

# Il reflusso gastro-esofageo nella patologia respiratoria del bambino

Augusta Battistini

## Impostazione nosografica

La patologia sopraesofagea da Reflusso Gastro-Esofageo (RGE) raggruppa un insieme di malattie respiratorie in cui il Reflusso gioca un ruolo patogenetico più o meno determinante.

- 1) *Aspirazione cronica polmonare* dovuta soprattutto ad un disturbo della deglutizione ma spesso aggravata anche da un RGE. Si associa in genere ad altre gravi patologie come fistola tracheo-esofagea, malformazioni cranio facciali e soprattutto malattie neurologiche [1].
- 2) *L'apnea del lattante* riconducibile alla persistenza di un riflesso di difesa tipico del feto abituato a reagire ad una broncoaspirazione con un'apnea piuttosto che con la tosse.
- 3) *Sindrome di apnea ostruttiva nel sonno* (OSAS) in cui il RGE agisce determinando una flogosi del naso faringe e aggravandone quindi l'ostruzione. Il respiro paradossale e gli sbalzi pressori toraco-addominali tipici dell'OSAS favoriscono a loro volta il RGE per cui si crea un circolo vizioso in cui è difficile individuare il punto di partenza.
- 4) *Laringiti, otiti, sinusiti* possono essere favorite da una flogosi secondaria ad un RGE anche se questa evenienza è ritenuta oggi quasi eccezionale [2].
- 5) *Tosse cronica non specifica* in quanto non inquadrabile in specifici quadri clinici come fibrosi cistica, discinesia ciliare primitiva, deficit immunologici, malformazioni delle vie aeree, corpo estraneo ecc. [3].
- 6) *Polmoniti ricorrenti* caratterizzate da almeno 2 episodi nell'ultimo anno o da 3 in tutta la vita.
- 7) *ASMA* in cui rientrano, se non altro per quanto riguarda la terapia, anche i bambini che in età prescolare presentano ricorrenti

episodi broncoostruttivi virali [4]. Considerato che il 50% dei bambini sotto i 6 anni ha un wheezing [5] e che il 50-60% [6,7] ha un RGE si arriva alla conclusione che una patologia sopraesofagea da reflusso potrebbe coinvolgere il 25%-33% dei bambini sotto i 5-6 anni.

Se all'alta percentuale di bambini interessati da un problema di ASMA+RGE aggiungiamo che altre due patologie respiratorie pediatriche molto frequenti, la tosse persistente e le polmoniti ricorrenti, sono a loro volta molto spesso riconducibili ad una flogosi bronchiale ostruttiva (nel 50% e rispettivamente nel 30-49% dei pazienti) [8,9] si giunge alla conclusione che la patologia respiratoria infantile da RGE si concentra nella flogosi bronchiale ostruttiva dell'asma.

## Il circolo vizioso RGE/asma/RGE

*Il RGE favorisce ASMA* attraverso tre modalità [10]:

- 1) *Microaspirazione* di materiale gastrico favorita anche da una imperfetta deglutizione cui contribuirebbe non solo una immaturità funzionale, relativamente frequente nel lattante sano [11], ma anche una flogosi faringo-laringea provocata dallo stesso RGE [12].
- 2) *Riflesso vagale* che partendo dalla mucosa esofagea arriva al SNC e di qui si riflette sulla parete bronchiale.
- 3) *Riflesso assonico* locale con produzione di neurochine a livello bronchiale.

Tutti e tre questi processi provocano non solo broncospasmo, ma anche iperproduzione di muco, edema e flogosi della mucosa bronchiale e quindi quella flogosi ostruttiva che è tipica dell'asma ma che è spesso anche causa di tosse cronica e di polmoniti ricorrenti.

## L'asma come causa di RGE

La broncostruzione e in particolare la tosse favoriscono il RGE determinando [13]:

- 1) un'iperdistensione polmonare con abbassamento del diaframma;
- 2) un aumento del gradiente toraco-addominale con risucchio di materiale gastrico verso il torace;
- 3) un rilassamento dello sfintere esofageo inferiore.

