

# LA COSTELLAZIONE CLINICA DEI DISORDINI FUNZIONALI GASTRO-INTESTINALI

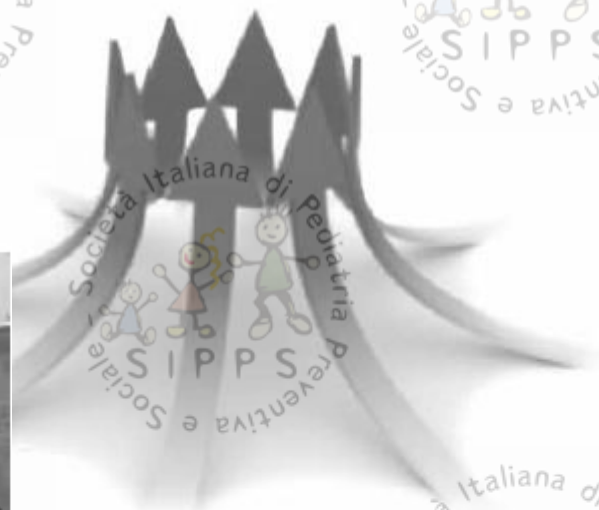


Annamaria Staiano  
Department of Translational Medical Science  
Section of Pediatrics  
University of Naples "Federico II"

Atti XXVII Congresso Nazionale SIPP

# CONSENSUS 2015

## I disturbi funzionali gastrointestinali in età prescolare



# DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI NEL PRIMO ANNO DI VITA

## Outline

- Definizione e classificazione
- Patogenesi
- Epidemiologia
- Diagnosi di RGE
- Relazione tra disturbi funzionali gastrointestinali e allergia alle proteine del latte vaccino

# DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI (DFGI)

## DEFINIZIONE



Combinazione variabile di sintomi gastro-intestinali cronici o ricorrenti, età-dipendenti, non spiegati da alterazioni biochimiche o strutturali.

# DFGI Pediatrici: Classificazione

## G. Functional disorders: neonates and toddlers

G1. Infant regurgitation

G2.

G3.

G4.

G5.

G6.

G7. Functional constipation

Coliche infantili



Nessun marker!

## Criteri di Roma III

## H. Functional disorders: children and adolescents

H1. Vomiting and aerophagia

H1a. Ac

H1b. Cy

H1c. Ae

H2. Abdom

H2a. Fu

H2b. Irr

H2c. Ab

H2d. Childhood functional abdominal pain

H2d1. Childhood functional abdominal pain syndrome

H3. Constipation and incontinence

H3a. Functional constipation

H3b. Nonretentive fecal incontinence

H3c. Nonretentive fecal incontinence

H3d. Functional constipation

H3e. Constipation and incontinence

Sindrome del colon irritabile



Nessun marker!



# Pain Predominant FGIDs

## Sensitizing medical events:

Inflammation  
(infections,  
allergies)

Distension

Trauma

Stress

Motility  
disorders

Genetic  
predisposition

Early life events

Visceral  
hyperalgesia

Disability

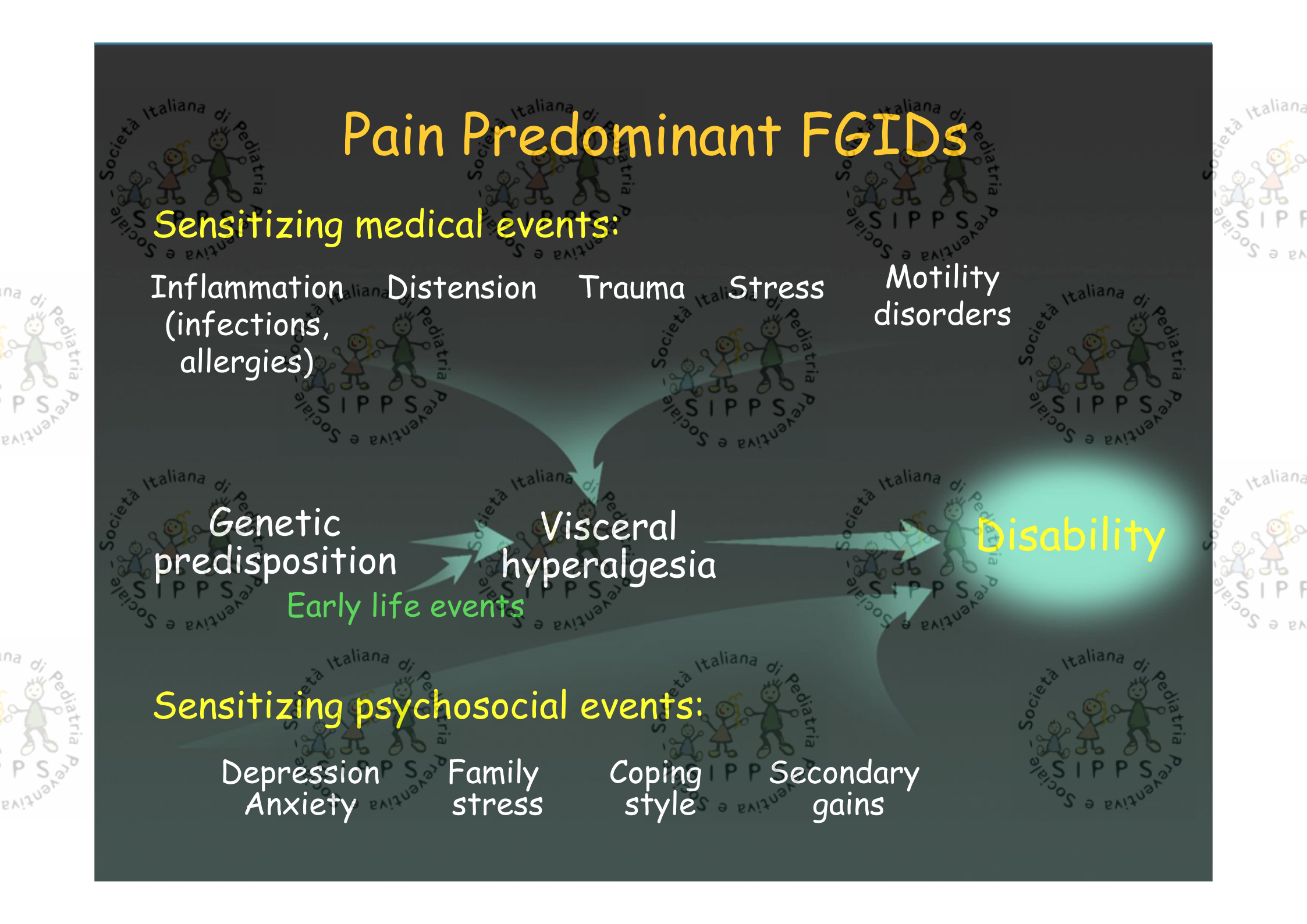
## Sensitizing psychosocial events:

