alla terapia e pazienti con sintomi respiratori caratterizzati da patologia asmatica difficilmente trattabile, patologie interstiziali ad eziologia non nota, ricorrenti flogosi bronchiali o ricorrenti bronco-polmoniti e pazienti con tosse cronica o tosse laringea. Tutti i pazienti con RGE tipico sono stati sottoposti prima a un'esofagogastroduodenoscopia.

Tutti i pazienti con sintomi respiratori sono stati sottoposti ad una visita pneumologica e allergologica prima di eseguire accertamenti per sospetto RGE. La pH impedenzometria è stata effettuata usando lo Sleuth multi-channel intraluminal impedance ambulatory system. Il sistema include l'impedenziometro e un sondino ad esso collegato (Figura 8).

I sei canali di impedenza sono localizzati a 1,5, 2 o 2-4 cm di distanza uno dall'altro a seconda dei differenti cateteri, scelti sulla base dell'altezza del bambino e dell'età: "infant" (0-2 anni), "pediatric" (2-10 anni) e "adult" (> 10 anni).

All'inizio della procedura i sondini sono stati calibrati prima con una soluzione a pH 4 e successivamente con una a pH 7 come specificato dalla ditta che fornisce la strumentazione (Figura 9).

I sondini sono stati posizionati in esofago attraverso il naso, sotto visione radiologica in modo che il sensore del pH fosse a livello del corpo della terza vertebra sopra l'angolo diaframmatico, secondo le linee guida della European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition<sup>(75)</sup>.

Il sondino è quindi collegato ad un recorder che raccoglie i dati (Sleuth System, Sandhill Scientific Inc) dai canali dell'impedenzometria.

I pazienti sono stati incoraggiati a mantenere le normali attività, compatibilmente con la strumentazione, i normali ritmi di sonno e le abitudini alimentari. È stato chiesto di rimanere in piedi durante il giorno e di coricarsi solamente all'usuale ora. È stato chiesto inoltre di segnare sul recorder tutti i cambiamenti di postura e gli orari in cui hanno assunto dei cibi.

I dati sono stati raccolti in una CompactFlash Card e successivamente sono stati scaricati e analizzati con l'assistenza di un software dedicato (Bioview Analysis: Sandhill Scientific inc) e da un medico.

Sono stati analizzati anche i tracciati registrati durante i pasti, automaticamente esclusi dall'analisi.

I parametri studiati sono stati:

**MII reflux event:** caduta dell'impedenza in almeno due dei canali più distali.

*Acidic MII reflux event* se associato a  $\text{pH} < 4$ ;

*non acidic MII reflux event* se associato a  $\text{pH} > 4$ .

**pH reflux index (RI):** percentuale di tempo con pH esofageo <4.

È stato preso 4,2 % come cut-off nei pazienti di più di 1 anno di età<sup>(72)</sup>.

**Bolus exposure index (BEI):** percentuale di tempo con reflusso di materiale in

esofago. È stato preso 1,4 % come cut-off in tutti i pazienti<sup>(72)</sup>.

**Mean acid clearing time (MACT):** tempo medio in secondi richiesto per

riportare il pH a 4,5 dopo un episodio di reflusso acido.

**Median bolus clearing time (MBCT):** la mediana del tempo espressa in

secondi richiesto per riportare l'impedenza al valore iniziale dopo un episodio di reflusso acido o non acido.

Sono stati inoltre studiati i parametri **SI** e **SAP** ed è stata valutata anche la durata della registrazione.

La versione del software è stato in grado di distinguere reflussi acidi (pH < 4) e reflussi non acidi (pH > 7), questo anche in accordo con precedenti studi di altri gruppi<sup>(54,73)</sup>.

## RISULTATI

Da Agosto 2006 ad Agosto 2010 presso l'Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia sono state eseguite 113 MII-pH esofagee; di queste 73 (65%) per sintomi tipici di RGE (gruppo A) e 40 (35%) per sintomi atipici di tipo respiratorio (gruppo B) (Grafico 1, 2 e 3).

Nel gruppo A 8 esami non sono stati portati a termine con successo: per problemi tecnici con lo strumento in 3 casi e per mancata compliance del paziente in 5. Nel gruppo B in 1 caso la durata della registrazione è stata di sole 6 ore e 8 minuti per mancata compliance e il tracciato non è stato preso in considerazione nello studio. Nei restanti pazienti l'esame è stato condotto a termine con successo.

Nel gruppo A sono stati studiati 65 pazienti di cui 28 femmine e 37 maschi con età media pari a 10 anni, range 1 anno-18 anni.

Nel gruppo B sono stati studiati 39 pazienti con sintomi atipici di cui 15 femmine e 24 maschi con età media pari a 9 anni, range 1 anno - 18 anni.

Erano in terapia con IPP al dosaggio di 1 mg/Kg/die 38 (58%) dei 65 pazienti con sintomi tipici e 17 (44%) dei 40 pazienti con sintomi respiratori.

La durata media dell'esame è stata di 24 ore 28 minuti 33 secondi (range 22 ore 17 min 46 secondi- max 26 ore 21 minuti e 0 secondi) nel gruppo A e 24 ore 34 minuti e 31 secondi (range min 22 ore 2 minuti 1 secondo - max 29 ore 58 minuti 58 secondi) nel gruppo B.

## Reflussi totali

Nel gruppo A sono stati rilevati un totale di 5082 reflussi di cui 2819 (55%) e 2263 (45%) non acidi; il numero medio di reflussi per paziente è stato 78 (43 acidi e 35 non acidi).

Nel gruppo B sono stati rilevati 2723 reflussi di cui 1697 acidi (62%) e 1026 non acidi (38%); il numero medio di reflussi per paziente è stato 70 (44 acidi e 26 non acidi).

In A 28 pazienti (43%) hanno avuto un numero di reflussi  $\geq 73$ , in B 15 (38%).

Il totale dei reflussi nel gruppo A non in terapia è stato 2240 (44% del totale) di questi 1756 (78%) acidi e 484 (22%), ratio 3,6; nel gruppo B 1789 (66% dei reflussi totali) di questi 1322 (74%) acidi e 467 non acidi (26%), ratio 2,8.

Il totale dei reflussi nel gruppo A in terapia è stato 2842 (56% dei reflussi totali) di cui 1063 (37%) acidi e 1779 (63%) non acidi, ratio 0,6; nel gruppo B 934 (34% dei reflussi totali) di cui 375 (40%) acidi e 559 (60%) non acidi, ratio 0,7 (Gruppo A: Tabella 1 - Grafico 4; Gruppo B Tabella 2 - Grafico 5).

Il numero medio di reflussi per paziente in terapia è stato 75 di cui 28 acidi e 47 non acidi nel gruppo A; nel gruppo B 55 di cui 22 acidi e 33 non acidi.

Il numero medio di reflussi per paziente non in terapia è stato 83 di cui acidi 65 e non acidi 18 nel gruppo A, nel gruppo B 81 di cui 60 acidi e 21 non acidi.

Il numero totale di reflussi in posizione eretta è stato nel gruppo A 4057 (80%), in posizione supina 1025 (20%); nel gruppo B di 2206 (81%), in posizione

supina 517 (19%). Nella popolazione A dei reflussi registrati in posizione eretta 2173 (54%) sono stati acidi e 1884 (46%) non acidi; nella popolazione B 1357 (62%) sono stati acidi e 849 (38%) non acidi. Nella popolazione A dei reflussi in posizione supina 646 (63%) sono stati acidi mentre 379 (37%) non acidi; nella popolazione B 340 (66%) sono stati acidi e 177 (34%) non acidi (Grafico 6).

### **Confronto BEI e RI**

Nella popolazione A 49 pazienti (75%) hanno avuto BEI positivo e 16 BEI negativo (25%); nella popolazione B 29 pazienti (74%) hanno avuto BEI positivo e 10 BEI negativo (26%).

Il RI in A è risultato positivo in 7 pazienti dei 38 in terapia, in B in 1 paziente dei 17 in terapia; in A in 12 dei 27 non in terapia; in B in 6 pazienti dei 22 non in terapia.

Tra tutti i pazienti 18 (28%, di cui 6 in terapia) del gruppo A hanno avuto entrambi gli indici positivi (BEI e RI) e 7 (18% di cui 1 in terapia) del gruppo B. Quindici (23% di cui 10 in terapia) in A hanno avuto entrambi gli indici negativi e 10 (26% di cui 5 in terapia) in B.

In 31 pazienti BEI positivo e RI negativo (popolazione A di cui 21 in terapia); in 22 pazienti BEI positivo e RI negativo (popolazione B di cui 11 in terapia).

BEI negativo e RI positivo è stato trovato nel gruppo A in un caso in terapia; nel gruppo B in nessun paziente (Tabella 3 e Tabella 4).

Nella popolazione A il valore medio di BEI nei pazienti in terapia è stato 2,8% e nei pazienti non in terapia 3,7%. Nella popolazione B è stato 2,4% nei pazienti in terapia e 3,4% nei pazienti non in terapia.

