

La malattia da reflusso gastro esofageo (MRGE): epidemiologia

L'inquadramento epidemiologico della malattia da reflusso gastroesofageo è condizionata da due fattori: le caratteristiche intrinseche della patologia e il disegno degli studi condotti.

L'eterogeneità dei quadri clinici della MRGE rende difficoltosa la corretta valutazione della sua prevalenza nella popolazione generale: se è vero infatti che nella maggior parte dei casi essa si manifesta con sintomi tipici, l'espressione clinica, seppur con minor frequenza, con sintomi atipici può determinare una sottostima. Un ulteriore fattore confondente, che può indurre nello stesso tipo di errore, è la condizione non-erosive reflux disease (NERD), che non può essere diagnosticata con metodiche endoscopiche e perciò può sfuggire alle indagini statistiche.

L'ormai classica rappresentazione della MRGE a forma di iceberg, del quale ciò che emerge rappresenta la parte dei soggetti nei quali è posta la diagnosi, è esemplare del fatto che gran parte della popolazione affetta resta nel sommerso, per ridotta intensità dei sintomi o per auto-prescrizione di farmaci. Tale concetto è rilevante perchè le indagini epidemiologiche difficilmente permetteranno di riconoscere nella sua piena espressione la patologia nella popolazione generale.

Quando si esaminano i tipi di studi, si evince che quelli basati sulla raccolta di dati presso i centri di endoscopia, sono inficiati dal fatto che il campione analizzato non è rappresentativo della popolazione generale. Inoltre, la maggior parte delle indagini epidemiologiche "non-endoscopiche" sono condotte con l'ausilio di questionari, la cui compilazione può essere influenzata da fattori culturali o sociali, non sempre riportabili a tutte le popolazioni o a tutti gli strati della stessa popolazione.

L'insieme di tali atti rende l'idea di quanto gli studi sulla MRGE rappresentino un'importante sfida per l'epidemiologo e una rilevante fonte di informazione per il clinico che deve tuttavia osservarli in modo critico.

Ciò premesso, dati provenienti dai paesi industrializzati dimostrano che gran parte della popolazione adulta soffre di disturbi come pirosi e rigurgito. In uno studio condotto nel Nord America, Frank et al. hanno indagato la presenza di sintomi riferibili al tratto digestivo superiore in una coorte di 2056 persone: di queste, oltre il 51% ne era stato affetto nei tre mesi precedenti l'intervista, con altissima prevalenza per i disturbi compatibili con MRGE, i quali richiedevano maggiori prescrizioni farmacologiche rispetto agli altri. Inoltre, nei soggetti affetti la qualità di vita si rivelava scadente. Tale indagine conferma i dati ottenuti da Locke et al. che hanno riscontrato che il 20% degli americani è soggetto ad episodi di pirosi e/o rigurgito con cadenza settimanale e oltre il 40% ha i sintomi da reflusso mensilmente. I risultati del progetto GERD condotto da 2800 medici di Medicina generale italiani, hanno evidenziato che, mediamente, ogni anno circa 1.5-2 milioni di persone si rivolgono al loro curante lamentando pirosi, rigurgito o entrambi.

La diagnosi endoscopica di esofagite, la più frequente tra le complicanze della MRGE, è riportata in percentuali variabili tra il 6 e il 50% dei soggetti esaminati. Un'inchiesta condotta dal Gruppo Italiano per lo Studio della Motilità dell'Apparato Digerente (GISMAD), su un vasto campione di popolazione italiana sottoposto ad endoscopia, ha permesso di determinare una prevalenza di esofagite superiore a quella dell'ulcera duodenale e gastrica (con valori rispettivamente dell'8,6%, 8,5% e 3,5%). Un altro recente studio italiano, condotto mediante endoscopia, ha dimostrato che in una popolazione di soggetti asintomatici la prevalenza di lesioni esofagee da reflusso era del 39%.

Altri dati inoltre indicano che in Italia, la frequenza della diagnosi di esofagite è cresciuta di almeno tre volte tra il 1982 e il 1991.

ANATOMIA FUNZIONALE DELL'ESOFAGO

Le principali funzioni dell'esofago consistono nel trasportare gli ingestivi dalla faringe allo stomaco, opporsi al reflusso gastro-esofageo ed esofago-faringeo e rendere possibili l'eruttazione ed il vomito.