Depression  
Anxiety

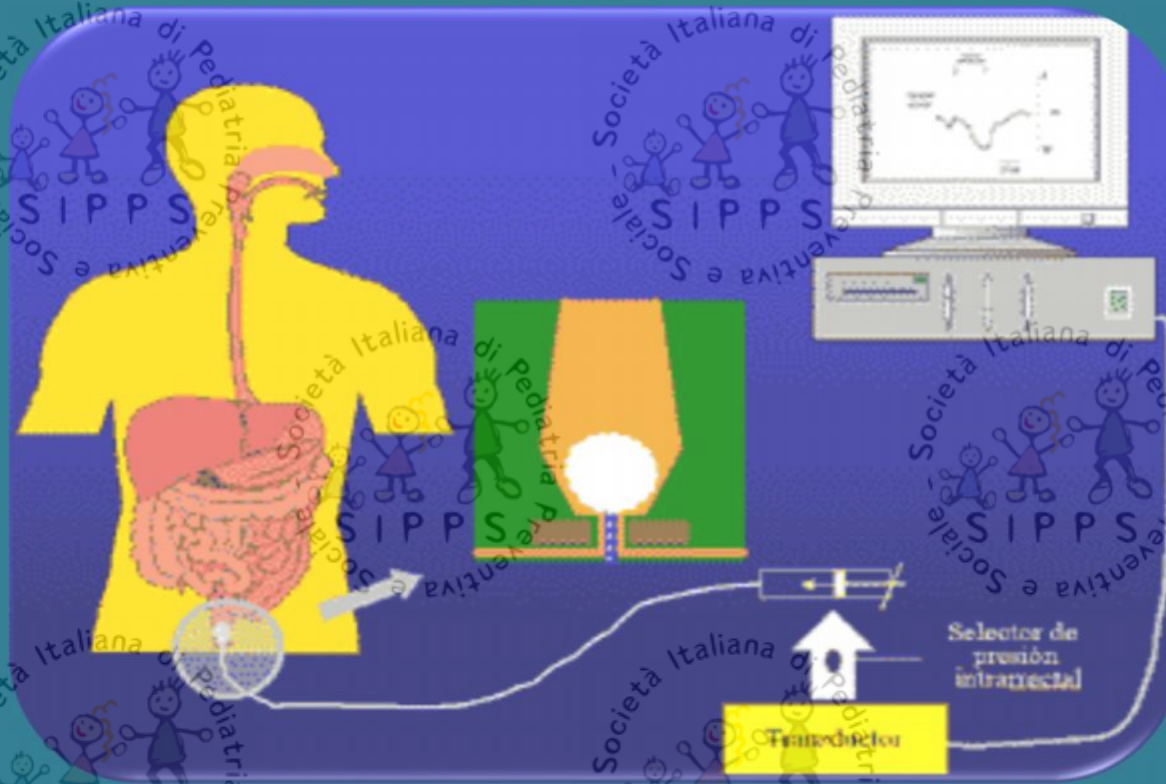
Family  
stress

Coping  
style

Secondary  
gains



# Il barostato misura l'iperalgnesia viscerale a livello rettale.



# Irritable bowel syndrome in childhood: visceral hypersensitivity and psychosocial aspects

Children with IBS had:

- Lower threshold for discomfort and higher cumulative perception score
- Higher emotional instability
- More sleep disturbance
- Higher anxiety
- Cumulative perception score was related to emotional instability



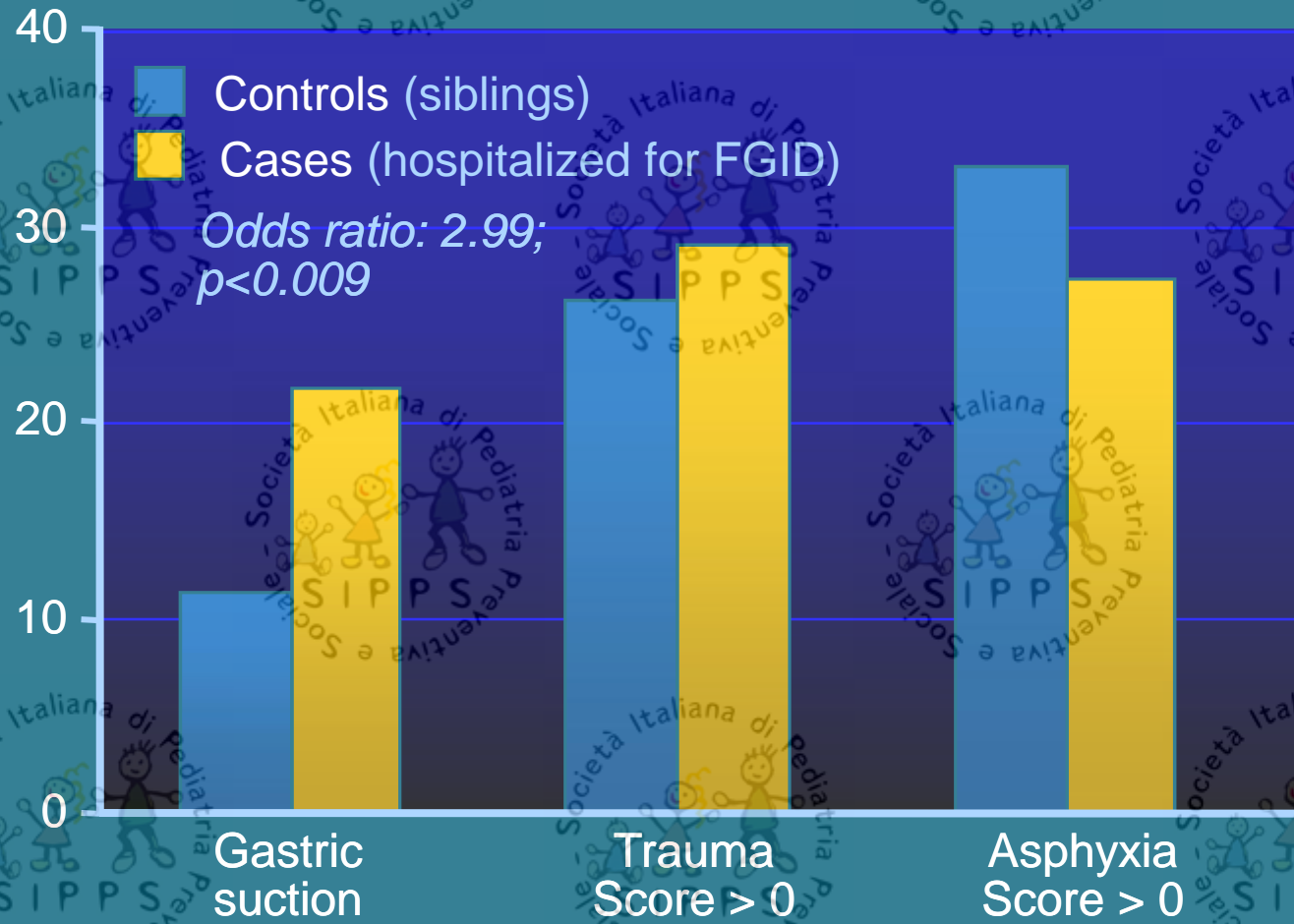
# DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI NEL PRIMO ANNO DI VITA

