

Indicazioni alla pH-metria esofagea

Come abbiamo modificato il nostro comportamento negli ultimi 18 anni

MARTINA FORNARO¹, ERICA DAL BON¹, FRANCESCA BISSOLO², ALESSANDRO BODINI², ENRICO VALLETTA²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria e ²Clinica Pediatrica, Università di Verona

L'indicazione alla pH-metria esofagea è esplosa alla fine degli anni '80 sull'onda di un "entusiasmo esplorativo" nei riguardi del reflusso gastroesofageo - fenomeno raramente patogeno che accompagna l'innocente sindrome del rigurgito abituale del lattante - per ridursi poi di molte volte, progressivamente, ma ancora troppo lentamente, negli anni 2000. Assieme al calo di questo effimero (colpevole?) entusiasmo è venuto crescendo un "entusiasmo di compenso" nei riguardi della pH-metria per indicazioni respiratorie, assai poco giustificato dai dati della letteratura internazionale (rimandiamo anche alla lettura dell'Editoriale a pag. 211). Quousque tandem?

Nell'ambito della letteratura dedicata alla diagnosi e al trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), i rapporti esistenti tra MRGE e sintomi respiratori (apnea, asma, tosse cronica, broncopolmoniti recidivanti, laringite ecc.) sono uno dei temi dibattuti da più tempo, ma anche con minore fortuna. Se solo ci rifacciamo ad alcune recenti revisioni sistematiche e metanalisi *Cochrane* nonché alle più recenti linee guida sull'argomento, appare chiaro come i dati prodotti dai molti studi pubblicati siano, a tutt'oggi, scarsamente consistenti e tutt'altro che conclusivi¹⁻⁴. Le stesse linee guida NASPGAN del 2001 sottolineano ripetutamente la carenza di dati certi sui rapporti tra MRGE e sintomi respiratori, fornendo raccomandazioni diagnostico-terapeutiche con livello di evidenza forzatamente basso¹. Al contrario, per alcune (poche) situazioni meglio identificabili - ad esempio il bambino con grave patologia neurologica, reflusso gastroesofageo e disturbo della deglutizione - il nesso causale appare più evidente sia dal punto di vista fisiopatologico

ESOPHAGEAL PH MONITORING

(*Medico e Bambino* 2009;28:243-247)

Key words

Esophageal pH monitoring, Clinical indication, Gastroesophageal reflux, Respiratory symptoms

Summary

Aims: We reviewed the procedures performed during the last 18 years at the Pediatric Department of the University of Verona (Italy) to investigate how the clinical use of esophageal pH monitoring (EpHM) to diagnose gastroesophageal reflux disease has changed in our practice.

Methods: Data of EpHM from January 1990 to December 2007 were reviewed and the year in which the procedure was done, age of patients, clinical indication to the procedure and EpHM outcome were recorded.

Results: Eight hundred and twenty-two procedures were performed in 775 children. Children < 1 year of age were 39.6%, but they decreased from 72% in 1990-92 to 27% in 2005-07 ($p < 0.001$). Indications to EpHM were gastrointestinal in 55%, respiratory in 40% and different in 5% of children. EpHM was more frequently abnormal (54%) in children with gastrointestinal than in those with respiratory symptoms (35%, $p < 0.001$). A significant increase in the indications to EpHM due to respiratory symptoms was observed between 1990-92 (25%) and 2005-07 (63%) ($p < 0.001$). A strong decrease in abnormal EpHM was observed between 1990-92 (63%) and 2005-07 (19%, $p < 0.001$) and this decrease was inversely related to the yearly percentage of respiratory indications.

Conclusions: Our data show that significant modifications in patients' age and indication to EpHM have occurred in our institution during the last two decades and that respiratory symptoms are today the most frequent indication to EpHM.

che dell'esperienza clinica comune^{5,6}.

