

La pH-impedenzometria esofagea in età pediatrica: position paper SIGENP

Esophageal pH-impedance monitoring in children: position paper on indications, methodology and interpretation by the SIGENP working group



Paolo Quitadamo¹, Renato Tambucci²⁻³,
Valentina Mancini⁴, Fernanda Cristofori⁵,
Mariella Baldassarre⁶, Licia Pensabene⁷,
Ruggiero Francavilla⁸, Giovanni Di Nardo⁹,
Tamara Caldaro², Paolo Rossi⁹, Annamaria
Mallardo⁹, Elena Maggiora¹⁰, Annamaria
Staiano¹¹, Francesco Cresi¹⁰, Silvia
Salvatore¹² and Osvaldo Borrelli¹³ (foto)

¹Department of Pediatrics, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Naples, Italy

²Digestive Endoscopy and Surgery Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

³Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy

⁴Department of Pediatrics and Neonatology, Saronno Hospital, Saronno, Italy

⁵Department of Pediatrics, Giovanni XXIII Hospital, Aldo Moro University of Bari, Bari, Italy

⁶Department of biomedical science and human oncology-neonatology and Nicu section, University "Aldo Moro", Bari, Italy

⁷Department of Medical and Surgical Sciences, Pediatric Unit, University "Magna Graecia" of Catanzaro, Catanzaro, Italy

⁸NESMOS Department, School of Medicine and Psychology, Sapienza University of Rome, Sant'Andrea University Hospital, Rome, Italy

⁹Department of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology and Liver Unit, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

¹⁰Neonatology and Neonatal Intensive Care Unit, Department of Public Health and Pediatrics, University of Turin, Turin, Italy

¹¹Department of Translational Medical Science, "Federico II" University of Naples, Italy

¹²Pediatric Department, Ospedale "F. Del Ponte", University of Insubria, Varese, Italy

¹³Division of Neurogastroenterology and Motility, Department of Paediatric Gastroenterology, UCL Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital, London, UK

ABSTRACT

Through an up-to-date review of the available scientific evidence, our aim was to produce a position paper on behalf of the working group on neurogastroenterology and acid-related disorders of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP) on pH-impedance monitoring technique, indications and interpretation in pediatric age, in order to standardise its use and to help clinicians in the diagnostic approach to children with gastro-esophageal reflux symptoms.

KEY WORDS

gastro-esophageal reflux, esophageal pH-impedance monitoring, recording device, children, infants

Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Paolo Quitadamo
Dipartimento di Pediatria - A.O.R.N. Santobono-Pausilipon
Via Mario Fiore, 6, 80100 Napoli, Italia
Tel: +39.081.220.5878 - Fax: +39.081.746.3116
Email: paoloquitadamo@yahoo.it

PRESENTAZIONE DELLE LINEE GUIDA SIGENP

La pH-impedenzometria esofagea rappresenta attualmente la tecnica diagnostica di riferimento per la malattia da reflusso gastro-esofageo. L'obiettivo del monitoraggio pH-impedenzometrico è la quantificazione e caratterizzazione degli episodi di reflusso sia acido che non acido e la valutazione della loro associazione con i sintomi riportati dal paziente. Le indicazioni cliniche ritenute appropriate sono elencate in tabella 1. Digiuno e tempistica di sospensione dei farmaci sono riportati in tabella 2. Il metodo più usato per definire il corretto posizionamento della sonda, soprattutto per neonati e lattanti, è l'utilizzo della formula di Strobel ($5+0.252 \times$ lunghezza del bambino).¹ Tuttavia in bambini di altezza superiore al metro la formula potrebbe non essere accurata poiché tende a sovrastimare la lunghezza dell'esofago con l'aumentare della lunghezza per cui il posizionamento della sonda potrebbe risultare troppo vicino alla giunzione. Fluoroscopia e radiografia del torace sono comunemente usati e raccomandati dal working group dell'ESPGHAN per controllare la posizione dell'elettrodo del pH.² Tradizionalmente, la registrazione ambulatoriale della pH-impedenzometria è effettuata per un periodo di 24 ore, nel corso delle quali devono essere replicate per quanto possibile le normali attività quotidiane del paziente. È consigliato di evitare bevande molto calde o molto fredde, succhi di frutta acidi e bevande gassate perché possono interferire con la sensibilità del catetere e con la registrazione. Nel caso di pazienti adolescenti devono essere evitati il fumo e la masticazione di chewing gums. Nei neonati e nei lattanti l'uso del ciuccio deve essere limitato. L'esame deve essere eseguito rispettando adeguati standard di qualità. In particolare, l'educazione del paziente, dei caregivers e dello staff sanitario è un fattore critico per il successo dell'esame. È necessario che vengano annotati

Tabella 1.