Che la tosse, in particolare, non sia sempre la conseguenza ma spesso anche la causa del RGE è documentato dall'osservazione che 1 volta su 4 essa precede il RGE invece di seguirlo [14]. Del tutto improbabile è invece che farmaci antiasmatici come teofillina,  $\beta_2$ -stimolanti, steroidi riescano a modificare in modo clinicamente importante la secrezione gastrica e il tono dello sfintere esofageo inferiore [15] anche perché a ridurre drasticamente gli effetti collaterali contribuiscono le nuove tecniche di inalazione (spray-MDI+distanziatore) [16].

*Il circolo vizioso RGE-asma-RGE (Figura 1).*

Non inizia sempre dal RGE: nei primi tre anni successivi alla diagnosi di asma, gli adulti hanno infatti un rischio relativo di sviluppare un RGE di 1,5 (95% IC 1,2-1,8), mentre per i pazienti con RGE il rischio di diventare asmatici non raggiunge la significatività [17]. Indipendentemente dalla sua causa primitiva, il circolo vizioso può essere interrotto solo trattando contemporaneamente e in modo ottimale sia il RGE che l'asma. In caso contrario non solo persisterebbero i sintomi



**Figura 1:** Il circolo vizioso che porta dal RGE alla flogosi bronchiale ostruttiva o asma e da queste al RGE.

**GIMBE<sup>®</sup>**  
Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze  
Evidence-Based Medicine Italian Group

in collaborazione con



Azienda Ospedaliera-Universitaria  
Arcispedale S. Anna, Ferrara  
Unità Operativa di Fisiopatologia  
Respiratoria

**WORKSHOP**  
**EVIDENCE-BASED**  
**PNEUMOLOGY**

**EDIZIONE 2007**

**FERRARA**

**12-14 NOVEMBRE**

**26-28 NOVEMBRE**

**2007**

[www.gimbe.org/eventi/ep](http://www.gimbe.org/eventi/ep)



MIDIA srl Via Santa Maddalena, 1 • 20052 Monza MI  
Tel. 0392 304 440 • Fax 0392 304 442 • [midia@midiaonline.it](mailto:midia@midiaonline.it)

[www.midiaonline.it](http://www.midiaonline.it)

ma verrebbe scartata anche la diagnosi di patologia da reflusso in quanto questa tende sempre più a basarsi sulla risposta al trattamento (criterio ex iuvantibus).

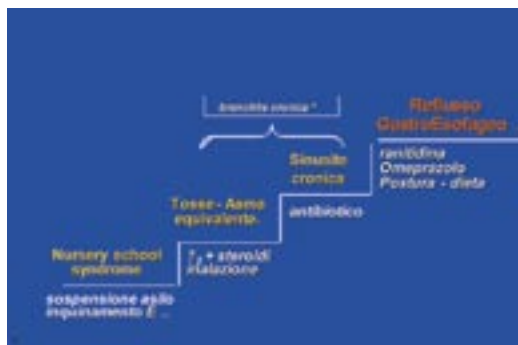
## La diagnosi di patologia respiratoria da reflusso GE

### Diagnosi clinica

Si basa sulla contemporanea presenza di sintomi respiratori e di *sintomi intestinali o esofagei*. Questi ultimi sono rappresentati da: dolore epigastrico, pirosi retrosternale, disfagia, rigurgiti, eruttazioni mentre nel lattante sono relativamente frequenti vomiti, ruminazione, deglutizione afinalistica, singhiozzo, rifiuto del cibo, ridotto accrescimento, pianto insistente (per più di 2 ore su 24) irritabilità e disturbi del sonno. Nel lattante la presenza di diarrea, stipsi, dermatite atopica, rinite-congestione nasale ecc. devono far pensare ad un'allergia al latte vaccino che oltre a comportare direttamente una flogosi bronchiale ostruttiva può essere anche causa di vomiti e rigurgiti e quindi di una patologia sopraesofagea da reflusso [18].