Nonostante lo stato dell'arte sembri molto cauto sui rapporti causali tra MRGE e sintomi respiratori, purtutta-

via vi è la sensazione che il tema sia ancora molto presente nella mente dei pediatri, ogniqualvolta si trovino a dover fronteggiare un sintomo respirato-

rio recidivante (laringiti, broncopolmoniti), difficile da inquadrare (asma, tosse) o potenzialmente allarmante (apnea). La pH-metria esofagea resta, tuttora, l'esame di riferimento per la diagnosi di MRGE, anche se i suoi limiti, proprio nello stabilire un rapporto causa-effetto con l'ipotetica patologia respiratoria, sono stati ripetutamente segnalati in letteratura.

Abbiamo pertanto cercato di capire, ripercorrendo la nostra esperienza dal 1990 a oggi, quanto e con quale esito l'indicazione respiratoria abbia influito sulla richiesta di pH-metria esofagea all'interno di un iter diagnostico volto a identificare la presenza di una malattia da reflusso. E se e come siano cambiate nel tempo le nostre consuetudini a questo riguardo.

MATERIALI E METODI

Sono stati presi in esame i referti delle pH-metrie esofagee eseguite presso la Clinica Pediatrica di Verona tra gennaio 1990 e dicembre 2007, registrandone l'anno di esecuzione, l'età dei pazienti, l'indicazione e l'esito dell'esame ricavato dal giudizio finale complessivo. Tutti gli esami sono stati eseguiti con strumenti *Genesis 2* (LEM, Bologna), posizionando il catetere per la misurazione secondo una tecnica standardizzata e/o utilizzando per la verifica il controllo radiologico^{7,8}. L'esito dell'esame si è basato prevalentemente sul calcolo dell'indice di reflusso (IR) (percentuale del tempo di registrazione con pH < 4) secondo i riferimenti della letteratura corrente^{1,9,10} e il giudizio finale è stato espresso come patologico, normale o borderline. Talora, l'osservazione diretta del tracciato (frequenza o durata degli episodi di reflusso) o la corrispondenza degli episodi di reflusso con la segnalazione dei sintomi possono avere influenzato il giudizio complessivo indipendentemente dal valore dell'IR. I traccati di durata inferiore a 10 ore o di insufficiente qualità dal punto di vista tecnico o dell'esecuzione sono stati classificati come "non interpretabili". I dati sono stati di regola raccolti per anno di ese-

cuzione ed elaborati con test di confronto tra proporzioni e di regressione lineare. In alcuni casi si è deciso di accorpate e confrontare i dati del triennio 1990-'92 e 2005-'07 per ridurre l'eventuale variabilità annuale nel corso della comparazione.

RISULTATI

Sono state eseguite, complessivamente, 822 pH-metrie (media 45 procedure/anno, range 20-79) in 775 bambini di età compresa tra 0,1 e 17,3 (mediana 2,8) anni. Il 39,6% dei bambini aveva un'età inferiore all'anno e i 2/3 di questi avevano meno di 6 mesi (*Figura 1*). Esaminando questo dato nel corso degli anni, è emerso che la percentuale di pazienti di età < 1 anno sottoposti all'esame ha subito un'evidente inversio-

ne di tendenza, passando dal 72% nel triennio 1990-'92 al 27% nel triennio 2005-'07 ($p < 0,001$) (*Figura 2*).

Complessivamente, le indicazioni all'esame sono state di tipo respiratorio nel 55% dei bambini (apnea 11%, asma 22%, tosse 20%, laringospasmo 2%), gastrointestinale nel 40% (epigastralgia 20%, rigurgito/vomito 14%, controllo in MRGE nota 3,5%, atresia esofagea 2,5%) e diverso nel 5% (patologia neurologica 1,5%, scarso accrescimento 2,5%, altro 1%). Anche in questo caso si è assistito, negli anni, a un evidente cambiamento nella frequenza relativa delle indicazioni (*Figura 3*), passando da una netta prevalenza di indicazioni gastrointestinali su quelle respiratorie nel triennio 1990-'92 (63% vs 25%) a una maggior frequenza di indicazioni respiratorie nel triennio 2005-'07 (32% vs 69%) ($p < 0,001$).

