

Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna

Organo ufficiale della Associazione Italiana
Otorinolaringoiatri Libero-Professionisti
A.I.O.L.P.



Anno 9 / n. 16 – Gennaio - Giugno 2009
Indirizzo internet: www.ablp.it

Norme per la pubblicazione

Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna è un periodico semestrale inviato gratuitamente a tutti i Soci in regola con la quota annuale. Pubblica lavori originali di interesse otorinolaringoiatrico, note di attualità, recensioni, rubriche redazionali, notizie associative ed abstracts di lavori scientifici considerati significativi. I lavori devono essere originali e non possono essere presentati contemporaneamente ad altre riviste, il loro contenuto deve essere conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli articoli pubblicati impegnano unicamente la responsabilità degli Autori. *La proprietà letteraria degli articoli è riservata alla rivista.*

Il contributo deve essere inviato alla Redazione della rivista Dott.ssa Elisabetta Sartarelli: Casella Postale n. 105 - 00040 Castel Gandolfo (Roma), corredato di:

- Titolo del lavoro in italiano ed in inglese. Nome e cognome per intero degli Autori. Sede od istituto presso il quale viene svolta l'attività lavorativa degli Autori. Riassunto in italiano ed in inglese. Parole chiave in italiano ed in inglese. Lettera di cessione del copyright alla A.I.O.L.P. In due copie dattiloscritte. Una pagina fuori testo deve indicare: nome, indirizzo, telefono ed e-mail dell'Autore, cui vanno indirizzate la corrispondenza relativa al lavoro e le bozze. La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate in ordine alfabetico al termine del manoscritto. Dovrà riportare: cognome ed iniziale del nome degli Autori, titolo dell'articolo in lingua originale, titolo della rivista secondo l'abbreviazione dell'Index Medicus, anno di pubblicazione, volume, prima ed ultima pagina. Una copia completa del contributo (titolo, Autori, Istituto di appartenenza, indirizzo dell'Autore di riferimento, Riassunto, Parole chiave, Testo, Bibliografia) dovrà essere inviata all'indirizzo e-mail: redazioneaom@yahoo.it. Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio entro tre giorni dal ricevimento delle prime bozze dell'articolo. I dattiloscritti e le illustrazioni dei lavori non saranno restituiti, bensì distrutti dopo la pubblicazione. La pubblicazione del testo è a carico della rivista, mentre le foto, le tabelle e gli estratti sono a carico degli autori. Le foto e le tabelle devono essere inviate alla tipografia: Arti Grafiche - P.zza Fagiolo, 1/2 - 00041 Albano - Tel. /Fax: 06 9320046; e-mail: torregianipiero@libero.it

Editorial standards

Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna is a semestral periodic journal, free of charge to all paid-up members of the A.I.O.L.P. It publishes original ENT works, notes of actuality, critiques, editorial columns, associative news and abstracts of meaningful scientific articles. The articles have to be original and cannot contemporarily be introduced to other journals, their content has to be conforming to the laws in force in subject of ethics of the search. The published articles entirely hock the responsibility of the Authors. *The literary ownership of the articles is reserved to the journal*

The manuscripts must be sent to:

Dott.ssa Elisabetta Sartarelli: Casella Postale n. 105 - 00040 Castel Gandolfo (RM) - ITALY supplied with:

Title and text of the work. Name and surname in full of the Authors. Name and Headquarters of the institute near which the working activity of the Authors is developed. Abstract. Key words. Letter of transfer of the copyright to the A.I.O.L.P. The manuscript must be sent in two typed copy. A page out text has to point out: name, address, telephone and e-mail of the author, which the correspondence and the drafts must be addressed. In absence of such indications, the drafts will be sent to the first Author. The bibliography must be limited to the essential voices, at the end of the manuscript in alphabetical order and identified in the text with arabic numbers. A complete copy of the work (title, Authors, Institute of affiliation, address of the author of reference, abstract, keywords, text, bibliography) must be sent by e-mail to: redazioneaom@yahoo.it. It's Author's duty the correction of the first drafts of the article within three days. The typescripts and the illustrations of the work won't be returned, but destroyed after the publication. The photos and the charts must be sent to: *Arti Grafiche - Piazza Salvatore Fagiolo, 1/2 - 00041 Albano Laziale* Tel. / Fax: 06 9320046; e-mail: torregianipiero@libero.it

Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna

*Organo ufficiale della Associazione Italiana
Otorinolaringoiatri Libero-Professionisti
A.I.O.L.P.*



Pubblicazione semestrale riservata ai Soci AIOLP

Direttore:

Elisabetta Sartarelli

Collaboratori

F. Bergamo, U. Cecchini, D. Martino,
R. Paroni Sterbini, G. Petrillo, S. Urbini

Comitato Scientifico:

D. Celestino, S. Cittadini, L. Coppo,
G. Pestalozza, M. Poerio,
G. Stirpe, D. Tarsitani

Segreteria A.I.O.L.P.

Via Fibreno, 28 - 00199 Roma
Tel. +39 339 6224303
E-mail: segreteria@aiolp.it

Redazione:

Casella Postale n. 105
00040 Castel Gandolfo (RM)
Tel. 06/93273378 - 06/93273655
Fax 06/233227595; Mobile 333/6961682
E-mail: redazioneaom@yahoo.it

© Copyright: A.I.O.L.P.

Editore: A.I.O.L.P.

Stampa: Arti Grafiche Frezzotti e Torregiani
P.zza S. Fagiolo, 1/2 - 00041 Albano Laziale
Tel./Fax 06 9320046 - E-mail: torregianipiero@libero.it

Registrazione presso il Tribunale
di Velletri (Roma) n. 19 del 02/08/2001
Indirizzo internet: www.aiolp.it



Gentili Colleghe, Cari Colleghi,

è per me un onore ed è dunque con grande gioia che accolgo l'incarico affidatomi dal Consiglio Direttivo ad assumere la carica di Presidente della nostra Associazione.

Questo incarico per me giunge nel 20° anno dalla fondazione, coincidenza che considero di buon auspicio. Con orgoglio, ma anche con la consapevolezza che la nostra Associazione sta vivendo un passaggio delicato nella sua fase di crescita, sono conscio della responsabilità che questo ruolo comporta e che io intendo assumere con impegno, dedizione e professionalità. Non sta a me fare bilanci, ma ritengo che nell'Associazione fino ad oggi sia stato fatto un buon lavoro con le tante iniziative che hanno impegnato, negli anni, i vari Consigli Direttivi. Cercherò di proseguire da lì con l'aiuto di tutti voi.

Cito, fra le molte iniziative, la nostra Rivista, Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna, diretta con passione da Elisabetta Sartarelli, di cui anche quest'anno siamo riusciti a pubblicare due numeri pur in un momento di grave recessione economica; i tanti congressi e corsi, in tutta la penisola, a cui sono stati invitati quali relatori di grande richiamo i nostri associati ed ai quali si è avuta una notevole partecipazione di pubblico, ad esempio la riuscitissima nostra partecipazione all'ultimo Congresso Nazionale S.I.O. di Rimini. Ricordo altresì i molti convegni che saranno organizzati nel prossimo futuro e di cui presto avrete notizia.

Mi piace poi in modo particolare menzionare l'ammirevole iniziativa del nostro sito Internet, curato con estrema puntualità e passione dal nostro Segretario, Stefano Urbini, anello di collegamento fra il mondo dello studio scientifico ed il mondo del lavoro per noi libero professionisti ORL.

Cari Amici, molte sono le iniziative che con il Consiglio Direttivo abbiamo in programmazione, nuove idee che serviranno a dare slancio ed impulso concreto alla nostra Associazione:

- a) Rinnovo dell'impegno A.I.O.L.P. in seno alla S.I.O. con obiettivi precisi. Uno di questi sarà la necessità che tutte le Consensus conference e di conseguenza le linee guida che da esse deriveranno, debbano vedere impegnato nel board un nostro rappresentante - è questo un mio impegno prioritario.*
- b) Aumentare la diffusione del messaggio e dell'importanza insita nella nostra professione, delineando e diffondendo l'esistenza delle anime che la compongono (specialisti libero professionisti che svolgono l'attività sul territorio o in Casa di Cura)*
- c) Consolidamento dell'attività scientifica della nostra rivista che dovrà assumere un ruolo formativo ed innovativo. D'accordo con il nostro Direttore abbiamo previsto una serie di iniziative che la renderanno estremamente originale e sensibile alle novità in ambito otorinolaringoiatrico. Questo al fine di dare strumenti di aggiornamento sempre puntuali a voi cari Amici e Colleghi.*
- d) Ritengo che a noi spetti l'onere di puntare ancora di più sulla comunicazione, le cui tecniche in questi anni si sono estremamente affinate e, in questo senso, i prossimi impegni saranno rivolti, oltre al nostro già consolidato sito web, a cercare altre e sempre più efficaci vie per far conoscere l'A.I.O.L.P. a potenziali nuovi soci.*
- e) Dobbiamo pensare in termini più ampi, anche in senso territoriale, andando a cercare i giovani specialisti per offrire loro l'opportunità di conoscere l'Associazione e di farne parte.*
- f) Ai nostri colleghi laureati dobbiamo fare presente come, grazie alla partecipazione all'A.I.O.L.P, essi possano mantenere vivi i rapporti con l'Università e con le strutture Ospedaliere di alto livello; come possano avere l'occasione di stabilire nuovi rapporti e di confrontare esperienze con colleghi che hanno in comune un importante tratto del proprio percorso formativo professionale e specialistico.*

Raccoglio pertanto con orgoglio il testimone dal Prof. Domenico Celestino, il "Presidente di tutti noi", che in questi anni, non sempre facili, ha portato l'A.I.O.L.P. ad essere un punto di riferimento importante ed ascoltato nel dibattito culturale otorinolaringoiatrico del Paese. I boards tematici sono costituiti da personalità di altissimo profilo, le nostre iniziative si sono consolidate e affermate nell'ambito di tutti i consessi scientifici italiani. L'organizzazione, grazie a lui, al suo carisma, alla sua dedizione è cresciuta e noi del Consiglio siamo orgogliosi di averlo come guida sapiente, certi che continuerà nel suo impegno ad affiancare e supportare le nostre attività.

Il mio obiettivo rimane quello di contribuire alla riflessione e, laddove è possibile, alla progettazione di idee nuove, concrete e autonome per continuare il suo impegno ed affiancare attivamente il processo di modernizzazione dell'ORL in ambito libero professionale.

Su queste basi e da questi obiettivi parte la mia esperienza di Presidente della Associazione degli Otorinolaringoiatri Libero-Professionisti.

Grazie per l'attenzione, ma ancora una volta grazie a voi amici ed al Consiglio Direttivo, della fiducia che mi avete accordato. Certo di non deludere le vostre aspettative, spero di coinvolgerVi con il mio entusiasmo per affrontare questo triennio di lavoro insieme. In ultimo il caloroso invito ad ognuno dei Soci a partecipare sempre più attivamente alla vita dell'A.I.O.L.P.

Auguro buon lavoro a tutti.

Leonardo Manzari



A.I.O.L.P.

Associazione Italiana Otorinolaringoiatri Libero Professionisti

LA MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO

a cura di: (in ordine alfabetico)

Lucia d'Alba

M. Assunta De Cesare

Lorenzo Palma

Stefano Urbini

Indice

Considerazioni e riflessioni dopo 10 anni	p. 5
<i>S. Urbini</i>	
Introduzione	p. 7
<i>M. A. De Cesare</i>	
Fisiopatologia del reflusso gastro-esofageo	p. 8
<i>M. A. De Cesare</i>	
Fisiopatologia della laringite da reflusso gastro-esofageo	p. 11
<i>S. Urbini</i>	
Diagnosi del reflusso gastro-esofageo (generalità)	p. 13
<i>L. d'Alba</i>	
Indagini strumentali	p. 15
<i>L. d'Alba</i>	
Aspetti endoscopici del reflusso gastro-esofageo	p. 19
<i>M. A. De Cesare</i>	
Diagnosi della laringite da reflusso gastro-esofageo	p. 21
<i>S. Urbini</i>	
Il PPI test per la diagnosi di laringite da reflusso gastro-esofageo	p. 23
<i>S. Urbini</i>	
Terapia medica della laringite da reflusso gastro-esofageo	p. 24
<i>M. A. De Cesare / S. Urbini</i>	
Terapia endoscopica e chirurgica del reflusso	p. 27
<i>L. d'Alba</i>	
Il problema della carcinogenesi faringo-laringea nel reflusso gastro-esofageo (GER) ...	p. 29
<i>L. Palma</i>	
Norme per la pubblicazione	
Editorial Standards	

Considerazioni e riflessioni dopo 10 anni

S. Urbini

Otoiatra libero professionista A.I.O.L.P.

Sono trascorsi circa dieci anni da quando gli Specialisti Otorinolaringoiatri hanno presentato le prime relazioni sulle complicanze ORL del reflusso gastro-esofageo. Io stesso ho presentato al I° Convegno annuale della S.A.M.O, a L'Aquila, il 20/2/1999, una relazione inerente a questo tema e mi ricordo che la vera consacrazione si ebbe nel corso del Congresso Nazionale della SIO, di Cagliari, del 2000, in cui un'intera seduta fu dedicata a questo argomento.