Da un punto di vista anatomo-funzionale l'esofago, che si estende dall'ipofaringe allo stomaco, può essere distinto in tre zone:

- **la giunzione faringo-esofagea**
(con lo sfintere esofageo superiore - SES);
- **il corpo esofageo;**
- **la giunzione esofago-gastrica**
(con lo sfintere esofageo inferiore - SEI).

La giunzione faringo-esofagea rappresenta funzionalmente lo sfintere esofageo superiore che separa, situandosi tra l'ipofaringe e l'esofago cervicale, la pressione atmosferica dalla pressione negativa intra-toracica. Il SES è composto dalle fibre striate del muscolo crico-faringeo e da alcune fibre dell'adiacente muscolatura faringea ed esofagea. In condizioni di riposo, a livello della giunzione faringo-esofagea la pressione endoluminale è più elevata rispetto ai tratti adiacenti prossimale e distale, ed è massima all'altezza del muscolo crico-faringeo.

L'alta pressione e la resistenza alla permeazione definiscono il "tono di base" dello SES. Esso ostacola l'afflusso di aria nell'esofago ed il reflusso di contenuto esofageo in faringe (e nelle vie aeree). La partecipazione di fibre muscolari striate spiega come sia possibile un limitato controllo volontario della funzione sfinterica, ad esempio dopo laringectomia nei pazienti con fonazione esofagea. La giunzione faringo-esofagea si inibisce anche durante i conati di vomito, il vomito e l'eruttazione.

Il corpo esofageo è, in condizioni di riposo, una cavità virtuale. La parete esofagea consiste di una mucosa, di una sottomucosa, di una muscolare propria e di un'avventizia, ma a differenza di altri distretti intestinali è priva di sierosa, il che rende ragione della precoce metastatizzazione delle neoplasie maligne esofagee. La mucosa è costituita da epitelio squamoso stratificato non-cheratinizzato, attraversato dagli sbocchi di poche ghiandole sottomucose, che a livello dello sfintere esofageo inferiore si continua con quello colonnare gastrico. La parete muscolare dell'esofago, strato circolare interno e longitudinale esterno, è costituita nella porzione prossimale (5-30% della lunghezza anatomica) da cellule muscolari striate, nella porzione distale (30-40%) da cellule muscolari lisce e in quella intermedia è mista (cellule muscolari striate e lisce).

Analogamente al resto del tubo digerente, la struttura della rete nervosa esofagea è costituita da una componente intramurale o intrinseca, rappresentata dagli elementi neuronali identificabili nella parete dell'esofago, e una quota di fibre estrinseche di natura afferente ed efferente (a loro volta distinte in simpatiche e parasimpatiche). I corpi cellulari ed i prolungamenti assonici e/o dendritici dei neuroni enterici sono organizzati in plessi gangliari, mienterici, posti tra gli strati muscolari circolari e longitudinali (plesso di Auerbach), e sottomucosi (plesso di Meissner). Per quanto riguarda le fibre estrinseche, il tratto cervicale e la parte prossimale del tratto toracico dell'esofago sono innervati dai nervi laringei ricorrenti; il resto del corpo esofageo è innervato dal plesso esofageo, cui concorrono i vaghi nonché fibre simpatiche del plesso aortico toracico, della catena simpatica e dei nervi splanchnici.

L'attività peristaltica esofagea, sia primaria che secondaria, è sotto il controllo di circuiti neuronali intramurali, che originano dai neuroni sensoriali localizzati a livello del plesso mioenterico connessi, attraverso interneuroni, con due principali classi di motoneuroni: una capace di mediare eccitazione colinergica di entrambi gli strati del muscolo liscio, l'altra di mediare inibizione non-adrenergica, non-colinergica (NANC) dello strato muscolare circolare. I neurotrasmettitori dei nervi eccitatori sono costituiti essenzialmente da acetilcolina e sostanza P, quelli dei nervi inibitori da ossido nitrico (NO) e peptide intestinale vasoattivo (VIP). La giunzione esofago-gastrica rappresenta funzionalmente lo SEI che è costituito da un ispessimento asimmetrico delle fibre muscolari lisce del tratto terminale del corpo esofageo che si continuano senza interruzione nella muscolatura dello stomaco. Lo sfintere esofageo inferiore si distingue dalle parti contigue per l'attività basale tonica e fasica di rilasciamento. Il tono basale dello SEI è dovuto all'attività miogenica, modulata da

influenze neuroormonali eccitatorie e inibitorie e separa la pressione negativa intraesofagea endotoracica da quella positiva intragastrica endo-addominale. Altri fattori, anatomo-meccanici, contribuiscono alla competenza (anti-reflusso) del tratto terminale dell'esofago, tra cui l'accentuata angolatura della giunzione (angolo di His) il legamento freno-esofageo, la posizione sotto-diaframmatica dell'esofago distale. Diversi meccanismi riflessi, eventi fisiologici e sostanze ingerite possono modificare significativamente il tono dello SEI. Ad esempio, la pressione basale varia dopo pasto, in risposta ad influenze neurali ed ormonali, e durante un aumento della pressione endo-addominale per un riflesso eccitatorio colinergico vago-mediato.