## PATOGENESI

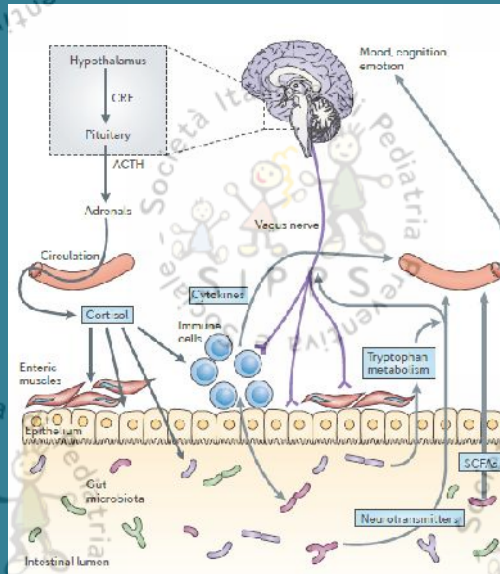
Iperalgesia  
viscerale

Dismotilità  
intestinale

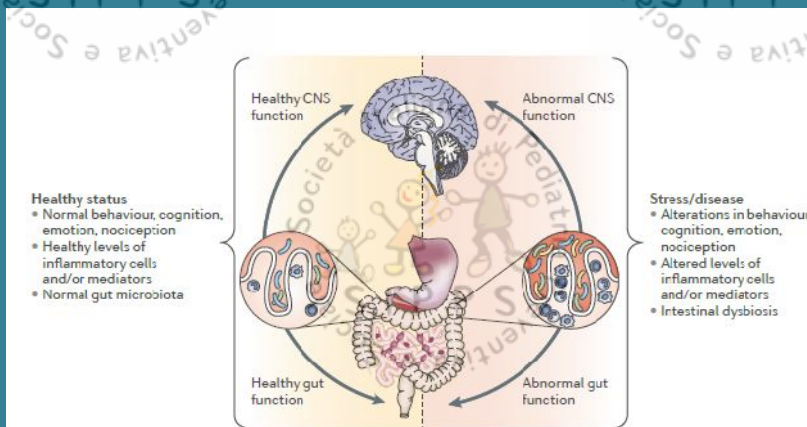
# Do Noxious Early Life Events Predispose to FGIDs?



# Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour



- The gut microbiota communicates with the CNS — possibly through neural, endocrine and immune pathways — and thereby influences brain function and behaviour.
- Studies in germ-free animals and in animals exposed to pathogenic bacterial infections, probiotic bacteria or antibiotic drugs suggest a role for the gut microbiota in the regulation of anxiety, mood, cognition and pain.
- The emerging concept of a microbiota–gut–brain axis suggests that modulation of the gut microbiota may be a tractable strategy for developing novel therapeutics for complex CNS disorders, as well as for FGIDs.



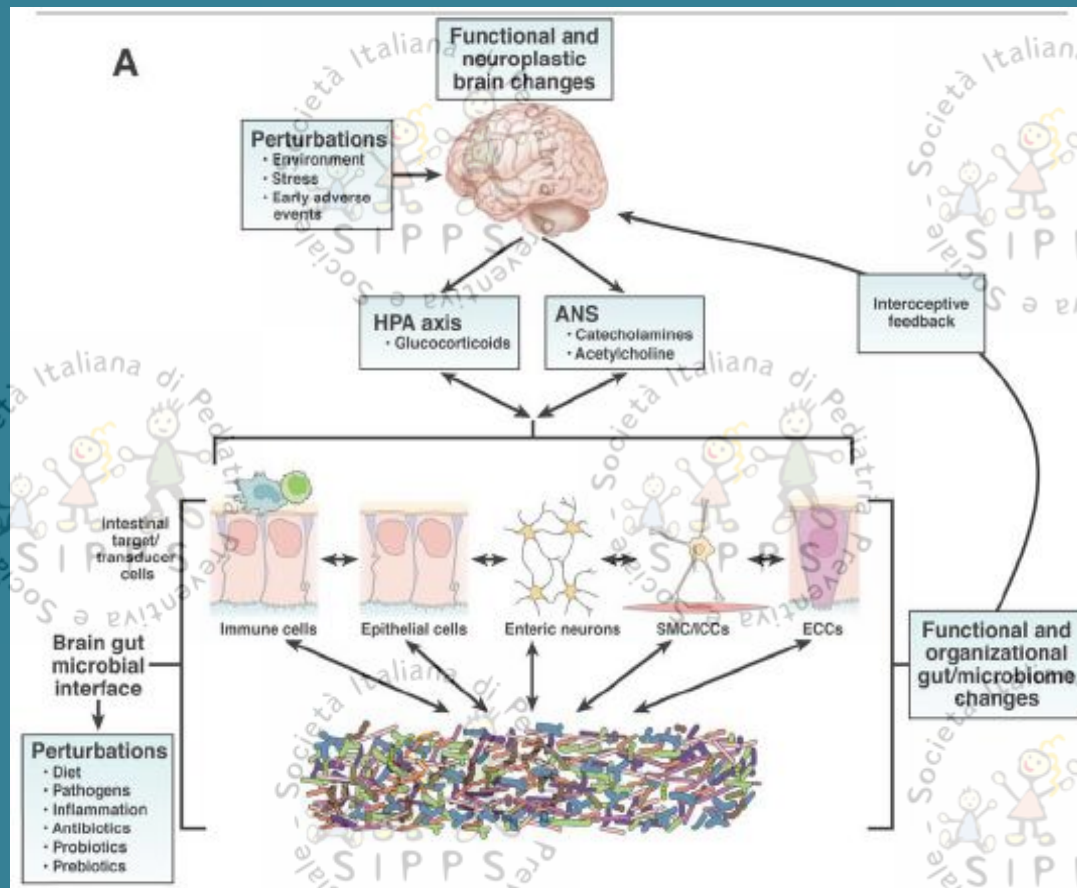
*Cryan JF et al. Nat Rev Neurosci 2012;13:701–12*