Da allora il rinnovamento delle conoscenze ha indotto ad un'immagine molto diversa di tale affezione che si presenta, oggi, con un volto più definito ed articolato. Questa constatazione, unitamente all'esperienza acquisita in quasi 30 anni di lavoro dedicato anche alle patologie infiammatorie del cavo orale, mi hanno indotto a proporre all'AIOLP questo tema per una monografia da pubblicare sulla Rivista Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna. Ma accanto a queste motivazioni, per così dire tecniche, ve n'è una dai contenuti affettivi. Le complicanze ORL del reflusso gastro-esofageo costituiscono campo di interesse e di studio comune con Maria Assunta De Cesare, mia

moglie, Dirigente della UOC di gastroenterologia dell'Azienda ospedaliera San Giovanni Addolorata di Roma, cui devo le prime intuizioni su questa patologia.

Partendo dal concetto, universalmente accettato, che il reflusso è un cruciale co-fattore infiammatorio nelle patologie delle vie respiratorie e deve sempre essere considerato e controllato e che i requisiti minimi per la diagnosi di laringite da reflusso sono la sensazione di globo, con la necessità di schiarirsi la gola e l'edema e l'iperemia della laringe, rilevabili in laringoscopia e che i sintomi, il quadro obiettivo ed i meccanismi del reflusso sono diversi nei pazienti ORL ed in quelli gastroenterologici (i Pazienti ORL abitualmente non hanno esofagite ed il suo principale segno, la piroisi) e che i tradizionali test per il reflusso sono spesso falsamente negativi nei Pazienti con laringite, scopo di questo lavoro sarà quello di consolidare la comunicazione incrociata fra gli Specialisti ORL e Gastroenterologi per migliorare la comprensione della laringite GERD-relata e per determinare il trattamento ottimale di questa patologia.

LA MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO

The gastro esophageal reflux disease (GERD)

Riassunto: La malattia da reflusso gastro-esofageo è una patologia molto comune. Si calcola che il 20-40% della popolazione mondiale presenti sintomi caratteristici della GERD (Gastro Esophageal Reflux Disease). Anche la laringite cronica è di riscontro molto frequente nella pratica clinica quotidiana e la possibilità di scoprire l'eziopatogenesi di una patologia così insidiosa e di cui, per anni, nella gran parte dei casi, non se ne conoscevano le cause, ha stimolato molti otorinolaringoiatri a studiarne le correlazioni con il reflusso gastro-esofageo.

Talvolta le manifestazioni extra-esofagee rappresentano l'unica modalità di presentazione della GERD e spesso sono sottovalutate o non prese in considerazione in quanto i sintomi più noti del reflusso (esofagite, bruciore o senso di peso retrosternale, rigurgito acido), possono mancare completamente. Ciò determina, in molti casi, una divergenza di approccio, fra specialisti ORL e Gastroenterologi, per quanto riguarda la necessità, la dose e la durata del trattamento della laringite da reflusso e per quanto riguarda i risultati.

In questo lavoro verrà ribadita la necessità della stretta collaborazione tra specialisti ORL e Gastroenterologi che prenderanno in considerazione le più moderne teorie di fisiopatologia, d'indagine diagnostica e di terapia per realizzare un approccio "circolare" intorno alle esigenze del malato, per determinare il trattamento ottimale di questa patologia e per contrastarne le temibili conseguenze.

Summary: The Gastro Esophageal Reflux Disease (GERD) is a very common pathology. Estimates consider around 20-40 % of world population being affected by the GERD symptoms. Chronic laryngitis is very frequently found in otolaryngologist (ORL) daily activity. The possibility to discover the etiology of such an insidious pathology, which, for many years, had unknown causes in the majority of the situations, prompted many ORL to investigate its correlations with gastro esophageal reflux disease. Frequently the extra-esophageal symptoms are the only outcome of GERD; very often these symptoms are ignored or undervalued, as the most common GERD symptoms (esophagitis, burning sensation, sensation of retro sternum weight, acid reflux) are not present. This situation may lead to different approaches among gastroenterologists and ORL specialists, in relation to needs, doses and length of the reflux laryngitis treatment and its results.

The present work shows the need of a tight cooperation among ORL specialists and gastroenterologists; both specialists will take in account the most modern theories of physiopatoloty, diagnostic inquiry and therapy, to define a "circular" approach around the patient needs and to overcome the GERD fearful consequences.

Parole Chiave: Reflusso gastro-esofageo, esofagogastrosopia, faringolaringite cronica, piroso retro-sternale, rigurgito acido, tosse stizzosa, raucedine, inibitore di pompa protonica.

Key Words: *Gastroesophageal reflux, esophageal gastroscopy, chronic pharyngolaryngitis, retrosternum pyrosis, acid reflux, persistent cough, coarseness, protonic pump inhibitor*

Introduzione

M. Assunta De Cesare

U.O.C. Gastroenterologia - Az. Ospedaliera S. Giovanni - Addolorata – Roma

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è probabilmente, una delle patologie che più frequentemente inducono i pazienti a richiedere l'opera del medico.

Ma, anche se il reflusso gastroesofageo sembra così semplice ed il suo trattamento così ben stabilito, pur tuttavia non è stata detta ancora una parola definitiva sulla sua fisiopatologia, sulla terapia e sulle sue molteplici manifestazioni. La recente definizione di malattia da reflusso come “condizione che si sviluppa quando un reflusso di contenuto gastrico causa sintomi fastidiosi o complicanze”, che riduce la QoL, ed è presente almeno due volte la settimana, probabilmente porterà a ridimensionare i concetti epidemiologici precedenti.

È probabile che il reflusso prolungato possa causare esofagite (ERD), ma si può avere reflusso sintomatico anche in assenza di lesioni mucose (NERD) e presenza di esofagite in pazienti asintomatici.

Il reflusso di materiale acido in esofago è un evento fisiologico che si verifica giornalmente anche in soggetti asintomatici e i sintomi tipici quali pirosi e rigurgito, rappresentano un'esperienza comune anche in soggetti sani, soprattutto quando si manifestano in maniera sporadica. Studi epidemiologici condotti su popolazione nordamericana dimostrano infatti che fino al 15% della popolazione accusa pirosi retrosternale almeno una volta alla settimana e circa il 7% quotidianamente.

La stima della prevalenza dei pazienti affetti da MRGE è comunque difficoltosa: molti pazienti, in particolare se i disturbi sono saltuari, non si rivolgono al medico e gli studi epidemiologici sono spesso discordanti anche per evidenti variazioni geografiche legate a diverse abitudini di vita, a fattori ereditari, a fattori di rischio acquisiti quali obesità, alcool, farmaci, fumo, gravidanza, presenza di HP, ma anche ad interpretazioni discordanti nella definizione di MRGE e nella scelta di criteri diagnostici, clinici o endoscopici.

Le manifestazioni cliniche della malattia da reflusso gastroesofageo sono varie ed oltre ai tipici sintomi quali pirosi e rigurgito, è attribuita una sempre maggiore importanza alla potenziale associazione con manifestazioni extraesofagee, in particolare riferibili alle vie respiratorie o di pertinenza otorinolaringoiatria parlando più propriamente, in questo caso, di reflusso gastrofaringeo o gastro-faringo-laringeo.

Fisiopatologia del reflusso gastro-esofageo

M. Assunta De Cesare

U.O.C. Gastroenterologia - Az. Ospedaliera S. Giovanni - Addolorata – Roma

Il principale momento patogenetico nella MRGE è costituito dalla esposizione della mucosa esofagea (o sovraesofagea) al materiale di provenienza gastrica, con conseguente danno mucoso macroscopico o istologico e insorgenza di sintomi.

Il reflusso di materiale acido dallo stomaco in esofago è considerato un evento fisiologico, ma non è completamente chiaro quale possa essere il limite di tolleranza della mucosa e quindi la quantità di reflusso in grado di generare lesioni o sintomi.

La patogenesi della MRGE è multifattoriale e si ritiene possa insorgere per alterato equilibrio tra meccanismi difensivi e fattori potenzialmente aggressivi.

L'integrità funzionale della giunzione esofago-gastrica è garantita da fattori anatomici e fisiologici tra cui la pressione basale e la localizzazione intraddominale dello Sfintere Esofageo Inferiore (SEI), la compressione dello stesso da parte del diaframma crurale, l'integrità del legamento frenoesofageo e il mantenimento dell'angolo acuto di His tra esofago distale e stomaco prossimale.

Il tono basale dello SEI è influenzato da numerosi fattori fisiologici (respirazione, attività gastrica, cambiamenti posturali) ed ormonali, oltre che da alcuni farmaci (anticolinergici, miorellassanti) e sostanze quali caffè, alcool, fumo di sigaretta, cioccolato, ecc.⁽²⁾

Lo SEI riveste un ruolo fondamentale nel mantenere l'efficienza della barriera antireflusso; tuttavia solo una parte dei pazienti con MRGE di lunga durata o complicata presenta un'ipotonia basale dello SEI (<10mm Hg), che rappresenta invece l'elemento patogenetico principale, assieme alla ridotta clearance esofagea, nell'esofagite che insorge nei pazienti con patologie del collagene (es. sclerodermia).

Lo sfintere esofageo inferiore si rilascia fisiologicamente in seguito agli atti deglutitivi, ma è stato riconosciuto un meccanismo di rilasciamento, definito rilasciamento transitorio, indipendente dalla deglutizione e di durata prolungata rispetto a quello post-deglutitivo.

Nei pazienti con MRGE, è stata riportata maggiore frequenza di reflusso acido durante i rilasciamenti transitori rispetto ai soggetti sani: i reflussi sarebbero infatti determinati da rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore nel 48-73% dei casi.^(4,5,6)

La funzione del LES sembra essere strettamente legata ed incrementata dal diaframma crurale estrinseco: in presenza di ernia iatale, la dissociazione di questi fattori anatomici con interruzione della contiguità tra SEI e diaframma crurale favorisce il reflusso in modo dipendente dalle dimensioni dell'ernia. Inoltre, l'ernia iatale può aumentare la frequenza dei rilasciamenti transitori dello SEI ed infine costituire un reservoir di materiale gastrico.

Infine, anche alterazioni della motilità gastrica sembra possano influire sulla genesi del reflusso gastroesofageo, in particolare il ritardo dello svuotamento gastrico, per conseguente aumento del gradiente pressorio gastroesofageo, aumenta il volume gastrico e quindi la quantità di materiale che può potenzialmente refluire, per la distensione del fondo con rilasciamento transitorio dello SEI.⁽⁸⁾

La mucosa esofagea è in grado di tollerare il reflusso di materiale gastrico grazie a caratteristiche quali: l'epitelio pluristratificato, le giunzioni strette intercellulari, il film di bicarbonato secreto dalle ghiandole sottomucose, che costituiscono una barriera strutturale che ritarda la retrodiffusione degli idrogenioni. Inoltre, a livello sottoepiteliale, anche l'aumento del flusso ematico provvede alla rimozione degli idrogenioni.

La presenza di lesioni macroscopiche dell'esofago dipende quindi anche dal tempo di contatto dell'acido con la mucosa.

La capacità dell'esofago di eliminare il materiale refluito (clearance) è determinata dall'efficienza della peristalsi esofagea e dall'effetto neutralizzante della saliva, principalmente legato al contenuto in bicarbonato. Anomalie della motilità esofagea o alterazioni della secrezione e del contenuto salivare possono quindi contribuire alla genesi della MRGE

per conseguente inefficienza dei meccanismi di clearance esofagea che consente la neutralizzazione e l'eliminazione del materiale refluito, come in alcune patologie del collagene.

Il ruolo dell'acido come agente lesivo è attualmente ben documentato e confermato in numerosi studi. L'acido non solo presenta un effetto lesivo diretto sulla mucosa, ma consente l'attivazione di enzimi proteolitici, quali il pepsinogeno, che a PH inferiore a 4, raggiunge la forma biologicamente attiva (pepsina).

L'entità dell'esposizione dell'esofago all'acido è correlata con la severità del danno mucoso: pazienti con esofagite erosiva infatti presentano esposizione all'acido maggiore di soggetti con malattia da reflusso non erosiva.⁽¹⁾

Il ruolo fondamentale dell'acido è inoltre confermato dall'azione dei farmaci antisecretivi che inibendo la secrezione acida gastrica senza interveni-

re sui meccanismi del reflusso, consentono di ottenere la guarigione delle lesioni mucose in oltre il 90% dei casi.⁽³⁾

Il ruolo del reflusso biliare nel reflusso gastroesofageo come unico fattore patogenetico della MRGE sembra limitato ai pazienti con alterazioni anatomiche come i soggetti gastroresecati, mentre studi con misurazione endoluminale del reflusso biliare ed acido hanno suggerito che il danno mucoso è più probabile in presenza di associazione di materiale acido e biliare, indicando un probabile effetto sinergico di acido e sali biliari.⁽⁷⁾

La presenza di sintomi suggestivi di malattia da reflusso gastroesofageo non è predittiva di presenza di lesioni endoscopiche: in circa il 50% dei soggetti sintomatici infatti l'esame endoscopico non evidenzia presenza di esofagite o complicanze, e nella metà dei casi non presenta esposizione patologica all'acido alla PH-metria esofagea delle 24 ore. (Fig. 1)

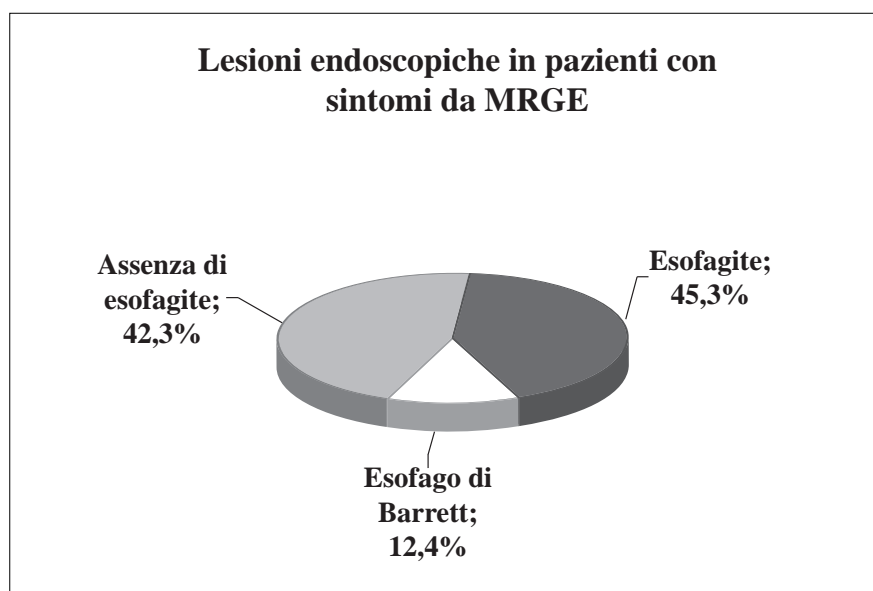


Figura 1

Tale considerazione ha consentito di ipotizzare che altri fattori potrebbero concorrere alla patogenesi dei sintomi nella MRGE; negli ultimi anni è cresciuto l'interesse sul possibile ruolo dei reflussi debolmente acidi, definiti come reflussi con PH compreso tra 4 e 7.

