

Malattia da reflusso gastroesofageo nei bambini: alla ricerca della terapia ideale

Nei pazienti in età pediatrica la malattia da reflusso è spesso difficile da diagnosticare per la grande variabilità interindividuale dei sintomi.

Le alterazioni del microbiota intestinale possono contribuire fin dalla prima infanzia all'insorgenza di fenomeni infiammatori, la cui comprensione è fondamentale per un approccio terapeutico mirato.

Giovanni Marasco
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Italia

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease represents a complex clinical challenge in the paediatric setting, often complicated by nonspecific symptomatology. This article explores the incidence, the clinical manifestation, and the underlying pathophysiological mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in paediatric patients, from early infancy to adolescence. Special attention is given to the critical role of intestinal microbiota in the pathogenesis of paediatric gastrointestinal disorders. Additionally, current and emerging therapeutic strategies are examined, including both pharmacological interventions and lifestyle modifications, with a focus on add-on therapies and on the judicious use of antacid medications, as well as on the use of probiotics to restore intestinal microbiota balance and reduce inflammation.

ABSTRACT

La malattia da reflusso gastroesofageo è una patologia complessa nell'ambito pediatrico, spesso complicata da una sintomatologia aspecifica. In questo articolo viene esplorata l'incidenza, la manifestazione clinica e i meccanismi patofisiologici sottostanti la malattia da reflusso gastroesofageo nei pazienti di età pediatrica, dai primi mesi di vita fino all'adolescenza. Particolare interesse è rivolto al ruolo critico del microbiota intestinale nella patogenesi delle patologie gastrointestinali pediatriche. Vengono inoltre esaminate le strategie terapeutiche attuali e quelle emergenti, che comprendono sia interventi farmacologici che modifiche dello stile di vita, con un focus sulle terapie *add-on* e sull'uso prudente dei farmaci antiacidi, nonché sull'impiego dei probiotici per ristabilire l'equilibrio del microbiota intestinale e per ridurre l'infiammazione.

INTRODUZIONE

Il reflusso gastroesofageo (RGE) è caratterizzato dal passaggio retrogrado dei contenuti gastrici nell'esofago. Si tratta di un fenomeno fisiologico frequente, specialmente dopo i pasti, che si verifica dall'infanzia all'età adulta ed è spesso asintomatico. Nei lattanti è solitamente associato a rigurgito visibile dell'alimento assunto. Si distingue dalla malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) che insorge quando il reflusso causa sintomi che richiedono terapia farmacologica, come il dolore epigastrico, nausea, senso di gonfiore e frequenti eruttazioni, e che può determinare complicanze, come esofagite o polmonite da aspirazione (1) (Figura 1). Tuttavia, nei pazienti in età pediatrica è difficile distinguere tra le due condizioni a causa di una notevole variabilità dei sintomi e dell'assenza di test diagnostici accurati e disponibili su larga scala.