Indicazioni appropriate per l'esecuzione di una pH-impedenzometria esofagea

Crisi simil-convulsive non epilettiche del lattante
Sospetta sindrome di Sandifer ³
Rifiuto dell'alimentazione nel lattante con scarsa crescita, in assenza di diagnosi alternative
Pianto inconsolabile del lattante senza causa apparente, nonostante la terapia anti-reflusso conservativa e prima di considerare la terapia acido-soppressiva
Sintomi respiratori senza causa dopo work-up pneumologico-ORL: - apnee o desaturazioni ricorrenti del lattante ^{4,5} - BRUE ricorrenti o ALTE idiopatici - tosse cronica o ricorrente ⁶⁻⁸ - presunte polmoniti da aspirazione ricorrenti - disturbi laringei cronici ⁹
Disordini alimentari nei bambini con neurodisabilità ¹⁰
Erosioni dentali nei bambini con neurodisabilità
Valutazione e follow-up delle condizioni chirurgiche esofagee ¹¹⁻¹³
Valutazione dell'efficacia della terapia anti-reflusso in pazienti con sintomi persistenti
Valutazione di bambini piccoli (<8-12 anni) con quadro clinico sospetto per malattia da RGE ¹⁵
Conferma della diagnosi di ruminazione e aerofagia (in combinazione con la manometria)
Brucciore di stomaco persistente o dolore epigastrico resistente alla terapia acido-soppressiva
Otite media ricorrente ¹⁶
Bradycardia o aritmie cardiache senza cause apparenti ¹⁷

Tabella 2.

Digiuno e sospensione dei farmaci prima dell'esame

Digiuno necessario	
Lattanti	Almeno 3 ore
Bambini e adolescenti	Almeno 6 ore
Farmaci (periodo di sospensione consigliato)	
Alginati e antiacidi	Almeno 4 ore
Procinetici	Almeno 72 ore
Antagonisti del recettore H ₂	Almeno 72 ore
Inibitori della pompa protonica	Almeno 2 settimane

l'orario e la durata del pasto, la posizione del corpo (eretta o distesa) e i sintomi che il bambino lamenta durante la procedura. Il caregiver deve essere

istruito a premere il tasto dei sintomi, il tasto start e stop relativi al pasto, e il tasto per la posizione supina ed eretta presenti sull'apparecchio nella maniera più tempestiva possibile. Il periodo di digiuno e la corretta tempistica della sospensione degli eventuali farmaci assunti dal paziente devono essere rispettati e per quanto possibile nel corso della registrazione devono essere replicate le normali attività quotidiane del paziente.

Dopo aver scaricato i dati della registrazione sul software dedicato, il tracciato deve essere ispezionato visivamente per garantire la validità tecnica dello studio ed eventualmente escludere tutti gli artefatti, come ad esempio problematiche a carico del segnale di pH o di impedenza. I sintomi duplicati entro pochi minuti devono essere eliminati. Dopo questa prima fase preliminare, si passa all'analisi dei dati che generalmente viene avviata attraverso il software che in maniera automatica individuerà i parametri pH-impedenzometrici. Tutto il tracciato deve poi obbligatoriamente essere rianalizzato manualmente in modo accurato (finestra temporale di 3-5 minuti) al fine di confermare/modificare, aggiungere e/o eliminare gli eventi di reflusso individuati dal software.⁵ I periodi del pasto sono generalmente esclusi dall'analisi. Tuttavia, in base all'anamnesi del paziente e al tipo di dieta (ad es. alimentazione enterale continua), se opportuno i pasti devono essere inclusi nell'analisi.²

Per la determinazione e l'importanza relativa dei singoli parametri rimandiamo alla lettura completa del documento SIGENP. La forza dell'associazione tra sintomi e reflusso può essere espressa mediante diversi indici: il symptom index (SI), il symptom sensitivity index (SSI) e il symptom association probability index (SAP). In particolare, un indice SAP > 95% indica un'associazione significativa tra reflusso e sintomi.³