In A il valore medio di RI nei pazienti in terapia è stato 2,3%; nei pazienti non in terapia 6,8%. In B il valore medio di RI nei pazienti in terapia è stato 1,4%; nei pazienti non in terapia 4,6% .

### **Confronto MACT e MBCT**

Nella popolazione A:

La mediana di MBCT è stata 16 secondi.

Nei pazienti in terapia è stata 15 sec in posizione eretta, 15 sec in posizione supina e 15 sec in totale. Nei pazienti non in terapia è stata 17 sec in posizione eretta, 15 sec in posizione supina e 17 sec in totale.

Nella popolazione B:

La mediana di MBCT è stata 15 secondi.

Nei pazienti in terapia è stata 15 sec in posizione eretta, 16 sec in posizione supina e 15 sec in totale. Nei pazienti non in terapia è stata 15 sec in posizione eretta, 15 sec in posizione supina e 15 sec in totale.

Nella popolazione A:

La mediana di MACT è stata 41 secondi in posizione eretta, 54 secondi in posizione supina e 54 secondi in totale.

Nei pazienti in terapia è stata 30 sec in posizione eretta, 20 sec in posizione supina e 48 sec in totale. Nei pazienti non in terapia è stata 55 sec in posizione eretta, 89 sec in posizione supina e 63 sec in totale.

Nella popolazione B:

La mediana di MACT è stata 49 secondi in posizione eretta, 51 secondi in posizione supina e 53 secondi in totale.

Nei pazienti in terapia è stata 38 sec in posizione eretta, 11 sec in posizione supina e 51 sec in totale. Nei pazienti non in terapia è stata 53 sec in posizione eretta, 61 sec in posizione supina e 56 sec in totale.

## **SI E SAP**

Gruppo A: è stato trovato il SI positivo per tosse in 13 pazienti (20%) di cui 7 presentavano reflussi prevalentemente acidi e 6 per episodi prevalentemente non acidi; SAP positivo per tosse in 13 pazienti (20%).

SI e SAP per tosse entrambi positivi in 8 pazienti.

SI positivo per rigurgito in 12 pazienti (18%) di cui 8 presentavano reflussi prevalentemente acidi e 4 prevalentemente non acidi; SAP positivo per rigurgiti in 13 pazienti (20%).

SI e SAP positivi per rigurgito in 9 pazienti

Gruppo B: è stato trovato il SI positivo per tosse in 5 pazienti (13%) per episodi di reflusso prevalentemente acidi; SI positivo per rigurgito in 3 pazienti.

SAP positivo per tosse in 10 pazienti(26%); SAP positivo per rigurgiti in 7 pazienti.

SI e SAP entrambi positivi in 3 pazienti con tosse.

I dati sono riepilogati nelle tabelle 5 e 6.

## DISCUSSIONE

Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di confrontare due popolazioni di pazienti in età pediatrico-giovanile con MRGE con sintomi tipici e atipici di tipo respiratorio sottoposti a MII-pH allo scopo di confrontare le due popolazioni e di derivarne dei parametri impedenzometrici di riferimento, attualmente non disponibili in l'età pediatrica.

Dalla comparazione delle due popolazioni emerge innanzitutto un numero medio di reflussi per paziente pressoché sovrapponibile come pure la percentuale di pazienti con un numero di reflussi  $\geq$  a 73, considerato il 95 pct in una popolazione di adulti sani<sup>(57)</sup>.

Se si escludono i pazienti in terapia i reflussi acidi prevalgono su quelli non acidi e in modo ancora più evidente nei pazienti con sintomi tipici (reflussi acidi 78%/alcalini 22% vs reflussi acidi 74%/alcalini 26%).

Dalla letteratura emerge che in due studi multicentrici su adulti sani i reflussi acidi sono più frequenti rispetto ai reflussi non-acidi in un rapporto di 2-1 nel nostro studio il rapporto è di 3:1 nei pazienti non in terapia <sup>(57,58)</sup>. Questi dati suggeriscono che in presenza di sintomi, tipici o atipici, il numero di reflussi acidi sembra aumentare. Questo è in linea con alcuni studi su adulti in cui la MRGE è correlata ad un aumento di reflussi acidi rispetto ai controlli sani, rispetto ai quali presentano però lo stesso numero in assoluto di reflussi<sup>(74)</sup>. Questo contrariamente a quanto atteso in quanto pazienti con una barriera antireflusso "competente" dovrebbero avere pochi reflussi fisiologici mentre pazienti con MRGE più episodi suggerendo un'"incompetente" barriera antireflusso. In entrambe le popolazioni anche nel nostro studio meno della

metà dei pazienti ha un numero di reflussi  $\geq$  a 73 (considerato il cut-off nell'adulto<sup>(57)</sup>). La quota di reflussi infatti non è generalmente presa come misura di MRGE per la sua bassa riproducibilità e per la scarsa correlazione con la severità di esofagite anche se può essere utile per valutare l'efficacia di una terapia nel migliorare la funzione di barriera<sup>(75,76)</sup>.

Alcuni autori hanno ipotizzato che le differenze nella composizione liquido-gassosa del reflusso potrebbero contribuire alla più alta quota di reflussi acidi nei pazienti affetti da MRGE, mentre la composizione del cibo non sembra anche in questo caso influire sul numero di reflussi<sup>(74)</sup>.

La prevalenza di reflussi acidi sembra essere confermata anche in uno studio su lattanti con MRGE in cui i reflussi non acidi non prevalgono in modo significativo diversamente da quanto dimostrato precedentemente<sup>(77,78)</sup>.

Nei lattanti con MRGE o sintomi respiratori la mancanza di una netta prevalenza di reflussi acidi è tuttavia spiegata dai frequenti pasti di latte e quindi dall'effetto tampone del latte stesso<sup>(79,80)</sup>.

Un lavoro condotto su pazienti in età pediatrica ha dimostrato, in accordo anche con i nostri risultati, una netta prevalenza (94,9%) dei reflussi acidi nei pazienti con problemi respiratori<sup>(81)</sup>. Contrariamente a quanto osservato in altri studi in cui reflussi acidi e non acidi hanno la stessa frequenza<sup>(66,82,83)</sup>.

Questi dati discordanti non permettono di individuare con certezza quale tipo di reflusso acido o non acido prevalga in pazienti con sintomo di tipo respiratorio e non permettono di escludere una delle due principali ipotesi proposte per spiegare l'eziopatogenesi delle patologie respiratorie: le microaspirazioni e il riflesso vagovagale. Il riflesso di chiusura della glottide e la peristalsi esofagea

sono i due meccanismi che proteggono l'albero bronchiale dalle aspirazioni, tali meccanismi sono volume e pH dipendenti. Si può pertanto ipotizzare che piccoli reflussi non acidi prossimali non siano in grado di stimolare i recettori acido e volume dipendenti e di conseguenza viene a mancare l'attivazione di meccanismi di protezione contro le microaspirazioni. Al contrario i reflussi acidi, capaci di attivare questi riflessi, sarebbero invece la causa di una distensione abnorme dell'esofago e della conseguente stimolazione delle terminazioni vagali in grado a loro volta di indurre un broncospasmo.

Per quanto riguarda la MRGE con sintomi tipici una spiegazione univoca che giustifichi la prevalenza di reflussi acidi non è ancora stata trovata. Sono stati ipotizzati diversi fattori. Il primo sembrerebbe includere una disfunzione selettiva della barriera antireflusso nel momento in cui arriva a contatto con il contenuto acido dello stomaco; il secondo un aumento del volume acido gastrico, alcuni studi cioè sembrano dimostrare un aumento nella secrezione acida basale in questi pazienti rispetto ai controlli sani. Infine sembrerebbe esistere una diversa capacità di miscelare il contenuto gastrico con conseguente differenti distribuzioni di acido nello stomaco<sup>(74)</sup>.

Nei pazienti in terapia con IPP come atteso si è osservata, in entrambi i gruppi, una riduzione dei reflussi acidi con prevalenza di reflussi non acidi (gruppo A 63% vs gruppo B 60%) come rilevato in un studio su bambini<sup>(66)</sup> e nell'adulto<sup>(57,73)</sup> dove è dimostrato che la terapia con IPP non riduce in numero assoluto i reflussi ma "trasforma" i reflussi da acidi in non acidi. In un altro studio *Vela et al* hanno dimostrato invece che la somministrazione di Baclofen, un agonista

GABA-1, è in grado di ridurre il numero medio di reflussi/ora modificando anche il numero di reflussi acidi e non acidi<sup>(84)</sup>.