### Diagnosi strumentale

Le indagini strumentali più utilizzate in pratica sono: 1) pH-metria esofagea resa più specifica dalla documentazione di un rapporto temporale fra tosse e RGE;



**Figura 2:** L'iter che grazie a "terapie empiriche" permette di stabilire se la tosse cronica aspecifica è sostenuta anche da un reflusso gastro-esofageo [24].

\* *Bronchite cronica: Von Mutius E, Morgan W. Acute, chronic and wheezy bronchitis in Pediatric Respiratory Medicine, Mosby 1999, pag. 547.*

2) esofacogramma radiologico con mezzo di contrasto; 3) esofagoscopia con biopsia della mucosa intestinale; 4) ecografia della giunzione gastro-esofagea.

A queste vanno aggiunte: 1) scintigrafia esofagea con radionucleidi, 2) monitoraggio dei sintomi dopo infusione acida intraesofagea (Berstein test), 3) scintigrafia polmonare durante infusione gastrica di radionucleidi, 4) studio del contenuto lipidico dei macrofagi alveolari, ottenuti con il lavaggio bronco-alveolare (BAL) o con l'espettorato indotto; 5) laringoscopia e broncoscopia alla ricerca di segni di flogosi da RGE; 6) biopsia polmonare (vedi eventuale fibrosi polmonare secondaria a bronco-aspirazione); 7) manometria esofagea; 8) monitoraggio del transito del bolo esofageo mediante analisi dell'impedenza elettrica, considerato il futuro gold standard nella diagnostica del RGE [19]. Malgrado l'elevato numero di test diagnostici disponibili è ancor oggi spesso difficile dimostrare o escludere l'esistenza di un RGE e tanto meno un rapporto causa-effetto fra questo e patologia respiratoria. Così ad esempio l'esame radiologico delle prime vie digerenti avrebbe una sensibilità ed una specificità del 50% [20] mentre la pH-metria considerata oggi il gold standard nella diagnosi di RGE non è grado di evidenziare non solo i reflussi non acidi ma neppure i reflussi sovrapposti che rappresentano il 38% di tutti i reflussi acidi. Di qui la tendenza a sfruttare sempre più il criterio ex iuvantibus definito oggi dagli anglosassoni come "before and after intervention" o "trattamento empirico".

### Diagnosi ex iuvantibus

La scarsa visibilità clinica del RGE associata alla complessità patogenetica delle malattie respiratorie, in particolare della tosse cronica non specifica, rendono necessari approcci diagnostici diversificati.

Il *primo approccio*, il più semplice, riguarda il paziente che associa ai sintomi respiratori (asma, tosse persistente, polmoniti ricorrenti) anche *sintomi esofagei diretti* (vedi diagnosi clinica). In questa situazione tre mesi di terapia antireflusso possono migliorare

o risolvere la sintomatologia respiratoria e nello stesso tempo confermare anche la diagnosi di patologia sopraesofagea da RGE [21]. Questo approccio risolve però solo parzialmente il problema diagnostico in quanto i sintomi esofagei sono presenti solo nel 50% dei pazienti con asma + RGE [21] e solo nel 25%

di quelli con tosse cronica + RGE [22].

*Il secondo approccio* cerca di rimediare alla mancanza di segni esofagei diretti recuperando quelli indiretti [23]. Questi, definiti anche *segni predittori* di un'asma da RGE, sono: 1) sintomi respiratori prevalentemente notturni; 2) mancata risposta ai farmaci antiasmatici; 3) assenza di una componente allergica; 4) storia di altre patologie respiratorie riconducibili a RGE; 5) inizio dell'asma dopo i tre anni; 7) sintomi di RGE negli anni precedenti l'insorgenza dei problemi respiratori; 8) familiarità per malattia da RGE e non per malattie polmonare; 9) elevato Body Max Index che agirebbe sia per via ormonale sia aumentando la pressione endo-addominale. La presenza di questi reperti giustifica una terapia empirica antireflusso che in caso di risposta positiva conferma il sospetto di una patologia sopraesofagea da reflusso.