# Brain–Gut Microbiome Interactions and Functional Bowel Disorders



## Bi-directional interactions between brain and gut

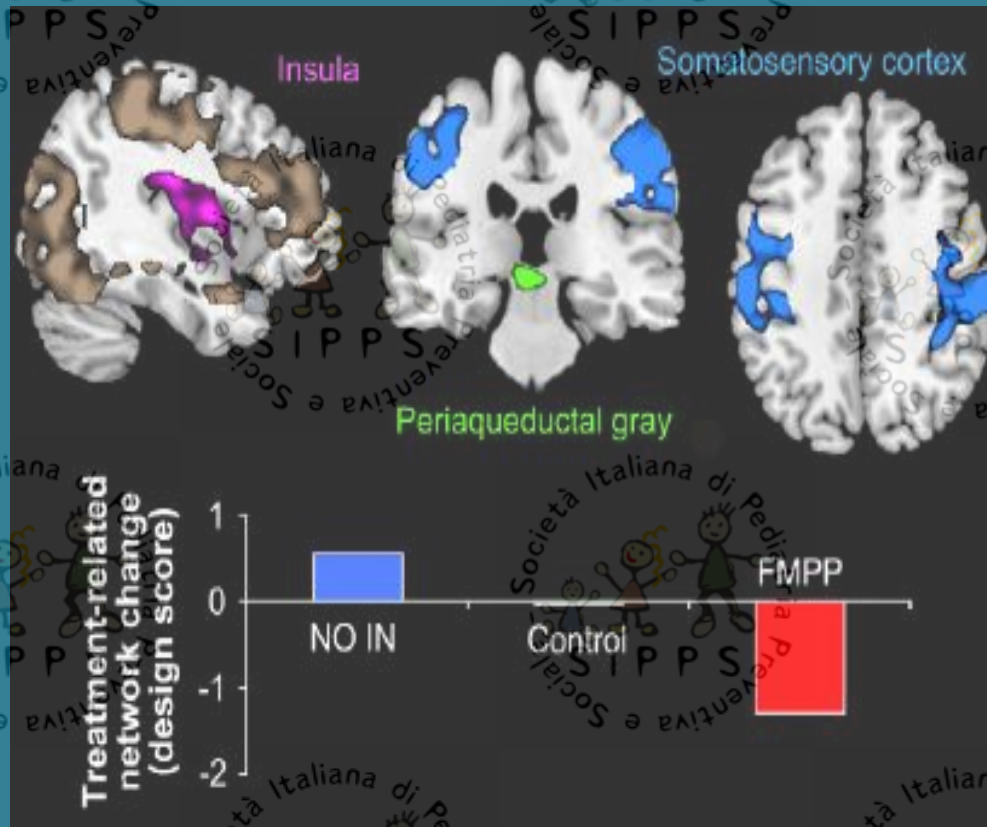
## Key components



The microbiota is in constant bidirectional communication with this interface via multiple signaling pathways, and this communication is modulated in response to perturbations of the microbiota, or the brain.

The integrated output of the brain gut microbial interface is transmitted to the brain via multiple afferent signaling pathways, including endocrine and neurocrine (vagal, spinal afferents) pathways.

## Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity



A distributed network of brain regions showing decreases in the FMPP group during the emotional faces attention task is shown in the shaded regions.

Three regions of interest selected from the network for study in the resting state are highlighted in pink (*insula*), green (*periaqueductal gray*), and blue (*somatosensory regions*). The change in network strength with intervention is depicted graphically.

## IBS post-infettiva

- Popolazione di studio: 4-17 anni, 44 con colture fecali positive per batteri, 44 controlli
- Batteri riscontrati: Salmonella 26, Campylobacter 13, Shigella 5
- Follow-up a 6 mesi: 16/44 di coloro che avevano le colture positive e 5/44 dei controlli riportavano dolori addominali ricorrenti (p = 0.01)
- 13/16 dei pazienti con coltura positiva e dolore addominale riportavano anche alterazioni dell'alvo associate ai dolori addominali, compatibili con il fenotipo della sindrome del colon irritabile



**Quanto sono frequenti i  
DFGI nei lattanti?**

# Prevalence and health outcomes of functional gastrointestinal symptoms in infants from birth to 12 months of age

## Infantile colic and fussing/crying (n=30 studies)



## Regurgitation (n=13 studies)



## Functional constipation (n=8 studies)



## Functional diarrhoea (n=2 studies)



## Dyschezia (n=3 studies)



## The prevalence of :

- ❖ Infantile colic 2–73%
- ❖ Regurgitation 3–87%
- ❖ Functional constipation 0.05–39.3%
- ❖ Functional diarrhoea 2–4.1%
- ❖ Dyschezia 0.9–5.6%



# DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI NEL PRIMO ANNO DI VITA

- Nel complesso, i DFGL interessano circa il 50% di tutti i lattanti.
- Nella pratica clinica comune, molti lattanti si presentano con una combinazione di disturbi. I criteri di Roma aiutano nell'identificazione dei disturbi funzionali, ma non aiutano dal punto di vista terapeutico.

# DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI NEL PRIMO ANNO DI VITA

1989 → **Criteri di Roma** per l'adulto

1999 → **Criteri di Roma II** per l'età pediatrica

2006 → **Criteri di Roma III** per lattanti/bambini e bambini/adolescenti

... → **Criteri di Roma IV**

## PERCHE' CI SERVONO I CRITERI DI ROMA?

---

*Per effettuare una diagnosi in positivo dei DFGI, basata su un insieme di sintomi, in assenza di markers biologici specifici.*



# DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI NEL PRIMO ANNO DI VITA

## G. Functional disorders: neonates and toddlers

- G1. Infant regurgitation ←
- G2. Infant rumination syndrome
- G3. Cyclic vomiting syndrome
- G4. Infant colic
- G5. Functional diarrhea
- G6. Infant dyschezia
- G7. Functional constipation

# I DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI IN ETÀ PRESCOLARE

## REFLUSSO GASTROESOFAGEO FUNZIONALE

### Criteria diagnostici

Presenza in un lattante di età compresa tra 3 settimane e 12 mesi di **tutti** i seguenti criteri

- 2 o più episodi di rigurgito al giorno per 3 o più settimane
- Assenza di conati di vomito, ematemesi, aspirazione, apnea, arresto di crescita, difficoltà ad ingoiare o a deglutire o posture anomale.



#60151577

# I DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI IN ETÀ PRESCOLARE

## I PASSI RAGIONATI...

NASPGHAN-ESPGHAN Guidelines for Evaluation and Treatment  
of Gastro-Esophageal Reflux in Infants and Children

Y. Vandenplas, C. Rudolph, G. Liptak, M. Lynette, C. Di Lorenzo, E. Hassall,  
J. Sondheimer, M. Thomson, A. Staiano, G. Veereman, T. Wenzl  
*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547

*In lattanti con rigurgito ricorrente, una accurata anamnesi e l'esame obiettivo con attenzione per i campanelli d'allarme suggestivi di altre diagnosi, in genere sono sufficienti per stabilire la diagnosi clinica di RGE non complicato*

# Segni e sintomi d'allarme in lattante con rigurgito

## Sintomi di allarme tipici

- Vomito biliare
- Sanguinamento gastrointestinale
- Ematemesi
- Ematochezia
- Vomito persistente
- Esordio del vomito dopo 6 mesi di vita
- Deficit di crescita
- Anemia

## Sintomi di allarme atipici

- Wheezing
- Stridore
- Tosse
- Raucedine
- Infiammazione laringea/faringea
- Polmoniti ricorrenti
- Posizione distonica del collo (Sindrome di Sandifer)
- Episodi di apnea
- Eventi apparentemente minacciosi per la vita

# I DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI IN ETÀ PRESCOLARE

*I PASSI RAGIONATI...*

**Rassicurare i genitori dei  
lattanti, senza segni d'allarme,  
chiarendo che il RGE:**

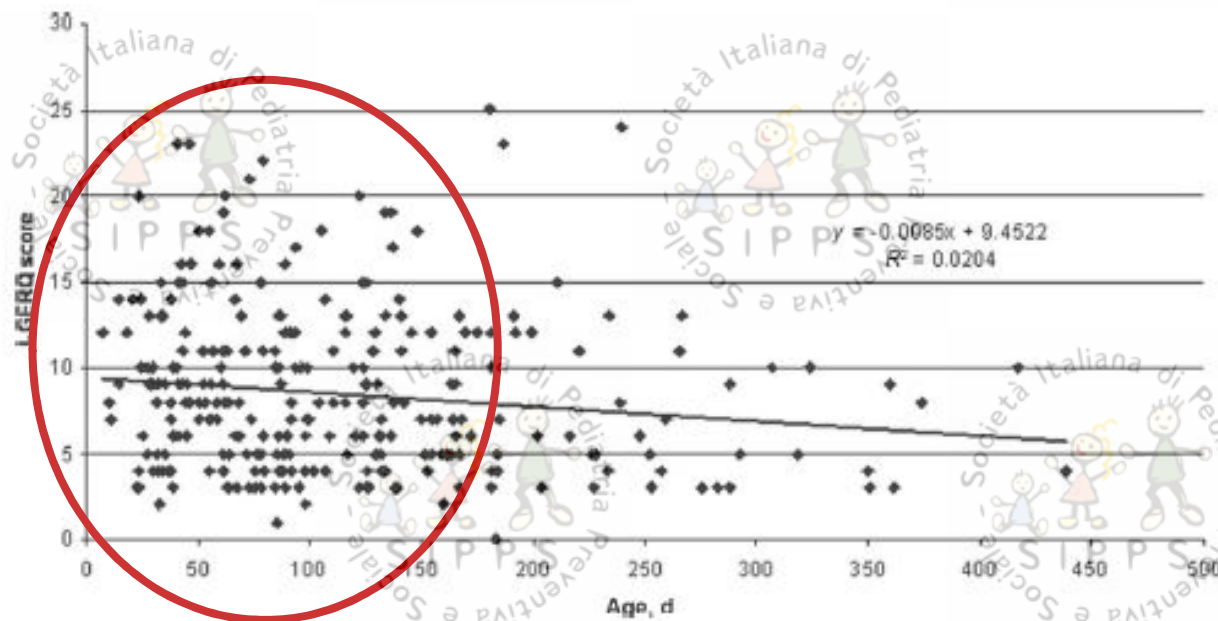
- è molto comune (colpisce almeno il 40% dei lattanti)
- inizia spesso prima delle 8 settimane di vita
- è frequente (5% dei lattanti presentano 6 o più episodi al giorno)
- fisiologicamente si riduce con il tempo (si risolve nel 90% dei lattanti prima di 1 anno di età)
- solitamente non ha bisogno di ulteriori indagini o trattamenti