In effetti, anche materiale con PH debolmente acido può essere in grado di determinare lesioni microscopiche e/o ultrastrutturali della mucosa, quindi non visibili macroscopicamente, come alterazioni

delle giunzioni intercellulari con conseguente stimolo di chemocettori mucosi in grado di elicitarne sintomi.

Le alterazioni organiche o funzionali dei meccanismi difensivi possono quindi causare eccessiva risalita di materiale gastrico in esofago. Sebbene questo sia eterogeneo contenendo anche pepsina, acidi biliari, tripsina e residui alimentari, l'elemento determinante del danno mucoso e dell'insorgenza dei sintomi nella MRGE sembra essere lo ione idrogeno, in grado

non solo di determinare un danno mucoso diretto ma anche di attivare enzimi proteolitici.

La malattia da reflusso gastroesofageo presenta diverse manifestazioni cliniche: accanto ai sintomi tipici quali pirosi e rigurgito, sempre più importanza assume il possibile ruolo del reflusso nella genesi del dolore toracico e di sintomi riferibili all'apparato respiratorio e alla prime vie aeree.

A tale proposito, la più recente classificazione clinica della MRGE⁽⁹⁾ ha focalizzato l'attenzione proprio sulla possibile associazione con sintomi extraesofagei, classificando quindi le manifestazioni cliniche in:

Sindromi esofagee, comprendenti le sindromi con sintomi senza danno esofageo e le sindromi con danno esofageo.

Sindromi extraesofagee, che includono condizioni con stabilita associazione con il reflusso gastroesofageo ed altre in cui tale associazione è stata ipotizzata.

Bibliografia

1. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG - *Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma*. Am J Gastroenterol 2002; 97: (8), 1930-1936.
2. Castel DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R et al - *Review article: the pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease-oesophageal manifestations*. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (supp 9): 14-25.
3. Chiba N, De Gara CJ, et al - *Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a metanalysis*. Gastroenterology 1997; 112:1978-1810.
4. Grossi L, Ciccaglione F, Marzio L - *Transient lower oesophageal sphincter relaxations play an insignificant role in gastro-oesophageal reflux to the proximal oesophagus*. Neurogastroenterol Mot. 2001; 13:503-599.
5. Mittal RK, McCallum RW - *Characteristics and frequency of transient relaxation of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis*. Gastroenterology 1988; 95: 593-599.
6. Penagini R et al - *Motor events underlying gastro-oesophageal reflux in ambulant patients with reflux esophagitis*. Neurogastroenterol Motil 1996; 8: 131-141.
7. Sears RJ, Champion GL, Richter JR - *Characteristics of distal partial gastrectomy patients with esophageal symptoms of duodenogastric reflux*. Am J Gastroenterol 1995; 90: 211.
8. Stacher G, Lenglinger J et al. *Gastric emptying: a contributory factor in gastroesophageal reflux activity?* Gut 2000; 47(5): 661-666.
9. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R and the Global Consensus Group. *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus*. Am J Gastroenterol 2006; 101:1900-1920.

Fisiopatologia della laringite da reflusso gastro-esofageo

S. Urbini

Otoiatra libero professionista A.I.O.L.P.

Nel 1985 Castell propose di raffigurare la GERD come un iceberg (Fig.1), la cui parte sommersa è costituita da pazienti con sintomi di lieve entità e poco frequenti che ricorrono all'automedicazione, una parte più piccola è rappresentata da pazienti con sintomi moderati e ricorrenti che necessitano di cure mediche prescritte dal medico di fiducia ed infine la punta è rappresentata da pazienti con sintomi severi e persistenti che si rivolgono allo specialista gastroenterologo.

Per quanto riguarda l'età la GERD rimane percentualmente simile nelle fasce di età che vanno dai 30 ai 70 anni e non esiste differenza di incidenza tra i sessi.

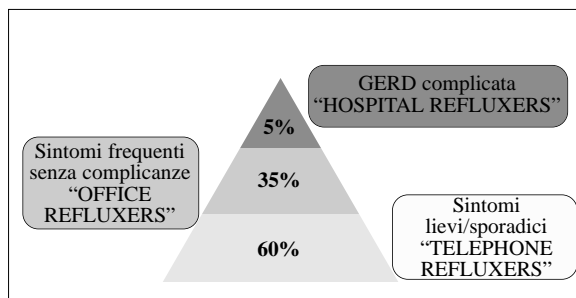


Figura 1

I sintomi tipici della malattia da reflusso gastro-esofageo sono *pirosi retro-sternale* e *rigurgito acido* da soli o in associazione che permettono, in un gran numero di casi, di formulare diagnosi di GERD solo sulla base della semplice anamnesi.

Complicanze ORL della GERD

Circa il 4-10% dei pazienti con sintomi e/o lesioni ORL presenta GERD.

Le manifestazioni extraesofagee della GERD di pertinenza ORL più frequenti sono *le laringiti, le sinusiti, le riniti, le otiti e le faringiti.*^(2,6,7,8)

I dati clinici in letteratura sembrano indicare che è possibile stabilire l'associazione con malattia da reflusso gastroesofageo solo in pazienti con sindrome esofagea tipica. In altri termini, in assenza di sintomi caratteristici di reflusso gastroesofageo, quali pirosi e

rigurgiti, è molto improbabile che la laringite e le altre manifestazioni ORL costituiscano le uniche manifestazioni cliniche del reflusso gastroesofageo.

Di parere nettamente opposto è un recentissimo studio di Vaezi che afferma che in un gran numero di pazienti con sintomi extraesofagei mancano i sintomi classici del reflusso e molto spesso anche i rilievi endoscopici della esofago-gastroscopia e la PH-metria risultano nella norma.⁽⁴⁾

Tra le sindromi extraesofagee con provata associazione con la malattia da reflusso gastroesofageo, sono indicate le *erosioni dentarie*: tale associazione è emersa infatti da studi che hanno dimostrato maggiore prevalenza di erosioni dentarie in pazienti con sintomi tipici da reflusso gastroesofageo, con una correlazione tra l'entità dell'esposizione all'acido e la severità delle lesioni dentarie.

Studi epidemiologici hanno rivelato un modesto aumento del rischio di *sinusite* in pazienti con malattia da reflusso, anche se non sussistono, al momento, evidenze causali⁽⁸⁾ e i dati disponibili sono contrastanti e non consentono considerazioni definitive.

Recentemente, l'attenzione si è rivolta al possibile impatto della malattia da reflusso gastroesofageo sulla *qualità del sonno*.

Studi epidemiologici hanno evidenziato che nel 79% dei pazienti con pirosi il sintomo si presenta nelle ore notturne, compromettendo la qualità del sonno nel 75% dei pazienti e le attività giornaliere nel 40%.⁽¹⁾

In un recente studio 48 pazienti con sintomi da reflusso sono stati sottoposti a PH-metria in corso di polisonnografia, evidenziando che le difficoltà nell'iniziare e proseguire il sonno sono direttamente associate con la severità del reflusso acido, per frequenti risvegli notturni.⁽³⁾

In effetti, la terapia antisecretiva migliora la qualità del sonno in tali pazienti ed in particolare, in un ampio studio su pazienti con esofagite e conseguenti disturbi del sonno, un farmaco inibitore di pompa (PPI), ha dimostrato efficacia statisticamente superiore nel migliorare la qualità del sonno.

Nell'ambito delle possibili sindromi extraesofagee della MRGE, la problematica delle *apnee ostruttive notturne* riveste particolare interesse, anche se i dati a disposizione sono contrastanti. Alcuni studi hanno documentato aumentata prevalenza di MRGE nei pazienti affetti da sindrome delle apnee ostruttive notturne, mentre in un recente lavoro su ampia popolazione di soggetti con disturbi del sonno, non sono state evidenziate relazioni tra la presenza e severità delle apnee notturne e sintomi da reflusso.

Le possibili relazioni tra sindrome delle apnee notturne e reflusso gastroesofageo ed in particolare i meccanismi fisiopatologici, costituiscono quindi un ambito di rilevante interesse e tuttora in discussione.

Principali teorie patogenetiche della laringite da reflusso

Kim, in un suo recente lavoro, ha confermato che la laringite da reflusso è provocata da un coinvolgimento della laringe in una microaspirazione di acido e/oppure da un laringospasmo vago-mediato.⁽⁵⁾

Riflesso vago mediato

Secondo questa teoria l'irritazione della mucosa dell'esofago distale da parte dell'acido gastrico indurrebbe lo stimolo tussigeno e sarebbe responsabile dei ripetuti tentativi di schiarirsi la voce. A tali fenomeni vagomediati conseguirebbero le lesioni a carico della laringe.

Insulto acido-peptico diretto

Difetto dello sfintere esofageo superiore dovuto ad una ipofunzione sfinteriale vera e propria o ad un disincronismo di funzione fra LES e UES, lasciando così la laringe "indifesa" nei confronti di eventuali reflussi acidi prossimali determinano il quadro caratteristico di "laringite acida".

Fattori a sfavore della teoria della laringite da reflusso

In presenza di segni e sintomi di laringite da GERD spesso il riscontro gastroenterologico è negativo per il reflusso

Il reflusso potrebbe non generare danno a livello laringeo, perché tamponato dalla saliva.

I trials terapeutici non sempre confermano l'efficacia del trattamento antireflusso nella laringite da GERD (in meno del 60% dei casi secondo i gastroenterologi ed in più del 60% dei casi per gli specialisti ORL - Vaezi marzo 2006)

Considerazioni sulla possibilità di avere una faringo-laringite da reflusso in assenza di qualunque segno "tipico" esofageo

I segni ed i sintomi faringo-laringei sono da ricondursi ad episodi di *reflusso in posizione eretta* quando a causa della forza di gravità l'esofago subisce solo il "transito" veloce della secrezione acida mentre le aree faringo-laringee vengono a contatto con il contenuto refluito dallo stomaco per un tempo più prolungato a causa della loro particolare conformazione anatomica che impedisce che, una volta superato lo sfintere superiore, l'acido possa ritornare a ledere l'esofago, mantenendo invece la sua carica lesiva per un periodo più prolungato a livello della faringe e della laringe.

Irritazioni della laringe, così come delle corde vocali, la cui mucosa è più delicata di quella esofagea e non ha meccanismi di clearing dagli acidi, possono inoltre verificarsi anche per *minime quantità di reflusso acido* e per *reflussi debolmente acidi*, mentre lo sviluppo di una esofagite necessita di una esposizione più prolungata e frequente.

Bibliografia

1. Berg S, Hoffstein V, Gislason T - Acidification of distal esophagus and sleep disturbances. *Chest* 2004; 125:2001-2006.
2. Bozec A, Guevara N, Bailleux S, Converset S, Santini J, Castillo L - *Evaluation of rhinologic manifestations of gastro-oesophageal reflux*. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2004;125(4):243-6.
3. Dickman R, Green C, Fass SS, et al - *Relationships between sleep quality and PH-monitoring findings in persons with gastroesophageal disease*. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 505-513.
4. Frye JW, Vaezi MF - *Gastroenterol Clin North Am*. 2008 Dec; 37 (4): 845-58, ix.
5. Kim GH - *Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease*. *Korean J Gastroenterol*, 2008 Aug; 52 (2) 69-79.
6. Lieu JE, Muthappan PG, Uppaluri R - *Association of reflux with otitis media in children*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Sep;133(3):357-61.
7. Vaezi - *Reflux-induced laryngitis (laryngopharyngeal reflux)*. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006 Feb;9(1):69-74.
8. Weaver EM - *Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence*. *Am J Med* 2003; 115:81S-89S.