*Il terzo approccio* si propone di arrivare alla diagnosi di tosse cronica da RGE affrontandone prima le altre cause e nel limite del possibile eliminandole (Figura 2). Esclusa con una Rx del torace una lesione polmonare organica, vengono vagliati i più importanti *fattori favorenti* la tosse persistente. Fra questi è fondamentale nell'adulto il fumo mentre nel bambino entra in causa, oltre al fumo passivo e all'inquinamento (intra ed extra domiciliare), la frequenza di una grossa comunità infantile con le conseguenti subentranti infezioni virali (vedi Nursery School Syndrome) [24]. Si passa quindi alla possibilità di una tosse "equivalente di asma bronchiale" documentandola se possibile con una risposta al broncodilatatore e/o con uno studio della iperreattività bronchiale ma, arrivando comunque sempre ad un "trattamento empirico antiasmatico". Se la tosse persiste, come terza possibilità va presa in

considerazione una Upper Airway Cough Syndrome, corrispondente alla vecchia Post-nasal Drip Syndrome o sinusite cronica, da trattare nel bambino con un antibiotico betalattamico [25]. Se malgrado questi successivi interventi la tosse persiste o migliora solo parzialmente, non resta che affrontare *la quarta e ultima possibilità* e cioè quella di una tosse almeno in parte sostenuta da un RGE, attuando quindi, ancora una volta, una "terapia empirica" antireflusso.

Questo approccio che non deve per forza consistere in tappe successive e dilazionate nel tempo è stato recentemente convalidato anche per la tosse cronica dell'adulto (American College of Chest Physicians [26]). Perché esso vada a buon fine è però indispensabile: 1) ottimizzare tutti e tre i trattamenti empirici (anti-asma, anti-sinusite, anti-reflusso), 2) controllare che la terapia venga eseguita correttamente (vedi compliance), 3) non allentare, in caso di risposta positiva i singoli interventi, compreso il controllo dei fattori favorenti.

## La terapia

Anche la terapia, come la diagnosi di patologia sopra esofagea da reflusso, presenta delle difficoltà.

Gli *antiacidi* partono svantaggiati per una serie di motivi: 1) buona parte dei reflussi, soprattutto nell'adulto, non sono acidi; 2) a causa della variabilità nel metabolismo, i dosaggi degli inibitori di pompa variano nel bambino da 0,3 a 4,5 mg/Kg/die ed è quindi probabile che essi siano spesso sottodosati; 3) la ranitidina può andare incontro a un processo di tachifilassi già dopo un mese di terapia; 4) la eventuale risoluzione dei sintomi sopraesofagei è molto più lenta (mesi) rispetto a quella dei sintomi esofagei diretti; 5) mancano nel bambino ricerche che rassicurino sulla mancanza di effetti collaterali da uso prolungato degli inibitori di pompa. I *procinetici*, che regolando la motilità gastrica dovrebbero risolvere il problema alla base e quindi rappresentare la terapia ideale non rispondono alle aspettative in quanto: 1) il domperidone ha un'efficacia minima tanto da non essere più disponibile negli

USA; 2) la cisapride ha effetti collaterali tali da non essere più utilizzata; 3) alla metoclopramide manca ancora una documentazione di efficacia e di sicurezza [27].