**CONSENSUS 2015**



# Prevalence and Natural History of Gastroesophageal Reflux: Pediatric Prospective Survey

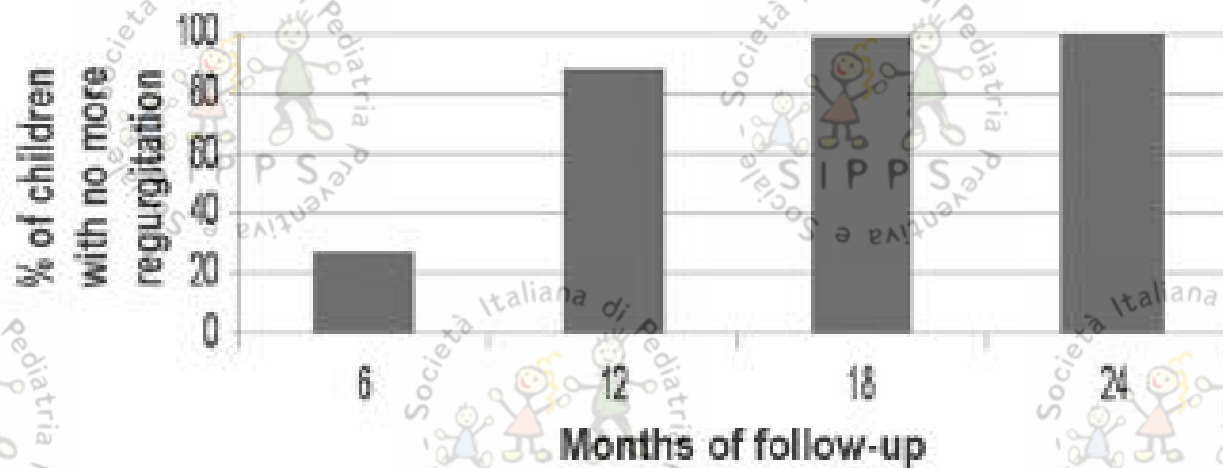


I-GERQ score versus age.

I sintomi del reflusso si manifestano prevalentemente nei primi 150 giorni di vita

Campanozzi et al. Pediatrics 2009;123;779

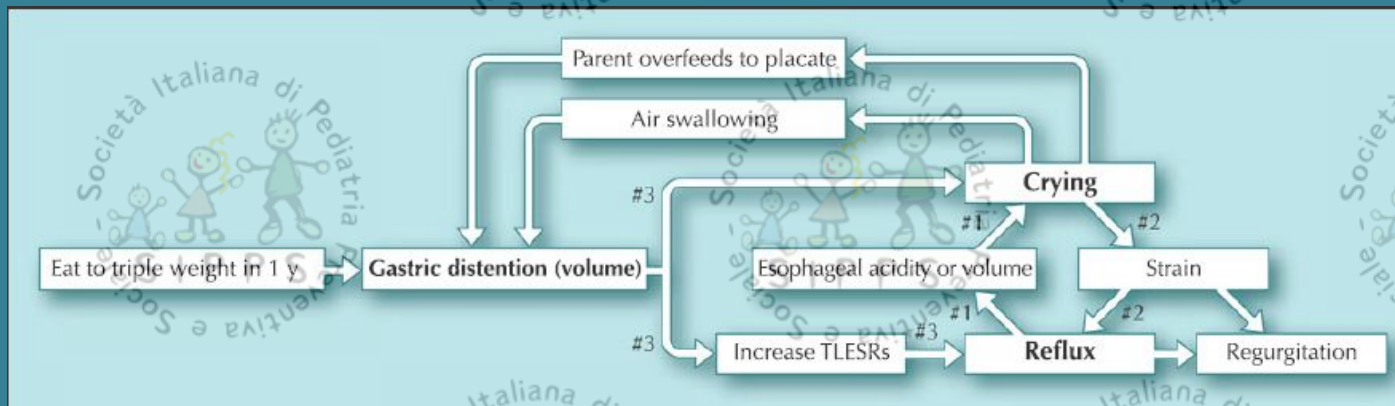
# Prevalence and Natural History of Gastroesophageal Reflux: Pediatric Prospective Survey



La prevalenza del reflusso diminuisce notevolmente a 12 mesi di età, quando ormai i sintomi sono scomparsi nel 88% dei casi, mentre nessun bambino ha sintomi a 24 mesi.

# RIGURGITO

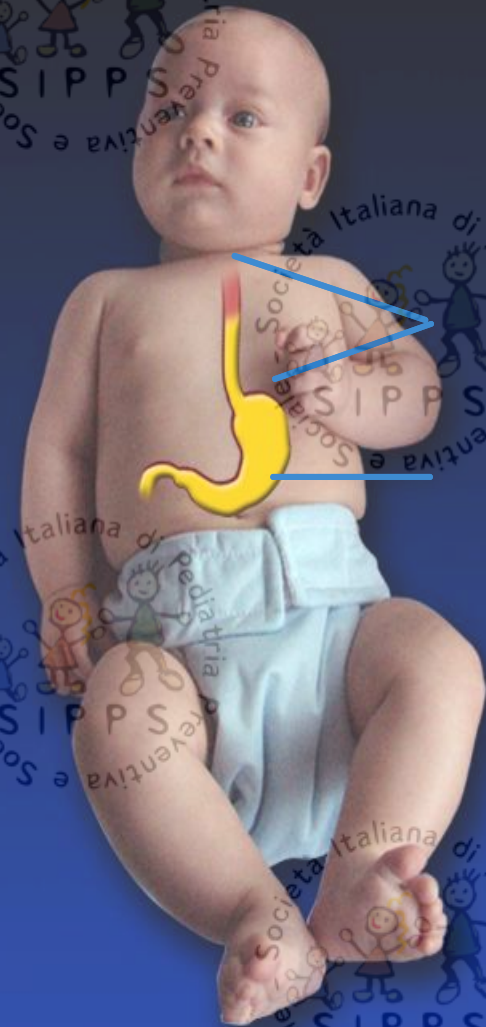
## Fisiopatologia



Una recente revisione sulla relazione tra reflusso e sintomi supporta il concetto che, in lattanti, anche i sintomi come un eccessivo pianto accompagnato da un rigurgito prominente sono frequentemente causa di distensione gastrica (“dispepsia” o anche un possibile “bruciore retrosternale funzionale”) più che di una esofagite (“bruciore retrosternale”)