Diagnosi del reflusso gastro-esofageo (generalità)

L. d'Alba

U.O.C. Gastroenterologia - Az. Ospedaliera S. Giovanni - Addolorata - Roma

Metodiche diagnostiche nella malattia da reflusso gastro-esofageo

Test diagnostici nella MRGE	
INDAGINE	COSA VALUTA
Endoscopia	Mucosa esofagea (esofagite, Barrett ecc.), consente la biopsia
Radiologia	Decorso e calibro dell'esofago, giunzione E-G, ernia
pH-metria delle 24 ore	Durata esposizione all'acido, correlazione con sintomi
Test di Bernstein	Origine esofagea dei sintomi
Scintigrafia esofagea	Reflusso G-E, microaspirazione nell'albero respiratorio
Manometria esofagea	Attività peristaltica esofagea e valutazione del LES

Diagnosi di MRGE		
	Sensibilità %	Specificità %
Anamnesi	96	98
Radiologia	40	85
Endoscopia	68	98
pH metria	88	98
Manometria esofagea	58	84
Scintigrafia esofagea	61	95

De Meester 1978

Il riscontro di esofagite endoscopica in pazienti con sintomi atipici (10-30% dei pazienti con sintomi OTRL presenta esofagite all'esofagogastroduodenoscopia EGDS⁽¹⁰⁾) è di per sé sufficiente per ritenere che il reflusso gastroesofageo (RGE) giochi un ruolo rilevante nella genesi dei disturbi ed è comunque un'indicazione al trattamento per malattia da reflusso gastroesofageo MRGE. La mancanza di lesioni mucose all'endoscopia in pazienti con sintomi atipici (si ricorda che i disordini laringei sono presenti nelle NERD nel 9.5% dei casi e nelle GERD nel 11.2%),⁽⁶⁾ pone invece la necessità di ricercare se esista reflusso gastroesofageo patologico e di verificare se esso abbia una qualche relazione con la sintomatologia riferita dal paziente. La capacità diagnostica di un esame radiologico è molto limitata, quindi per verificare questa evenienza si hanno a disposizione due modalità diagnostiche:

I. eseguire una pH-metria delle 24 ore per valutare se si abbia reflusso gastroesofageo patologico e se i disturbi atipici del paziente abbiano una relazione temporale con il reflusso. Questo approccio diagnostico è consigliabile in presenza di sintomi atipici che abbiano una buona probabilità di presentarsi durante lo studio pH-metrico. I sintomi che sono più adatti ad essere ricercati nell'ambito di uno studio pH-metrico delle 24 ore sono quelli che si presentano in maniera intermittente, ma prevedibile, perchè frequenti o perchè elicetabili con stimoli noti.

II. Eseguire il PPI - test consiste nel verificare se i sintomi scompaiono con l'impiego di alti dosaggi (2-3 volte la dose standard) di inibitori di pompa protonica per un periodo di 20-40 giorni. Questo approccio diagnostico è consigliabile in presenza di sintomi atipici la cui comparsa non è prevedibile nel tempo o la cui presenza è continua (ad esempio la tosse o la disfonia). Qualora, nonostante la terapia somministrata a dosaggi così elevati, i sintomi persistessero, è necessario procedere all'effettuazione di una pH-metria delle 24 ore.⁽¹³⁾

Utilità e limiti del PPI test nella MRGE

	N. Studi	mg/die PPI	Durata giorni	Sens %	Spec %
Sintomi tipici	5	40-60	5-14	89	73
NCCP	3	40-60	7-30	80	90
Tosse Laringite	3	40-80	7-90	81	90

- **Cut off: miglioramento sintomi 50-75%**
- **Gold standard: pH-metria**

Il test ambulatoriale di determinazione del pH delle 24 ore è considerato il *gold standard* per la definizione del reflusso acido patologico, ma il 25% dei pazienti con esofagite risultano negativi.⁽³⁾ Al fine di rilevare la quota di pazienti in cui i danni ed i sintomi sono determinati dalla presenza di reflusso duodeno-esofageo, viene utilizzato il *test Bilitec*: le sonde rilevano la presenza di bilirubina nell'esofago indicando una potenziale esposizione alle secrezioni duodenali prossimali, pancreatiche e biliari, in aggiunta a quelle del contenuto gastrico.⁽⁸⁾

Bibliografia

1. Cohen LB et al - *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 650-658.
2. De Meester TR, Wang CI, et al - *Technique, indications and clinical use of 24-houe esophageal PH monitoring*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 656-667.
3. Fass et al - *Dig Dis Sci* 1999.
4. Feretis C et al - *Gastrointest. Endosc* 2001; 53: 423-426.
5. Fockens P et al - *Endoscopy* 2004; 36: 682-689.
6. Jaspersen et al - *Aliment Pharmacol Ther* 2003.
7. Kahrilas PJ et al - *Gastroint Endosc* 2003; 57: 723-731.
8. Kauer WKH, Burdiles P et al - *Does duodenal juice reflux into the esophagus of patients with complicated gerd? Evaluation of a fiberoptic sensor for bilirubin*. *Am J Surg* 1995; 169: 98-104.
9. Rebyeh, Abuo et al - *Endoscopy* 2005; 37:213-216.
10. Richter JE - dati GISMD-AGA 1997.
11. Schwartz et al - *Gut* 2007; 56:20-28.
12. Tam WC et al - *Gut* 2003; 52:479-485.
13. Tutuian & Castell - 2003.
14. Utley Ds et al - *Endoscopy* 2005;52:81-86.

Indagini strumentali

L. d'Alba

U.O.C. Gastroenterologia - Az. Ospedaliera S. Giovanni - Addolorata – Roma

La pH-metria esofagea

La pH-metria intra-esofagea ambulatoriale misura il pH esofageo: rappresenta il test più sensibile per la diagnosi di un reflusso gastroesofageo e consente di correlare i sintomi con un reflusso acido (sensibilità del 90% e specificità del 95%). La malattia da reflusso è un disturbo relativamente frequente in cui l'esposizione dell'esofago al contenuto gastrico può provocare sintomi e/o danni della mucosa esofagea talvolta molto gravi.

La presenza occasionale e di breve durata di acido nel lume esofageo è considerata un evento fisiologico; quando tale fenomeno, però, aumenta in termini di frequenza, quantità e durata, si configura un quadro di reflusso gastro-esofageo patologico.

Una diagnosi clinica basata su sintomi tipici, quali pirosi e rigurgito acido, non sempre è sufficiente, per cui si rendono necessarie ulteriori indagini strumentali per la conferma diagnostica, soprattutto in pazienti con sintomi atipici.

Se si considera, inoltre, che la capacità diagnostica di un esame radiologico, anche se condotto perfettamente, è molto limitata e che almeno il 50% dei pz. con MRGE non presenta esofagite all'endoscopia, è evidente la necessità di una metodica strumentale in grado di misurare in maniera obiettiva il reflusso.

La pH-metria è indicata:

- nei pazienti con sintomi atipici da malattia da reflusso gastro-esofageo: dolore toracico non cardiogeno, sintomi o segni ORL di incerta attribuzione (in particolare raucedine, disfonia, laringite posteriore, tosse), sintomi respiratori refrattari ad un'ideale terapia (in particolare asma non allergico e polmoniti ricorrenti, anche in età pediatrica);
- nei pazienti con sintomi tipici che non rispondono a terapia medica usuale;
- nei pazienti sottoposti a terapia chirurgica in fase pre- e post-operatoria (miotomia, plastica anti-reflusso, ecc.)

Primo scopo della pH-metria è quello di misurare la percentuale di tempo, nelle 24 ore, di esposizione della mucosa esofagea, al reflusso acido per indivi-

duare i soggetti in cui il tempo di contatto è al di sopra della soglia considerata fisiologica. La metodica consente, inoltre, di individuare se l'insorgenza dei sintomi peculiari o atipici è correlata alla presenza di reflussi patologici in modo da identificare e correggere il presupposto fisiopatologico alla base della sintomatologia.

Il paziente prima di sottoporsi all'esecuzione dell'esame deve aver sospeso la terapia con procinetici, antiacidi e inibitori di pompa protonica in atto.

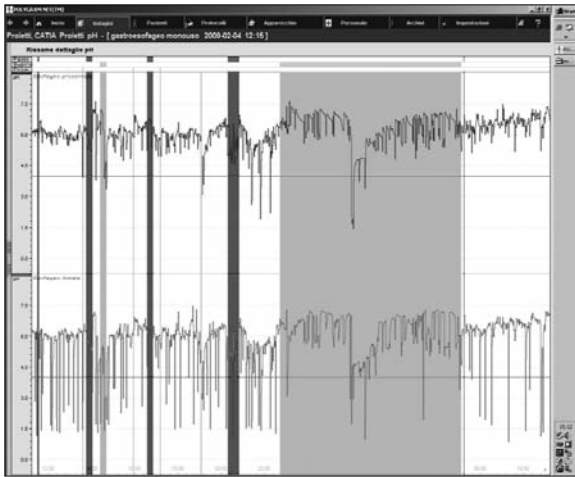
L'esame (eseguito sempre secondariamente all'EGDS o allo studio radiologico dell'esofago) prevede il posizionamento per via nasale di un sondino con due elettrodi. Tali elettrodi registranti le variazioni del pH, distano tra di loro di 15 cm e possono essere posizionati in modo differente in base all'esigenza: sia il distale nello stomaco ed il prossimale nell'esofago che entrambi nell'esofago (in tal caso il distale viene posizionato 5 cm al di sopra dello sfintere esofageo inferiore).

È un esame comunque invasivo che richiede, per essere realmente diagnostico, un monitoraggio di 24 ore, durante il quale il paziente deve condurre la sua vita secondo le normali abitudini comportamentali (pasti, riposo, attività lavorativa, ecc.).

I parametri di misurazione in uso sono (Criteri di DeMeester):⁽²⁾

- tempo totale di reflusso (espresso in min o %),
- tempo totale di reflusso in clinostatismo,
- tempo totale di reflusso in ortostatismo,
- frequenza di reflussi (numero di episodi),
- numero di reflussi più lunghi di 5 min,
- durata del reflusso più lungo.

Si ritiene pertanto patologico ogni punteggio superiore al limite fissato dall'analisi delle Roch Curve (Receiving Operative Characteristic). Questo valore deve essere < di 4 al 95° percentile, il cui valore è fissato su 14,9. Il limite superiore tollerato è 16,5, al di sopra di tale valore l'esame è da ritenersi positivo. Oltre a questi parametri, viene anche considerata, tramite diversi score, la correlazione tra sintomo e reflusso patologico.



Tracciato di pH-metria delle 24 ore normale: la traccia inferiore indica il pH dell'esofago distale (elettrodo superiore posizionato 5 cm al di sopra dello sfintere esofageo inferiore) e la traccia superiore il pH dell'esofago prossimale. In scuro sono segnati i pasti, in chiaro i periodi in clinostatismo, e, con le righe verticali, sono segnalati i sintomi.



Tracciato di pH-metria delle 24 ore patologico: si notano i reflussi con le cadute di pH esofageo al di sotto di 4.

Il limite della pH-metria tradizionale è che misura solo i reflussi acidi. Ma, anche i reflussi non-acidi possono causare sintomi. L'Impedenziometria multicanale è una metodica di ultima generazione ancora in via di standardizzazione e validazione, che è in grado di valutare il volume ed il tipo di reflusso (solido, liquido e gassoso). Tale metodica identifica il

numero e la percentuale dei reflussi gassosi e liquidi acidi, non acidi; correla il reflusso acido e non acido con i sintomi di GERD; valuta l'estensione prossimale del reflusso nell'esofago specialmente nei pz. con sintomi laringei e respiratori; verifica la capacità di clearing del succo gastrico da parte dell'esofago. Per contro, è comunque una tecnica invasiva, gravata da una bassa compliance da parte dei pazienti, errori di misurazione, incapacità a distinguere tra reflussi biliari e reflussi di altri contenuti gastrici non acidi.

Manometria esofagea

Descrizione della metodica

La *manometria esofagea* è una tecnica diagnostica di II livello, impiegata cioè dopo l'esecuzione di metodiche, come l'esame radiologico od endoscopico, volte a stabilire l'esistenza e/o la severità di lesioni organiche a carico dell'esofago e della giunzione esofago-gastrica.

Viene solitamente richiesta dallo specialista per pazienti nei quali si pone il sospetto di una patologia motoria esofagea, ma è possibile che venga richiesta anche dal medico di base o da specialisti non gastroenterologi (cardiologi, pneumologi, otorinolaringoiatri, ecc).

Indicazioni

Acalasia ed altri disturbi motori esofagei (spasmo esofageo, esofago a schiaccianoci, ecc).

L'esame monometrico è in grado di rilevare la presenza dei disordini della motilità esofagea in una percentuale elevata ($\geq 90\%$) di pazienti con disfagia non dovuta a cause organiche e risulta, quindi, in questi pazienti, un esame dotato di alta sensibilità diagnostica.

- *Valutazione pre-operatoria* in pazienti con *malattia da reflusso gastroesofageo*, candidati a terapia chirurgica perché non rispondenti a terapia medica conservativa. L'esame serve per escludere l'esistenza di patologie come le collagenopatie, e di anomalie motorie che possano pregiudicare la riuscita dell'intervento antireflusso.
- *Valutazione della compromissione esofagea in malattie sistemiche (collagenopatie)*. Nel 50-70% dei pazienti in cui è stata posta la diagnosi di sclerodermia sono presenti alterazioni monometriche quali peristalsi ridotta o assente nella metà distale del corpo esofageo e da una ipotonia dello sfintere esofageo inferiore.

Tali alterazioni possono essere presenti anche in

altre collagenopatie (sindrome CREST, polimiosite, dermatomiosite).

L'esame può essere di ausilio nella scelta terapeutica, conservativa o chirurgica, nei pazienti con malattia da reflusso complicata.

