

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



Paolo Quitadamo¹, Renato Tambucci²⁻³, Valentina Mancini⁴, Fernanda Cristofori⁵, Mariella Baldassarre⁶, Licia Pensabene⁷, Ruggiero Francavilla⁵, Giovanni Di Nardo⁸, Tamara Caldaro², Paolo Rossi⁹, Saverio Mallardo⁹⁻¹⁰, Elena Maggiora¹¹, Annamaria Staiano¹², Francesco Cresi¹³, Silvia Salvatore¹³, Osvaldo Borrelli¹⁴

Gruppo di lavoro dell'Area di neurogastroenterologia e malattie acido-correlate della Società italiana di gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica (SIGENP)

¹ Dipartimento di Pediatria, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; ² Chirurgia ed endoscopia digestiva, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ³ Dipartimento di Scienze cliniche applicate e biotecnologiche, Università dell'Aquila, L'Aquila; ⁴ Dipartimento di Pediatria e neonatologia, Ospedale di Saronno, Saronno; ⁵ Dipartimento di Pediatria, Ospedale Giovanni XXIII, Università "Aldo Moro", Bari; ⁶ Dipartimento di Scienze biomediche e oncologia umana, UO Neonatologia e terapia intensiva neonatale, Università "Aldo Moro", Bari; ⁷ Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche, UO Pediatria, Università "Magna Graecia", Catanzaro; ⁸ Dipartimento di Neuroscienze salute mentale e organi di senso, Scuola di medicina e psicologia, Università "La Sapienza", Roma, Ospedale Sant'Andrea, Roma; ⁹ Dipartimento di Pediatria, UO Gastroenterologia ed epatologia pediatrica, Università "La Sapienza", Roma; ¹⁰ Dipartimento di Pediatria, Ospedale Santa Maria Goretti, Università "La Sapienza", Roma; ¹¹ UO Neonatologia e terapia intensiva neonatale, Dipartimento di sanità pubblica e pediatria, Università di Torino, Torino; ¹² Dipartimento di Scienze mediche traslazionali, Università "Federico II", Napoli; ¹³ Dipartimento di Pediatria, Ospedale "F. Del Ponte", Università dell'Insubria, Varese, Italy; ¹⁴ Division of Neurogastroenterology and Motility, Department of Paediatric Gastroenterology, UCL Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital, Londra

La pH-impedenzometria esofagea rappresenta attualmente la tecnica diagnostica più accurata per la rilevazione del reflusso gastro-esofageo. Negli ultimi dieci anni, grazie anche alla pubblicazione di numerosi studi clinici, il suo utilizzo in tutto il mondo è gradualmente aumentato, in particolare nei neonati e nei bambini. Tuttavia, ancora oggi alcuni fattori come l'esiguità dei valori di riferimento in età pediatrica e le scarse opzioni terapeutiche limitano il suo attuale impatto clinico. Attraverso una revisione delle più recenti evidenze scientifiche, il presente documento è stato prodotto dal gruppo di lavoro di Neurogastroenterologia e malattie acido-correlate della Società italiana di gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica (SIGENP) al fine di standardizzare le indicazioni cliniche, la metodologia, l'analisi dei dati e la refertazione della pH-impedenzometria esofagea in età pediatrica e fornire un riferimento pratico per l'approccio diagnostico ai bambini con sintomi di reflusso gastro-esofageo.

Esophageal pH impedance is the most accurate diagnostic procedure for gastro esophageal reflux diagnosis. In the last ten years, due to many clinical studies, its use in the world has been gradually, implemented especially in newborns and in children. However, still some factors like the small size of the reference values in children and poor therapeutic options limit its current clinical impact. Through a revision of recent scientific evidences, this document was produced by the Neurogastroenterology and disease-acid-related working group of the Italian Society of Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (SIGENP) in order to standardize clinical indications, methodology, data analysis and pH reporting – esophageal impedance measurement in children and provide a practical reference for the diagnostic approach to children with symptoms of gastro-esophageal reflux.