Orenstein SR. *Curr Gastroenterol Rep* (2013) 15:353

# Fisiopatologia



**Esofago: corto, capacità limitata**

**Stomaco poco accomodante**



**Gravità + relativo eccessivo volume** → **rigurgito**

# Comandamenti per il Rigurgito del Lattante

**I**  
No posizione  
seduta dopo  
le poppate

**II**  
No a  
sovralimentazione,  
si a poppate piccole  
e frequenti

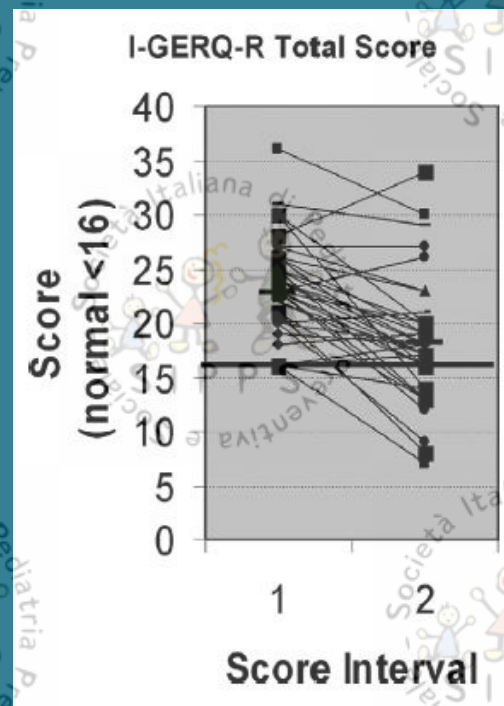
**III**  
Formule  
antireflusso?

**IV**  
Evitare il fumo  
passivo

# Efficacy of Conservative Therapy as Taught in the Primary Care Setting for Symptoms Suggesting Infant Gastroesophageal Reflux

SUSAN R. ORENSTEIN, MD, AND JOHN D. MCGOWAN, BS

*Two weeks of conservative therapy measures taught in primary care improved 59% and normalized 24% of infants with symptom severity diagnostic for GERD, as substantiated with a responsiveness-validated instrument.*



# I DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI IN ETÀ PRESCOLARE

## Rigurgito: sintesi delle raccomandazioni

- **Ci può essere una relazione con le allergie alle proteine del Latte Vaccino (APLV)?**
- *In assenza di segni di allarme non è giustificato porre il sospetto di APLV.*
- **Sono utili le restrizioni dietetiche alla madre che allatta?**
- *Non ci sono evidenze di efficacia sulle diete di eliminazione della madre nutrice, anche nel lattante a rischio di atopia.*

# I DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI IN ETÀ PRESCOLARE

## Rigurgito: sintesi delle raccomandazioni

- **Sono utili i lattii formulati anti-rigurgito, le formule parzialmente (pHF) o quelle estesamente idrolisate (eHF)?**
- *Le formule anti-rigurgito, con proteine intere o parzialmente idrolisate (pHF), non modificano l'indice di reflusso acido (IR). L'efficacia di alcune di esse nel ridurre la frequenza degli episodi di rigurgito è ancora controversa. Le formule estesamente idrolisate (eHF) non sono indicate nel rigurgito funzionale.*
- **Sono utili i prodotti "addensanti"? Possono comportare un eccessivo intake calorico?**
- *I cereali ed i prodotti addensanti possono comportare meteorismo e maggiore intake calorico. Il loro utilizzo non è raccomandato.*



# I DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI IN ETÀ PRESCOLARE

## Rigurgito: sintesi delle raccomandazioni

- **Qual è il ruolo della terapia farmacologica?**
  - *Nel rigurgito funzionale non c'è indicazione alla terapia farmacologica. Le prove di efficacia sull'alginato sono limitate nel lattante per cui se ne consiglia la prescrizione solo nel caso in cui il disordine comporti importante e persistente fastidio. Gli anti-H2 e gli inibitori di pompa protonica, questi ultimi off-label nei lattanti, non sono raccomandati in assenza di diagnosi di MRGE.*
- **Qual è il ruolo di prebiotici, probiotici e sinbiotici (supplementi)?**
  - *La prescrizione non è raccomandata.*
- **Qual è il ruolo degli accorgimenti posturali e di interventi ambientali?**
  - *Si raccomanda di mantenere il lattante in posizione supina per ridurre il rischio di SIDS. Si raccomanda di evitare il fumo passivo.*

Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial  
Assessing the Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitor Lansoprazole  
in Infants with Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease

Table III. Efficacy

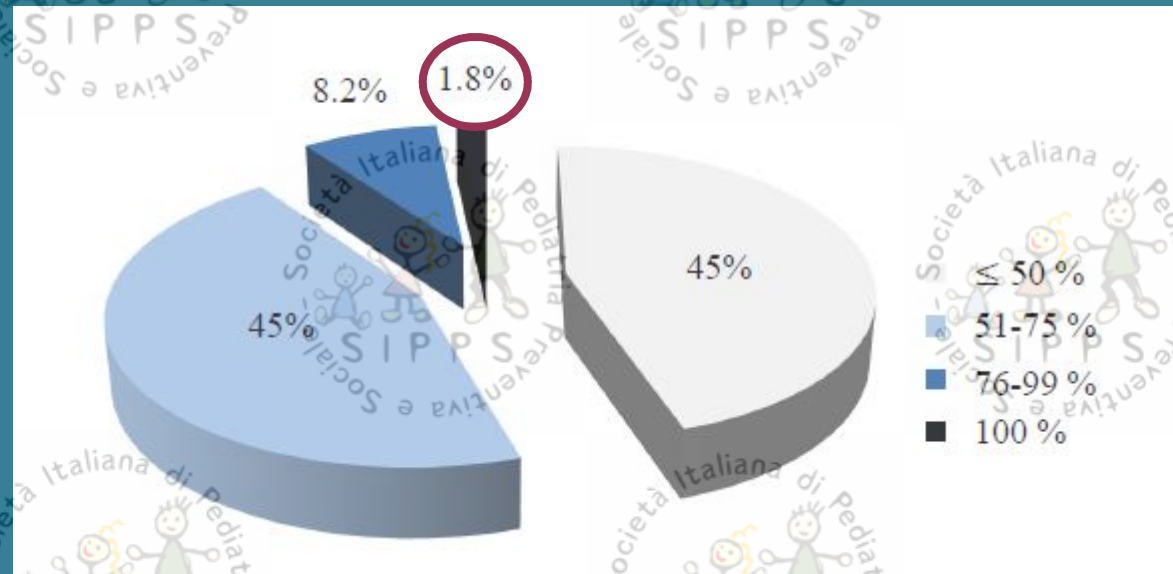
	Lansoprazole double-blind (≤4 weeks, n = 81)*	Placebo double-blind (≤4 weeks, n = 81)*	P value†
Primary efficacy: Responder rate, n (%)	44 (54%)	44 (54%)	NS
Discontinued due to nonefficacy, n (%)	28 (35%)	29 (36%)	NS
Individual symptoms‡			
Cry, % of feeds/week (Appendix 2)	-20	-20	NS
Regurgitate, % of feeds/week	-14	-11	NS
Stop feed soon, % of feeds/week	-7	-8	NS
Feed refusal, % of days/week	-14	-10	NS
Arching back, % of days/week	-20	-18	NS
Coughing, % of days/week	0	-9	NS
Wheezing, % of days/week	-5	-6	NS
Hoarseness	2	-5	NS