L'esito della terapia chirurgica in questi pazienti sembra essere meno soddisfacente e gravato da una maggiore frequenza di complicanze (disfagia post-operatoria).

- *Valutazione in pazienti con dolore toracico non di origine cardiopolmonare, con esami morfologici negativi.*
- *Valutazione della posizione, della funzionalità a riposo e in fase post-deglutitiva dello sfintere esofageo superiore e dello sfintere esofageo inferiore (anche al fine di un corretto posizionamento del sondino pH-metrico).*
- *Valutazione dell'attività peristaltica esofagea nell'ambito della malattia da reflusso (capacità di clearing esofagea).*

Questa tecnica più frequentemente si avvale di un catetere semirigido a perfusione continua, nel quale la colonna d'acqua viene utilizzata per trasmettere le variazioni pressorie a trasduttori esterni capaci di misurare, in termini di pressione, la resistenza che la parete della zona in studio oppone al flusso. Il sondino (diametro esterno di 4-8 mm.) ha più vie di perfusione (da 2 a 8), nelle quali l'apertura terminale costituisce il punto registrante. Le aperture possono essere orientate con configurazione radiale o elicoidale consentendo la registrazione contemporanea in vari punti rispetto alla circonferenza e alla lunghezza del canale anale. La perfusione di acqua degasificata nei trasduttori, e da questi nel catetere avviene per mezzo di una pompa pneumoidraulica, alla velocità di 8-10 microlitri/sec. Capillari a compliance quasi nulla, sono posti tra pompa e trasduttori, per ridurre l'alta pressione presente nel serbatoio dell'acqua alla pressione atmosferica e minimizzare gli effetti del sistema sulla registrazione. I vari trasduttori sono collegati

con un poligrafo multicanale che tramuta le informazioni in grafico. La pompa e i trasduttori esterni, se vengono utilizzati cateteri con trasduttori miniaturizzati, non necessitano di poligrafo esterno in quanto il sondino è direttamente collegato ad un computer in grado di memorizzare ed elaborare i dati.

Esistono in commercio diverse tipologie di cateteri a perfusione per manometria esofagea: quello che viene utilizzato più comunemente nei centri di fisiopatologia digestiva, consta di 8 canali registranti, di cui 4 radiali con uscite a 0 cm, e 4 con uscite poste elicoidalmente a 5, 10, 15 e 20 cm dall'estremità distale. La presenza di un canale centrale consente l'infusione esofagea di sostanze per test evocativi (ad es. test di Bernstein che tramite l'istillazione intraesofagea di una soluzione acida cerca di provocare la sintomatologia dovuta al reflusso acido).

L'esame viene eseguito con paziente a digiuno, dopo sospensione di farmaci ad azione sul tratto gastrointestinale da almeno 3 giorni.

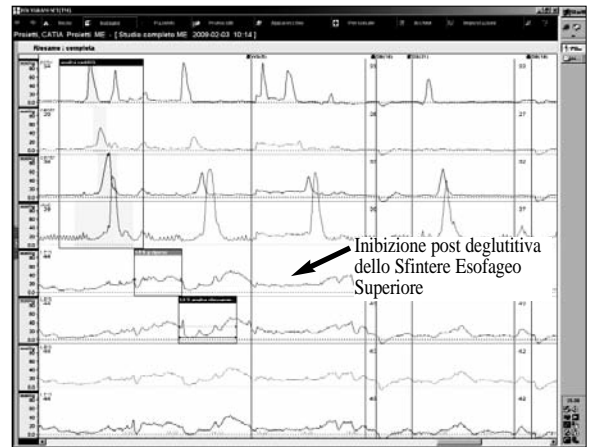
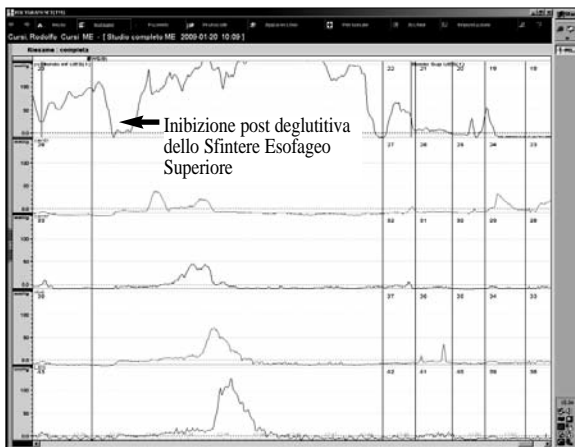
Il catetere viene introdotto via trans-nasale.

La pressione basale viene valutata tramite la tecnica del *pull-through* a tappe di 1 cm l'una, con stabilizzazione di 30 sec. per ciascuna. Tale fase inizia con l'introduzione di tutti gli open-tips esploranti nello stomaco, dove la pressione registrata a fine espirazione viene assunta come 0 di riferimento.

Il profilo pressorio dell'esofago si delinea con l'estrazione di tutti i punti registranti in esofago.

Il referto della manometria esofagea fornisce dati su:

1. Sede, tono ed inibizione postdeglutitiva dello sfintere esofageo superiore.
2. Sede, tono ed inibizione postdeglutitiva dello sfintere esofageo inferiore.
3. Valutazione dell'attività peristaltica esofagea.
4. Ampiezza, morfologia e velocità della propagazione (cm/sec) delle onde peristaltiche.
5. Eventi insoliti osservati durante la registrazione.



Tracciato manometrico esofageo normale: l'onda post-deglutitiva si propaga nell'esofago in maniera coordinata con l'inibizione dello sfintere esofageo inferiore (ultima traccia)

Bibliografia

1. Cohen LB et al - *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 650-658.
2. De Meester TR, Wang CI, et al - *Technique, indications and clinical use of 24-hour esophageal PH monitoring*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 656-667.
3. Fass et al - *Dig Dis Sci* 1999.
4. Feretis C et al - *Gastrointest. Endosc* 2001; 53: 423-426.
5. Fockens P et al - *Endoscopy* 2004; 36: 682-689.
6. Jaspersen et al - *Aliment Pharmacol Ther* 2003.
7. Kahrilas PJ et al - *Gastroint Endosc* 2003; 57: 723-731.
8. Kauer WKH, Burdiles P et al - *Does duodenal juice reflux into the esophagus of patients with complicated gerd? Evaluation of a fiberoptic sensor for bilirubin*. *Am J Surg* 1995; 169: 98-104.
9. Rebyeh, Abuo et al - *Endoscopy* 2005; 37:213-216.
10. Richter JE - dati GISMD-AGA 1997.
11. Schwartz et al - *Gut* 2007; 56:20-28.
12. Tam WC et al - *Gut* 2003; 52:479-485.
13. Tutuian & Castell - 2003.
14. Utley Ds et al - *Endoscopy* 2005;52:81-86.

Aspetti endoscopici del reflusso gastro-esofageo

M. Assunta De Cesare

U.O.C. Gastroenterologia - Az. Ospedaliera S. Giovanni - Addolorata – Roma

La diagnosi clinica è possibile in presenza di pirosi e rigurgito, sintomi altamente suggestivi e specifici della malattia da reflusso in particolare dopo i pasti abbondanti o con elevato contenuto lipidico. Nel 50% dei pazienti con sintomi tipici da MRGE non si osservano infatti lesioni mucose all'esame endoscopico,⁽¹⁾ pertanto in caso di sintomi tipici e di intensità lieve, o nei pazienti giovani senza sintomi di allarme non è sempre necessaria l'endoscopia in fase iniziale.

In questi casi ci si attende infatti un quadro endoscopico negativo o di esofagite di grado lieve, per cui l'indagine endoscopica non ha impatto né sulla scelta della terapia né sulla sua durata.

In questi pazienti è appropriato offrire un trattamento empirico con farmaci inibitori di pompa (PPI) ed è ragionevole assumere una diagnosi di MRGE se il paziente ottiene beneficio dalla terapia instaurata.

L'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) è invece indispensabile nel paziente con segni e sintomi di allarme (disfagia, odinofagia, vomito, calo ponderale, anemia) con fattori di rischio familiare o legati alle abitudini di vita (fumo, alcol, ecc.) e nei pazienti con lunga storia di sintomi da reflusso, in cui è necessario escludere lesioni endoscopiche e complicanze.

In particolare, soggetti di età superiore ai 45-50 anni, sovrappeso, di genere maschile con storia di sintomi da reflusso gastro-esofageo presentano aumentato rischio di esofago di Barrett e di neoplasia dell'esofago.⁽²⁾

È inoltre necessario procedere ad esame endoscopico in caso di mancata risposta alla terapia e nei pazienti che necessitano di terapia cronica per il controllo dei sintomi. In questi casi l'indagine endoscopica può avere un impatto clinico importante nel trattamento della MRGE.⁽⁵⁾

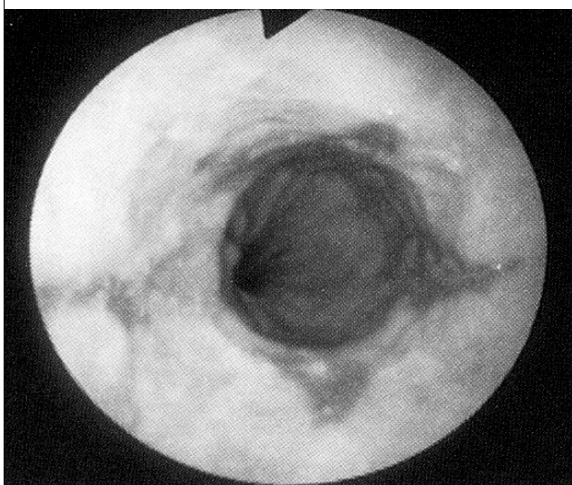
L'esame endoscopico consente di stabilire l'eventuale presenza di danno mucoso, la sua severità e la presenza di complicanze. Inoltre può identificare fattori favorevoli quali l'ernia iatale.

Lo schema classificativo attualmente utilizzato dell'esofagite (*Classificazione Endoscopica di Los Angeles*) comprende diversi gradi di severità delle

erosioni, la loro estensione longitudinale ed il coinvolgimento della circonferenza del viscere, graduando la severità del quadro in quattro stadi, da A a D.⁽³⁾

(Fig. 1)

Stadiazione endoscopica delle esofagiti mediante classificazione di Los Angeles



Grado A: una o più erosioni nessuna superiore a 5 mm

Figura 1

La presenza di esofagite o di sue complicanze all'esame endoscopico consente quindi di confermare la diagnosi di malattia da reflusso, mentre l'assenza di lesioni endoscopiche non consente di escludere tale problematica, essendo la malattia da reflusso, in circa il 50% dei casi, di tipo non erosivo.

È tuttora motivo di discussione l'indicazione a sottoporre ad esame endoscopico i pazienti con sola sintomatologia extraesofagea da sospetta malattia da reflusso. Tuttavia, in uno studio condotto su un'ampia popolazione di 405 pazienti con sintomi otorinolaringoiatrici da sospetta MRGE, è stata rilevata presenza di esofagite all'EGDS nel 52,3% dei casi, rispetto al 38,4% dei pazienti con soli sintomi tipici. Sembra

quindi confermata l'indicazione all'esecuzione di EGDS come prima indagine nel sospetto di MRGE: la presenza di lesioni endoscopiche consente quindi di confermare la diagnosi anche in pazienti con disturbi atipici.

Poiché tuttavia la presenza di lesioni endoscopiche nella maggior parte dei casi è associata a sintomi tipici, tale dato sembrerebbe confermare il rilievo che i disturbi extraesofagei sono generalmente associati alle manifestazioni tipiche della MRGE, mentre solo molto raramente ne costituiscono l'unica manifestazione clinica.⁽⁴⁾

Nei pazienti senza evidenza di lesioni endoscopiche che consentano di confermare la diagnosi di reflusso gastroesofageo, è consigliabile un approfondimento diagnostico mediante manometria esofagea e PH metria delle 24 ore.

Bibliografia

1. El-Serag Hb, Sonnenberg A - *Association between different form of gastroesophageal disease*. Gut 1997; 41:594-599.
2. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyrèn O - *Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma*. N Engl J Med 1999 Mar 18; 340 (11):825-31.
3. Lundell LR, Dent J, Bennet JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP et al - *Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification*. Gut 1999 Aug; 45 (2): 172-180.
4. Poelmans J, Feenstra L, Demedts I, Rutgeerts P - *The yield of upper gastrointestinal endoscopy in patients with suspected reflux-related chronic ear, nose and throat symptoms*. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1419-1426.
5. Wo JM, Mendez C et al - *Clinical impact of upper endoscopy in the management of patients with gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2311-2316.

Diagnosi della laringite da reflusso gastro-esofageo

S. Urbini

Otoiatra libero professionista A.I.O.L.P.

Importanza di un'anamnesi accurata

- Talvolta le manifestazioni extra-esofagee rappresentano l'unica modalità di presentazione della GERD.
- È ormai riconosciuto che nei pazienti con patologia laringea è presente il reflusso gastro-esofageo in circa i 2/3 dei casi e che questo rappresenta la prima causa e/o il cofattore etiologico più importante.

Diagnosi di sospetto: anamnesi

Nei pazienti in cui il contenuto gastrico produce effetti lesivi sulla laringe è possibile identificare alcuni sintomi distintivi quali:

- sensazione di corpo estraneo, globo,
- tosse cronica persistente non produttiva,
- raucedine e disfonia,
- bisogno frequente di schiarirsi la voce,
- disfagia cervicale,
- scialorrea,
- faringodinia, laringodinia,
- post-nasal drip.