Introduzione

La pH-impedenzometria esofagea rappresenta attualmente la metodica diagnostica più accurata per la valutazione del reflusso gastro-esofageo (RGE), poiché consente di quantificare e caratterizzare tutti gli episodi di reflusso e di determinare la loro eventuale correlazione con i sintomi riportati dal paziente. La pH-impedenzo-

metria esofagea fornisce una misurazione accurata dei reflussi acidi e non acidi, del tempo percentuale di esposizione acida esofagea, dell'altezza e composizione del refluito (liquido, gas o misto). Inoltre permette di differenziare le deglutizioni dagli episodi di reflusso, di misurare il tempo di clearance dal bolo e dall'acidità, di valutare la relazione temporale tra gli episodi di

reflusso e i sintomi che si presentano durante la registrazione.

Sebbene l'esame pH-impedenzometrico fornisca una grande mole di dati, ancora oggi alcuni fattori come l'esiguità dei valori di riferimento in età pediatrica e le scarse opzioni terapeutiche per i reflussi non acidi ne limitano il suo attuale impatto clinico.

Il presente documento intende riassumere le indicazioni cliniche, la metodologia e l'interpretazione della pH-impedenzometria esofagea in età pediatrica, come ausilio e riferimento per i clinici nell'approccio diagnostico ai bambini con sintomi di RGE.

Indicazioni

Il ruolo della pH-impedenzometria esofagea nella diagnostica del reflusso gastro-esofageo (RGE) è gradualmente aumentato negli ultimi anni, specialmente nei bambini nelle prime fasi della vita. Essa rappresenta attualmente la tecnica diagnostica di riferimento per la misurazione del reflusso acido e non acido e per la determinazione dell'associazione temporale con i sintomi, consentendo di modulare l'intervento terapeutico. Tuttavia, considerato il discomfort causato al paziente dal monitoraggio, i notevoli costi dell'esame sia in termini economici che di tempo per l'analisi e l'interpretazione dei dati, le indicazioni

per il test devono essere attentamente valutate. A nostro avviso, prendendo anche in considerazione le raccomandazioni NICE [1], ESPGHAN e NASPGHAN [2], l'effettuazione della pH-impedenzometria esofagea dovrebbe essere presa in considerazione per le seguenti condizioni:

- 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);
- bruciore di stomaco persistente o dolore epigastrico resistente alla terapia acido-soppressiva;
- otite media ricorrente [16];
- bradicardia o aritmie cardiache senza cause apparenti [17].

L'obiettivo generale del monitoraggio pH-impedenzometrico in tutte le condizioni sopra elencate è la quantificazione e caratterizzazione degli episodi di reflusso e la valutazione della loro associazione 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 RGE acido, debolmente acido o non acido.

Poiché il monitoraggio pH-impedenzometrico rileva il reflusso indipendentemente dal pH, l'esame può essere eseguito anche in corso di terapia acido-soppressiva

[18]. Inoltre, l'esame è adatto anche per i bambini alimentati con nutrizione enterale sia continua che in bolo, i quali hanno una alta prevalenza degli episodi di reflusso non acidi per l'effetto tampone dell'alimentazione.

Poiché la pH-impedenzometria esofagea non è in grado di valutare le lesioni della mucosa esofago-gastrica, in caso di sospetta esofagite, stenosi o esofago di Barrett, dovrebbe essere effettuata anche l'esofagogastroduodenoscopia.

Preparazione del paziente e posizionamento del catetere

Preparazione del paziente

I farmaci antagonisti del recettore H2 e i procinetici devono essere sospesi 72 ore prima dell'esame, mentre alginati e antiacidi possono essere sospesi 4 ore prima della registrazione. Il periodo di sospensione deve essere prolungato di almeno 2 settimane per i farmaci inibitori della pompa protonica (IPP) se si vuole eseguire il test in assenza di terapia a scopo diagnostico. I lattanti devono essere a digiuno da almeno 3 ore mentre i bambini più grandi da almeno 6 ore prima della pro-

cedura allo scopo di evitare nausea, vomito e aspirazione durante l'inserimento del catetere.