EPIDEMIOLOGIA

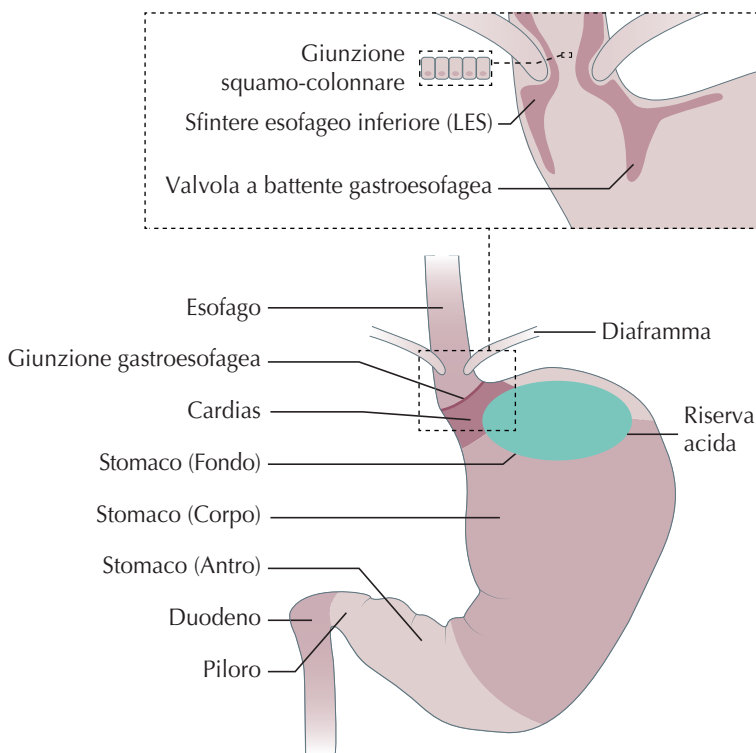
La prevalenza globale della MRGE pediatrica non è ancora stata definita in modo chiaro. Infatti, i dati di prevalenza riportati in letteratura tra le popolazioni pediatriche variano notevolmente (2). Tuttavia, secondo alcuni studi epidemiologici, il rigurgito si verifica comunemente in circa il 50% dei neonati di età inferiore ai 2 mesi, nel 60%-70% dei neonati di età compresa tra i 3 e i 4 mesi, probabilmente a causa di un aumento del volume di liquido ad ogni poppata, fino a ridursi al 5% dei neonati entro l'anno di età, a seguito dello sviluppo della coordinazione neuromuscolare e posturale permettendo un maggior controllo della cinesica enterica (3). Un'altra revisione sistematica ha riportato che i sintomi della MRGE sono presenti quotidianamente in oltre il 25% dei neonati, con un calo costante della frequenza entro il primo anno di vita (4). È da

notare che in quasi tutti i casi il reflusso infantile si risolve naturalmente. Inoltre, le ricerche indicano che il RGE è relativamente comune tra gli adolescenti, con una prevalenza che può oscillare dal 5% al 20% o più, a seconda dei criteri diagnostici utilizzati (5). Tuttavia, la maggior parte dei casi è asintomatica o presenta sintomi lievi e transitori, come bruciore epigastrico occasionale o rigurgito, rendendo la stima precisa della prevalenza del RGE nell'adolescenza un'incognita. A causa della natura aspecifica dei sintomi, la MRGE viene spesso sovra-diagnosticata e a molti pazienti pediatrici vengono prescritti farmaci antiacidi in assenza di una chiara evidenza di una malattia correlata al reflusso acido (6).

SINTOMATOLOGIA

I sintomi della MRGE comprendono bruciore e dolore epigastrico, difficoltà di alimentazione, disfagia e sintomi aero-digestivi come asma, tosse cronica o polmonite ricorrente. All'endoscopia del tratto digestivo superiore, i pazienti possono presentare esofagite o gastrite erosiva. Nell'ambito della MRGE, è possibile distinguere tra NERD (dall'inglese *Non-Erosi-*

Rappresentazione del disfunzionamento gastrico sottostante l'insorgenza della MRGE



Modificato da ref. (1)

Figura 1

ve *Reflux Disease*) e ERD (dall'inglese *Erosive Reflux disease*). La corretta identificazione di queste forme di MRGE è fondamentale per un'appropriata diagnosi e gestione della condizione clinica. In particolare, la NERD si riferisce ai casi di MRGE in cui non sono presenti lesioni erosive visibili nell'esofago durante l'esame endoscopico. Sebbene non vi siano lesioni visibili, possono essere presenti alterazioni nella mucosa esofagea. I pazienti possono manifestare sintomi tipici di MRGE, come bruciore, rigurgito acido e dispepsia (7). Invece, l'ERD indica la presenza di lesioni erosive esofagee visibili durante l'esame endoscopico, la cui gravità può variare da erosioni superficiali a ulcere più profonde. I pazienti con ERD possono manifestare sintomi simili a quelli dei pazienti con NERD, ma la presenza di lesioni erosive può indicare una forma più avanzata di MRGE (8). La distinzione tra NERD e ERD è cruciale perché può influenzare l'approccio terapeutico: mentre entrambe le condizioni possono richiedere trattamenti per ridurre i sintomi e prevenire le complicanze a lungo termine della MRGE, i pazienti con ERD possono richiedere un monitoraggio

più stringente e terapie più aggressive per gestire le lesioni erosive.