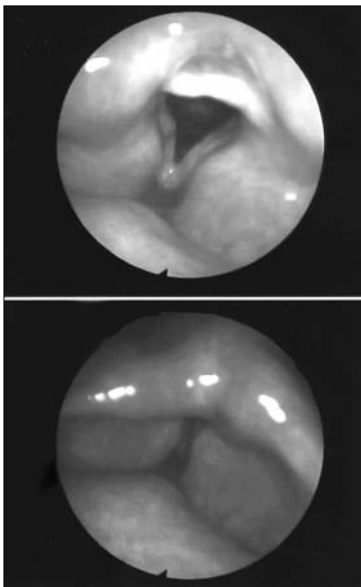


Figura 1

Diagnosi di sospetto: laringoscopia

Possibili manifestazioni laringee della GERD:

- laringite cronica (in genere posteriore) (Fig. 1),
- laringospasmo parossistico,
- ulcere da contatto, granulomi e noduli delle corde vocali,
- disordini funzionali della voce,
- edema di Reinke,
- carcinomi della laringe,
- stenosi laringee sottoglottiche e posteriori,
- presenza di muco endolaringeo da flogosi aspecifica,
- micosi base lingua.

Suddivisione della GERD ORL in base alla severità

Gerd ORL *minore*:

- Disfonia, ulcera-granuloma, nei non professionisti della voce.
- Senso di costrizione, disfagia, cronico schiarimento della gola, tosse cronica.

Gerd ORL *maggiore*:

- Disfonia, ulcera-granuloma, nei professionisti della voce.
- Leucoplachia, pachidermia, displasia, tosse cronica associata ad incontinenza vescicale o che limiti la qualità di vita.

Gerd ORL *a rischio di vita*:

- Stenosi sottoglottica, stenosi laringea posteriore, fissazione aritenoidea, carcinoma della laringe, laringospasmo parossistico.

VECCHI E NUOVI PARADIGMI SUL REFLUSSO IN LARINGOLOGIA⁽²⁾

Vecchi	Nuovi
La malattia da reflusso è simile nei pazienti gastro-enterologici con esofagite e nei pazienti ORL con patologie delle vie respiratorie	I sintomi, il quadro obiettivo ed i meccanismi del reflusso sono diversi nei pazienti ORL ed in quelli gastro-enterologici (i pazienti ORL abitualmente non hanno esofagite ed il suo principale segno, la piroisi)
I pazienti con reflusso laringeo abitualmente hanno una "laringite posteriore" (iperemia delle aritenoidi e granulazione della mucosa inter-aritenoidea)	Il segno obiettivo principale nella laringite da reflusso è l'edema e non l'iperemia (l'obliterazione del ventricolo ed il "pseudosolco" sono i più comuni quadri).
I pazienti con laringite da reflusso possono essere diagnosticati con i tradizionali tests per l'esofagite	I tradizionali test per il reflusso sono spesso falsamente negativi nei pazienti con laringite.
Un ciclo terapeutico di poche settimane con H2-antagonisti è un adeguato trattamento per la patologia da reflusso	Per la laringite da reflusso è necessario un trattamento con PPI per un periodo minimo di 3-6 mesi.
Il reflusso gastro-esofageo può coinvolgere talvolta le vie aeree determinando una sintomatologia definita "reflusso extraesofageo", entità clinica discretamente importante.	Il reflusso è un cruciale co-fattore infiammatorio nelle patologie delle vie respiratorie e deve sempre essere considerato e controllato.

Conclusioni

- Requisiti minimi per la diagnosi di laringite da reflusso sono la sensazione di globo, con la necessità di schiarirsi la gola e l'edema e l'iperemia della laringe, rilevabile in laringoscopia.
- Il PPI test, molto apprezzato dagli otorinolaringoiatri, non è giudicato molto sensibile nella diagnosi di laringite GERD relata da molti Gastroenterologi
- Divergenza fra Specialisti ORL e Gastroenterologi per quanto riguarda la dose e la durata del trattamento della laringite da reflusso e per quanto riguarda i risultati
- Necessità di comunicazione incrociata fra gli Specialisti di queste due branche per migliorare la comprensione e per determinare il trattamento ottimale della laringite GERD-relata

Bibliografia

1. Bonarrigo A. et al - Ass. Ospedaliera ORL Italia Centro Meridionale.
2. Jamie Koufman, M.D. - *Editorial: Comments on the Controversy About Reflux in Laryngology.* (January 6, 1996).

Il PPI test per la diagnosi della laringite da reflusso gastro-esofageo

S. Urbini

Otoiatra libero professionista A.I.O.L.P.

PPI test (somministrazione di farmaci inibitori di pompa protonica e successivo controllo dei sintomi e dei segni)

In un suo recente lavoro Vaezi conferma che il test con inibitori di pompa protonica rappresenta il metodo migliore per la diagnosi dei sintomi extraesofagei della malattia da reflusso gastroesofageo ed è quello con il miglior rapporto costi-beneficio.⁽²⁾

- Il PPI test ha sensibilità e specificità accettabili e può essere impiegato come approccio iniziale per rilevare la malattia da reflusso gastro-esofageo (revisione della letteratura internazionale effettuata da Ricercatori dell'Università di Pechino e pubblicato sugli Archives di Medicina Interna nel 2005).
- Prescrizione per 7 giorni di Omeprazolo a dosaggio di 40 mg/die in monosomministrazione e rivalutazione endoscopica delle lesioni (Bonarrigo A. - U.O. di ORL A.O. di Enna).
- 60 mg of Lansoprazole before breakfast for 7 days - After the test week, patients had to answer one single question on a formula. "Did you essentially, without any doubt, have less heartburn and/or acid regurgitation during the treatment?"
The only alternative answers were "Yes" or "No" - University Hospital, Nordbyhagen, Norway - Juul-Hansen.⁽²⁾
- Esperienza personale: 40 mg di Pantoprazolo prima di colazione per 28 giorni e successivo controllo dei sintomi e dei segni.⁽¹⁾

Bibliografia

1. De Cesare MA, Urbini S - *Complicanze ORL del reflusso gastro-esofageo - Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna*. Anno 4 Supp. 4.
2. Frye JW, Vaezi MF - *Gastroenterol Clin North Am*. 2008 Dec; 37 (4): 845-58, ix.
3. Juul-Hansen P, Rydning A - *Endoscopy-negative reflux disease: what is the value of a proton-pump inhibitor test in everyday clinical practice?* *Scand J Gastroenterol*. 2003 Dec; 38(12):1200-3.

Terapia medica della laringite da reflusso gastro-esofageo

M. Assunta De Cesare*, S. Urbini**

*U.O.C. Gastroenterologia - Az. Ospedaliera S. Giovanni - Addolorata – Roma

**Otoiatra libero professionista A.I.O.L.P.

Gli obiettivi della terapia medica della malattia da reflusso gastro-esofageo sono l'adeguato controllo dei sintomi e il mantenimento della remissione, la guarigione delle lesioni mucose esofagee e la prevenzione delle complicanze.

Terapia della GERD: obiettivi

- La scomparsa della sintomatologia
- La scomparsa delle lesioni, se presenti
- Prevenzione della recidiva
- Ripristino della qualità di vita

L'approccio terapeutico prevede l'identificazione delle diverse tipologie di pazienti attraverso una valutazione dettagliata dei sintomi con lo scopo di individuare modalità e durata del trattamento medico, al fine di ottenere risultati clinici contenendo anche i costi sanitari.

Le norme igienico-dietetiche finalizzate a ridurre il reflusso acido-peptico sono state oggetto di molta attenzione sia in passato che negli ultimi anni. Per alcune di esse (evitare pasti abbondanti, bevande gassate, fumo di sigaretta, menta e cioccolato) sono documentati fondamenti fisiopatologici; tuttavia vi è una scarsa evidenza di un reale ruolo patogenetico primario e solo una minoranza di pazienti ottiene beneficio unicamente grazie a questi accorgimenti.⁽⁵⁾

Cardine del trattamento per la patologia del reflusso è rappresentato dalla terapia medica con farmaci inibitori della secrezione acida mediante antagonisti dei recettori H₂ e più recentemente, con inibitori della pompa protonica, con l'obiettivo di mantenere il pH intragastrico al di sopra di pH 4.

A tale scopo, gli inibitori della pompa protonica

offrono la migliore soppressione della secrezione acida, agendo direttamente sulla pompa ionica.

Come precedentemente accennato, l'efficacia degli inibitori della pompa protonica nel controllo dei sintomi extraesofagei della malattia da reflusso è maggiore nei pazienti in cui vi sia copresenza di sintomi tipici o di lesioni endoscopiche.

Gli studi disponibili hanno valutato la risposta al trattamento antisecretivo di specifici sintomi extraesofagei, ma pochi sono i lavori condotti con metodo randomizzato ed in doppio cieco.

Per quanto riguarda la problematica della tosse cronica, in studi randomizzati, ma su campioni poco numerosi, è stato rilevato modesto vantaggio rispetto al placebo (12% con PPI vs 0% con placebo), mentre in studi in aperto, condotti su pazienti con PH-metria patologica, hanno dimostrato una buona risposta terapeutica.^(3,7)

Nell'ambito delle sindromi esofagee da MRGE, i protocolli terapeutici sono ormai ben chiari, e prediligono un approccio "step-down", iniziando in fase acuta o in caso di evidenza di esofagite all'EGDS con antisecretore a dosaggio pieno per 4-6 settimane per poi passare alla posologia inferiore; è inoltre proposta la riduzione graduale del farmaco prima della sospensione, ad esempio con somministrazione a giorni alterni, allo scopo di evitare eventuali recidive sintomatologiche.

Inoltre, anche l'assunzione di inibitori di pompa "on demand" (in caso di presenza di sintomi e fino alla risoluzione di questi) si è dimostrata efficace nel mantenimento delle forme non erosive o con esofagite lieve, mentre l'efficacia di tale regime terapeutico sembra dubbia nei soggetti con esofagite severa.⁽⁸⁾

Differente è invece l'atteggiamento terapeutico raccomandato nei pazienti con esofago di Barrett, in cui la terapia con inibitore di pompa deve essere mantenuta continuativamente.^(4,5)

Per quanto riguarda il trattamento delle sindromi extraesofagee, i dati disponibili in letteratura sono talora controversi.

Gli studi clinici in pazienti con laringite da sospetto reflusso gastro-esofageo hanno dimostrato risultati contrastanti, probabilmente per la scarsa omogeneità dei criteri di selezione dei pazienti e dei criteri endoscopici, per la definizione delle lesioni laringee e per la variabilità nel dosaggio di inibitori della pompa protonica utilizzati.

Il miglior risultato terapeutico è stato ottenuto in soggetti con importanti lesioni mucose alla laringoscopia e reflusso patologico alla pH-metria esofagea, mentre non sono stati ottenuti significativi benefici in pazienti che non accusavano pirosi e con lesioni laringee di basso grado.^(2,10)

Anche in riferimento alle relazioni tra reflusso gastroesofageo e problematiche respiratorie, i trial terapeutici hanno ottenuto risultati contrastanti. Uno studio del 2006 ha tuttavia evidenziato risposta terapeutica all'inibitore di pompa protonica associata a miglioramento della funzione respiratoria nei pazienti con sintomi respiratori notturni e sintomi da reflusso gastroesofageo notturno, mentre in assenza di sintomi tipici da reflusso o di sintomi respiratori notturni non è stato rilevato alcun vantaggio dalla terapia antisecretiva sulla funzione respiratoria.⁽⁴⁾ Tali osservazioni supportano quindi l'ipotesi che le sindromi extraesofagee possano riconoscere due meccanismi fisiopatologici: la presenza di danno diretto conseguente a reflusso rilevabile o la presenza di meccanismi riflessi. Nel primo scenario si possono collocare i pazienti con evidenza clinica o strumentale di malattia da reflusso gastroesofageo, in particolare con reflusso notturno. La seconda ipotesi contribuisce invece a spiegare la presenza di sindromi extraesofagee in pazienti senza evidenti sintomi tipici di reflusso o con indagini strumentali negative. In tali soggetti, quindi, con un'esposizione all'acido nei limiti alla pH-metria o con scarsa correlazione tra reflussi e sintomi, anche l'esposizione a brevi reflussi o ad acidificazioni deboli potrebbe scatenare disturbi extraesofagei con meccanismo riflesso. Pertanto, tali considerazioni implicano che, nella pratica clinica, dosi più elevate hanno maggiore probabilità di essere efficaci e che esiste una solida base razionale per l'utilizzo di due somministrazioni al giorno qualora fosse inefficace una singola somministrazione giornaliera.^(1,6)

È suggerito in caso di trattamento secretivo a lungo termine ad alto dosaggio che questo sia preceduto da valutazione endoscopica ed istologica delle prime vie digestive con valutazione dello status dell'*H. pylori*, e venga monitorato il meccanismo di

controllo della secrezione acida con dosaggio della gastrina in corso di terapia.

Per il Gastroenterologo, il recente inquadramento di alcune manifestazioni delle vie respiratorie e otorinolaringoiatriche nell'ambito delle sindromi extraesofagee della MRGE ha reso più complesso l'approccio diagnostico e terapeutico alla MRGE. La gestione dei pazienti con disturbi extraesofagei da sospetta malattia da reflusso, richiede sicuramente un approccio multidisciplinare e non può prescindere dalla valutazione specialistica (ORL, Pneumologica ecc) dei disturbi al fine di valutare la presenza di patologie specifiche. Nel sospetto di MRGE in presenza di soli sintomi extraesofagei, la diagnostica strumentale gastroenterologica spesso non è dirimente. Dati recenti indicano che anche in questa tipologia di pazienti sono rilevabili lesioni riferibili al reflusso nel 50% dei casi, mentre in parte dei soggetti con endoscopia negativa spesso la pHmetria delle 24 ore non risulta patologica o non consente di individuare una netta relazione tra reflussi e sintomi.