Posizionamento del catetere

La punta del catetere dovrebbe essere idealmente posizionata nell'esofago distale all'87% della lunghezza totale, in modo da evitare la regione dello sfintere esofageo inferiore (SEI) e lo spostamento in stomaco durante la registrazione. Il metodo più usato, in particolare in neonati e lattanti, è un metodo non invasivo, matematico, che utilizza la formula di Strobel ($5+0,252 \times$ lunghezza del bambino) [19]. 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 sul RGE dell'ESPGHAN per controllare la posizione dell'elettrodo del pH [20]. L'esatta posizione del punto sensibile al pH è dibattuta ma principalmente dipende dall'età del paziente: nei neonati

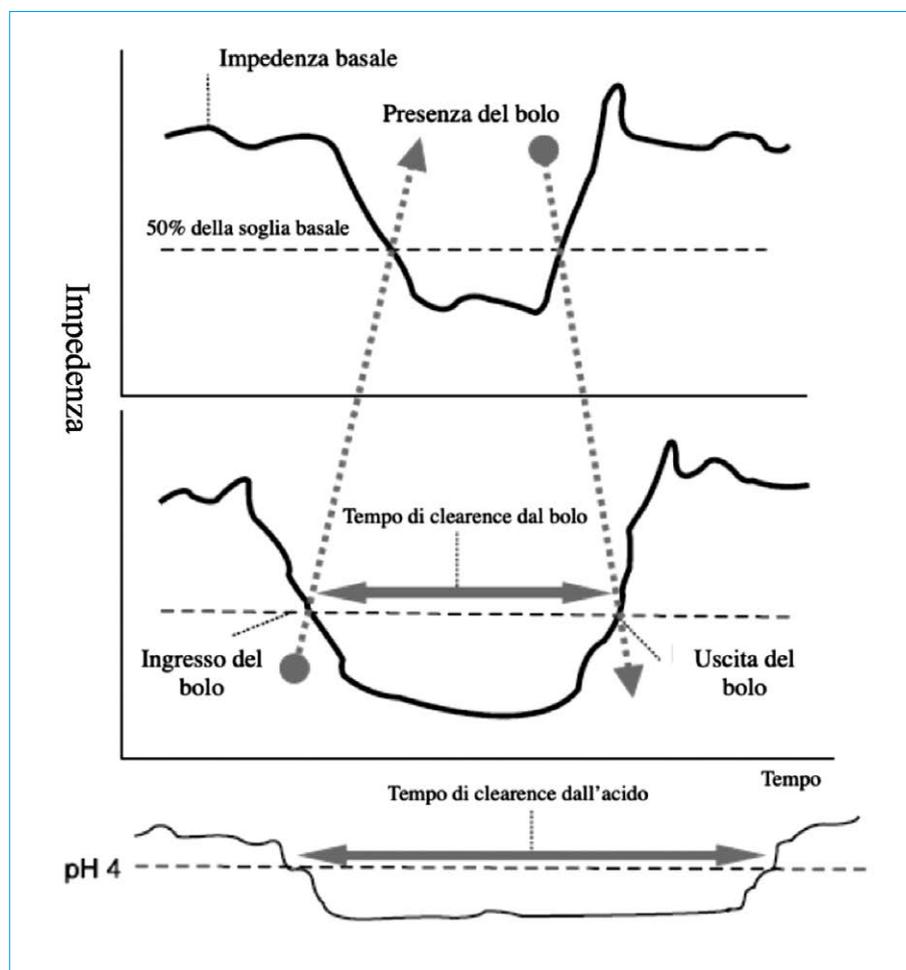


Figura 1. Variazioni dell'impedenza in 2 canali: la figura mostra un episodio di reflusso, seguito dal ritorno dell'impedenza allo stato basale.

e nei lattanti deve essere posizionato sul corpo della seconda vertebra sopra il diaframma per evitare l'estensione prossimale del catetere nel faringe che causerebbe discomfort nei piccoli pazienti e artefatti nel tracciato; nei bambini più grandi e negli adulti è raccomandato posizionarlo sul terzo corpo vertebrale sopra il diaframma per tutto il ciclo respiratorio in modo da evitare la giunzione prossimale esofagea [21,20].