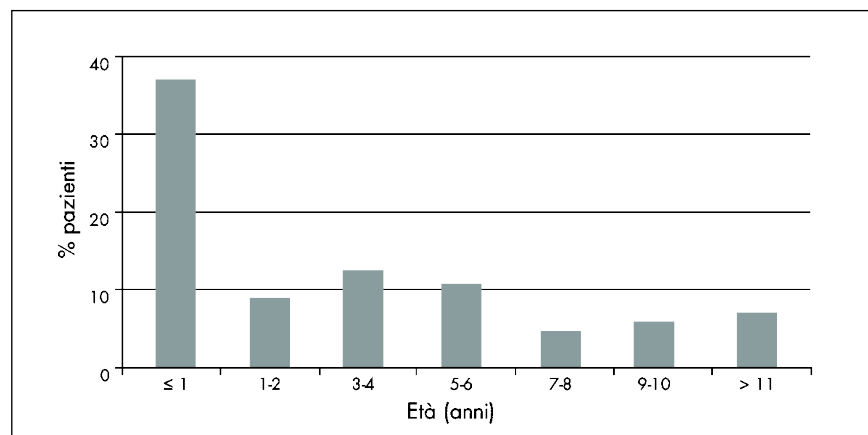


Figura 1. Distribuzione per età dei bambini sottoposti a pH-metria esofagea.

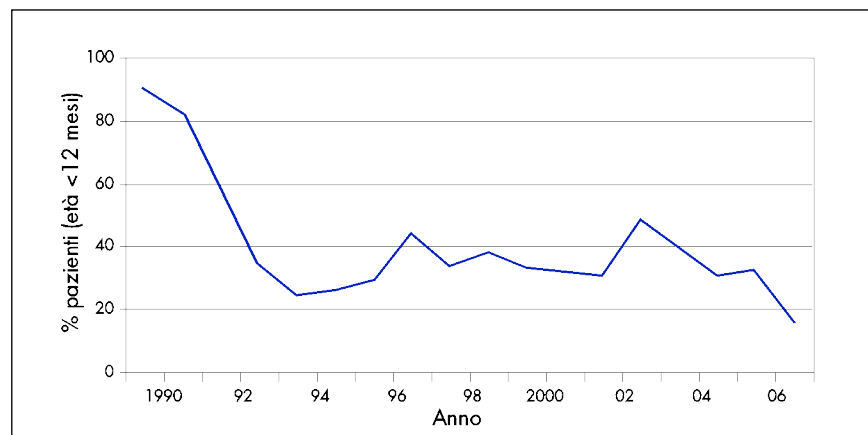


Figura 2. Percentuale di bambini < 12 mesi di età sottoposti a pH-metria negli anni 1990-2007.

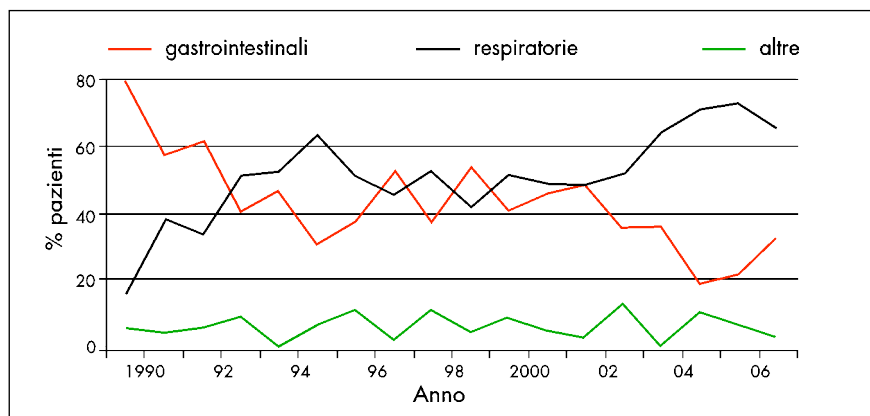


Figura 3. Come sono cambiate le indicazioni alla pH-metria.