Le difficoltà diagnostiche e terapeutiche, spiegano almeno in parte come la Medicina Basata sull'Evidenza non sia riuscita a documentare in modo inoppugnabile l'efficacia del trattamento farmacologico antireflusso nell'asma e nella tosse persistente [28,29]. Ciò non toglie che in 7 ricerche su 9, validate dalla Cochrane, la terapia antireflusso abbia portato nell'asma ad un miglioramento di almeno uno dei parametri respiratori esaminati [23]. Se a questo si aggiunge che nel bambino la maggioranza dei reflussi sono acidi [7,30] e che in 3 su 4 ricerche pediatriche [31,32] la terapia con antiacidi ha portato ad un miglioramento si capisce come una tentativo con questi farmaci sia più che giustificato soprattutto nel bambino più a rischio e cioè in quello che nei primi anni di

vita presenta ricorrenti e gravi episodi broncostruttivi.

Nel lattante in particolare, è anche importante regolare l'alimentazione favorendo pasti piccoli e quindi relativamente frequenti senza però cadere nell'eccesso opposto di quel lattante che viene continuamente attaccato al seno o del bambino più grande che si alimenta quando e come vuole.

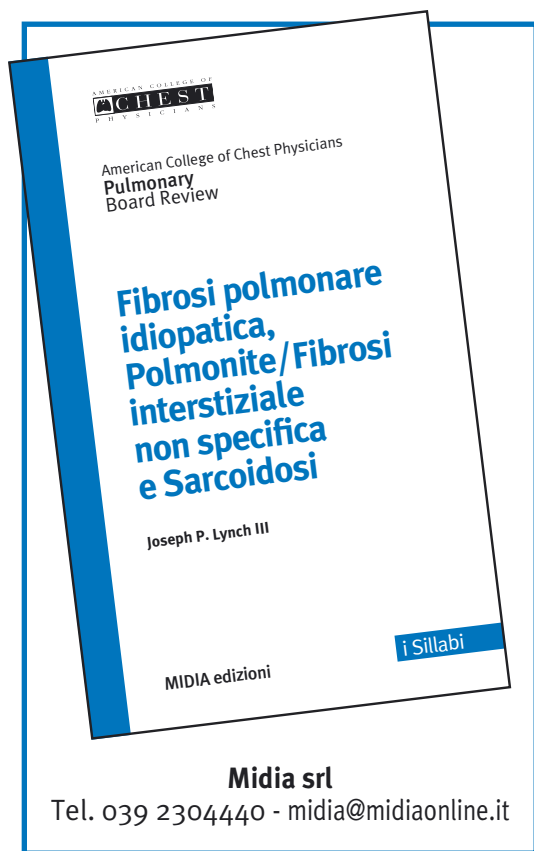
Utile la *postura* e in particolare lasciare tranquillo il lattante dopo il pasto anche perché spesso i genitori lo sbalottano come fosse giocattolo.

Vi è infine un insieme di *alimenti* che devono essere evitati: da quelli particolarmente ricchi in grassi al cioccolato, dai succhi di frutta al pomodoro allo yogurt.

In conclusione il RGE è un importante fattore coadiuvante le più frequenti patologie respiratorie del bambino (asma, tosse cronica, polmoniti ricorrenti) anche se resta un problema difficile da affrontare sia sul piano diagnostico che terapeutico. Nell'attesa di indagini strumentali sicure e di un "vero" procinetico [33] già oggi è però necessario: 1) sospettare un RGE anche in assenza di sintomi specifici nei soggetti più a rischio e in particolare nel bambino dei primi anni di vita con frequenti e gravi episodi broncostruttivi; 2) attuare una terapia ex iuvantibus con antiacidi tenendo però ben presente la plurifattorialità della patologia sopraesofagea da reflusso e quindi l'assoluta necessità di associarvi tutti quei provvedimenti preventivi (vedi Nursery School Syndrome) e terapeutici utili per risolvere la flogosi bronchiale.

## Bibliografia essenziale

- [1] Boesch RP, Daines C et al. Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. *Eur Respir J*. 2006; 28: 847-861.
- [2] Collin DR. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in children: challenges in diagnosis and treatment. *Am J Med*. 2003; 115 (3A): 150S-156S.
- [3] Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics. *Chest* 2006; 129: 260S-283S.