RUOLO DEL MICROBIOTA

Nel contesto del reflusso acido, è importante considerare anche il ruolo del microbiota. La trasmissione del microbiota dalla madre al neonato è un momento cruciale nella formazione del microbiota del bambino. Tale processo dipende dal tipo di parto, dalla dieta materna e dal regime alimentare del bambino. Durante lo sviluppo, la diversità del microbiota è ulteriormente influenzata dall'ambiente domestico, dalle pratiche culturali e dalla posizione geografica, e non è ancora chiaro se queste differenze persistano fino all'età adulta (9) (Figura 2). Sebbene i meccanismi siano ancora poco compresi, le alterazioni del microbiota possono contribuire all'insorgenza di fenomeni infiammatori nella prima infanzia che portano allo sviluppo di malattie in età adulta. Tuttavia, ad oggi non è ancora conosciuta la natura di questo cambiamento, in particolare, se sia causale, specifico per malattia o modulato dal sistema immunitario. Tradizionalmente, le

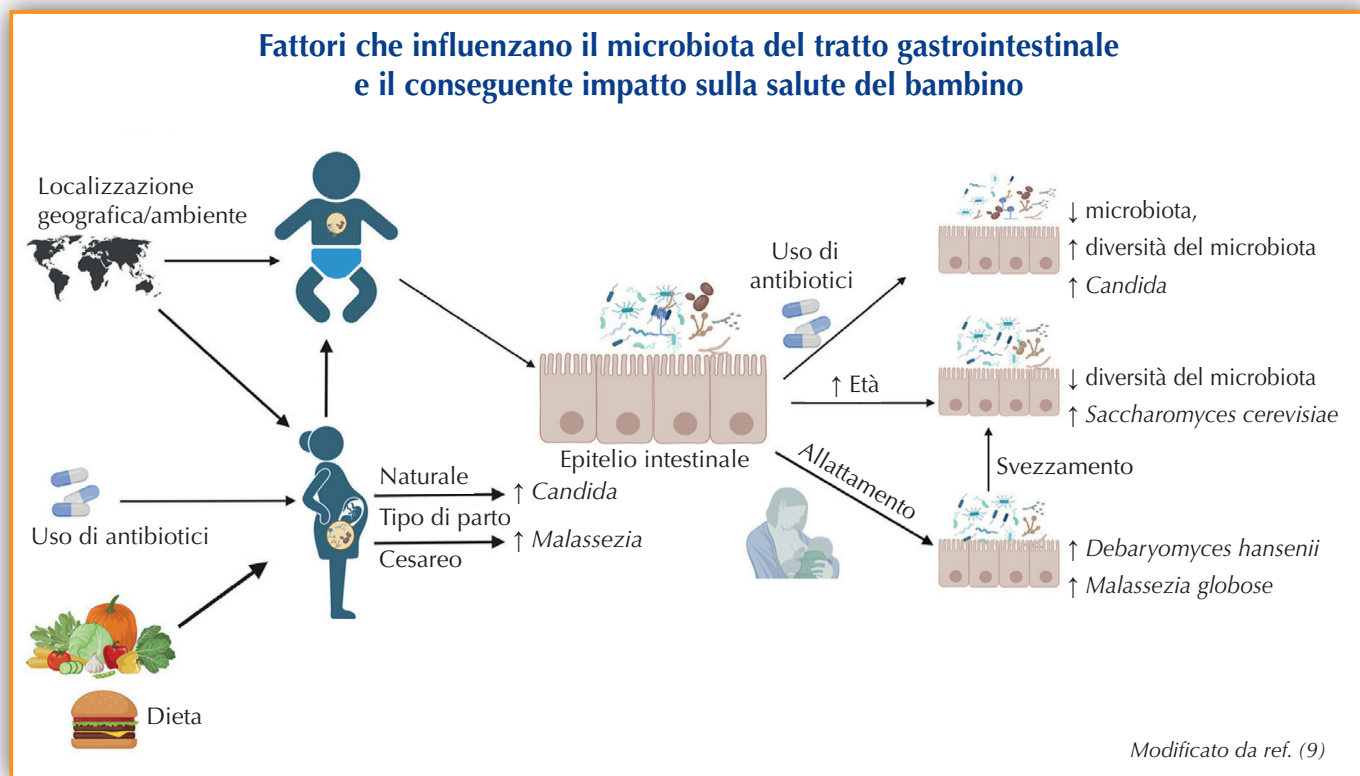


Figura 2

alterazioni patologiche coinvolte nella MRGE sono principalmente causate dal danno chimico provocato dall'acido gastrico o dal reflusso della bile duodenale che stimola la mucosa esofagea. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti affetti da MRGE non mostra danni alla mucosa a seguito dell'esame endoscopico, suggerendo la possibilità che possano essere coinvolti altri processi patologici (10,11). La composizione e la funzione del microbiota intestinale nei pazienti affetti da MRGE rimangono ancora in gran parte sconosciute. Recenti studi hanno dimostrato che le interazioni tra il microbiota intestinale e il sistema immunitario dell'ospite svolgono un ruolo chiave nella patogenesi di alcune malattie gastrointestinali, tra cui la MRGE, l'esofago