Monitoraggio e registrazione degli eventi

Durante l'esame devono essere replicate per quanto possibile le normali attività quotidiane del paziente. È consigliato 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 gum. Nei neonati e nei lattanti l'uso del ciuccio deve essere limitato.

L'educazione del paziente, dei caregiver e dello staff è un fattore critico per il successo dell'esame. È necessario annotare il momento e la durata del pasto, la posizione del corpo e i sintomi che il bambino lamenta durante la procedura. Il caregiver deve essere istruito a schiacciare il tasto dei sintomi, il tasto start e stop relativi al pasto, e il tasto per la posizione supina ed eretta presenti sull'apparecchio. Tradizionalmente, la registrazione ambulatoriale della pH-impedenziometria è effettuata per un periodo di 24 ore. Il periodo minimo, che includa la registrazione diurna e notturna e i differenti periodi postprandiali, raccomandato dal gruppo di lavoro ESPGHAN-NASPGHAN è di 18 ore [20].

Analisi dei dati

Analisi manuale e analisi automatica

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 per esempio problematiche a carico del segnale di pH o di impedenza. I sintomi duplicati entro pochi minuti devono essere eliminati. Dopo questa fase preliminare, si passa all'analisi dei dati che generalmente viene avviata attraverso il software che in maniera automatica individuerà i parametri pH-impedenziometrici. 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

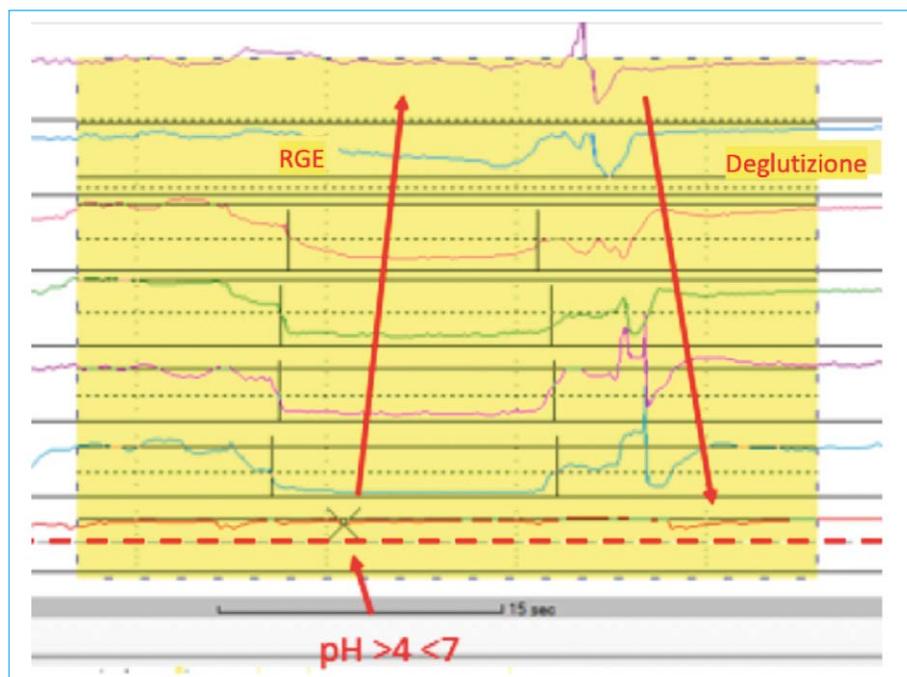


Figura 2. Episodio di reflusso seguito da una deglutizione.