**Midia srl**

Tel. 039 2304440 - [midia@midiaonline.it](mailto:midia@midiaonline.it)

- [4] Galant S, Morpew T et al. Current asthma guidelines may not identify young children who have experienced significant morbidity. *Pediatrics* 2006; 117: 1038-1045.
- [5] Morgan WJ, Stern DA et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 1253-1258.
- [6] Gold BD. Review article: epidemiology and management of gastro-esophageal reflux in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: (suppl 1) 22-27.
- [7] Saglani G, Nicholson AG et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J* 2006; 27: 29-35.
- [8] Bremont F, Micheau P et al. Etiologie de la toux chronique de l'enfant: analyse de 100 dossiers. *Arch Pediatr* 2001; 8 Suppl 3: 645-49.
- [9] Picas-Jufresa A, Liado-Puigdemont A et al. Recurrent community acquired pneumonia in young children: risk factor for the development of childhood asthma? *Aten Primaria* 2006; 37: 127-31.
- [10] Stein MR. Possible Mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med.* 2003; 115 (3A): 55S-59S.
- [11] Sheikh S, Allen E. Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants. *Chest* 2001, 120: 1190-1195.
- [12] Phua SY, McGarvey LPA et al. Patients with gastroesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax* 2005; 60: 488-491.
- [13] Kiljander TO. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease-related asthma and chronic cough. *Am J Med.* 2003; 115 (3A): 65S-71S.
- [14] Wunderlich AW: Temporal correlation between chronic cough and gastroesophageal reflux disease. *Digestive Diseases Science* 2003; 48: 1050-1056.
- [15] Nordenstedt H, Nilso M e al. The relation between Gastroesophageal Reflux and respiratory symptoms in a population- based study *Chest* 2006;129, 1051-1056.
- [16] Crowell MD, Zayat EN et al. The effects of an inhaled beta 2-adrenergic agonist on lower esophageal function. *Chest* 2001; 120: 1184-1189.
- [17] Ruigomez A,Rodriguez LA et al. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Chest* 2005; 128: 85-93.
- [18] Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972-984.
- [19] Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med.* 2003; 115 (3A): 161S-165S.
- [20] Hassal E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastro esophageal reflux disease in children. *J Pediatr* 2005; 146: S3-S12.
- [21] Rudolph CD, Mazur LJ. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32 (suppl 2): S1-31.
- [22] Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2006; 129: 80S-94S.
- [23] Harding SM. Gastroesophageal reflux as an asthma trigger. *Chest* 2004; 126: 1398-1399.
- [24] Battistini A, Marvasi R. La tosse persistente o cronica del bambino. *Pneumorama* 2005; 11: 10-19.
- [25] American Accademy of Pediatrics: Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001; 108: 798-808.
- [26] Pratter MR, Brightling CE. An empiric integrative approach to the management of cough. *Chest* 2006; 129: 222S-231S.
- [27] Hibbs AM, Lorch SL. Metoclopramide for treatment of Gastroesophageal Reflux disease in infants: a systematic review. *Pediatrics* 2006; 118: 746-752.
- [28] Gibson PG, Henry RL et al. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Review Cochrane Database* 2003 Issue 1.
- [29] Chang AB, Lasserson TJ et al. Gastroesophageal reflux treatment for prolonged non specific cough in children and adults. *Cochrane Review* 2005 Issue 2.
- [30] Thilmany C, Beck-Ripp J, Griese M. Acid and non-acid gastro-esophageal refluxes in children with chronic pulmonary diseases. *Respir Med* 2006 Oct 13 (Epub ahead of print).
- [31] Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr* 2005; 146: S13-S20.
- [32] Stordal K, Johannesdottir GB et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 2005; 90: 956-960.
- [33] Di Lorenzo C. Gastroesophageal Reflux: not a time to "relax". *J Pediatr.* 2006; 149: 436-8.