

## Il reflusso gastro-esofageo tra i bambini della prima infanzia con wheezing

*Gastro-Esophageal Reflux in Early Childhood Wheezers. Soumya Patra-Varinder Singh et altri-  
Pediatric Pulmunology Marzo 2011 (46:272-277)*

*Revisore dell'articolo: Giovanni Simeone, Pediatra di Famiglia – Mesagne (BR)*

### **Obiettivi dello studio:**

Valutare la frequenza del RGE e la sua relazione causale col wheezing tra i bambini di età < 2 anni . Verranno studiati bambini con wheezing ricorrente e/o persistente a prescindere da eventuali segni suggestivi di RGE. Questa popolazione verrà seguita per 3 mesi per verificare quanti tra i wheezers potranno trarre da una eventuale terapia anti-reflusso.

Gli autori si propongono, inoltre, di verificare se alcuni segni o sintomi clinici dei bambini con wheezing possano essere predittivi di una RGE e capire chi tra questi debba essere, quindi, sottoposto ad indagini strumentali rappresentate nella loro realtà dalla **pH-metria esofagea 24 ore**, e dalla **Esofago-gastro scintigrafia**.

**Setting:** Dipartimento di Pediatria Ospedale Universitario di New Delhi. Lo studio viene condotto tra il Gennaio 2007 e Marzo 2008.

### **Popolazione arruolata**

#### criteri di inclusione:

- *bambini di età compresa tra 0 e 2 anni con wheezing ricorrente o persistente*
  1. *Coloro che avevano avuto 3 o più attacchi di wheezing nei 6 mesi precedenti che abbiano richiesto una visita in ospedale, sia in ambulatorio sia in PS, oppure un ricovero in Reparto, vennero classificati come "recurrent wheezers".*
  2. *I pazienti con meno episodi o con gravità dei sintomi meno importanti ma col sintomo wheezing che persiste quasi giornalmente per più di 4 settimane vengono classificati come persistent wheezers*
- *tutti dovevano avere un Rx torace normale*

#### criteri di esclusione

*Polmonite, prematurità estrema, malattie neurologiche, cardiache, tubercolosi. Anomalie congenite ad alto rischio di GER come fistola tracheo-esofagea, stenosi pilorica, allergia al mezzo di contrasto tecnezio, immunodeficienza conosciuta o sospetta.*

*Oltre all'Rx , i pazienti dello studio effettuano un emocromo, un test alla tubercolina, un dosaggio delle IgE.*

I pazienti arruolati vengono classificati , a secondo della loro gravità al momento dell'arruolamento, così come segue:

- 1) **severi:** bambini che avevano avuto necessità di essere ricoverati almeno una volta in Reparto a causa del wheezing;
- 2) **moderatamente severi:** casi che hanno richiesto un'osservazione breve in PS e dimessi in giornata;
- 3) **lievi:** bambini di solito controllati ambulatorialmente;

Il 70% dei pazienti arruolati, aveva forme di wheezing caratterizzate dagli autori come severe.

### **Intervento diagnostico: valutare la presenza di RGE**

Tutti i pazienti arruolati vengono sottoposti ad almeno uno dei seguenti test diagnostici:

- Scintigrafia gastro-esofagea
- pH-metria 24 ore

La scelta di effettuare uno dei test veniva dettata dalla loro disponibilità e dall'accettabilità da parte dei genitori.

### **Intervento terapeutico**

A tutti i pazienti viene somministrato un determinato trattamento farmacologico a seconda della gravità dei sintomi, della loro ricorrenza e del risultato degli esami (ma gli autori non spiegano dettagliatamente in cosa consiste...). Tutti coloro che sono risultati positivi per RGE effettuano una terapia anti-reflusso che consta di

- interventi non farmacologici (posizione semi-prona, sollevamento del capo, ispessimento del cibo); che di
- interventi farmacologici: a) domperidone (0,1mg/kg/die in tre somministrazioni);  
b) Lansoprazolo 15 mg/Kg/die

tutto questo per un periodo di tre mesi

### **Follow -up:**

La popolazione in studio viene seguita per un periodo minimo di tre mesi per valutare l'eventuale modificazione dei sintomi in seguito ad un determinato intervento terapeutico.