(Figure 1 e 2) [3]. I periodi del pasto sono generalmente esclusi dall'analisi. Tuttavia, in base all'anamnesi del paziente e al tipo di dieta (per esempio alimentazione enterale continua), se opportuno i pasti devono essere inclusi nell'analisi [20].

Valori normali

Negli ultimi anni, sono stati compiuti crescenti sforzi per produrre valori di riferimento basati su popolazioni di neonati e bambini sottoposti a pH-impedenziometria esofagea per possibile malattia da reflusso gastro-esofageo (Tabella 1). Le linee guida congiunte NASPGHAN-ESPGHAN del 2009 hanno sottolineato che gli intervalli normali o di riferimento dovrebbero essere usati come linee guida per l'interpretazione dei dati pH-impedenziometrici piuttosto che come valori assoluti di "cut-off" [2]. Negli studi pH-metrici condotti con elettrodi di antimONIO, un IR < 7% può essere considerato anormale, un IR < 3% normale, mentre un IR tra 3 e 7% indeterminato. Un tentativo di identificare i valori normali di MII-pH è stato riportato per la prima volta in uno studio condotto su neonati pretermine, nutriti per via enterale tramite sondino naso gastrico ma che erano altrimenti sani. Nel complesso, il numero totale di episodi di reflusso differiva in modo significativo dai dati sugli adulti con il limite superiore identificato in 100 episodi di reflusso nelle 24 ore e un'ampia gamma di percentuale di sottogruppi di RGE (dal 52% acido al 98% non acido). Tuttavia, l'esiguità e la peculiarità del campione (21 neonati pretermine in nutrizione enterale) limitano l'applicazione clinica di questi risulta-

ti [22]. Nel 2011 il German Pediatric Impedance Group ha pubblicato i risultati di una vasta serie di tracciati pediatrici con pazienti di età compresa tra 3 settimane e 16 anni. Tutti i neonati e i bambini sono stati valutati per sintomi suggestivi di malattia da RGE. In questo studio la pH-impedenziometria è stata definita anormale quando il symptomindex era $\geq 50\%$ o in presenza di un elevato numero di episodi di reflusso nelle 24 ore, fissato arbitrariamente a > 70/24 ore episodi in pazienti di età ≥ 1 anno e > 100/24 ore in quelli < 1 anno [23].

Analisi di associazione sintomi/reflussi

Se i sintomi sono accuratamente registrati durante lo studio, la pH-impedenziometria esofagea permette di valutare la loro relazione temporale con gli episodi di reflusso. Convenzionalmente, per dimostrare l'associazione temporale viene utilizzato un intervallo di tempo di 2 minuti. Nonostante sia ampiamente accettata, questa finestra di 2 minuti non è basata sull'evidenza, ma deriva dai dati degli adulti sul dolore toracico non cardiaco correlato al reflusso [24].

Per esprimere la forza dell'associazione tra sintomi e reflusso, sono stati sviluppati diversi indici: il symptomindex (SI), il symptomsensitivityindex (SSI) e il symptomassociationprobabilityindex (SAP). Il SI è la percentuale del numero dei sintomi correlati agli episodi di reflusso (% dei sintomi associati al reflusso divisa per il numero totale di sintomi). Deve essere riportata separatamente per ciascun sintomo ed è considerata positiva se $\geq 50\%$ [25]. Il SSI è la proporzione di episodi di

TABELLA 1. Valori di riferimento per l'interpretazione dei risultati della pH-impedenzometria esofagea in neonati e bambini.