È auspicabile che tali difficoltà possano essere superate dall'introduzione della impedenzometria che offre la possibilità di ottimizzare l'identificazione e la determinazione qualitativa del reflusso. Nei pazienti con sintomi extraesofagei da sospetta MRGE viene quindi frequentemente utilizzata una terapia exjuvantibus, spesso anche come primo approccio. Peraltro per le caratteristiche fisiopatologiche delle sindromi extraesofagee sono proposti e utilizzati protocolli con inibitori di pompa protonica ad alte dosi per periodi prolungati, con l'obiettivo di raggiungere una maggiore soppressione della secrezione acida e consentire la guarigione di eventuali lesioni mucose sovra esofagee.

Il dialogo tra specialisti in questo ambito è di fondamentale importanza per identificare i soggetti a rischio, per i quali, in caso di trattamento antisecretivo ad alte dosi prolungato, sia indispensabile un approfondimento diagnostico per identificare eventuali lesioni organiche o condizioni che meritino follow-up e provvedimenti terapeutici specifici.

Bibliografia

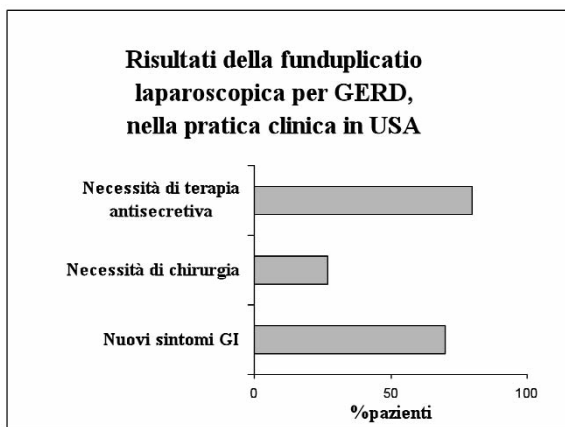
1. De Vault KR - *Overview of therapy for the extraesophageal manifestations of gastroe-sophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol 2000; 95(suppl 8): S39-S44.
2. Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX - *A randomized double blind placebo controlled crossover. Study of ranitidine in patients cough (CPC) associated with gastroesophageal reflux*. Am Rev Respir Dis 1992; 145: A11.
3. Kiljander TO, Saloma ERM, Hietanen EK et al - *Chronic cough and gastroesophageal reflux: a double blind placebo-controlled study with omeprazole*. Eur Respir J 2000; 16: 633-638.
4. Kiljander TO, Harding SM, Field SK et al - *Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 (10):1091-1097.
5. Meining A, Classen M - *The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol 2000 Oct; 95(10):2692-2697.
6. Miner PB - *Review article: physiologic and clinical effect of proton pump inhibitors on non-acid and acid gastroesophageal reflux*. Aliment Pharmacol Ther 2005; 23 (suppl 1): 25-32.
7. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ et al - *A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough*. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3131-3138.
8. Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Bianchi Porro GB - *Sistematic review: maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken "on demand"*. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 195-204.
9. Spechler SJ et al - Am J Gastroenterol 2006.
10. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR et al - *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of acid suppression for the treatment of suspected laryngopharyngeal reflux*. Gastroenterology 2004; 126 (suppl 2): A22.

Terapia endoscopica e chirurgica del reflusso

L. d'Alba

U.O.C. Gastroenterologia - Azienda Ospedaliera S. Giovanni - Addolorata - Roma

Con l'avvento della chirurgia laparoscopica o mini-invasiva si è andata sempre più sviluppando la chirurgia del reflusso gastroesofageo. Essa consiste nella creazione di una neo-valvola attraverso la plicatura del fondo dello stomaco. Tale plicatura può essere più o meno estesa ed assumere definizioni eponimiche differenti (Nissen, Toupet, Dor).



Come si può evincere dai dati della letteratura, la chirurgia del reflusso non rappresenta una valida alternativa alla terapia medica (a 3-5 anni dall'intervento, il 52% dei pazienti assume ancora farmaci anti-reflusso) e deve essere riservata a pazienti giovani, sani, con reflusso cronico che recidiva dopo il trattamento medico o che non vogliono sottoporsi a trattamento medico importante per tutta la vita. Altra indicazione alla chirurgia sono i sintomi extradiigestivi, primi tra tutti la tosse o le manifestazioni broncospastiche. Indicazioni al trattamento chirurgico sono anche emorragie recidivanti e stenosi, esofago di Barrett ed il reflusso alcalino.

Le terapie chirurgiche, se pur effettuate per via laparoscopica, sono da sconsigliarsi in soggetti di età avanzata (età clinica), in presenza di altre patologie che condizionano qualità della vita, in presenza di scarsa o assente peristalsi esofagea e nei casi in cui vi sia una grande componente funzionale nella sintomatologia.

Oltre agli insuccessi di cui abbiamo già trattato, la chirurgia può presentare complicanze quali la disfagia per i cibi solidi nel 10% dei casi; la sensazione di gas/bloating nel 7-10%; la diarrea, nausea e senso di sazietà precoce in < 10%.

Negli ultimi 10 anni sono state proposte diverse metodiche endoscopiche per il trattamento della malattia da reflusso alternative alla terapia medica e chirurgica:

1. Procedure di endosutura e di endoplicatura.
2. Procedure di termocoagulazione via radiofrequenza.
3. Tecniche con iniezione di varie sostanze.

1. I dispositivi di endosutura e di endoplicatura creano una plica/ispessimento a livello del cardias al fine di produrre una barriera meccanica che impedisca il reflusso del contenuto gastrico (effetto simile a quello dell'intervento di "funduplicatio"). I dati ottenuti dagli studi clinici disponibili hanno quasi sempre documentato un miglioramento dei sintomi, ma raramente una riduzione all'esposizione all'acido dell'esofago o a un aumento della pressione dello sfintere esofageo inferiore.^(9,11)

2. Nel 2000 la radiofrequenza (FC) è stata proposta nel il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo: un'energia a radiofrequenza viene applicata a livello dello sfintere esofageo inferiore e del cardias.^(12,14) Il fine è di provocare un ispessimento dello sfintere rendendolo più tonico e resistente,⁽⁷⁾ aumentare il tono della giunzione esofago-gastrica ed ridurre la compliance del cardias grazie al progressivo rimodellamento tissutale e alla fibrosi così da diminuire i rilasciamenti transitori dello sfintere inferiore⁽¹²⁾ e ridurre la sensibilità dell'esofago al reflusso e, quindi, i sintomi grazie al danno alle terminazioni nervose dovuto alla FC.⁽⁷⁾ I dati clinici disponibili e le ricerche condotte nel corso degli anni non consentono di valutare in modo accurato la reale efficacia clinica della metodica.

3. È stata provata anche l'iniezione di diverse sostanze non assorbibili o sintetiche nell'esofago distale (Enteryx, Gatekeeper, Plexiglas), ma alcune sono state già ritirate dal mercato e per altre sono ancora in corso studi per verificarne la sicurezza. Il polimero liquido biocompatibile Enteryx (etilene-vinile-alcol) è stato sviluppato per essere iniettato nello sfintere esofageo inferiore (LES) per aumentarne il tono, con un'endoscopia operativa della durata di circa 30 minuti. Enteryx è un biopolimero che precipita a contatto con l'acqua e diventa spugnoso dopo essere stato iniettato nel muscolo. Non è biodegradabile, non è cancerogeno e utilizza un prodotto di contrasto che aiuta a seguire l'impianto attraverso fluoroscopia. Dagli studi finora condotti risulta che nel 67% dei pazienti trattati un miglioramento dei sintomi e la conseguente riduzione o interruzione della terapia farmacologica e, a sei mesi dal trattamento, la qualità della vita dei pazienti trattati risulta equivalente a quella dei pazienti curati con IPP.⁽¹⁾ Il sistema Gatekeeper consiste in una serie di protesi, eventualmente rimovibili, di materiale biocompatibile applicabili in via endoscopica nella parete esofagea, vicino allo sfintere inferiore che si espandono con il contatto con i fluidi dei tessuti accrescendo lo sfintere e creando una barriera parziale al reflusso del contenuto gastrico. Dall'unico studio eseguito su un campione significativo risulta che nel 40% dei casi si sono normalizzati i livelli del pH, è aumentata la pressione media dello sfintere esofageo inferiore, è diminuita l'assunzione di IPP nel 53% dei soggetti con miglioramento della qualità di vita.⁽⁵⁾ Infine il Plexiglas, unico dispositivo ancora in commercio, consiste nel posizionamento, a livello della giunzione esofago-gastrica, di una sostanza composta da microsfere contenenti polimetilmetacrilato dissolte in una sostanza gelatinosa. Dopo l'iniezione la sostanza viene fagocitata dai macrofagi e poi sostituita da fibroblasti e fibre collagene. Esiste un solo studio sull'uso della tecnica, condotto su 10 pz: dopo 7 mesi si è assistito ad una riduzione notevole dei sintomi e il 70% dei pz non ha assunto IPP.⁽⁴⁾

Per nessuna delle tecniche sopra esposte esistono dati clinici di efficacia e sicurezza tali da giustifi-

carne un uso routinario. È comunque ormai dimostrata la fattibilità di una terapia endoscopica del reflusso, ma a tutt'oggi, la terapia medica con IPP e la fundoplicatio laparoscopica rimangono il gold standard nella moderna terapia per la MRGE.

Bibliografia

1. Cohen LB et al - *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 650-658.
2. De Meester TR, Wang CI, et al - *Technique, indications and clinical use of 24-hour esophageal PH monitoring*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 656-667.
3. Fass et al - *Dig Dis Sci* 1999.
4. Feretis C et al - *Gastrointest. Endosc* 2001; 53: 423-426.
5. Fockens P et al - *Endoscopy* 2004; 36: 682-689.
6. Jaspersen et al - *Aliment Pharmacol Ther* 2003.
7. Kahrilas PJ et al - *Gastroint Endosc* 2003; 57: 723-731.
8. Kauer WKH, Burdiles P et al - *Does duodenal juice reflux into the esophagus of patients with complicated GERD? Evaluation of a fiberoptic sensor for bilirubin*. *Am J Surg* 1995; 169: 98-104.
9. Rebyeh, Abuo et al - *Endoscopy* 2005; 37:213-216.
10. Richter JE - dati GISMD-AGA 1997.
11. Schwartz et al - *Gut* 2007; 56:20-28.
12. Tam WC et al - *Gut* 2003; 52:479-485.
13. Tutuian & Castell - 2003.
14. Utley Ds et al - *Endoscopy* 2005;52:81-86.

Il problema della carcinogenesi faringo-laringea nel reflusso gastro-esofageo (GER)

L. Palma

Specialista Orl - Libero Professionista – Clinica San Feliciano, Roma

Appena 30 anni fa il reflusso gastro-esofageo era giudicato un sintomo di scarso rilievo clinico e non una patologia reale.

Negli ultimi 15 anni, mentre risultava già dimostrato che il GER fosse un fattore causale alla base di molte patologie infiammatorie-funzionali del distretto ipofaringo-laringeo, si è iniziato anche a riconoscergli un qualche ruolo nella carcinogenesi dei distretti mucosi extra-esofagei.

Controversie resistono ancora oggi circa quest'ultimo aspetto, sia per le note difficoltà a provare una sequenza diretta di eventi oncogenici sul piano biochimico-molecolare, sia per la difficoltà a identificare il GER come fattore di rischio carcinogenetico indipendente rispetto ai fattori di rischio maggiori già identificati (fumo e alcol) e a cui risulta spesso associato nell'osservazione clinica.^(4,22,34)

Inoltre, primitivi studi che riportavano casistiche minime o una impropria selezione dei gruppi di controllo hanno certamente contribuito a creare quella "deriva" di incertezze tuttora presenti nella letteratura.

Gli studi clinici eseguiti nell'ultimo decennio su più ampi gruppi di pazienti con relativi adeguati casi-controllo, sembra stia ormai esaurendo tale deriva, fornendo informazioni più certe sul piano epidemiologico, importanti anche per le conseguenze sulla programmazione degli stessi Servizi Sanitari Nazionali. Si pensi infatti ai dati epidemiologici del GER, che rivelano la sua diffusione nel 25% - 40% della popolazione Britannica⁽³⁰⁾ mentre negli Stati Uniti viene riferita una popolazione affetta da GER non al di sotto di 25 milioni. Già nel 1998 il Servizio Sanitario Nazionale Inglese registrava un importante aumento dei costi per aver compreso il GER tra le cure primarie.⁽²⁶⁾ In Germania sono stati denunciati circa 800.000 casi di GER, di cui il 10% sviluppavano esofago di Barrett con rischio noto di sviluppo di carcinoma esofageo (di cui l'80% risultato incurabile).⁽¹⁵⁾

La diffusione e l'incremento dei disturbi da reflusso sembra abbiano accompagnato in parallelo l'incremento del cancro sia dell'esofago⁽³⁾ che della

laringe nell'ultimo trentennio,⁽²⁴⁾ nonostante sia contemporaneamente diminuito l'abuso al fumo,⁽⁵⁾ fattore di rischio maggiore per il cancro della laringe.

