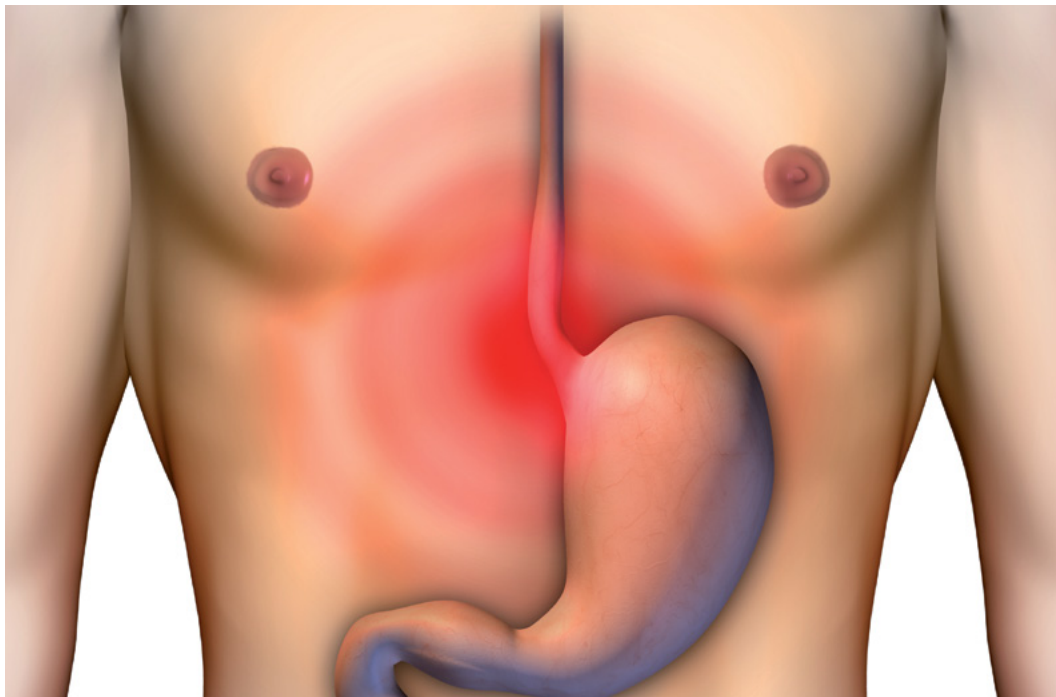


# LA MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO

## APPROCCIO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

Fabio Goffredo



### Introduzione

La malattia da reflusso gastroesofageo (MR-GE) è molto frequente, arrivando a interessare fino al 40% della popolazione generale con un significativo impatto in termini di spesa sanitaria; essa costituisce il motivo più ricorrente di richiesta di visita ambulatoriale gastroenterologica e determina circa 1/4 delle ospedalizzazioni riferibili alle patologie digestive. In base alla “Definizione e Classificazione di Montreal 2006”, che prevede, nell’inquadramento clinico della “sindrome sintomatica”, unicamente i sintomi fastidiosi, la malattia si può presentare con sintomi esofagei tipici: pirosi retrosternale e senso di reflusso, o con manifestazioni extraesofagee quali: dolore toracico, tosse cronica, asma bronchiale, laringite ed erosioni dentarie.<sup>(1) (2)</sup>

### Fisiopatologia

Il reflusso di contenuto gastrico in esofago è un evento fisiologico, che si verifica soprattutto

nel periodo post-prandiale, e assume rilevanza clinica quando, per frequenza, intensità e/o per ridotta resistenza della mucosa esofagea, induce la comparsa di manifestazioni cliniche.

I fattori condizionanti l’insorgenza del reflusso gastro-esofageo sono principalmente:

- a) l’ipotono dello Sfintere Esofageo Inferiore (SEI): nella maggioranza dei pazienti precede la comparsa di esofagite e residua anche dopo la sua guarigione;
- b) i rilasciamenti transitori spontanei dello SEI (RTS-SEI): rappresentano il meccanismo principale attraverso cui si verificano gli episodi di reflusso, in particolare nei pazienti con normale tono dello SEI, e vengono definiti spontanei poiché non indotti dalla deglutizione;
- c) l’ernia jatale: determina la compartimentalizzazione del refluito gastrico nella porzione erniata con conseguente reflusso in esofago.

fago durante l'inibizione post-deglutitoria dello SEI;

- d) la motilità gastrica ridotta: il rallentamento dello svuotamento gastrico provoca una maggiore distensione dello stomaco nella fase postprandiale determinando un'aumentata incidenza di RTS -LES e di reflussi duodeno-gastrici.