MII-pH parametri	Definizione	Interpretazione	Note	Referenze
RI (AET)	Percentuale di tempo rispetto all'intera durata dello studio in cui il pH esofageo è < 4,0	> 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 RGE in cui il bolo raggiunge i due canali di impedenza più distali	Alterato se > 100/24 hours Alterato se > 70/24 hours	Neonati/lattanti (0-12 mesi) Lattanti/bambini (> 12 mesi)	Lopez-Alonso Pilic 2011 Mousa 2014
Episodi di RGE prossimali	Numero di episodi RGE che raggiungono i due canali di impedenza più prossimali	44 RGE acidi, 57 RGE non acidi 43 RGE acidi, 20 RGE non acidi (95° percentile)	Neonati/lattanti Lattanti/bambini	Mousa 2014
BEI	Percentuale del tempo totale in cui l'esofago è esposto al bolo	2,4-2,9% 1,8-2,4% (90°-95° percentile)	Neonati/lattanti Lattanti/bambini	Mousa 2014
BCT	Tempo (secondi) medio necessario a ottenere la clearance del bolo retrogrado dall'esofago	18-20 secondi 25-32 secondi (90°-95° percentile)	Neonati/lattanti Lattanti/bambini	Mousa 2014
BI	Valore di impedenza medio dell'esofago vuoto	1000-1500 ohm per canali distali e prossimali (3° percentile)	< or > 6 mesi	Salvatore 2013
SI	% dei sintomi associati al reflusso divisa per il numero totale di sintomi	Positive ≥ 50%	Finestra temporale tra reflusso e sintomi (generalmente considerata entro 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	Positive ≥ 95%		

MII-pH: pH impedenzometria esofagea; RI: indice di reflusso; AET: tempo di esposizione acida esofagea; BEI: indice di esposizione al bolo; BCT: tempo di clearance dal bolo; BI: impedenza basale; SI: indice sintomatico; SAP: probabilità dell'associazione sintomo/reflusso.

reflusso associati ai sintomi (% degli episodi di reflusso associati ai sintomi divisi per il numero totale di eventi di reflusso). Un valore ≥ 10% per ciascun sintomo è generalmente accettato come positivo. L'indice SAP utilizza il test esatto di Fisher a due code per determinare la probabilità che l'associazione tra 2 serie di eventi non sia casuale. Per il calcolo del SAP, il tempo di registrazione totale è suddiviso in intervalli di 2 minuti e, in base al numero di intervalli con e senza sintomi ed episodi di reflusso, è automaticamente calcolata la probabilità che i sintomi e gli episodi di reflusso siano correlati. Un indice SAP > 95% indica un'associazione significativa tra reflusso e sintomi [26].

Refertazione

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, si suggerisce di includere nel referto i seguenti dati.

Caratteristiche del paziente

Il referto deve includere i dati anagrafici del paziente, le informazioni utili ricavate dall'anamnesi, le indicazioni alla pH-impedenzometria, gli eventuali farmaci assunti e le informazioni sull'alimentazione. Per quanto riguarda i pazienti con alimentazione enterale, devono essere dettagliati le modalità di somministrazione e i tempi di somministrazione.

Parametri pH-metrici

Il referto dovrebbe includere tutti i seguenti parametri pH-metrici: tempo totale di esposizione all'acido (AET) (%) (noto anche come indice di reflussoIR), numero degli episodi di reflusso acido di lunga durata (episodi della durata di oltre 5 minuti), durata dell'episodio più lungo (espresso in minuti), il tempo medio di clearance dall'acido (MACT, espresso in secondi) e il numero totale di episodi di reflusso con solo pH acido.

Parametri impedenzometrici

I risultati dell'analisi impedenzometrica dovrebbero includere: il numero totale di episodi di reflusso, specificando il numero di episodi acidi, debolmente acidi e debolmente alcalini, il numero e la percentuale di episodi di reflusso che raggiungono i canali di impedenza più prossimali, l'indi-

ce di esposizione al bolo totale (BEI) (%) e il tempo di clearance dell'esofago dal bolo (MBCT, espresso in secondi).

Indici di associazione dei sintomi

Nel referto devono essere specificati il numero complessivo di sintomi che si sono verificati durante l'indagine e la proporzione di sintomi temporalmente associati agli episodi di reflusso, insieme agli indici SI e SAP.