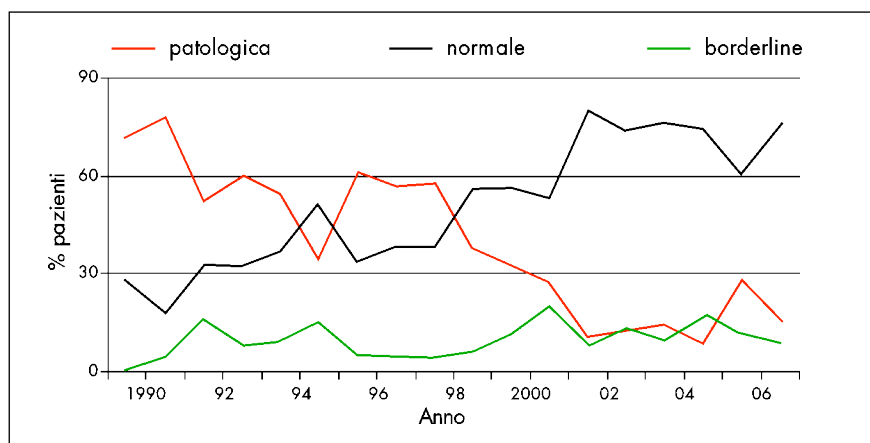


Figura 4. Esito delle pH-metrie per anno.

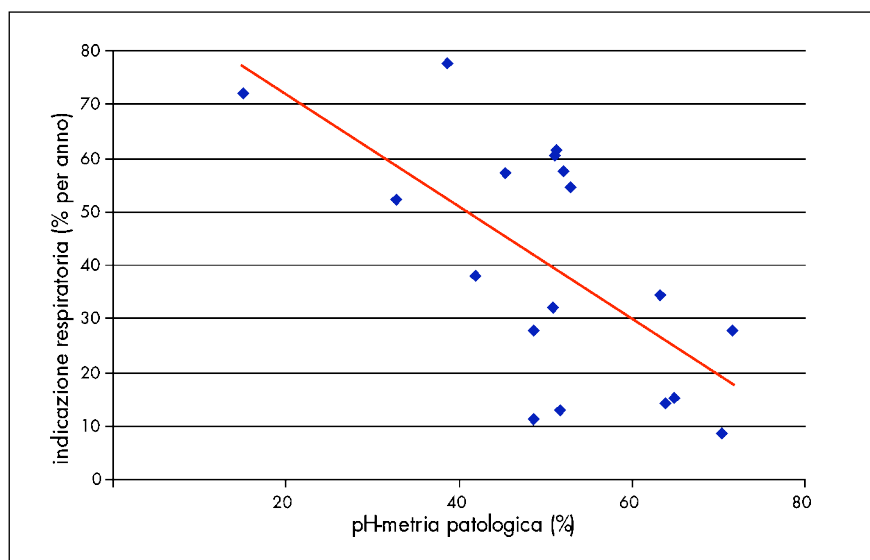


Figura 5. Correlazione tra pH-metrie eseguite per problemi respiratori ed esito patologico dell'esame.

La pH-metria è stata giudicata patologica nel 40%, normale nel 46%, borderline nel 9% e tecnicamente inadeguata nel 6% dei bambini. Le pH-metrie dei pazienti con indicazione gastrointestinale erano più frequentemente patologiche (53,6%) rispetto a quelle dei pazienti con sintomatologia respiratoria (34,7%, $p < 0,001$). Tra le prime, erano patologiche il 51% delle pH-metrie eseguite per epigastralgia, il 59% per rigurgito/vomito, il 65% per controllo in MRGE e il 29% per atresia esofagea. Sul versante respiratorio avevano un esame patologico il 45% dei bambini con apnea, il 41% con asma, il 24% con tosse e il 21% con laringospasmo. Il tracciato era suggestivo di MRGE nel 33% dei bambini con malattia neurologica.

Nel corso dei 18 anni oggetto della revisione si è assistito a una significativa diminuzione della percentuale di pH-metrie patologiche (Figura 4), che sono passate dal 63% del triennio 1990-'92 al 19% ($p < 0,001$) del triennio 2005-'07. La percentuale annua di pH-metrie patologiche appare inversamente correlata ($r = -0,65$, $p = 0,003$) all'incremento relativo delle indicazioni respiratorie (Figura 5).