I fattori condizionanti la lesività della mucosa esofagea dipendono invece da:

- fattori aggressivi presenti nella componente acida e alcalina (bile) del refluito gastrico e duodenale, in grado di aumentare la permeabilità mucosa esofagea agli ioni H<sup>+</sup> e K<sup>+</sup> indotta anche dalla pepsina;
- tempo di contatto del refluito con la mucosa esofagea (clearing esofageo);
- secreto salivare ricco di bicarbonati che rappresenta un meccanismo di difesa in grado di neutralizzare il pH, riducendo la lesività del refluito sull'epitelio esofageo.

## ESAMI DIAGNOSTICI

### A) Endoscopia Digestiva

Mentre nella maggior parte dei pazienti la storia naturale della MRGE presenta un'evoluzione benigna, in un numero più limitato, possono comparire lesioni metaplastiche (Esofago di Barrett) potenzialmente in grado di trasformarsi prima in displasia e successivamente in adenocarcinoma esofageo, patologia purtroppo in costante aumento nei Paesi occidentali.

Appare pertanto giustificato sottoporre sempre ad Esofago-Gastro-Duodenoscopia (EGDS) di "screening" ("Once a Life Endoscopy") i soggetti con sintomi da MRGE di età >50 anni e con durata malattia >5 anni o anche in presenza di sintomi di allarme: disfagia/odinofagia, anemizzazione, calo ponderale o fattori di rischio: familiarità per neoplasie gastro-esofagee.

L'identificazione endoscopica e istologica di metaplasia intestinale (Esofago di Barrett)

a livello del cardias o dell'esofago inferiore, soprattutto nell'ambito di un quadro infiammatorio, rappresenta un campanello di allarme, che indica la necessità di una sorveglianza clinico/endoscopica attenta in grado di interrompere la potenziale evoluzione verso complicanze severe, altrimenti strettamente correlate alla durata e alla gravità della MRGE.

L'inquadramento endoscopico dell'esofagite e della stenosi esofagea fa riferimento alla classificazione recente di "Los Angeles" che considera anche le forme più lievi di esofagite erosiva. La diagnosi di esofago di Barrett richiede un campionamento biotipico sistematico della giunzione squamo colonnare e di ogni area in esofago con aspetto metaplastico, secondo protocolli validati (Seattle Protocol), con diretta correlazione tra la sua morfologia (Z Line Appearance I-IV), secondo la classificazione proposta nel 2002 da Wallner, e la presenza di Barrett. <sup>(3)</sup>

L'EGDS rappresenta così un'indagine diagnostica di primo livello, insostituibile per l'identificazione delle aree metaplastiche e delle potenziali lesioni precancerose correlate (displasia), specie quando si dispone di strumenti endoscopici di ultima generazione con visione magnificata (amplificata) in grado di offrire immagini ad alta definizione.

Il ricorso contestuale alle tecniche di colorazione, della mucosa sospetta, con acido acetico, blu di metilene o soluzione di Lugol (CromoEndoscopia) aiuta ulteriormente nel differenziare le aree di mucosa alterata rispetto a quella sana circostante.

L'evoluzione tecnologica ha recentemente sviluppato la così detta Computed Virtual Chromoendoscopy (CVC), una metodica capace di determinare, tramite l'illuminazione della mucosa con una speciale luce bianca opportunamente filtrata, una immediata colorazione virtuale su vaste aree di mucosa, in grado di evidenziare sia i dettagli della mucosa superficiale, sia le alterazioni della vascolarizzazione intramucosa in tempo reale.

La CVC, che deriva dalla tecnologia di applicazione astronomica Narrow Band, è stata sviluppata dalle principali aziende produttrici di strumenti endoscopici: Olympus (NBI: Narrow Band Imaging) da Fujinon (FICE: Fujinon Intelligent Color Enhancement) e da Pentax (Hi line HD+ i-Scan). Va comunque ricordato che le informazioni supplementari che l'NBI può dare non possono sostituirsi all'esame istologico, ma sono estremamente utili per guidare l'esecuzione di biopsie più mirate sulle aree maggiormente alterate, difficilmente identificabili all'esplorazione con luce bianca, che presentano un rischio di cancerizzazione 2,5 volte superiore e nel follow-up dei pazienti affetti da Esofago di Barrett.