Interpretazione dei risultati

La scarsità di valori pediatrici di riferimento non consente di trarre conclusioni definitive in termini di risultati patologici della pH-impedenzometria esofagea. Gli intervalli di riferimento disponibili possono guidare nell'interpretazione dello studio, ma le impressioni finali del test, le raccomandazioni terapeutiche e/o la prescrizione di ulteriori indagini dovrebbero derivare dalla combinazione dei risultati della pH-impedenzometria e dell'anamnesi clinica del paziente.

Limiti attuali della metodica

Nonostante la rilevanza clinica e le possibili potenzialità della pH-impedenzometria esofagea, si riconoscono ancora alcune limitazioni al suo utilizzo nella pratica clinica. Innanzitutto, nonostante negli ultimi anni si sia as-

sistito a un aumento dei lavori pediatrici pubblicati, l'attuale scarsità di valori di riferimento pediatrici costituisce un indubbio limite nell'interpretazione dei risultati. Di conseguenza, essa dovrebbe basarsi principalmente sull'analisi dell'associazione tra i sintomi segnalati e gli episodi di reflusso gastroesofageo registrati piuttosto che sulla valutazione quantitativa del reflusso. Inoltre, l'attuale carenza di opzioni terapeutiche, in particolare per gli episodi di reflusso non acido, riduce inevitabilmente l'impatto clinico del monitoraggio pH-impedenzometrico. Infine, l'accordo sull'interpretazione dei dati è recentemente diventato oggetto di dibattito, essendo non ottimale soprattutto per i tracciati più complessi. Pertanto, si ribadisce che l'analisi automatica del software deve essere controllata e perfezionata dalla lettura manuale, eseguita da un investigatore con una buona esperienza, in base a impostazioni condivise e con la possibile collaborazione fra centri di riferimento più esperti per i pazienti difficili.

Conclusioni

La pH-impedenzometria esofagea è attualmente l'esame di scelta per la diagnosi della malattia da reflusso gastro-esofageo in lattanti, bambini e adolescenti, grazie alla sua capacità di rilevare tutti i tipi di reflusso e di determinare l'associazione degli stessi con i sintomi riportati dal paziente. In presenza di corrette indicazioni cliniche e adeguate condizioni di monitoraggio, unite a un'analisi dei dati eseguita da personale esperto, la pH-impedenzometria esofagea fornisce informazioni importanti ai fini sia diagnostici che terapeutici. Tuttavia si riconoscono ancora alcune limitazioni al suo utilizzo nella pratica clinica. Innanzitutto, la scarsità di valori di riferimento pediatrici costituisce un indubbio limite nell'interpretazione dei risultati. Inoltre, 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. Gli autori sottolineano, infine, che l'analisi dei dati pH-impedenzometrici richiede tempo oltre a una formazione specifica. L'impellente necessità di standardizzare l'analisi e la refertazione dei dati è stata affrontata dal presente documento. Ulteriori studi sull'utilità clinica di diversi parametri pH-impedenzometrici sono auspicabili.

Gli autori non hanno alcun conflitto di interessi relativo al lavoro da dichiarare.