I risultati dello studio mostrano che il lansoprazolo non è più efficace del placebo, ma può provocare importanti effetti collaterali, come le infezioni delle basse vie respiratorie.

# Pediatricians' Approach to Children with Gastroesophageal Reflux

European Pediatricians' Approach to Children with Gastroesophageal Reflux Symptoms:  
Survey on the Implementation of 2009 NASPGHAN-ESPGHAN Guidelines

2012 Survey



Percentuali di aderenza alle linee-guida internazionali

# Pediatricians' Approach to Children with Gastroesophageal Reflux

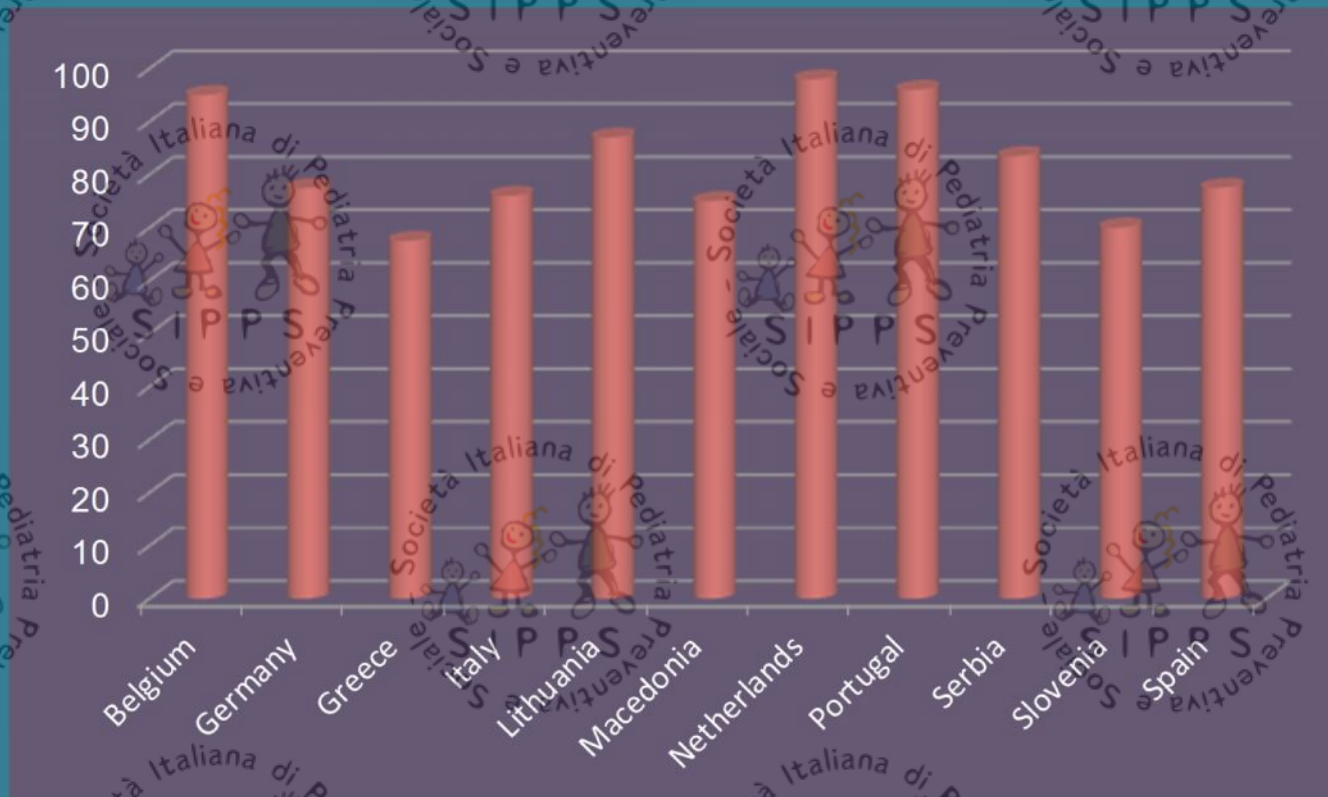
European Pediatricians' Approach to Children with Gastroesophageal Reflux Symptoms:  
Survey on the Implementation of 2009 NASPGHAN-ESPGHAN Guidelines

2012 Survey

*“La più importante violazione delle linee-guida internazionali ha riguardato la prescrizione inappropriata di farmaci acido-soppressivi.”*

Quitadamo P et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;58:505-9

# Pediatricians' Approach to Children with Gastroesophageal Reflux



Percentuali di prescrizioni inappropriate di farmaci IPP

# I DISORDINI FUNZIONALI GASTROINTESTINALI IN ETÀ PRESCOLARE

## I PASSI RAGIONATI PER IL PEDIATRA

### CONCLUSIONI

1. La prevalenza dei DFGI e' molto variabile per le differenti definizioni utilizzate;
2. La rassicurazione, con un'accurata alleanza tra medico-paziente-genitori, è il cardine della terapia di questi disordini;
3. Test diagnostici negativi e opzioni terapeutiche rafforzano il sintomo e rendono difficile l'accettazione del termine funzionale;
4. Il tempo è diagnostico e terapeutico.