**Metaplasia di Barrett visibile in NBI**

Una recente metanalisi ha determinato che la sensibilità e la specificità dell'NBI per la diagnosi di metaplasia di Barrett sono rispettivamente del 95% e 65%, mentre per la diagnosi di displasia ad alto grado su Barrett sono del 96% e 94% (4).

#### **B) pH-metria**

La pH-metria esofagea misura la concentrazione idrogenionica e rappresenta il test clinico per dimostrare un'esposizione acida patologica a livello della porzione terminale dell'organo e per valutare se la sintomatologia è correlata a un episodio di reflusso acido, con informazioni quantitative (frequenza, durata ed estensione dei reflussi), qualitative (analisi della relazione sintomo-reflusso con

determinazione di Symptom Index-SI, Symptom Sensivity Index-SSI e Symptom Association SI, Probability-SAP) e grafiche. La problematica della MRGE non prettamente acida, non identificabile con la pH-metria esofagea tradizionale, include il reflusso biliare duodeno-gastrico, il reflusso alcalino ( $\text{pH} > 7$ ), il reflusso poco acido ( $\text{pH} > 4 - < 7$ ) e il reflusso di liquido e gas.

Per la valutazione esclusiva del reflusso biliare (circa 4% dei paz) si può eseguire la bilimetria esofago-gastrica delle 24 ore con il BILITEC 2000, un dispositivo a fibre ottiche con rilevazione spettrofotometrica della bilirubina nel refluito, viceversa per l'identificazione del reflusso poco acido e per riconoscere le caratteristiche fisiche del refluito (gassoso, liquido, misto) è stata più recentemente introdotta la pH-impedenzometria (Multichannel Intraluminal Impedance and pH - MII-pH). Questa metodica permette di valutare, con precisione, il livello raggiunto dal refluito all'interno dell'esofago fino all'ipofaringe, in associazione alla concentrazione idrogenionica, come nella pH-metria tradizionale, con la possibilità aggiuntiva di distinguere il reflusso acido da quello non acido o debolmente acido, in relazione al valore di pH sotto o sopra il valore di 7 o 4 unità. L'impiego della pH-impedenzometria ha dimostrato che i reflussi non acidi o poco acidi, sono tutt'altro che rari, sia nei soggetti normali sia nei pazienti con MRGE non responsiva alle terapie tradizionali. In questi pazienti il numero di questi reflussi può addirittura superare quello dei reflussi acidi, osservazione che riduce l'affidabilità della pHmetria tradizionale come gold standard per la diagnosi della malattia. (4)

#### **C) Manometria Esofagea**

(ME) Per lo studio della motilità esofagea si dispone della manometria convenzionale, della manometria con impedenzometro multicanale intraluminale (Multichannel Intraluminal Impedance and Esophageal Mano-

metry – MII-EM) e della manometria ad alta risoluzione (High Resolution Manometry-HMR).<sup>(5)</sup>

Le indicazioni per l'impiego clinico della ME fanno riferimento allo studio della funzione motoria degli Sfinteri Esofagei Inferiore e Superiore (valutazione del tono pressorio di base e dei rilasciamenti post-deglutizione) della peristalsi del corpo esofageo ed alla localizzazione esatta dello SEI in presenza di una ernia jatale. Tutti i pazienti candidati a un intervento di chirurgia per MRGE non responsiva devono preventivamente eseguire sempre una ME.

## LA TERAPIA FARMACOLOGICA

Gli obiettivi della terapia della MRGE sono i seguenti:

- 1) scomparsa della sintomatologia da reflusso e ripristino della qualità della vita;
- 2) mantenimento dell'integrità della mucosa esofago-cardiale e di un normale transito;
- 3) prevenzione delle recidive;
- 5) riduzione del rischio di progressione neoplastica delle lesioni precancerose.

Il razionale della terapia della MRGE è rappresentato dalla diminuzione del numero dei reflussi e dalla riduzione del tempo di contatto tra refluito e superficie mucosa esofagea, con un effetto sui fattori che determinano l'insorgenza di reflusso e che condizionano la lesività del refluito.

A tale riguardo l'adozione di adeguate norme igienico-dietetiche assume un ruolo significativo, supportato da numerosi studi di fisiopatologia, che hanno documentato una riduzione della pressione del LES e un aumento dell'esposizione acida dell'esofago distale con una dieta a elevato contenuto di grassi, cioccolato, spezie o carminativi come la menta.