In entrambi i gruppi presi in esame l'80% dei reflussi si è verificato in posizione eretta, contrariamente ai risultati attesi, specie per le complicanze sopraesofagee dove il RGE durante il sonno è considerato un importante fattore eziopatogenetico. In un recente studio su una popolazione pediatrica è stato dimostrato che pazienti con asma hanno un maggior numero di reflussi acidi in posizione eretta, anche su adulti con tosse cronica è stato messo in evidenza un minor numero di reflussi in posizione supina e durante la notte<sup>(85,86)</sup>. Allo stesso modo in pazienti adulti con MRGE è stato dimostrato un maggior numero di reflussi in posizione eretta e nei pazienti con sintomi di MRGE associata ad esofagite un'uguale distribuzione di reflussi in posizione eretta e supina<sup>(87)</sup>. Nel nostro studio non è stato possibile calcolare i reflussi che raggiungono l'esofago prossimale implicati nella sintomatologia del RGE tipico e atipico. In particolare la MII-pH sembra avere una sensibilità maggiore nel rilevare i reflussi prossimali rispetto alla sola pH-metria. In uno studio è stato dimostrato che in pazienti con MRGE la pH-metria è in grado di rilevare il 29% e il 12 % dei reflussi distali che raggiungono rispettivamente l'esofago medio e prossimale, mentre la MII-pH il 34% e il 19%<sup>(88)</sup>. La percezione del reflusso è significativamente maggiore se vi è estensione prossimale del reflusso stesso<sup>(65)</sup>. Nonostante questo nei pazienti con problemi respiratori non sembra esserci una correlazione significativa tra reflussi prossimali e sintomi<sup>(81)</sup>. La percentuale di reflussi che raggiunge l'esofago prossimale è minore in posizione supina (11%) rispetto alla posizione eretta (21%)<sup>(57,58)</sup>. Queste osservazioni limitano il ruolo delle microaspirazioni

come unica e principale causa della sintomatologia respiratoria ponendo maggiormente l'attenzione sui meccanismi di tipo riflesso.

Il RGE è stato identificato come una delle più importanti cause di tosse cronica. L'utilizzo di eventi markers o di annotazioni per correlare la tosse agli episodi di reflusso tuttavia può essere molto imprecisa e sottostimare i numeri di reflusso e gli episodi di tosse al punto da non trovare una precisa associazione temporale e quindi una correlazione. Wunderlich e Murray sono stati i primi a determinare una relazione temporale tra tosse e reflusso acido e hanno scoperto che solo nel 35% dei pazienti il SAP era positivo<sup>(38)</sup>. In uno studio più recente che prendeva in considerazione 22 pazienti con tosse cronica è emerso che la maggior parte degli episodi di tosse (69%) era indipendente dal reflusso e che solo il 31% si verificava entro 2 minuti dall'evento; il 45% dei pazienti aveva SAP positivo<sup>(86)</sup>. Nel nostro studio come in precedenti studi pediatrici<sup>(72)</sup> il SI e il SAP per rigurgiti e per tosse rispettivamente nel gruppo A e B sono positivi in meno del 50% dei pazienti, questo a sottolineare il limite nell'utilizzo di questi parametri, specie in una popolazione pediatrica. La correlazione con i sintomi è strettamente limitata dalla compliance in questo caso dei genitori che è un'ulteriore fonte di errore. È stato dimostrato che l'uso del diario per l'annotazione dei sintomi è inadeguato perché i pazienti sottostimano la loro frequenza, specie in caso di tosse o i genitori stessi riconoscono con difficoltà sintomi o segni come i rigurgiti <sup>(89, 90)</sup>. In 6 pazienti, in cui la MII-pH è stata impiegata come indagine per tosse ricorrente, SI e SAP sono risultati negativi, in accordo anche con i dati della letteratura<sup>(86)</sup>. L'assenza tuttavia di sintomi durante la registrazione non predice il risultato dell'esame ed è ipotizzabile di

trattare pazienti con un'associazione positiva con i sintomi anche quando i parametri impedenzometrici rientrano nei limiti di normalità. Saranno tuttavia necessari ulteriori studi per meglio definire l'approccio terapeutico specie nei casi in cui i sintomi siano associati principalmente a reflussi non acidi per i quali attualmente non esistono possibilità terapeutiche<sup>(91)</sup>. Come confermato in precedenti studi MACT è circa 3,5 volte più alta della MBCT in entrambe le popolazioni (MACT/MBCT: gruppo A 3,4; gruppo B 3,5) a riprova del fatto che la clearance del volume e la clearance chimica rispondono a due meccanismi diversi: la clearance del volume è raggiunta attraverso la peristalsi mentre la clearance clinica richiede la neutralizzazione della saliva sul residuo acido nell'esofago<sup>(57,58)</sup>. Questo spiega probabilmente perché la clearance del volume non è influenzata dalla posizione mentre la clearance chimica è molto più lunga in posizione supina, come dimostrato negli adulti<sup>(73)</sup>. Rimane comunque da chiarire il ruolo patogenetico di questa protratta "acidificazione" più evidente, secondo i dati della letteratura nei pazienti con sintomi atipici<sup>(72)</sup>.

I risultati pH-metrici e impedenzometrici ottenuti sono scarsamente concordanti, in particolare in entrambe le popolazioni in circa il 50% dei casi con BEI positivo il RI è risultato negativo a dimostrazione che la pH-metria da sola non avrebbe probabilmente identificato i pazienti con MRGE (gruppo A BEI positivo in 31 pazienti con RI negativo; gruppo B BEI positivo in 22 pazienti con RI negativo). Ad oggi tuttavia è impossibile dimostrare con certezza se la MII-pH permette di individuare pazienti altrimenti persi con la pH-metria o se il BEI patologico rappresenta un risultato falsamente positivo, specie in età pediatrica dove

mancono valori di riferimento. Certo è che un solo caso del gruppo A, peraltro in terapia, ha presentato il RI positivo con BEI negativo.

Per quanto riguarda l'approccio terapeutico in caso di sintomatologia correlabile a reflussi acidi la terapia con inibitori di pompa rappresenta la prima scelta, in caso di sintomi atipici e soprattutto correlati a reflussi non acidi sono attualmente oggetto di discussione una terapia medica con GABA agonisti o una terapia endoscopica o chirurgica antireflusso<sup>(86)</sup>. Da alcuni studi è emerso che solo il 20% dei pazienti con sintomi persistenti in terapia con IPP due volte al giorno presenta una sintomatologia legata a reflussi acidi. In particolare la MII-pH ha permesso di dimostrare che dell'80% dei pazienti con sintomi persistenti circa la metà hanno sintomi associati a reflussi non-acidi mentre l'altra metà non presenta alcun tipo di reflusso, né acido né non acido e pertanto in questi pazienti la sintomatologia non può essere ricondotta alla MRGE<sup>(92)</sup>. In questa tesi non è stato tuttavia approfondito l'approccio terapeutico che merita futuri approfondimenti e studi.

## CONCLUSIONI

Questo studio effettuato per valutare una popolazione pediatrico giovanile di pazienti affetti da MRGE tipica e atipica con sintomi respiratori ha messo in evidenza dei risultati MII-pH sovrapponibili a quelli della letteratura, specie dell'adulto. Dallo studio è emerso che pazienti con MRGE presentano un numero di reflussi non superiori a quelli di una popolazione di adulti sani dai quali però differiscono per la prevalenza di reflussi acidi, in entrambi i gruppi. Da questi dati sembra inoltre confermata, vista la percentuale non trascurabile di pazienti con BEI positivo, la superiorità della MII rispetto alla pH-metria, considerata fino ad ora il gold-standard per lo studio della MRGE. E' stato possibile inoltre ricavare dei parametri che potrebbero definire dei "pattern MII-pHmetrici" dei pazienti con MRGE tipica e atipica.

Dai nostri risultati la MII-pH sembrerebbe dunque una tecnica utile nello studio della MRGE, saranno tuttavia necessari ulteriori studi per meglio definirne le applicazioni e l'utilità e soprattutto per definire l'approccio terapeutico dei pazienti con reflusso principalmente non acido, non preso in esame in questo studio.