DISCUSSIONE

La revisione della nostra casistica consente alcune interessanti osservazioni su come si siano modificate le modalità di impiego della pH-metria nell'arco di quasi un ventennio di attività. Nonostante il quadro che ne emerge resti strettamente legato alla storia e alle consuetudini locali e la natura retrospettiva dell'indagine non garantisca sull'omogeneità dei criteri clinici adottati, tuttavia, almeno in alcuni passaggi di questo percorso, si possono riconoscere gli aspetti più dibattuti legati alla valutazione clinica della MRGE e ai suoi, tuttora irrisolti, rapporti con la patologia respiratoria.

L'età dei bambini sottoposti a pH-metria si è radicalmente modificata nel corso del tempo. All'inizio della nostra esperienza, la maggioranza di loro aveva meno di un anno di vita e per la gran parte erano addirittura lattanti. Incro-

ciando questo dato con quello delle principali indicazioni (largamente gastrointestinali) nel triennio 1990-'92, possiamo ragionevolmente identificare nel rigurgito/vomito della prima infanzia il motivo prevalente di indagine in quel periodo. È questo uno scenario oggi largamente superato, che possiamo attribuire in parte a una fase di "entusiasmo esplorativo" legato alla novità della metodica e all'immediata suggestione del sintomo di presentazione, e in parte a una non ancora chiara percezione del rigurgito del lattante come di un fenomeno sostanzialmente fisiologico e benigno. Va anche detto che questo utilizzo improprio della pH-metria, sulla spinta anche delle crescenti evidenze fornite dalla letteratura del tempo, aveva già subito dal 1994 in poi un ridimensionamento, attestandosi su una quota (inferiore ma probabilmente ancora eccessiva) del 30-40% degli esami eseguiti annualmente. L'esperienza di oggi indica che le pH-metrie nella prima infanzia sono in ulteriore riduzione, essendo scese per la prima volta sotto il 20% nel 2007, a indicare un atteggiamento sicuramente più "tolle- rante" verso le manifestazioni di reflusso del lattante. Vale la pena ricordare brevemente che le linee guida NASPGAN¹ suggeriscono un approccio alla MRGE nella prima infanzia che limita considerevolmente l'indicazione alla pH-metria. Il lattante che rigurgita/vomita abitualmente ma cresce e non è disturbato non richiede, di regola, pH-metria. Anche se al rigurgito/vomito si associano rallentamento della crescita e/o irritabilità, la pH-metria non rappresenta un esame di prima scelta e si dà inizialmente la preferenza a interventi dietetici, posturali o farmacologici, accompagnandoli, se opportuno, a una indagine contrastografica o endoscopica delle prime vie digestive. La pH-metria può essere impiegata, in un secondo momento, per verificare l'efficacia di un'eventuale soppressione acida o nel tentativo di svelare una legame temporale tra reflusso e pianto (evento assai raro da registrare, almeno nella nostra esperienza). La pH-metria in sé è anche di incerta utilità in caso di apnea o ALTE (*Apparent Life-Threatening Events*), a

meno che si abbia la fortuna di registrare la concomitanza degli episodi e la si inserisca in un più complesso monitoraggio di diversi parametri vitali (cardiaco, respiratorio, neurologico, gasanalitico).

Il secondo aspetto che emerge dalla nostra esperienza e che conferma l'iniziale impressione è la progressiva riduzione delle indicazioni più tipicamente gastrointestinali alla pH-metria a favore di una maggiore richiesta sulla base di sintomi respiratori, per lo più cronici o recidivanti. Nell'ultimo triennio quasi i due terzi degli esami effettuati possono essere attribuiti all'ipotesi che una manifestazione respiratoria di difficile controllo o di natura non altrimenti spiegata possa essere attribuita a una MRGE. E in questo senso sembra attendersi dalla pH-metria un contributo chiarificatore che, stando anche alla letteratura degli ultimi anni, è probabilmente sopravvalutato.