Il referto della pH-impedenzometria esofagea dovrebbe contenere una terminologia medica di uso comune per essere facilmente leggibile e interpretabile anche da medici non specialisti. Inoltre, deve includere informazioni standardizzate, al fine di garantire un'interpretazione omogenea dei risultati dello studio e facilitare la lettura sia a scopi clinici che scientifici. Sulla base delle evidenze disponibili, delle attuali linee guida internazionali e degli studi recenti, noi suggeriamo di includere nel referto i seguenti dati: caratteristiche del paziente, parametri pH-metrici, parametri impedenzometrici, indici di associazione dei sintomi e interpretazione dei risultati.

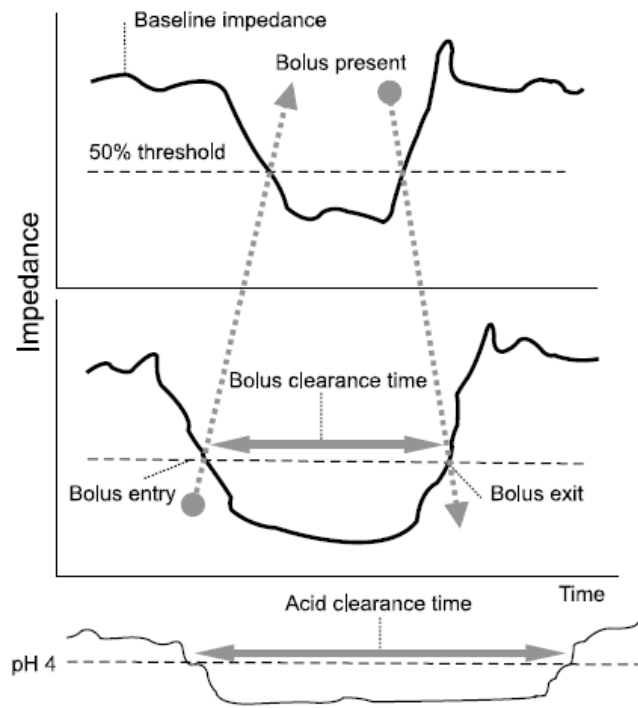


Figura 1.
 Variazioni dell'impedenza in 2 canali: la figura mostra un episodio di reflusso, seguito dal ritorno dell'impedenza allo stato basale

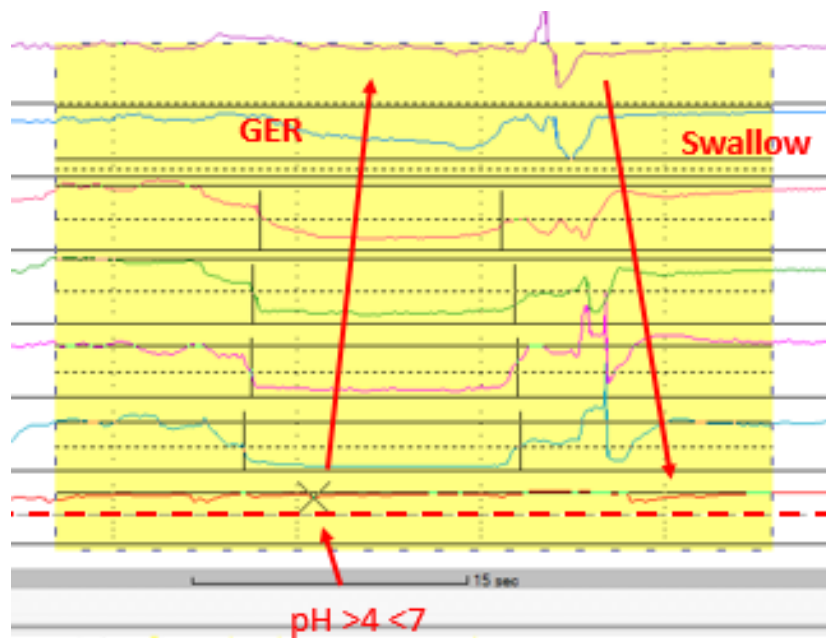


Figura 2.
 Episodio di reflusso seguito da una deglutizione

Il commento dell'esperto

La pH-impedenzometria esofagea è attualmente l'esame di scelta per la diagnosi della malattia da reflusso gastro-esofageo in lattanti, bambini e adolescenti, poiché consente di quantificare e caratterizzare gli episodi di reflusso e di determinare la loro eventuale relazione temporale con i sintomi riportati dal paziente. Quest'ultima analisi è di cruciale importanza per la valutazione di sintomi discontinui, come tosse, apnea, desaturazione di ossigeno, bradicardia o aritmie cardiache, dolore o pianto, che possono essere associati a reflusso gastro-esofageo acido, debolmente acido o non acido.