di Barrett, il morbo di Crohn e l'esofagite eosinofila (12). Il microbiota esofageo delle persone sane comprende principalmente *Streptococcus* Gram-positivi e *Firmicutes* (13), mentre l'esofago dei pazienti affetti da MRGE è risultato dominato da batteri anaerobi Gram-negativi e batteri aerobi delle

specie *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Fusobacteria* (14). Inoltre, il lipopolisaccaride (LPS), un costituente della parete cellulare dei batteri Gram-negativi, può promuovere l'infiammazione dei tessuti inducendo l'espressione di NF- κ B (15). Da un recente studio di Ye e colleghi emerge una forte evidenza della disregolazione del microbiota intestinale nei pazienti pediatrici con MRGE (16). Inoltre, la classificazione dei batteri nei bambini con MRGE differisce significativamente da quella del gruppo dei controlli sani, mostrando che i livelli di *Proteobacteria* e *Bacteroidetes* sono aumentati significativamente nei bambini con MRGE, mentre i livelli di *Firmicutes* e *Actinobacteria* risultano significativamente diminuiti (16). In aggiunta, lo studio ha rivelato un aumento significativo dei livelli intestinali di *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus* e *Klebsiella*, coinvolti nella sintesi di LPS, nei pazienti (16). Infine, i ridotti livelli di acidi grassi a catena corta (SCFA) nel microbiota intestinale dei bambini con MRGE potrebbero mediare lo sviluppo dell'infiammazione: in particolare, il butirrato, che nel caso della MRGE è ridotto, è in grado di regolare l'infiammazione attraverso recettori accoppiati a proteine G e vie infiammatorie, mediate da NF- κ B (17-19) (Figura 3). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per valutare il potenziale terapeutico del butirrato e di altri SCFA nella MRGE.