È senz'altro al di là degli scopi di questo lavoro riesaminare l'imponente letteratura sugli aspetti fisiopatologici e clinici che legano MRGE e apparato respiratorio. Del passato, ci sembra valga la pena citare il *Medical Progress* di Orenstein e Orenstein¹¹ alla fine degli anni '80 che fa il punto su quanto emerso fino allora sull'argomento. Gli Autori riconoscono che, accanto all'aspirazione diretta nelle vie aeree, il reflusso gastroesofageo può causare disturbi respiratori attraverso meccanismi riflessi (broncospasmo, laringospasmo, apnea, bradicardia) che, pur essendo stati ipotizzati da diversi anni, avevano ricevuto, a quel tempo, scarsa attenzione. D'altra parte, sottolineano come vi siano i presupposti fisiopatologici per sostenere che la patologia respiratoria stessa possa favorire il reflusso. È quindi indispensabile non solo documentare un reflusso patologico, ma anche dimostrarne l'associazione temporale con il sintomo respiratorio e, infine, il rapporto di causalità. Si riconoscono in questa review le linee principali attorno alle quali si svilupperà la ricerca clinica nei successivi 20 anni.

Tuttavia, venendo alla letteratura più recente, sembra che né le evidenze sui rapporti tra MRGE e patologia respiratoria né il ruolo diagnostico attri-

buito alla pH-metria giustifichino il crescente entusiasmo da noi registrato negli ultimi anni. Nel 2003, una ricerca condotta su *Cochrane Airways Group Asthma RCT Register* su asma e MRGE selezionava 261 lavori potenzialmente rilevanti, dei quali solo 12 avevano le caratteristiche per essere inclusi in una revisione *Cochrane*³. Di questi, un solo studio riguardava l'età pediatrica. Considerata la scarsità di dati metodologicamente robusti, gli Autori concludevano che non vi era da attendersi un miglioramento dell'asma nei pazienti con MRGE associato, tranne che in un piccolo sottogruppo di soggetti che era peraltro impossibile individuare in partenza. Sostanziale carenza di dati certi e impossibilità di stabilire un reale rapporto di causa-effetto tra MRGE e asma venivano confermati nel 2007 anche da Havemann e coll. in una successiva revisione sistematica². Nel 2006, un'altra revisione *Cochrane* sui rapporti tra tosse cronica e MRGE selezionava 14 studi randomizzati controllati (RCT), di cui solo 3 condotti in età pediatrica⁴. Le conclusioni degli Autori, anche in questo caso, erano deludenti dal punto di vista dell'evidenza clinica: trattamento della MRGE e risoluzione del sintomo tosse apparivano scarsamente correlati. Colpiva inoltre la discrepanza tra il modesto effetto del trattamento del reflusso sulla tosse evidenziato negli RCT e l'elevata percentuale di successi attribuita alla terapia medica (86-100%) o chirurgica (81-92%) antireflusso nei trial non controllati. Un discorso a parte andrebbe riservato ai bambini con grave patologia neurologica, nei quali l'elevata frequenza (70-80%) di reflusso gastroesofageo associata a un disturbo più o meno grave della deglutizione espone a consistente rischio di aspirazione nelle vie aeree e giustifica un atteggiamento più aggressivo dal punto vista diagnostico e terapeutico^{5,6}.

D'altra parte, non vi sono neppure evidenze che ci rassicurino sulla capacità della pH-metria esofagea di chiarire un quadro clinico di per sé complesso¹²⁻¹⁴. La prevalenza di pH-metrie patologiche in bambini con asma persistente è molto variabile (25-75%) e non vi è correlazione certa né con specifici

MESSAGGI CHIAVE

□ I dati della ricerca consistono semplicemente nella rilevazione obiettiva della numerosità degli esami di pH-metria effettuati dal 1990 al 2007 presso la Clinica Pediatrica di Verona.

□ Le indicazioni per cause gastrointestinali alla pH-metria esofagea per la diagnosi di reflusso, aumentate in maniera esplosiva negli anni '80, si sono ridotte di circa il 70% tra gli anni 1990 e 1995, per diminuire ulteriormente dopo il 2000. Negli stessi periodi sono simmetricamente aumentate le indicazioni per cause respiratorie.

□ Contemporaneamente sono diminuite fino quasi ad azzerarsi le diagnosi "patologiche", e sono aumentate percentualmente in maniera simmetrica le diagnosi di normalità.