## TABELLE / IMMAGINI

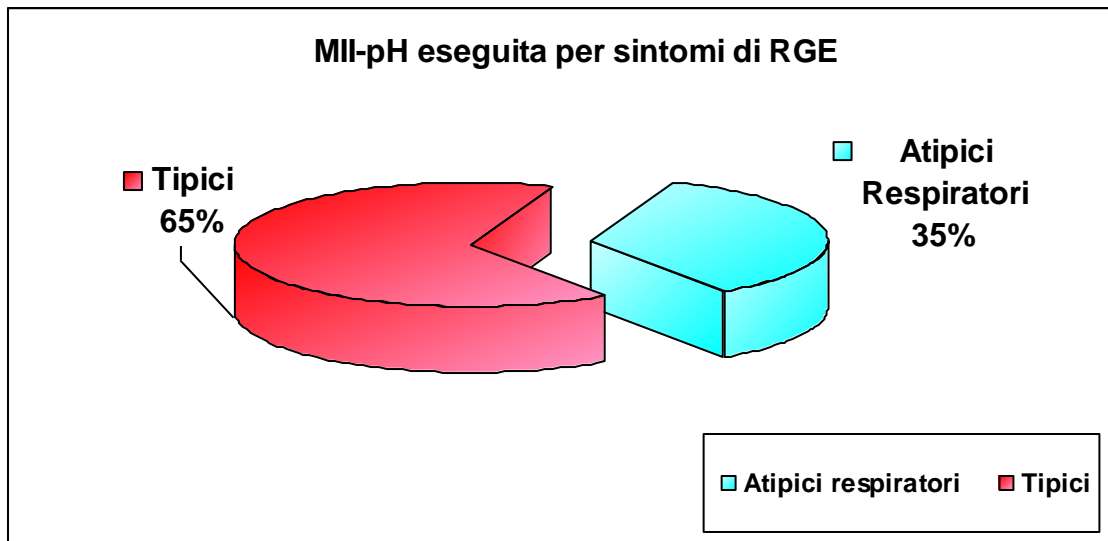


Grafico 1. MII-pH eseguita per sintomi di RGE tipici e atipici di tipo respiratorio

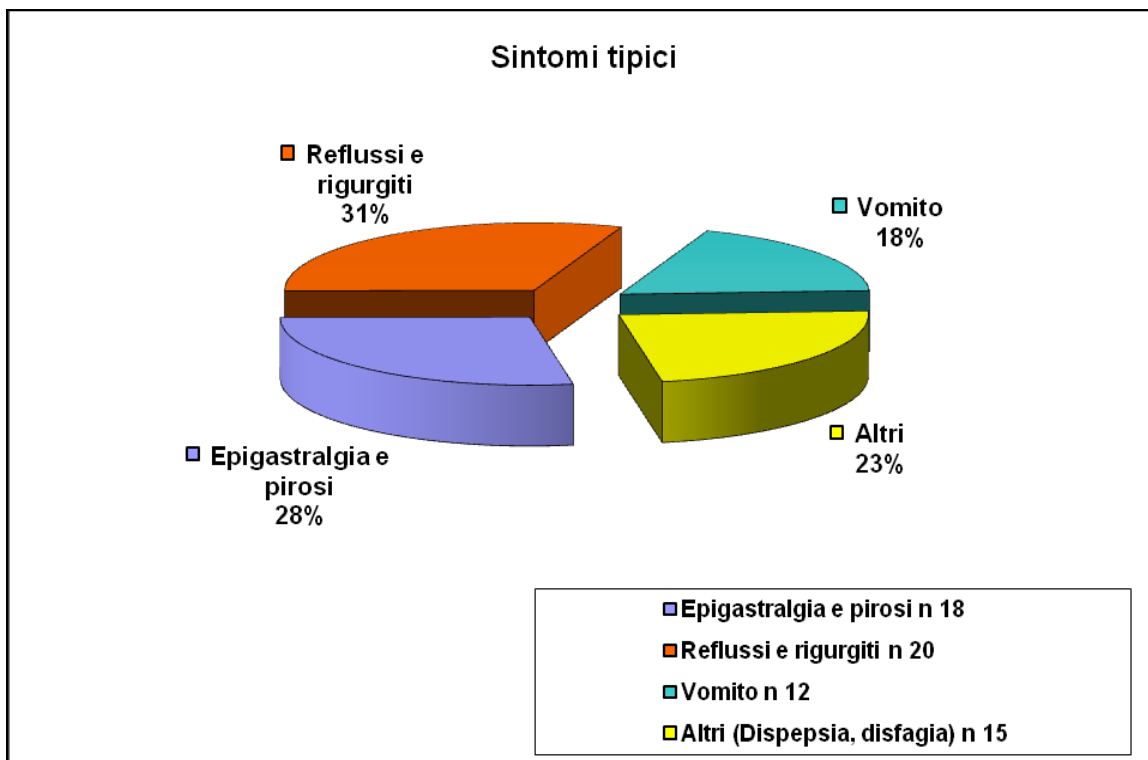
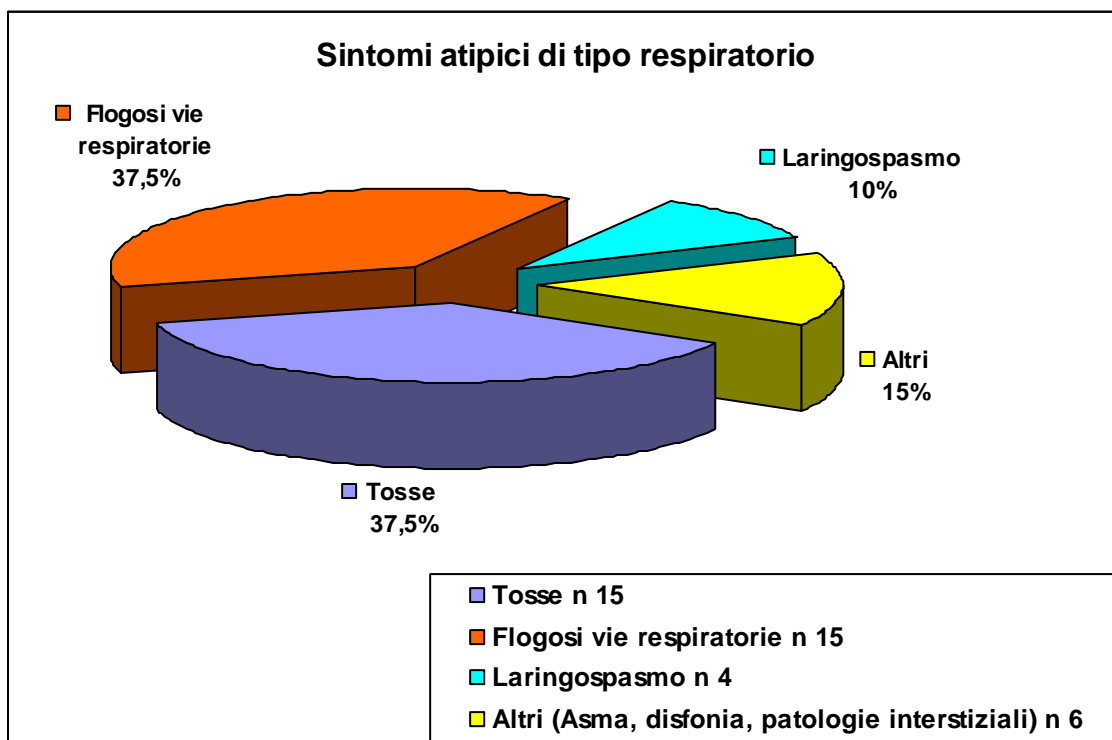


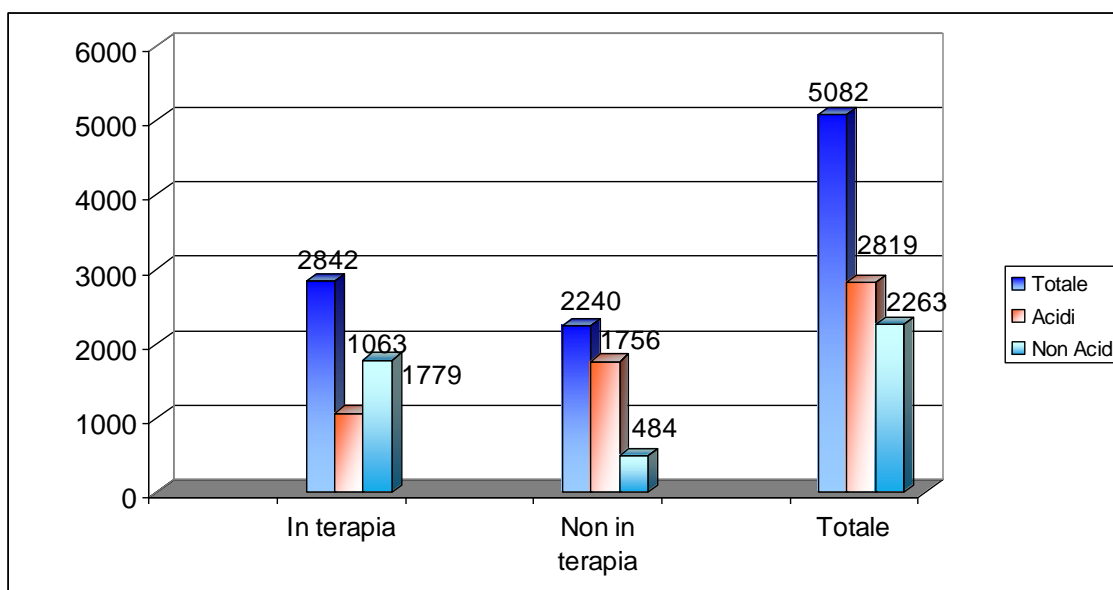
Grafico 2. Numero e % di pazienti con sintomi tipici



**Grafico 3. Numero e % di pazienti con sintomi atipici di tipo respiratorio**

Pazienti con sintomi tipici	Reflussi					
	Totale	%	Acidi	%	Non Acidi	%
In terapia	2842	56%	1063	38%	1779	79%
Non in terapia	2240	44%	1756	62%	484	21%
<b>Totale</b>	<b>5082</b>		<b>2819</b>	<b>55%</b>	<b>2263</b>	<b>45%</b>