✉ paoloquitadamo@yahoo.it
✉ saverio.mallardo@gmail.com

1. Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS, Guideline Development Group. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ*. 2015 Jan 14;350:g7703.
2. 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 Mar;66(3):516-54.
3. Kabakçın N, Kurt A. Sandifer Syndrome: a continuing problem of misdiagnosis. *Pediatr Int*. 2006 Dec;48(6):622-5.
4. Corvaglia L, Zama D, Gualdi S, et al. Gastro-oesophageal reflux increases the number of apnoeas in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 May;94(3):F188-92.
5. Magistà AM, Indrio F, Baldassarre M, et al. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity. *Dig Liver Dis*. 2007 Mar;39(3):216-21.
6. Pavić I, Čepin-Bogović J, Hojsak I. The Relationship Between Gastroesophageal Reflux and Chronic Unexplained Cough in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Jun;55(7):639-44.
7. Borrelli O, Marabotto C, Mancini V, et al. Role of gastroesophageal reflux in children with unexplained chronic cough. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Sep;53(3):287-92.
8. Zenzeri L, Quitadamo P, Tambucci R, et al. Role of non-acid gastro-esophageal reflux in children with respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonol*. 2017 May;52(5):669-74.
9. Pavić I, Babić I, Čepin Bogović J, Hojsak I. The importance of combined 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with suspected laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol*. 2017 Jun;42(3):544-9.
10. Çaltepe G, Yüce Ö, Comba A, et al. Detection of gastroesophageal reflux in children with cerebral palsy using combined multichannel intraluminal impedance-ph procedure. *Turk J Pediatr*. 2016;58(5):524-31.
11. Tong S, Mallitt KA, Krishnan U. Evaluation of Gastroesophageal Reflux by Combined Multichannel Intraluminal Impedance and pH Monitoring and Esophageal Motility Patterns in Children with Esophageal Atresia. *Eur J Pediatr Surg*. 2016 Aug;26(4):322-31.
12. Fukahori S, Asagiri K, Ishii S, et al. Pre and post-operative evaluation of gastroesophageal reflux and esophageal motility in neurologically impaired children using combined pH-multichannel intraluminal impedance measurements. *Pediatr Surg Int*. 2013 Jun;29(6):545-51.
13. Iwańczak BM, Kosmowska-Miśków A, Kofla-Dłubacz A, et al. Assessment of Clinical Symptoms and Multichannel Intraluminal Impedance and pH Monitoring in Children After Thoracoscopic Repair of Esophageal Atresia and Distal Tracheoesophageal Fistula. *Adv Clin Exp Med*. 2016 Sep-Oct;25(5):917-22.
14. Hojsak I, Ivković L, Trbojević T, et al. The role of combined 24-h multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with gastrointestinal symptoms suggesting gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Oct;28(10):1488-93.
15. Quitadamo P, Zenzeri L, Mozzillo E, et al. Gastric Emptying Time, Esophageal pH-Impedance Parameters, Quality of Life, and Gastrointestinal Comorbidity in Obese Children and Adolescents. *J Pediatr*. 2018 Mar;194:94-9.
16. Pavić I, Babić I, Matijašić N, Hojsak I. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring should be used to diagnose reflux-related otitis media with effusion in children. *Acta Paediatr*. 2018 Mar 30.
17. Wheatley E, Kennedy KA. Cross-over trial of treatment for bradycardia attributed to gastroesophageal reflux in preterm infants. *J Pediatr*. 2009 Oct;155(4):516-21.
18. Rosen R, Hart K, Warlaumont M. Incidence of gastroesophageal reflux during transpyloric feeds. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 May;52(5):532-5.
19. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr*. 1979 Jan;94(1):81-4.
20. Wenzl TG, Benning 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 protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Aug;55(2):230-4.
21. Corvaglia L, Zama D, Spizzichino M, et al. The frequency of apneas in very preterm infants is increased after non-acid gastro-esophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Apr;23(4):303-7, e152.
22. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974 Oct;62(4):325-32.
23. Omari TI, Rommel N, Staunton E, et al. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. *J Pediatr*. 2004 Aug;145(2):194-200.
24. Lam HG, Breumelhof R, Roelofs JM, et al. What is the optimal time window in symptom analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data? *Dig Dis Sci*. 1994 Feb;39(2):402-9.
25. Roman S, Bruley des Varannes S, Poudoux P, et al; Consortium de Recherche Indépendant sur le Traitement et l'Exploration du Reflux gastro-oesophagien et de l'Endobrachyoesophage (CRITERE). Ambulatory 24-h oesophageal impedance-pH recordings: reliability of automatic analysis for gastro-oesophageal reflux assessment. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 Nov;18(11):978-86.
26. 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 Dec;107(6):1741-5.