Così alcune bevande, in particolare quelle acide gassate o a elevata osmolarità, possono scatenare pirosi o senso di reflusso. La composizione della dieta può influenzare la sensibilità viscerale, così come pasti abbondanti sono accompagnati da una sintomatologia, indotta dalla

distensione gastrica, in seguito a un aumento dei RTS-LES. Allo stesso modo le alterazioni della motilità digestiva, in particolare quella esofagea e gastro-duodenale, estremamente importanti nella fisiopatologia della MRGE, giustificano l'utilizzo di farmaci procinetici (domperidone, clebopride, l-sulpiride), molecole che sono in grado di migliorare la clearance esofagea, aumentare la pressione dello SEI, ridurre il numero dei RTS-LES e accelerare lo svuotamento gastrico.

La classe di farmaci maggiormente utilizzata nella terapia della MRGE è rappresentata dagli inibitori della pompa protonica (IPP), farmaci di scelta per la loro superiorità nel controllo dei sintomi e nella guarigione delle lesioni: essi agiscono sulla cellula parietale gastrica, inibendo la secrezione acida gastrica e riducendo di conseguenza l'esposizione dell'esofago distale all'acido. Gli IPP sono estremamente più efficaci da un punto di vista clinico, anche per la loro lunga durata d'azione e devono essere somministrati a digiuno al mattino, a dosaggio pieno, allo scopo di determinare il blocco della pompa protonica e ridurre la variabilità individuale dell'effetto antisecretorio. In presenza di un inadeguato controllo della sintomatologia può essere necessaria la somministrazione del farmaco 2 volte al giorno. I pazienti con MRGE non erosiva (NERD - Non Erosive Reflux Disease), in particolare quelli con pirosi funzionale o esofago-sensibile al reflusso non acido, possono presentare una risposta clinica inferiore rispetto a quelli con esofagite erosiva, anche se la severità dei sintomi è sovrapponibile.

La terapia di mantenimento prevede la terapia continuativa, la terapia intermittente, ossia ogni volta che il paziente presenta sintomi recidivanti viene trattato per un periodo di 2-4 settimane, il trattamento al bisogno (on-demand), con assunzione del farmaco solo quando sono presenti sintomi.

In particolare:

- i pazienti con NERD e quelli in cui si è ottenuta la guarigione di lesioni erosive allo stadio A (Classificazione Los Angeles) ven-

gono trattati con la terapia on-demand;

- i pazienti con esofagite erosiva di grado B, C e D vanno invece sottoposti a terapia continuativa, per tutta la vita, se vi è un'alta frequenza di recidive o se queste si verificano alla sua sospensione.

In ultimo disponiamo di farmaci protettivi di barriera; principalmente sono formulazioni contenenti alginati o di ultima generazione a base di acido ialuronico e condroitina solfato, in grado di controllare i sintomi esofagei da reflusso, ma la loro breve durata d'azione non permette di controllare efficacemente l'esposizione dell'esofago distale all'acido e di ottenere la cicatrizzazione di lesioni erosive. Vengono spesso utilizzati "on-demand" o in associazione agli IPP.

I farmaci antisecretivi e le sostanze barriera continuano ad avere un ruolo di primo piano nel trattamento della MRGE, per assicurare un più

rapido controllo della sintomatologia, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento. L'azione topica delle formulazioni barriera comporta un'estrema sicurezza d'uso anche in età pediatrica e in gravidanza. Inoltre in associazione con antisecretivi e procinetici, senza alcuna interferenza reciproca, offrono la possibilità di effettuare trattamenti efficaci anche nei pazienti con malattia da reflusso gastro-esofageo non acido.

In conclusione si dispone di diversificate ed efficaci soluzioni terapeutiche nel trattamento della MRGE, ma solo il corretto inquadramento diagnostico del paziente garantisce il miglior successo terapeutico e il riconoscimento di quella minima quota di pazienti meritevoli di un follow-up clinico-strumentale di prevenzione, nei confronti di una malattia generalmente benigna ma con un significativo impatto negativo sulla qualità di vita. ■

## Bibliografia

1. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54(5): 710-717.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1900-1920.
3. Sharma P, Dent J, Armstrong D et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131(5):1392-1399.
4. Hirano I, Richter JE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):668-685.
5. Wilson JA, Vela MF. New esophageal function testing (impedance, Bravo pH monitoring, and high-resolution manometry): clinical relevance. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(3):222-230.

Il dott. Fabio Goffredo, specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, presso la Bios Diagnostica srl di via D. Chelini 39, in Roma, esegue visite per la valutazione della malattia da reflusso gastroesofageo.

**Per informazioni e prenotazioni: CUP 06 809641**