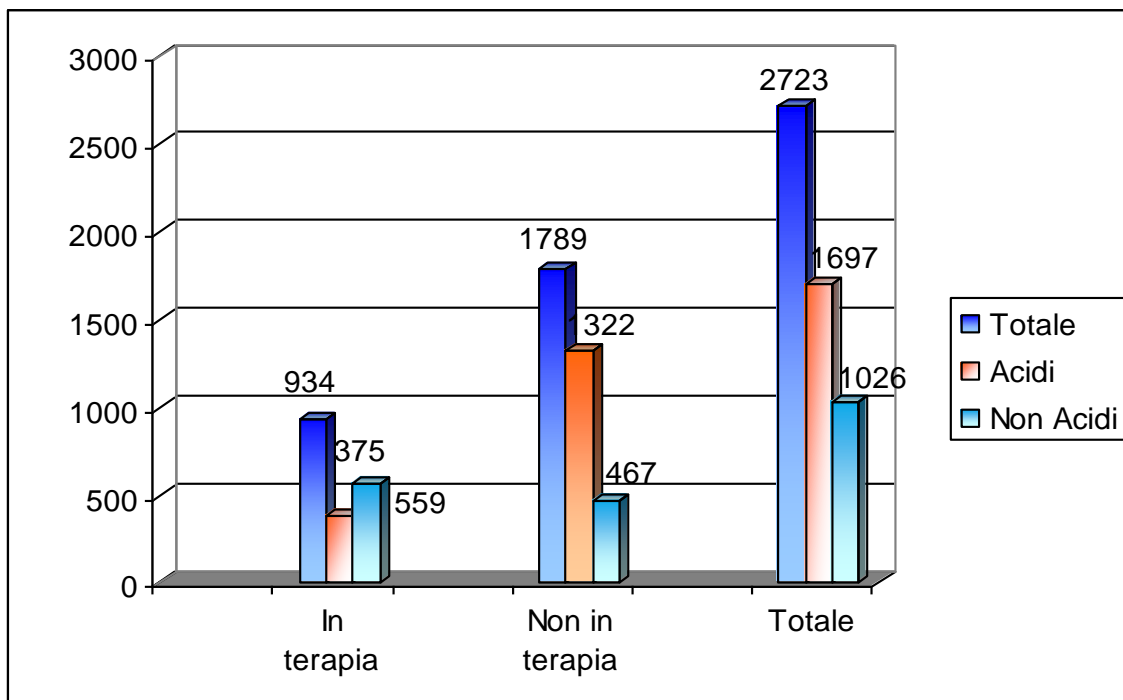
**Tabella 1. Numero e % di pazienti con sintomi tipici.  
Reflussi acidi e non acidi**



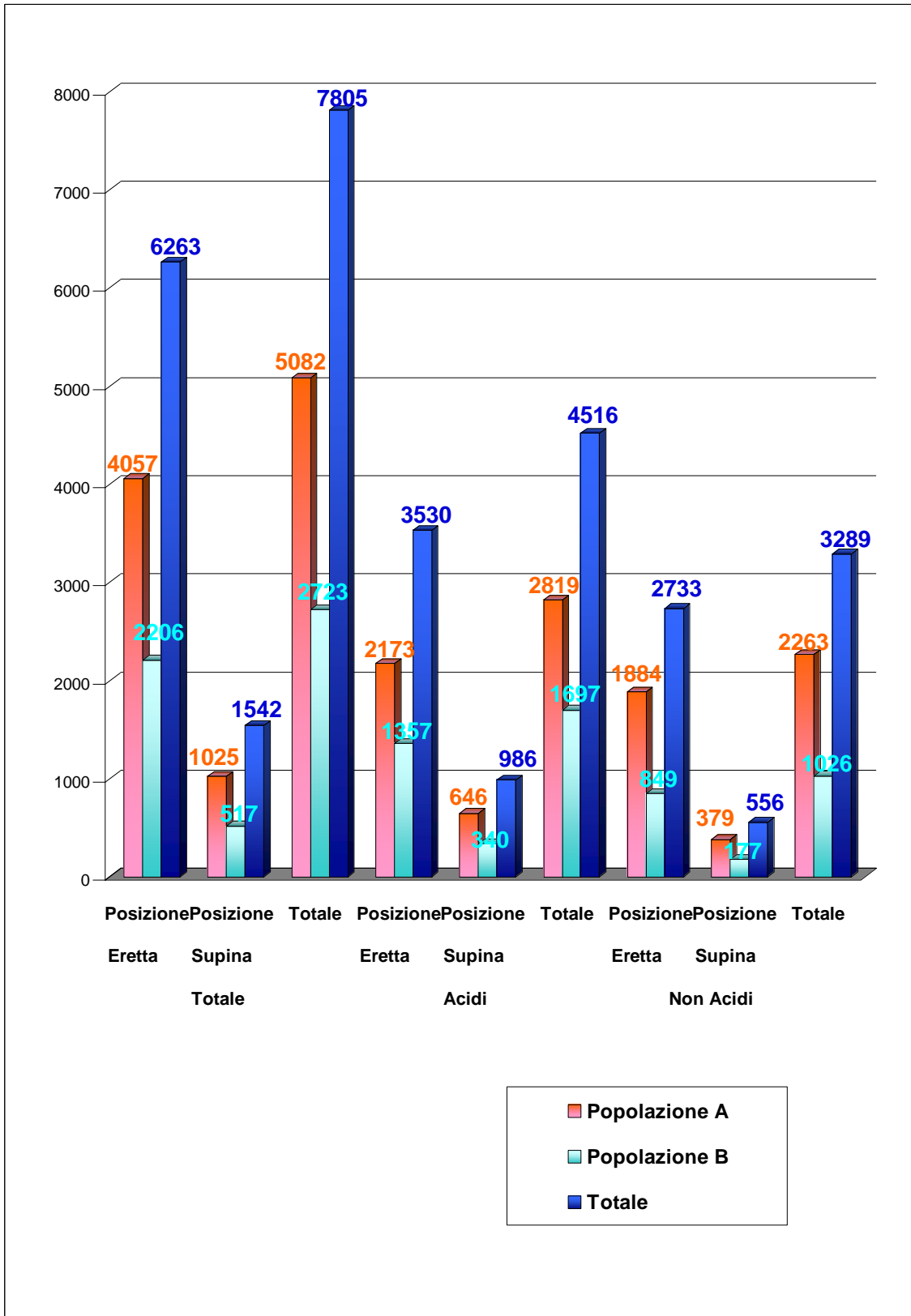
**Grafico 4. (da Tabella 1.) Numero di pazienti con sintomi tipici.  
Reflussi acidi e non acidi**

	Pazienti con sintomi atipici					
	Totale		Reflussi			
	Totale	%	Acidi	%	Non Acidi	%
In terapia	934	34%	375	22%	559	54%
Non in terapia	1789	66%	1322	78%	467	46%
Totale	2723		1697	62%	1026	38%

**Tabella 2. Numero e % di pazienti con sintomi atipici.  
Reflussi acidi e non acidi**



**Grafico 5. (da Tabella 2.) Numero di pazienti con sintomi atipici.  
Reflussi acidi e non acidi**



**Grafico 6. Numero dei reflussi in posizione eretta e supina nelle due popolazioni**

	Totale pazienti		In terapia		Non in terapia	
	RI +	RI -	RI +	RI -	RI +	RI -
BEI +	18	31	6	21	12	10
BEI -	1	15	1	10	0	5

**Tabella 3. Confronto BEI e RI nei pazienti con sintomi tipici**

	Totale pazienti		In terapia		Non in terapia	
	RI +	RI -	RI +	RI -	RI +	RI -
BEI +	7	22	1	11	6	11
BEI -	0	10	0	5	0	5

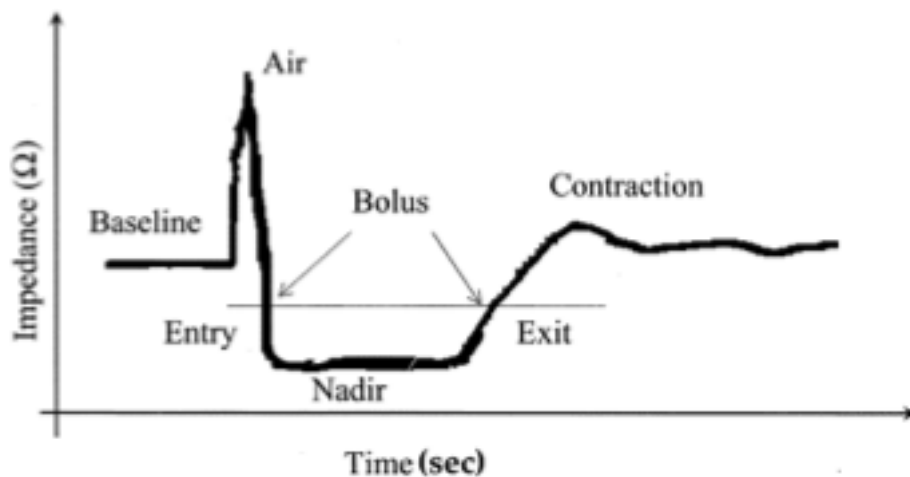
**Tabella 4. Confronto BEI e RI nei pazienti con sintomi atipici respiratori**