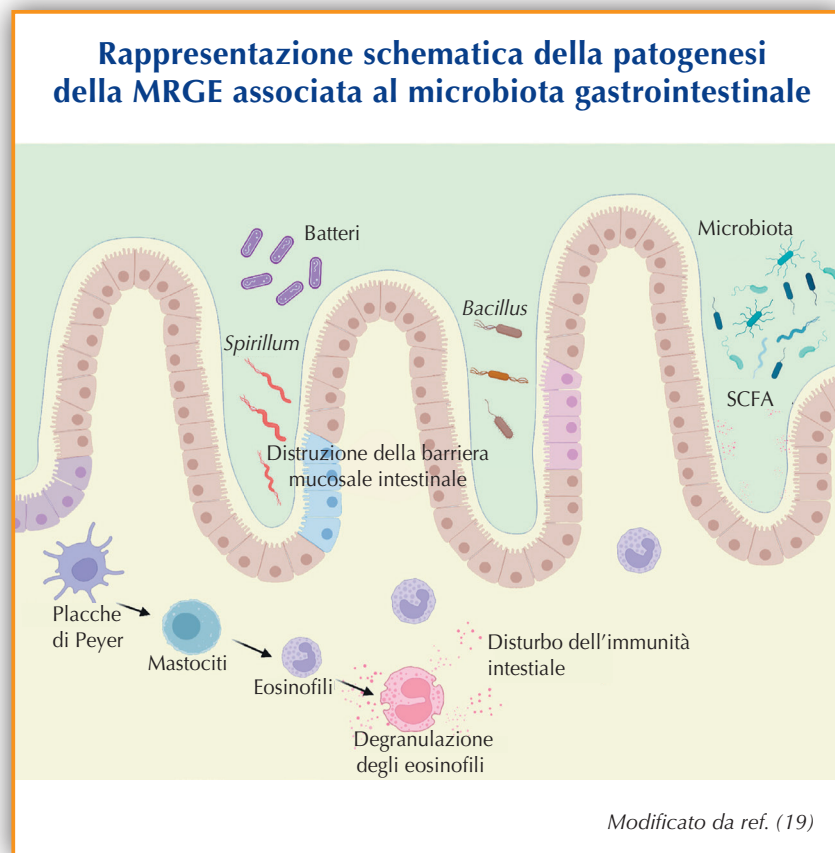


Figura 3

TRATTAMENTO

Nel paziente pediatrico il trattamento della MRGE può comportare diverse strategie. Le recenti raccomandazioni del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) per il trattamento della MRGE in età pediatrica raccomandano un primo approccio basato su modifiche dello stile di vita, come il sollevamento della testa post-alimentazione, l'evitare pasti abbondanti prima di coricarsi e l'eliminazione di cibi che possono scatenare i sintomi (Figura 4). In secondo luogo, si prevede l'utilizzo di farmaci antiacidi come gli inibitori di pompa protonica (IPP), o gli antagonisti del re-

ettore H₂ (H2RA) per ridurre la produzione di acido nello stomaco (20). Da alcuni studi sembra emergere una maggiore efficacia degli IPP nella gestione della ERD: infatti, sebbene le prove nei bambini siano molto limitate, le evidenze negli adulti con ERD mostrano che gli IPP sono più efficaci rispetto a qualsiasi altro trattamento farmacologico (21,22). Inoltre, uno studio pediatrico ha mostrato un basso tasso di ricorrenza di ERD microscopica e dei sintomi della MRGE a lungo termine dopo il trattamento con l'omeprazolo, indipendentemente dalla terapia di mantenimento (23). Pertanto, sulla base delle evidenze scientifiche, gli IPP rappresentano il trattamento di prima linea in questo contesto (20). Inoltre, esistono alcune terapie *add-on* ben tollerate dai pazienti pediatrici, da aggiungere al trattamento principale con gli antiacidi, che potrebbero essere prese in considerazione in caso di MRGE resistente alle terapie standard. Ad esempio, nelle linee guida NICE, gli alginati sono raccomandati come

trattamento alternativo agli addensanti alimentari nei bambini allattati al seno o come prova nei bambini in cui i sintomi persistono nonostante le misure conservative (20). Tuttavia, poiché attualmente non esistono prove che confrontino gli alginati con altri agenti addensanti raccomandati o con l'uso di antiacidi per il trattamento della MRGE nei bambini o negli adolescenti, gli antiacidi/alginati non dovrebbero essere usati per il trattamento cronico di neonati e bambini con MRGE (20).