□ Tutto questo sta a indicare una percezione confusa e tendenzialmente medicalizzante (da parte dei pediatri richiedenti, ma anche degli operatori della pH-metria) nei riguardi di una tecnica diagnostica che nel tempo si è dimostrata inferiore alle attese, e di due patologie-fantasma, la prima delle quali, quella gastroenterologica, è stata sostenuta all'inizio da una letteratura medica di una certa consistenza, mentre la seconda, quella respiratoria, trova oggi solo sconferte nelle revisioni critiche della letteratura.

sintomi asmatici né con la risposta alla terapia antiasmatica¹. Anche in questo caso gioca a sfavore della pH-metria la necessità di documentare quantomeno un nesso temporale (se non addirittura causale) tra reflusso acido e sintomo respiratorio, e un approccio non invasivo con un trial terapeutico (acido-inibitore) deciso e ben monitorato ha probabilmente un rapporto costo/beneficio più favorevole nel singolo paziente¹³.

Di fatto, abbiamo verificato come a un incremento delle indicazioni respiratorie alla pH-metria abbia corrisposto un analogo incremento degli esami

giudicati normali (oltre l'80% dei tracciati nell'ultimo triennio). Vale la pena rilevare che, complessivamente, non più del 40% dei bambini sottoposti a pH-metria aveva un esame positivo. Se nei bambini con indicazioni gastrointestinali la metà delle pH-metrie ha dato un risultato patologico, nei casi con sintomatologia respiratoria solo un tracciato su tre era indicativo di una possibile MRGE. Questo dato non è, in sé, negativo se consideriamo che anche escludere un possibile rapporto tra MRGE e patologia respiratoria può avere un indubbio valore clinico. Tuttavia, l'attesa di un tracciato indicativo in senso positivo resta evidentemente forte e l'impressione è che il ruolo di rimando attribuito alla pH-metria sia probabilmente sopravvalutato. Secondo alcuni, la pH-metria potrebbe addirittura sottostimare il fenomeno¹⁴.

In conclusione, i nostri dati, ancorché limitati a un singolo centro, evidenziano come le richieste di pH-metria esofagea con indicazione respiratoria abbiano progressivamente sopravanzato quelle motivate dalla più classica sintomatologia gastrointestinale e come, allo stesso tempo, si sia fortemente ridotta la percentuale di pH-metrie indicative di una possibile MRGE. Riteniamo che questa crescente tendenza a ricercare nel reflusso gastroesofageo la spiegazione di sintomi provenienti dalle vie respiratorie e dal distretto ORL trovi giustificazione, più che nelle evidenze di letteratura: a) nella persistente incertezza sui complessi rapporti tra MRGE e patologia respiratoria; b) in una non facile selezione dei pazienti da indagare; c) nella carenza di alternative diagnostiche convincenti. Da questo punto di vista, la componente gastroenterologica pediatrica, grazie anche alla maggiore accessibilità dell'endoscopia digestiva, sembra essere stata in grado di sviluppare percorsi e strategie diagnostiche più articolati e convincenti. Vi è grande attesa per i nuovi contributi che la tecnica pH-impedenzometrica potrebbe fornire in questo ambito clinico.

Indirizzo per corrispondenza:

Enrico Valletta

e-mail: enrico.valletta@azosp.vr.it

Bibliografia

1. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al.; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(Suppl 2):S1-31.
2. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007;56:1654-64.
3. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD001496.
4. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004823.
5. Morton RE, Wheatley R, Minford J. Respiratory tract infections due to direct and reflux aspiration in children with severe neurodisability. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:329-34.
6. Sullivan PB. Gastrointestinal disorders in children with neurodevelopmental disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:128-36.
7. Working Group of the ESPGAN. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:467-71.
8. Sondheimer JM. Continuous monitoring of distal esophageal pH: a diagnostic test for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1980;96:804-7.
9. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991;88:834-40.
10. Boix-Ochoa J, Lafuenta JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 1980;15:74-8.
11. Orenstein SR, Orenstein D. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988;112:847-58.
12. Tolia V. Gastroesophageal reflux and supraesophageal complications: really true or ballyhoo? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:269-73.
13. Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr* 2005;146(Suppl 3):S13-20.
14. Sontag SJ. Why do the published data fail to clarify the relationship between gastroesophageal reflux and asthma? *Am J Med* 2000;108(Suppl 4a):159S-69S.