A tale ultimo dato epidemiologico hanno fatto riscontro molte pubblicazioni che hanno evidenziato la prevalenza di GER nei pazienti con cancro della laringe, da ciò assumendo che il GER assumesse valore di fattore di rischio indipendente.^(2,8,11,12,13,14,21, 25,27, 28,33)

Tuttavia l'alta prevalenza di GER nei pazienti con cancro laringeo può rappresentare da una parte, per quanto sopra enunciato, l'incremento della patologia nella popolazione in generale, dall'altra la conseguenza degli effetti reflussogenici che fumo e alcool (fattori comunemente presenti nei pazienti con cancro laringeo) esercitano sullo sfintere esofageo. Diversi studi indicano infatti che il tabacco e l'alcool diminuiscono il tono dello sfintere esofageo inferiore, stimolano una peristalsi esofagea patologica ed aumentano le secrezioni gastriche.^(9,19,20,31,32)

Molti degli studi sopra citati, ove viene data una correlazione positiva tra GER e cancro laringeo, sono stati criticamente rivisti da Qadeer e Coll.,⁽²⁹⁾ la cui severa analisi ha riscontrato difetti di impostazione nell'impostazione statistica o per assenza di confronto diretto tra i gruppi con cancro laringeo e gruppi di controllo, o per mancanza di randomizzazione, o, soprattutto, per l'insufficiente introduzione e controllo dei cd fattori "confounders", con conseguente errata valutazione dei reali effetti del fattore in osservazione (GER). A titolo esemplificativo, viene denunciato il difetto di analisi sull'interazione tra i tre fattori tabacco/alcool/GER anche negli studi provvisti di popolazione di controllo, come quello di Koufman, ove solo il 31% del gruppo di controllo erano fumatori (rispetto all'81% dei pazienti con cancro) e o la mancanza di confronto con gruppo di controllo sui fattori fumo/alcool (Galli e Coll.).⁽¹²⁾

Gli unici due studi ritenuti d'altra parte sufficienti per qualità dei dati confrontati^(6,16) non riportano significative differenze di incidenza di GER nel gruppo con cancro e in quello senza.

A dispetto quindi delle molte osservazioni circa la prevalenza di GER nei malati di cancro laringeo e delle facili conclusioni sui processi di causa-effetto che ne sono derivate, devono essere tuttoggi studiate meglio le complesse interferenze tra tabacco, alcool e GER e resiste il dubbio che quest'ultimo possa essere un semplice fattore "associato" piuttosto che fattore "causale".

Nel tentativo di eliminare l'effetto di confusione determinato dall'ampia associazione dei tre fattori in studio, è stata anche indagato il ruolo del GER come fattore autonomo di rischio, prevalentemente con studi retrospettivi di coorti di pazienti non-fumatori e non-bevitori. Detti studi sono tutti concordi nel riportare prevalenza di GER in pazienti con cancro laringeo non-fumatori / non-bevitori con percentuali di prevalenza che vanno dalla piccola serie di Freije e Coll.⁽¹¹⁾ al 12% di Ward e Coll.⁽³³⁾, al 14% di Morrison⁽²⁵⁾, fino al 21% di Mercante e Coll.⁽²³⁾

Tali dati indicano con coerenza che il GER debba avere un ruolo come fattore di rischio indipendente, sebbene non possa essere taciuta ai suddetti studi l'obiezione che la percentuale dei cancri della laringe da essi rappresentati è nel complesso modesta e si confonde con il dato già noto che il 5% del totale dei carcinomi della laringe si sviluppa comunque in pazienti non fumatori/non-bevitori.⁽³⁴⁾

El-Serag e Coll. nella loro corposa analisi statistica, hanno attentamente studiato le interazioni tra fumo e GER, comprendendo nello studio 17.520 carcinomi faringo-laringei a fronte di 70080 casi-controllo, eseguendo la selezione sulla base del codice ICD-9.⁽¹⁰⁾

Con questo studio gli autori concludono, nel severo rispetto dei criteri epidemiologici di Bradford-Hill⁽¹⁸⁾, "che l'incidenza del GER nel carcinoma faringo-laringeo è statisticamente significativa, che la diagnosi di GER precedeva sempre quella del carcinoma, che il nesso causale tra GER e cancro è biologicamente plausibile ed è coerente con i risultati di studi precedenti non controllati. Tuttavia l'ampiezza del rischio associato con GER è relativamente piccola". Nello specifico lo studio dimostra che il GER contribuisce come fattore indipendente al cancro della laringe in almeno il 5% dei pazienti e che comunque esiste una significativa interazione tra fumo e GER, suggerendo che tali fattori agiscano sinergicamente sullo sviluppo del cancro della laringe, implicando un effetto co-carcinogenico.

In definitiva, sebbene il rischio di carcinoma faringo-laringeo è solo modicamente aumentato in

presenza di GER, possiamo ragionevolmente affermare che esso sembra essere comunque fattore di rischio indipendente dall'età, dal sesso, da fumo e alcool e che certamente riveste un ruolo di co-carcinogenesi.

Il ruolo co-carcinogenico del GER riceve ulteriore conferma dagli studi sperimentali su animali di Adams e Coll.,⁽¹⁾ in cui gli autori hanno osservato i tempi di latenza e la frequenza di insorgenza di carcinoma squamoso dopo applicazione sulla mucosa geniena di criceto di componenti gastrici quali HCl e pepsina e cancerogeni noti quali 9,10-dimethy-1,2-lbenzantracene (DMBA)⁽⁷⁾ testati da soli e in combinazione tra loro, generando cinque gruppi di criceti in osservazione. Aldilà del generico effetto irritativo chimico (che da solo è dimostrato essere un fattore di promozione carcinogenica) lo studio dimostrerebbe che HCl e Pepsina da soli e in associazione tra loro non sono carcinogeni, mentre risultano responsabili di un evidente fenomeno di "amplificazione" della malattia tumorale quando associati alla nota sostanza carcinogenica (DMBA), ripetuto a quest'ultima applicata da sola.

Da ciò conseguirebbe, sotto l'aspetto clinico di nostro interesse, che il GER quando combinato con tabacco o alcool risulta peggiorativo rispetto ai soli due fattori di rischio maggiore. Quindi una terapia sul GER diminuirebbe, sebbene di poco, il rischio di carcinogenesi, restando all'astensione di fumo e alcool il valore maggiore di diminuzione di rischio. Gli studi clinici hanno peraltro dimostrato, secondo il criterio di "reversibilità" di Hill, che questo avviene.

(11,17,25)

La nostra sintetica analisi dei dati della letteratura non riesce in definitiva a indicare una risposta conclusiva al problema se il GER sia una fattore causale o fattore associato nella carcinogenesi laringea, a causa della sua ampia diffusione insieme ai fattori di rischio maggiori (fumo/alcool), da cui deriva un elemento di confusione non facilmente "distillabile" in molti studi finora eseguiti. Tuttavia, sulla base degli studi clinici condotti nel gruppo di pazienti non-fumatori / non-bevitori e sulla base delle osservazioni sperimentali, siamo autorizzati ad affermare che il GER costituisce un fattore indipendente di rischio, sebbene di scarsa entità rispetto ai fattori di rischio maggiori, nei cui confronti ha quindi un'azione "sinergica".

È ragionevole quindi non attendersi un grande impatto positivo sull'epidemiologia del carcinoma faringo-laringeo dalla terapia del GER da sola, rispetto a quello che avrebbe l'astensione da fumo e alcool,

ma la sua larga diffusione e il suo ruolo causale nei confronti di molti disturbi infiammatori-funzionali, insieme al suo ruolo di co-fattore nella carcinogenesi, giustificano comunque i crescenti costi terapeutici all'attenzione dei diversi SSN.

Bibliografia

- Adams J, Heintz P, Gross N, et al - *Acid/pepsin promotion of carcinogenesis in the hamster cheek pouch*. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2000; 126:405-409.
- Biacabe B, Gleich LL, Laccourreye O et al - *Silent gastroesophageal reflux disease in patients with pharyngolaryngeal cancer: further results*. Head Neck 1998;510-514.
- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW et al - *Rising incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia*. JAMA 1991;265:1287-9.
- Cann CI, Fried MP, Rothman KJ - *Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck*. Otolaryngol. Clin. North Am. 1985; 18:367-88.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Tobacco use-United States, 1900-1999*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 48 (1999) 1027.
- Chen MY, Ott DJ, Casolo BJ et al - *Correlation of laryngeal and pharyngeal carcinomas and 24-hour pH monitoring of the esophagus and pharynx*. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998; 119:460-2.
- Chen Y, Squier CA - *Effect of nicotine on 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene carcinogenesis in the hamster cheek pouch*. J. Am. Dent. Ass. 1962; 64:770-777.
- Copper MP, Smit CF, Stanojic LD et al - *High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer*. Laryngoscope 2000; 110:1007-11.
- Dennish GW, Castell DO - *Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter*. N. Engl. Med. J. 1971;284: 1136-7.
- El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P et al - *Gastroesophageal reflux is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer*. Am. J. Gastroenterol. 2001;96:2013-2018.
- Freije JE, Beatty TW, Campbell BH et al - *Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux*. Am J Otolaryngol 1996; 17: 386 -90.
- Galli J, Cammarota G, Calò L et al - *The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma*. Laryngoscope, 2002; 112(10):1861-5.
- Galli J, Cammarota G, Volante M et al - *Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease*. Acta otorhinolaryngol. Ital. 26, 260-263, 2006.
- Galli J, Frenguelli A, Calò L et al - *Role of gastroesophageal reflux in precancerous conditions and in squamous cell carcinoma of the larynx: our experience*. Acta otorhinolaryngol. Ital. 21, 350-355, 2001.
- Gerards C, Peitz U, Malfertheiner P - *Reflux oesophagitis: a community wide increase in incidence*. Ther Umsch 2001 ;58: I 37-45.
- Geterude A, Bove M, Ruth M - *Hypopharyngeal acid exposure: an independent risk factor for laryngeal cancer?* Laryngoscope 2003; 113:2201-5.
- Glanz H, Kleinsasser O - *Chronische laryngitis und carcinoma*. Arch. Otolaryngol. 1976; 212:57-75.
- Hill AB - *The environment and disease. Association or causation?* Proceedings of the Royal Society of Medicine 1965; 58:295-301.
- Kadakia SC, Kikendall JW, Maydonovitch C et al - *Effect of cigarette smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-h ambulatory esophageal pH monitoring*. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1785 -90.
- Kaufman SE, Kaye MD - *Induction of gastro-oesophageal reflux by alcohol*. Gut 1978;19:336-338.
- Koufman JA - *The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease: a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury*. Laryngoscopy 1991; 101(53):1-78.
- Koufman JA, Burke AJ - *The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma*. Otolaryngol. Clin. North Am. 1997;30:1-19.
- Mercante G, Bacciu T, Ferri T et al - *Gastroesophageal reflux as a possible co-promoting factor in the development of the squamous cell carcinoma of the oral cavity, of the larynx and of the pharynx*. Acta Otorhinolaryngol Belg 2003;57: 113 -7.
- Mork J, Giattre E - *Squamous cell carcinomas of the head and neck in Norway, 1953-92; an epidemiologic study of a low-risk population*. Cancer Causes Control 1998; 9:37-48.
- Morrison MD - *Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma?* Otolaryngol Head Neck Surg 1988;99:370-3.
- Office of Health Economics. *Health Expenditures in the UK*. London: Stationery Office, 1996.
- Olson NR - *Effects of stomach acid on the larynx*. Proc. Am.

- Laryngol. Assoc. 1983;104:108-12.
28. Price JC, Jansen CJ, Johns ME - *Esophageal reflux and secondary malignant neoplasia at laryngoesophagectomy*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990;116:163 -4.
29. Qadeer MA, Colabianchi N, Strome M et al - *Gastroesophageal reflux and laryngeal cancer: causation or association? A critical review*. Am. J. Otolaryngol. 2006; 27: 119-128.
30. Raghunath A, Hungin PS, Woof D, Childs S - *Prevalence of Helicobacter Piloni in patients with gastro-oesophageal reflux disease: sistematic review*. BMJ 2003; 326:737.
31. Smit CF, Copper MP van Leeuwen JA et al - *Effect of cigarette smoking on gastropharyngeal and gastroesophageal reflux*. Ann. Otol Rhinol. L.aryngol. 2001; 110:190-3.
32. Vitale GC, Cheadle WG, Patel B et al, - *The effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux*. IAMA 1987;258:2077 -9.
33. Ward PH, Hanson DG - *Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx*. Laryngoscope 1988;98: 1195 -9.
34. Wynder E, Stellman SD - *Comparative epidemiology of tobacco-related cancers*. Cancer Res. 1977;37:4608-22.

*Quota Sociale per l'anno 2009 (da saldare entro il
31 Dicembre 2009):*

- *Socio ordinario € 50,00*
- *Sostenitore € 50,00*
- *Specialista dal 2008 . . . € 0,00*
- " *dal 2007 € 25,00*
- " *dal 2006 € 25,00*
- *mora per ogni anno 50% della quota*

AOM - Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna

*Quando l'aggiornamento professionale è semplice,
veloce ed in italiano.*

AOM - Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna

Il modo più semplice di essere aggiornati



Per informazioni rivolgersi a:

- *Redazione della rivista "Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna": redazioneaom@yahoo.it*
- *"Argomenti di Otorinolaringoiatria Moderna" - Casella postale n. 105 - 00040 Castel Gandolfo (RM)*