Pazienti	N°	Sesso		Età media	Reflussi								MACT		MBCT sec
		F	M		Totale		Acidi		Non Acidi		sec	sec			
					In piedi	Sdraiati	Totale	In piedi	Sdraiati	Totale			In piedi	Sdraiati	
In terapia	38	13	25	11	2311	531	2842	839	224	1063	1472	307	1779	48 sec	16 sec
Non in terapia	27	15	12	9	1746	494	2240	1334	422	1756	412	72	484	63 sec	17 sec
Totale	65	28	37	10	4057	1025	5082	2173	646	2819	1884	379	2263	54 sec	16 sec

Tabella 5. Riepilogo di tutti i parametri studiati nei pazienti con sintomi tipici

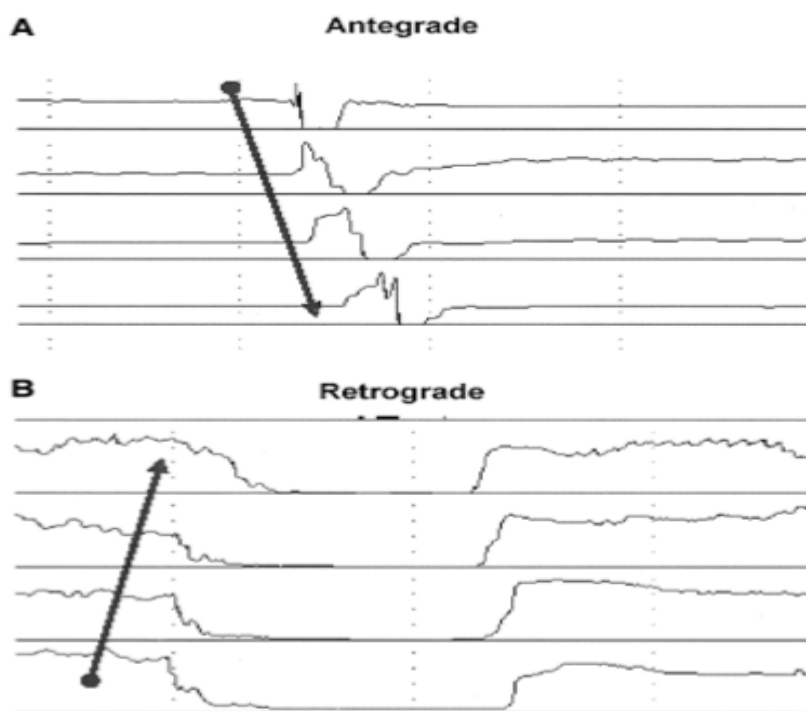
Pazienti	N°	Sesso		Età media	Reflussi								MACT	MBCT	
		F	M		Totale		Acidi		Non Acidi						
					In piedi	Sdraiati	Totale	In piedi	Sdraiati	Totale	In piedi	Sdraiati			Totale
In terapia	17	7	10	10	782	152	934	303	72	375	479	80	559	51 sec	15 sec
Non in terapia	22	8	14	8	1424	365	1789	1054	268	1322	370	97	467	56 sec	15 sec
Totale	39	15	24	9	2206	517	2723	1357	340	1697	849	177	1026	53 sec	15 sec

Tabella 6. Riepilogo di tutti i parametri studiati nei pazienti con sintomi atipici respiratori



**Figura 1. Calo dell'impedenza**

Radu Tutuian, Donald O. Castell. Use of multichannel intraluminal impedance to document proximal esophageal and pharyngeal nonacidic reflux episodes. *Am J Med.* 2003 Aug 18;115 Suppl 3A:119S-123S.



**Figura 2. Esempio di reflusso anterogrado e retrogrado.**

Radu Tutuian, Donald O. Castell. Use of multichannel intraluminal impedance to document proximal esophageal and pharyngeal nonacidic reflux episodes. *Am J Med.* 2003 Aug 18;115 Suppl 3A:119S-123S.

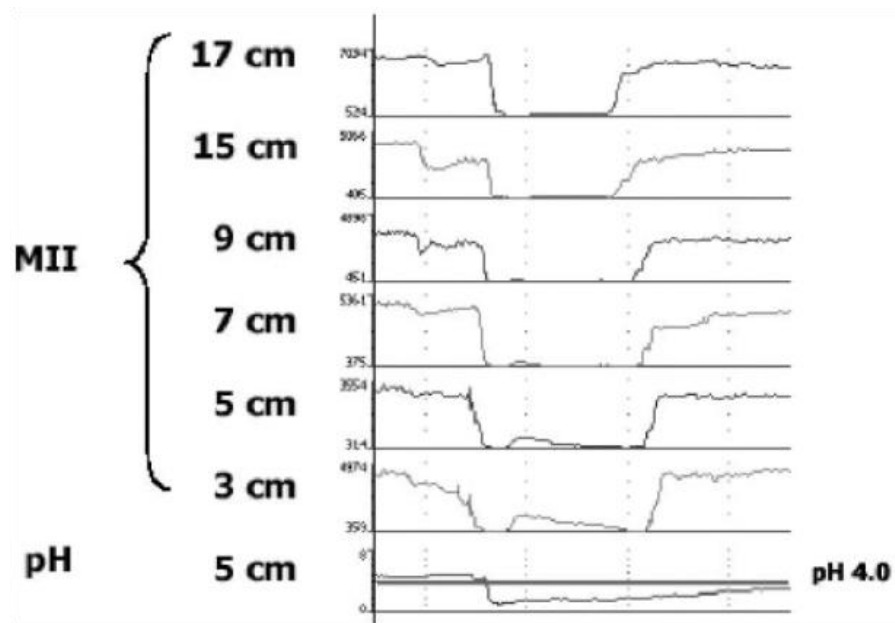


Figura 3. Esempio di episodio di reflusso acido.

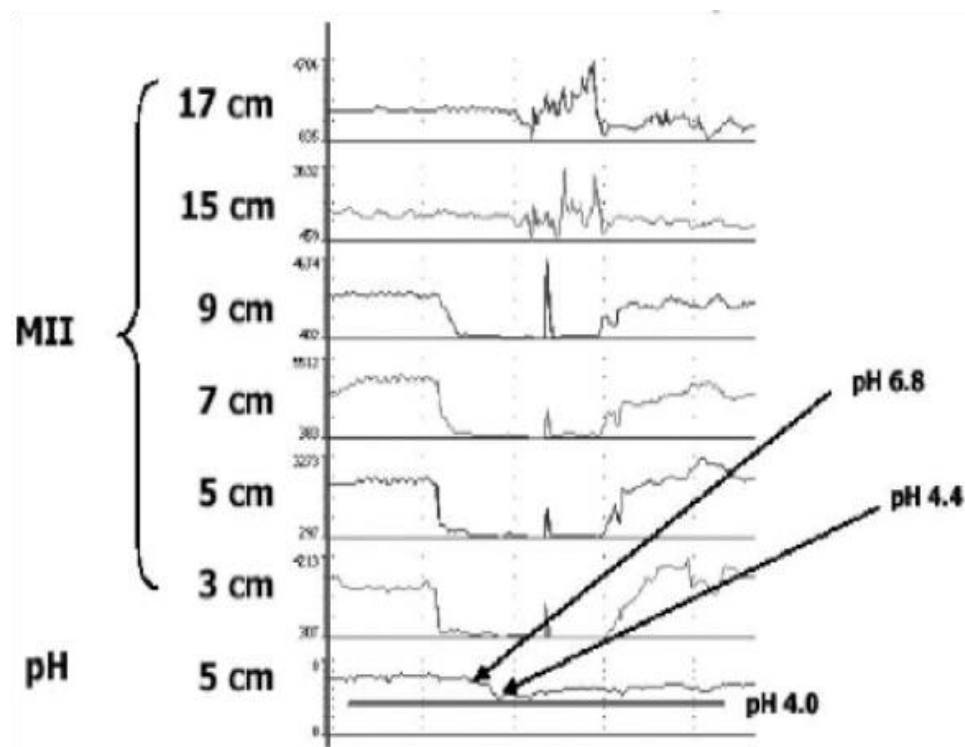


Figura 4. Esempio di episodio di reflusso acido minore.