Come gruppo di lavoro SIGENP abbiamo voluto sottolineare che la pH-impedenzometria esofagea fornisce informazioni importanti sia a fini diagnostici che terapeutici, qualora siano rispettate **corrette indicazioni cliniche**, siano garantite **adeguate condizioni di monitoraggio** e che **l'analisi dei dati venga eseguita da personale esperto**.⁴

Per quanto riguarda le indicazioni cliniche, il Position Paper SIGENP afferma che l'esame deve essere svolto solo in presenza di un quadro clinico per il quale esista il sospetto di una correlazione con episodi di reflusso gastro-esofageo e in tutte quelle condizioni in cui l'esatta definizione della loro severità, frequenza e composizione chimica possano essere utili ai fini terapeutici. Il gruppo di lavoro ha voluto precisare tutte le possibili indicazioni, ritenendo inappropriato l'utilizzo dell'esame in condizioni cliniche diverse e non comprese tra quelle elencate.

Negli ultimi dieci anni, grazie anche alla pubblicazione di numerosi studi clinici, l'utilizzo della pH-impedenzometria esofagea in tutto il mondo è gradualmente aumentato, in particolare nei neonati e nei bambini. Nonostante la rilevanza clinica e le possibili potenzialità della pH-impedenzometria esofagea, si riconoscono ancora alcune **limitazioni** al suo utilizzo nella pratica clinica. Innanzitutto, la attuale scarsità di valori di riferimento pediatrici costituisce un indubbio limite nell'interpretazione dei risultati. Negli ultimi anni, tuttavia, si è assistito ad un aumento dei lavori pediatrici pubblicati e i range di riferimento attualmente utilizzati sono stati riassunti dal gruppo di lavoro SIGENP nella tabella 3. Tali intervalli normali o di riferimento dovrebbero essere usati come linee-guida per l'interpretazione dei dati pH-impedenzometrici piuttosto che come valori assoluti di "cut-off".⁶ Di conseguenza, essa dovrebbe basarsi principalmente sull'analisi dell'associazione tra i sintomi segnalati e gli episodi di reflusso gastroesofageo registrati piuttosto che

Paolo Quitadamo

Department of Pediatrics, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon,
Naples, Italy



Indirizzo per la corrispondenza:

Dr. Paolo Quitadamo
Dipartimento di Pediatria
A.O.R.N. Santobono-Pausilipon
Via Mario Fiore, 6,
80100 Napoli, Italia
Tel: +39.081.220.5878
Fax: +39.081.746.3116
Email: paoloquitadamo@yahoo.it

sulla valutazione quantitativa del reflusso. In secondo luogo, l'attuale carenza di opzioni terapeutiche, in particolare per gli episodi di reflusso non acido, riduce inevitabilmente l'impatto clinico del monitoraggio pH-impedenzometrico. Per entrambe le lacune si attendono ulteriori futuri progressi. Infine, l'accordo sull'interpretazione dei dati è recentemente diventato oggetto di dibattito, essendo non ottimale soprattutto per i tracciati più complessi. Pertanto, il gruppo di lavoro SIGENP ha ribadito che l'analisi automatica del software deve essere controllata e perfezionata dalla lettura manuale, eseguita da un investigatore con una buona esperienza, in

Tabella 3.