STRATEGIE PER PRESERVARE IL MICROBIOTA

Uno degli svantaggi nell'utilizzo degli antiacidi risiede nel fatto che possono danneggiare nel tempo il microbiota intestinale in quanto riducono l'acidità nello stomaco alterando l'ambiente intestinale nel suo complesso. Poiché il livello di acidità è un fattore importante nella regolazione della crescita batterica, la riduzione dell'acidità può favorire la proliferazione di alcuni batteri e influenzare negativamente la composizione e l'equilibrio del microbiota. Inoltre, l'uso prolungato di farmaci antiacidi può portare a cambiamenti della motilità intestinale e della secrezione di muco, che a loro volta possono influenzare l'ambiente intestinale e favorire la crescita di determinati batteri, come alcuni membri del genere *Streptococcus* e *Lactobacillus* (24). È importante tenere presente che l'uso prolungato e non necessario di farmaci antiacidi può contribuire a squilibri nel microbiota intestinale e potenzialmente causare problemi di salute a lungo termine. I probiotici sono microorganismi vivi che, somministrati in quantità adeguate, conferiscono un beneficio per la salute dell'ospite. Alcuni studi suggeriscono che i probiotici possono contribuire a ridurre i sintomi della MRGE nei bambini e negli adolescenti, migliorando l'equilibrio del microbiota intestinale, riducendo l'infiammazione e rafforzando la funzione della barriera mucosa nell'esofago (25,26). Inoltre, l'uso di probiotici potrebbe contribuire alla riduzione dell'infiammazione e a rafforzare la barriera mucosa, limitando così i sintomi della MRGE nei bambini e negli adolescenti (27). Tuttavia, sebbene vi siano dati promettenti e incoraggianti in quest'ambito, ad oggi non vi sono evidenze tali da supportare il loro uso nell'ambito della MRGE, pertanto sono necessari ulteriori studi sull'argomento.

Rappresentazione schematica dei trattamenti per MRGE pediatrica

MRGE PEDIATRICA LIEVE

Cambiamenti dello stile di vita:

- Perdita di peso
- Evitare la posizione supina subito dopo i pasti

MRGE PEDIATRICA MODERATA

Trattamenti farmacologici:

- Farmaci antiacidi: IPP e H2RA
- Terapie add-on: formulazioni contenenti alginato o procinetici
- Probiotici (?)

MRGE PEDIATRICA SEVERA

Chirurgia anti-reflusso

Elaborazione grafica a cura dell'Autore

Figura 4

CONCLUSIONE

La gestione efficace del reflusso gastroesofageo e della malattia da reflusso gastroesofageo nei pazienti in età pediatrica richiede una comprensione approfondita delle sfide diagnostiche e dei meccanismi patofisiologici sottostanti. Attraverso un'analisi dettagliata dell'epidemiologia, dei sintomi e del ruolo critico del microbiota intestinale emerge un quadro complesso che richiede approcci terapeutici mirati. In questo contesto, il primo approccio per il trattamento del reflusso nei pazienti pediatrici e in adolescenza si basa sulle modifiche dello stile di vita. Se queste non sono sufficienti a migliorare i sintomi, si può ricorrere all'uso prudente dei farmaci antiacidi, che possono essere coadiuvati da terapie *add-on* per brevi periodi, tra cui le formulazioni contenenti alginato e i procinetici. Poiché l'uso prolungato degli antiacidi potrebbe associarsi a disbiosi, nel prossimo futuro saranno necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo dei probiotici in questo ambito.