A seconda della risposta dei sintomi respiratori all'intervento terapeutico i pazienti vengono classificati come affetti da:

- 1) **probabile asma** (qualora avessero una anamnesi personale o familiare di atopia, eosinofilia e wheezing al di fuori di eventuali episodi infettivi delle vie aeree);
- 2) **Wheeze-associated lower respiratory tract infection WALRI** (bambini che avevano viral-wheezing, ovvero sintomatologia nel corso di infezioni delle vie aeree). Alcuni tra questi con sintomi persistenti o ricorrenti al follow-up vennero trattati con steroidi orali o inalatori;
- 3) **GER**. Bambini che erano risultati positivi ad uno dei due test effettuati, e che avevano avuto un miglioramento dei loro sintomi respiratori in seguito alla terapia anti-reflusso;
- 4) **GER plus**. Tutti quelli diagnosticati e trattati per GER sulla base del risultato dei test, ma che avevano mostrato un beneficio solo parziale o nullo in seguito alla terapia anti-reflusso.

Le primi due sottopopolazioni costituiscono il **Gruppo I** (GER negative Group), le restanti due il **Gruppo II** (GER positive Group)

### **Risultati:**

Gli autori effettuano un'analisi "**per protocollo**" cioè analizzano solamente i pazienti che hanno portato a termine lo studio.

Infatti su 90 bambini arruolati di età < 2 anni con wheezing persistente o ricorrente solo di 67 (74%) hanno effettuato uno dei due test diagnostici; degli altri 23 (26%) non è disponibile alcun risultato.

**Gruppo I** (GER negativi) : 42/67

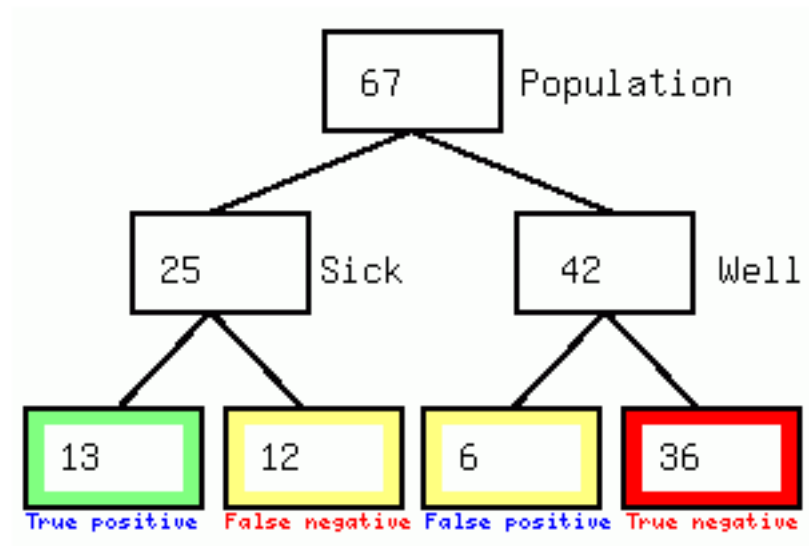
**Gruppo II** (GER positivi) : 25/67

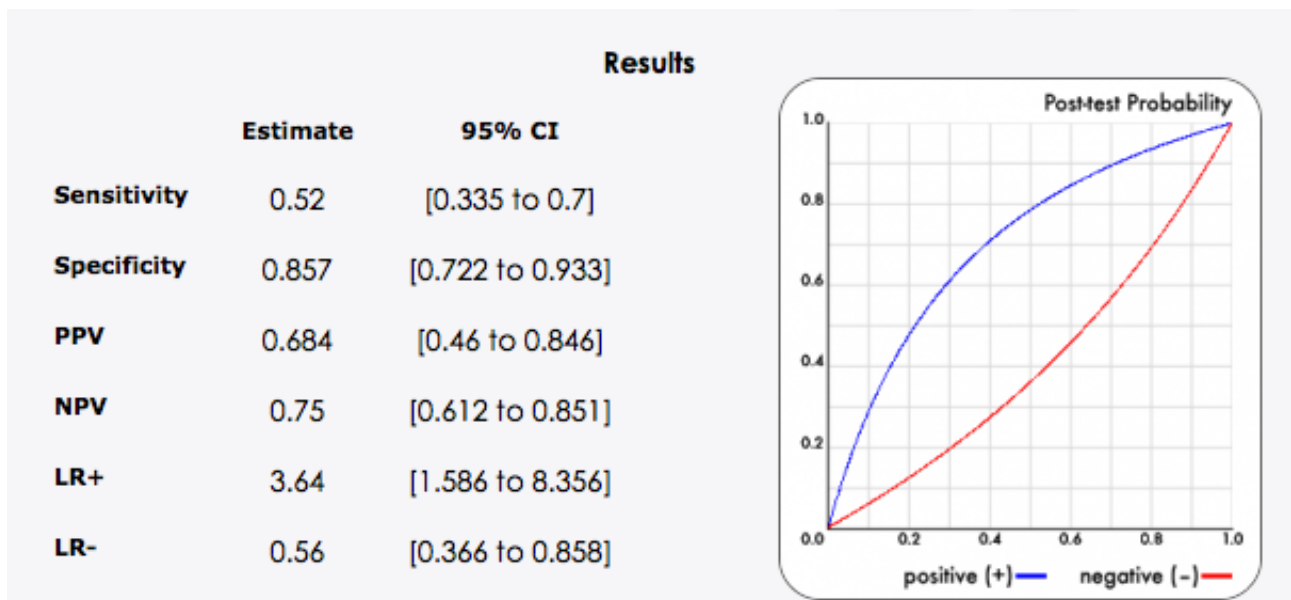
Tra i pazienti del primo gruppo solo 8/25 mostrarono un miglioramento dei sintomi dopo la terapia anti-reflusso. Negli altri 17 non si ebbe alcuna modificazione dei sintomi respiratori, il reperto era da classificare come occasionale accanto a patologie concomitanti come asma, viral wheezing.