Valori di riferimento per l'interpretazione dei risultati della pH-impedenzometria in età pediatrica

Parametri pH-impedenzometrici	Definizione	Interpretazione	Note	Referenze
Indice di reflusso	Percentuale di tempo rispetto all'intera durata dello studio in cui il pH esofageo è < 4	<ul style="list-style-type: none"> >7% alterato <3% normale 3-7% indeterminato 	Applicabile per sensore di pH a base di antimonio	Vandenplas JPGN 2009
Episodi di RGE	Numero totale di episodi di RGE in cui il bolo raggiunge almeno i due canali di impedenza più distali	<ul style="list-style-type: none"> Alterato se >100/24 ore Alterato se >70/24 ore 	In lattanti (0-12 mesi) In bambini (>12 mesi)	Lopez-Alonso Pilic 2011 Mousa 2014
Episodi di RGE prossimali	Numero di episodi di RGE che raggiungono i due canali di impedenza più prossimali	<ul style="list-style-type: none"> 44 RGE acidi, 57 RGE non acidi 43 RGE acidi, 20 RGE non acidi (95° percentile) 	In lattanti In bambini	Mousa 2014
BEI	Percentuale del tempo totale in cui l'esofago è esposto al bolo	<ul style="list-style-type: none"> 2.4 – 2.9% 1.8 – 2.4% (90°-95° percentile) 	In lattanti In bambini	Mousa 2014
BCT	Tempo (secondi) medio necessario a ottenere la clearance del bolo retrogrado dall'esofago	<ul style="list-style-type: none"> 18-20 secondi 25- 32 secondi (90°-95° percentile) 	In lattanti In bambini	Mousa 2014
IB	Valore di impedenza medio dell'esofago vuoto	1000-1500 ohm per canali distali e prossimali (3° percentile)	<0>6 mesi	Salvatore 2013
SI	% dei sintomi associati al reflusso divisa per il numero totale di sintomi	Positivo se ≥ 50%	Finestra temporale tra reflusso e sintomi (generalmente considerata di 2 minuti)	Wenzl 2012 Omari 2011 Rosen 2018
SAP	Probabilità che i sintomi del paziente siano correlati al RGE, calcolata analizzando segmenti consecutivi di 2 minuti attraverso il test di Fisher a due code	Positivo se ≥ 95%		

BEI: indice di esposizione al bolo; BCT: tempo di clearance dal bolo; BI: impedenza basale; SI: indice sintomatico; SAP: probabilità dell'associazione sintomo/reflusso.

base a impostazioni condivise e con la possibile collaborazione fra centri di riferimento più esperti per i pazienti difficili. Infine, gli autori hanno sottolineato che l'analisi dei dati pH-impedenzometrici richiede tempo oltretutto una formazione specifica. L'impellente necessità di standardizzare l'analisi e la refertazione dei dati è stata affrontata dal documento SIGENP ma ulteriori studi sull'utilità clinica dei diversi parametri pH-impedenzometrici sono auspicabili.

5. Kabakuş N, Kurt A. Sandifer Syndrome: a continuing problem of misdiagnosis. *Pediatr Int* 2006;48:622-5
6. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(3):516-54

BIBLIOGRAFIA

1. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME et al. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979; 94:81-4
2. Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM et al. ESPGHAN EURO-PIG Working Group. Indications, Methodology, and Interpretation of Combined Esophageal Impedance-pH Monitoring in Children: ESPGHAN EURO-PIG Standard Protocols. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55: 230-4
3. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741-5
4. Quitadamo P, Tambucci R, Mancini V et al. Esophageal pH-impedance monitoring in children: position paper on indications, methodology and interpretation by the SIGENP working group. *Dig Liver Dis.* 2019;51:1522-36

KEY POINTS

- ▶ La pH-impedenzometria esofagea è attualmente l'esame di scelta per la diagnosi della malattia da reflusso gastro-esofageo in lattanti, bambini e adolescenti.
- ▶ La determinazione dell'eventuale relazione temporale tra gli episodi di rigurgito registrati e i sintomi riportati dal paziente è di cruciale importanza per la valutazione di sintomi discontinui, come tosse, apnea, desaturazione di ossigeno, bradicardia etc etc
- ▶ In presenza corrette indicazioni cliniche, adeguate condizioni di monitoraggio e con un'analisi dei dati eseguita da personale esperto, la pH-impedenzometria fornisce dati utili sia a scopo diagnostico che terapeutico.
- ▶ Nonostante la rilevanza clinica e le possibili potenzialità della pH-impedenzometria esofagea, si riconoscono ancora alcune limitazioni al suo utilizzo nella pratica clinica, quali la scarsità di valori di riferimento per l'età pediatrica e la carenza di opzioni terapeutiche, in particolare per gli episodi di reflusso non acido.