Bibliografia

1. Fass R, Boeckstaens GE, El-Serag H, Rosen R, Sifrim D, Vaezi MF. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jul 29;7(1):55.
2. Bingham SM, Muniyappa P. Pediatric gastroesophageal reflux disease in primary care: Evaluation and care update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020 May;50(5):100784.
3. Leung AK, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context*. 2019;8:212591.
4. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, van Wijk M, van Etten-Jamaludin F, Benninga M, et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Infants and Children: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Jun;68(6):811–7.
5. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014 Jun;63(6):871–80.
6. Ciciora SL, Woodley FW. Optimizing the Use of Medications and Other Therapies in Infant Gastroesophageal Reflux. *Paediatr Drugs*. 2018 Dec;20(6):523–37.
7. Long JD, Orlando RC. Nonerosive reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2007 Jun;53(2):127–41.
8. Deppe H, Mücke T, Wagenpfeil S, Kesting M, Rozej A, Bajbouj M, et al. Erosive esophageal reflux vs. non erosive esophageal reflux: oral findings in 71 patients. *BMC Oral Health*. 2015 Jul 25;15:84.
9. Rodriguez KA, Gurung M, Talatala R, Rearick JR, Ruebel ML, Stephens KE, et al. The Role of Early Life Gut Mycobiome on Child Health. *Adv Nutr*. 2024 Feb 3;100185.
10. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann NY Acad Sci*. 2021 Feb;1486(1):3–14.
11. D'Souza SM, Houston K, Keenan L, Yoo BS, Parekh PJ, Johnson DA. Role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of esophageal mucosal disease: A paradigm shift from acid to bacteria? *World J Gastroenterol*. 2021 May 14;27(18):2054–72.
12. Gorkiewicz G, Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Arch*. 2018 Jan;472(1):159–72.
13. Hunt RH, Yaghoobi M. The Esophageal and Gastric Microbiome in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):121–41.
14. Yu Y, Gao F, Chen X, Zheng S, Zhang J. Changes in the distal esophageal microbiota in Chinese patients with reflux esophagitis. *J Dig Dis*. 2019 Jan;20(1):18–24.
15. Mazgaeeen L, Gurung P. Recent Advances in Lipopolysaccharide Recognition Systems. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 7;21(2).
16. Ye X, Yu F, Zhou J, Zhao C, Wu J, Ni X. Analysis of the gut microbiota in children with gastroesophageal reflux disease using metagenomics and metabolomics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1267192.
17. Lu H, Xu X, Fu D, Gu Y, Fan R, Yi H, et al. Butyrate-producing *Eubacterium rectale* suppresses lymphomagenesis by alleviating the TNF-induced TLR4/MyD88/NF-κB axis. *Cell Host Microbe*. 2022 Aug 10;30(8):1139–1150.e7.
18. Huang W, Man Y, Gao C, Zhou L, Gu J, Xu H, et al. Short-Chain Fatty Acids Ameliorate Diabetic Nephropathy via GPR43-Mediated Inhibition of Oxidative Stress and NF-κB Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:4074832.
19. Zhou L, Zeng Y, Zhang H, Ma Y. The Role of Gastrointestinal Microbiota in Functional Dyspepsia: A Review. *Front Physiol*. 2022;13:910568.

20. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, 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.
21. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 Mar;108(3):308–28; quiz 329.
22. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022 Jan 1;117(1):27–56.
23. Boccia G, Manguso F, Miele E, Buonavolontà R, Staiano A. Maintenance therapy for erosive esophagitis in children after healing by omeprazole: is it advisable? *Am J Gastroenterol.* 2007 Jun;102(6):1291–7.
24. Hojo M, Asahara T, Nagahara A, Takeda T, Matsumoto K, Ueyama H, et al. Gut Microbiota Composition Before and After Use of Proton Pump Inhibitors. *Dig Dis Sci.* 2018 Nov;63(11):2940–9.
25. Perceval C, Szajewska H, Indrio F, Weizman Z, Vandenplas Y. Prophylactic use of probiotics for gastrointestinal disorders in children. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Sep;3(9):655–62.
26. Capozza M, Laforgia N, Rizzo V, Salvatore S, Guandalini S, Baldassarre M. Probiotics and Functional Gastrointestinal Disorders in Pediatric Age: A Narrative Review. *Front Pediatr.* 2022;10:805466.
27. Rosen R, Amirault J, Liu H, Mitchell P, Hu L, Khatwa U, et al. Changes in gastric and lung microflora with acid suppression: acid suppression and bacterial growth. *JAMA Pediatr.* 2014 Oct;168(10):932–7.