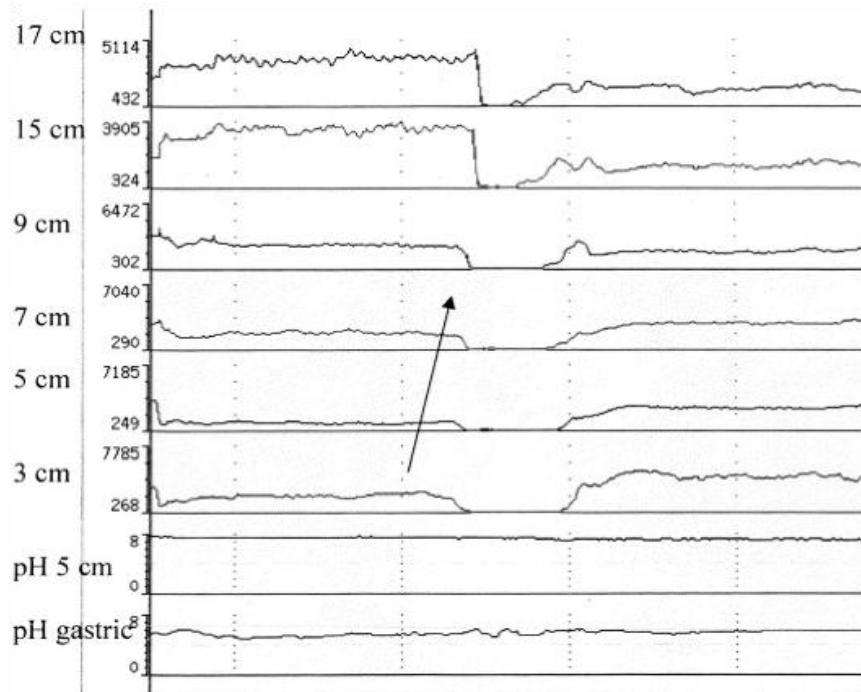


Figura 5. Esempio di reflusso non acido.

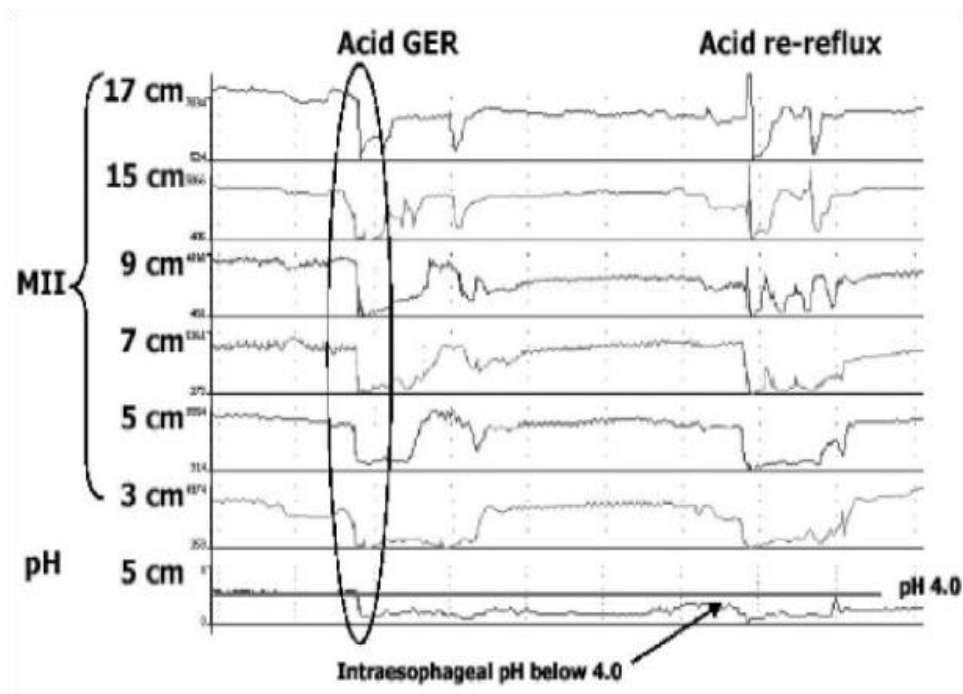
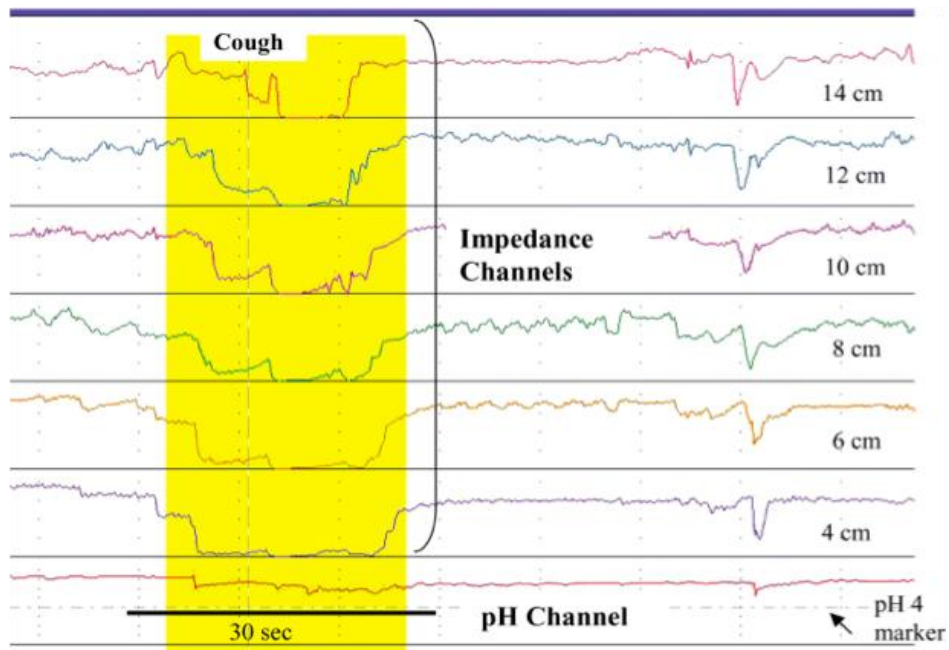


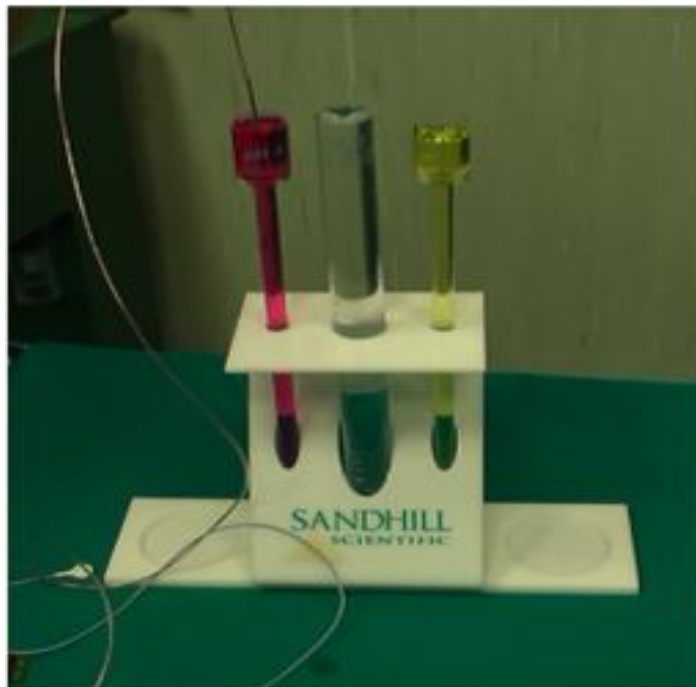
Figura 6. Esempio di episodio di re-reflusso acido.



**Figura 7. Esempio di episodio di reflusso non acido in concomitanza con tosse. L'episodio di reflusso è seguito da un episodio di deglutizione.**



**Figura 8. Sleuth multi-channel intraluminal impedance ambulatory system**



**Figura 9. Soluzione di calibratura dei sondini a pH 4 e 7**

## BIBLIOGRAFIA

1. de' Angelis G.L. L'endoscopia digestiva in età pediatrica e giovanile. Edizioni EMSI-Roma. Capitolo 7
2. Ottolenghi O, Camoglio FS, Valletta E, et al. Primary and secondary gastro-oesophageal reflux in pediatric age. *Minerva Pediatr* Feb 2004; 56 (1): 91-96
3. Borrelli O, Mancini V, Ambrosini A, et al. Novità in tema di malattia da reflusso gastroesofageo del bambino. *Prospettive in Pediatria* 2003; 33:101-124.
4. López 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: e229-e308
5. Navarro J, Schmitz J. *Gastroenterologie Pédiatrique*. 2<sup>a</sup> Edizione – Flammarion
6. (Vanderplas Y, Dewolf D, Sacré L. Influence of xanthines on gastroesophageal reflux in infants at risk for SIDS. *Pediatrics* 1986, 77:807-810)
7. (Kahrilas P. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearing. *Gastroenterology* 1988, 94:73-80).
8. (Dent J, Dodds WJ, Hogan WJ et al. Factors that influence induction of gastroesophageal reflux in normal human subjects. *Dig Dis Sci* 1988, 33: 270-275).

9. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Smout AJPM. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut* 2005; 54:1810-1817
10. Tipnis NA, Liu JM, Mittal RK. Effect of acid inhibition on gastroesophageal reflux induced esophageal distension. *Gastroenterology* 2005; 128: A529
11. Fass R, Naliboff B, Higa L, et al. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 1363-1373
12. Barish CF, Castell DO, Richter JE. Graded esophageal balloon distention. A new provocative test for noncardiac chest pain. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 1292-1298
13. Deschner WK, Maher KA, Cattau EL Jr, et al. Intraesophageal balloon distention vs. drug provocation in the evaluation of noncardiac chest pain. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 938-943
14. Takeda T, Liu JM, Gui A, et al. Heartburn not chest pain, is the most common symptoms in response to esophageal distension in normal subjects. *Gastroenterology* 2001; 120: A222-223
15. Kawahara H, Dent J, Davidson G et al. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology* 1997; 113(2): 399-408.
16. Dionigi. *Chirurgia. Basi teoriche e Chirurgia generale*. Elsevier, Masson IV edizione ristampa 2009

17. Tolone C, Tolone S. La malattia da reflusso gastroesofageo: inquadramento, manifestazioni cliniche. Atti del convegno "Anomalie di sviluppo dell'esofago in età pediatrica". Ottobre 2004:pag 9-15
18. Fass R, Achem SR, Harding S, et al. Review article: supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease and the role of night-time gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl.9): 26-38
19. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647
20. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzog G. Proximal esophageal pH-metry in patients with "reflux laryngitis". *Gastroenterology* 1991; 100: 305-310
21. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101: 1-78
22. Chevalier JM, Brossard E, Monnier P. Globus sensation and gastroesophageal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 273-276
23. Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med* 2003; 115 (Suppl. 3A): S55-S59
24. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995; 50: 201-204

25. Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 1099-1108
26. Kalach N, Gumpert L, Contencin P, et al. Dual-probe pH monitoring for the assessment of gastroesophageal reflux in the course of chronic hoarseness in children. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 186-191
27. Belsey R. The pulmonary complications of oesophageal disease. *Br J Dis Chest* 1960; 54:1342-1348
28. Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma. *Am J Med* 2003; 115 (Suppl. 3A); S 45-S48
29. Wu DN, Tanifuji Y, Kobayashi H, et al. Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest* 2000; 118: 1553-1556
30. Gislasen T, Janson C, Vermeire P, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002; 121: 158-163
31. Maceri DR, Zim S. Laryngospasm: an atypical manifestation of severe gastroesophageal reflux disease (GERD). *Laryngoscope* 2001; 111: 1976-1979
32. Orr W, Heading R, Johnson LF, et al. Sleep and its relationship to gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: (Suppl. 9): 39-46
33. Tauber S, Gross M, Issing WJ. Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112: 879-886

34. Bortolotti M. Laryngospasm and reflex central apnoea caused by aspiration of refluxed gastric content in adults. *Gut* 1989; 30: 233-238
35. Irwin RS, French CL, Curley FJ, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993; 104: 1511-1517
36. Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116: 279-284
37. Tomonaga T, Awad ZT, Filipi CJ, et al. Symptom predictability of reflux-induced respiratory disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 9-14
38. Wunderlich AW, Murray JA. Temporal correlation between chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1050-1056
39. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 160-167
40. Napierkowski J, Wong RK. Extraesophageal manifestations of GERD. *Am J Med Sci* 2003; 326: 285-299
41. Mays EE. Intrinsic asthma in adults. Association with gastroesophageal reflux. *Am J Med Assoc* 1976; 236: 2626-2628
42. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal T, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99: 613-620
43. Field SK, Underwood M, Brant R, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109:316-322

44. Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, et al. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma* 2002; 39: 135-142
45. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103: 1662-1669)
46. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 34-39
47. Sifrim D, Mittal R, Fass R, et al. Review article: acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1003-1015
48. Vandeplass Y, et al. Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatr. Luglio* 2007; 96 (7): 956-962
49. Magistà AM, et al. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity. *Dig Liver Dis. Marzo* 2007; 39 (3): 216-221
50. Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *AM J Med. Agosto* 2003; 115 Suppl 3A:161S-165S
51. Dalby K, Nielsen RG, Markoew S, et al. Reproducibility of 24-hour combined multiple intraluminal impedance (MII) and pH measurements in infants and children. Evaluation of diagnostic procedure for gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci. Settembre* 2007; 52 (9): 2159-2165

52. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991; 3: 151-162
53. Nguyen HN, Silny J, Matern S. Multiple intraluminal electrical impedancometry for recording of upper gastrointestinal motility: current results and further implications. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 306-317
54. Sifrim D, Silny J, Holloway RH, et al. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. *Gut* 1999; 44: 47-54
55. Shay S, Bomeli S, Richer J. Multichannel intraluminal impedance accurately detects fasting, recumbent reflux events and their clearing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G376-G383
56. Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009 April; 69 (4): 917-930
57. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1037-1043
58. Zerbib F, Bruley des Varannes S, Roman S, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1011-1021
59. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1996 Nov; 111(5): 1192-1199

60. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict presence and length of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2002 February; 47 (2): 256-264
61. 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
62. Condino AA, Sohdheimer J, Pan Z, et al. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 16-21
63. Rosen R, Lord C, Nurko S. The sensitivity of multichannel intraluminal impedance and the pH probe in the evaluation of gastroesophageal reflux in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 167-172
64. Del Buono R, Wenzl TG, Rawat D, et al. Acid and nonacid gastroesophageal reflux in neurologically impaired children: investigation with the multiple intraluminal impedance procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 331-335
65. Sifrim D, Mittal R, Fass R et al. Review article: acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1003-1015.
66. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *American Journal of Gastroenterology* 2004; 99: 2452-2458

67. Tutuian R, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance: general principles and technical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15 (2): 257-264
68. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, et al. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux-the sensitive oesophagus. *Gut* 1997; 40: 587-590
69. Diaz S, Aymerich R, Clouse RE, et al. The symptom association probability (SAP) is superior to the symptom index (SI) for attributing symptoms to gastroesophageal reflux: validation using outcome from laparoscopic antireflux surgery (LARS). *Gastroenterology* 2002; 122: A75
70. Boudesteijn EA, Bais JE, Bosscha K, et al. Nissen fundoplication in "reflux-negative" gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2002; 118: A1218
71. Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, et al. A proposition for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in children: a report from a working group \* on gastroesophageal reflux disease. \*Working group on gastro-oesophageal reflux disease of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) *Eur J Pediatr* 1993; 152 (9): 704-711
72. Mattioli G, Pini-Prato A, Gentilino V, et al. Esophageal impedance / pH monitoring in pediatric patients: preliminary experience with 50 cases. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2341-2347

73. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 210: 1599-1606
74. Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al. Acid, nonacid and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24 hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588-1598
75. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB et al. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988; 33:1127-1133;
76. Masclee AA, de Best AC, de Graaf R, et al. . Ambulatory 24-hour pH-metry in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Determination of criteria and relation to endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 225-230
77. Condino A, Sondheimer J, Pan Zhaoxing, et al. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement *JPGN* 42: 16-21, 2006,
78. Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M et al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:519-23
79. Skopnik H, Silny J, Heiber O, et al. Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 591-598
80. Vandenplas Y, Salvatore S, Vieira MC, et al. Will esophageal impedance replace pH monitoring? *Pediatrics* 2007; 119: 118-122

81. Thilmany C, Beck-Ripp J, Griese M. Acid and non-acid gastro-esophageal refluxes in children with chronic pulmonary diseases. *Respiratory Medicine* 2007; 101: 969-976
82. Borrelli O, Battaglia M, Galos F, et al. Non-acid gastro-oesophageal reflux in children with suspected pulmonary aspiration. *Dig Liver Dis* 2010 February; 42 (2):115-121
83. 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
84. Vela MF, Tutuian R, Katz PO et al. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Alimentary Pharmacol Therapeutics* 2003; 17: 243-51
85. Yoshida Y, Kameda M, Nishikido T et al. Very short gastroesophageal acid reflux during the upright position could be associated with asthma in children. *Allergology International* 2009; 58:395-401
86. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; 54: 449-454
87. Ouatu-Lascar R, Lin OS, Fitzgerald RC et al. Upright versus supine reflux in gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 Nov; 16(11): 1184-90

88. Emerenziani S, Cicala M, Zhang X, et al. Measuring proximal gastroesophageal reflux: head to head comparison between multiple pH and multiple impedance. *Gastroenterology* 2005; 128: A 1790 (abstract)
89. Paterson WG, Murat BW. Combined ambulatory esophageal manometry and dual-probe pH-metry in evaluation of patients with chronic unexplained cough. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1117-1125
90. Vandeplass Y, Salvatore S, Devreker T et al. Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 956-962
91. Salvatore S, Arrigo S, Luini C et al. Esophageal impedance in children: symptom-based results. *J Pediatr* 2010 article in press
92. Castell D, Mainie I, Tutuian R. Non-acid gastroesophageal reflux: documenting its relationship to symptoms using multichannel intraluminal impedance (MII) *Transaction of the American clinical and climatological association*. Vol 116, 2005