Fatto salvo quanto abbiamo detto sulla sensibilità e specificità dei test adoperati e del *bias* di aver utilizzato due test diagnostici differenti nella stessa popolazione, otteniamo i seguenti risultati sull'accuratezza diagnostica dei sintomi clinici per la diagnosi di reflusso gastro-esofageo:

	GER STUDY		
Sintomi suggestivi di GER	Positivi	Negativi	Totale
Presenti	13	6	19
Assenti	12	36	48
Totali	25	42	

Gli autori però non ci informano nemmeno su quanti bambini abbiano effettuato la pH-metria e quanti la scintigrafia. Supponendo che i due test abbiano sensibilità e specificità uguale (ma così non è) possiamo calcolarci i seguenti dati :





Da questi risultati si evince un dato già ampiamente conosciuto e cioè la scarsa sensibilità dei sintomi clinici nell'identificare pazienti con reflusso: in questo lavoro è poco superiore al 50%...lo stesso risultato che si può ottenere lanciando una monetina...!

### Commento:

Gli Autori così concludono:

*“Questo nostro studio sottolinea come il RGE sia una causa importante del wheezing ricorrente nei bambini di età inferiore ai 2 anni, che può presentarsi sia isolato, sia associato ad altri fattori.*

*Considerando quindi la gravità e la sostanziale morbilità dovuta al RGE tra i bambini con wheezing precoce, noi ci sentiamo di raccomandare l'utilizzo di almeno uno dei due seguenti esami diagnostici: 1) Phmetria esofagea delle 24 ore; 2) scintigrafia gastro-esofagea.*

*Per rendere efficace tale strategia noi suggeriamo di effettuare questi test nei bambini che abbiano l'insorgenza di wheezing molto precocemente, ovvero già dai 12 mesi o in coloro i quali abbiano sintomi molto gravi. Non ci sono altri segni clinici che siano così sensibili nell'identificare pazienti con RGE tra i bambini di età < 2 anni con wheezing .”*

Per quanto perentorie tali conclusioni suscitano più di una perplessità.

La prima è che la pH-metria, nella pratica corrente, non viene di norma proposta a tutti i lattanti di almeno 12 mesi con wheezing, semmai soltanto ad una minoranza di essi. Dovremmo modificare il nostro comportamento , secondo quanto sostengono gli Autori dello studio?

Diciamolo francamente: questo lavoro, pur pubblicato su una Rivista autorevole qual è Pediatric Pulmunology , se lo valutiamo usando le Users' Guide for the Medical Litature , non meriterebbe di andare oltre la lettura della sezione metodi , per le gravi manchevolezze metodologiche che presenta: mi limiterò a sottolinearne alcune.

- **Diagnosi di RGE:**

*un “ Appraisal Tool” sulla diagnosi (ad esempio quello proposto dal CEBM di Oxford), suggerisce che per valutare un Test diagnostico si deve rispondere positivamente a queste domande:*

- ***I risultati dello studio sono validi?***
- ***Il test diagnostico è stato valutato in uno spettro rappresentativo di pazienti?***
- ***Il test Gold standard è stato valutato al di là dei risultati del test utilizzato?***
- ***Vi è stata una valutazione indipendente, in cieco, tra il test index ed il Gold standard?***

Applicando queste domande al trial in esame non riusciremmo a rispondere affermativamente a nessuna di esse, anzi gli autori per formulare la diagnosi hanno usato 2 test differenti... "The choice of test was merely determined by availability of the test and acceptability by the parents."

Nel 2010 sono state pubblicate delle LG evidenc based da parte dell'ESPGHAN sul Reflusso gastro esofageo. Vediamo, in sintesi, cosa dicono nella loro sinopsi, rimandando i lettori alla lettura del full text per informazioni più dettagliate.

***Scintigrafia:*** *The standards for interpretation of this test are poorly established. Nuclear scintigraphy is not recommended for the routine evaluation of pediatric patients with suspected GERD.*

***Ph metria:*** *The sensitivity, specificity, and clinical utility of pH monitoring for diagnosis and management of possible extraesophageal complications of GER are not well established.*

***Anzi nel capitolo che parla della scintigrafia gastro-esofagea si afferma :*** "A lack of standardized techniques and the absence of age-specific norms limit the value of this test. Sensitivity and specificity of a 1-hour scintigraphy for the diagnosis of GERD are 15% to 59% and 83% to 100%, respectively, when compared with 24-hour esophageal pH monitoring" (162 – 165).

E in questo lavoro non si sa neppure quanti bambini abbiano effettuato la scintigrafia e quanti la pH-metria esofagea delle 24 ore!!

- Si tratta di un lavoro nel quale ben il 26% dei pazienti arruolati non ha effettuato uno dei due test diagnostici . E di questi pazienti non complianti non sappiamo nulla, i loro dati stranamente non vengono inclusi nemmeno nella Tabella I dello studio, che avrebbe dovuto racchiudere quantomeno le caratteristiche di tutti i pazienti arruolati.
- Dalla lettura di tale tabella emerge, inoltre, un dato abbastanza sorprendente: nella popolazione inclusa nello studio vi sia un rapporto maschi/femmine di ben 9:2, con un evidente *bias* di selezione.
- Mi preme sottolineare ancora che, l'aver utilizzato test con bassa sensibilità e specificità, ha portato a trattare nel Gruppo II (GER positivi) ben 17 bambini per tre mesi con inibitori di pompa protonica. A tale proposito vorrei citare ancora le Linee Guida ESPGHAN in merito <<...No PPI has been approved for use in infants younger than 1 year of age. Most studies of PPIs in children are open-label and uncontrolled. >>. Per non parlare ovviamente dei possibili effetti avversi del farmaco, come ad esempio nefrite interstiziale, e dei quali non troviamo menzione nel lavoro.
- Non si capisce perchè gli autori non abbiano diviso i 25 GER positivi (pur in base al loro discutibile criterio di positività) in due gruppi, trattando , anche se in aperto, uno con la terapia attiva e uno con placebo o nessun trattamento? Così come è stato condotto lo studio non è possibile escludere che chi è migliorato con la terapia anti-GER non lo abbia fatto spontaneamente. Non solo, non viene specificato quale outcome è stato preso in considerazione: score clinico, visita in Pronto Soccorso, Ricovero ospedaliero?
- *Per ciò che riguarda la terapia sintomatica effettuata, non troviamo nel lavoro una dettagliata disamina delle modalità e dei tempi di somministrazione dei broncodilatatori,*

*degli eventuali farmaci steroidei aggiunti, al fine di poter fare un esame comparativo tra i gruppi.*

*Infine, gli Autori consigliano a tutti i bambini con wheezing l'esecuzione dei test, indipendentemente dall'aver o meno sintomi di MRGE, soprattutto a quelli con wheezing grave. Non si capisce perchè farlo in questa sotto-popolazione visto che non viene dimostrato che nei bambini con wheezing lieve o moderato non ci sia traccia di MRGE e/o non rispondono alla terapia anti-MRGE.*

**Considerazioni finali.**

*C'è da chiedersi, intanto, se sia stato etico condurre uno studio di questo tipo. Il lavoro ha una bassa validità interna che non ci consente di trasferire i risultati nella nostra pratica clinica. Pertanto, fino a quando non ci saranno risultati diversi provenienti da studi bene condotti, è meglio non sospettare l'esistenza di una a MRGE in presenza di un bambino della prima infanzia con wheezing e/o asma.*