Lo SEI si rilaschia prontamente con l'avvio della deglutizione, in concomitanza con l'attività peristaltica secondaria del corpo esofageo e durante l'eruttazione ed il vomito. Il tono dello SEI presenta anche rilasciamenti fasici transitori (Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation), indipendenti dagli eventi su citati e che durano generalmente più a lungo (> 10 secondi) dei rilasciamenti post-deglutitori. Anche se poco chiarito rimane il loro ruolo e il meccanismo che li determina, i rilasciamenti transitori sembrano facilitare il passaggio retrogrado dell'aria intragastrica e quindi l'eruttazione e sono, almeno in parte, causati dalla distensione della parte prossimale dello stomaco e da stimoli a partenza faringea. I rilasciamenti fasici dello SEI, ed in particolare quelli transitori, possono determinare reflusso di materiale gastrico nel corpo esofageo ed hanno un ruolo patogenetico fondamentale nella malattia da reflusso gastro-esofageo e nello sviluppo di esofagite.

DEGLUTIZIONE E ATTIVITÀ MOTORIA ESOFAGEA

La funzione della deglutizione è quella di trasportare il contenuto del cavo orale nello stomaco. Alla fase preparatoria orale del bolo segue la fase oro-faringea ed esofagea della deglutizione. Fase orale e oro-faringea sono sotto il controllo del centro della deglutizione rappresentato in entrambi gli emisferi cerebrali a livello della corteccia motoria e premotoria tramite i nervi cranici V, VII e IX. La fase faringo-esofagea è sotto il controllo dei nuclei pontini della deglutizione, nucleo ambiguo e nucleo motore dorsale del vago. Dal cavo orale gli ingestivi giungono nell'esofago attraversando un segmento, la faringe, che è comune al passaggio dell'aria, ma l'atto della deglutizione e il transito del bolo avvengono soltanto durante l'interruzione della respirazione. Durante la respirazione, nella faringe aperta verso il cavo orale, le cavità nasali e la laringe, vige un regime di bassa pressione: in questa fase l'aspirazione di aria nell'esofago, dove regna la pressione negativa intratoracica, è ostacolata dall'elevato tono pressorio dello SES.

Con l'avvio della deglutizione il segmento faringeo comprendente l'oro- e l'ipo-faringe diventa una camera chiusa verso le cavità nasali e la laringe e nella quale il bolo viene immerso con notevole forza dal pistone linguale. L'elevazione della faringe facilita l'accoglimento del bolo. La necessità di limitare il periodo di apnea rende ragione della rapidità del transito attraverso la faringe, assicurata da un elevato gradiente pressorio faringo-esofageo determinato dalla forza propulsiva del pistone linguale e dalla successiva peristalsi faringea. L'apertura dello SES, che consente il transito del bolo verso il corpo esofageo, è determinata da tre eventi: l'inibizione del crico-faringeo, la spinta determinata dalla contrazione faringea e l'elevazione dell'osso ioide e della laringe con conseguente innalzamento e stiramento della parete anteriore del crico-faringeo.

Il bolo prosegue il suo transito nel corpo esofageo sospinto dalla peristalsi primaria, una contrazione anulare che si propaga distalmente fino allo SEI in fase di rilasciamento postdeglutitorio. L'onda peristaltica determina una contrazione capace di occludere il lume prossimalmente al bolo, mentre il segmento immediatamente a valle si rilaschia. La velocità peristaltica media è di circa 4 cm/secondo. L'onda peristaltica impiega circa 8 secondi per percorrere il corpo esofageo. Il rilasciamento dello SEI inizia 1 - 2 secondi dopo la deglutizione, si mantiene per circa 7 - 10 secondi ed è seguito da un aumento della pressione sino a due volte quella di base, per un tempo equivalente (7-10 sec). La peristalsi secondaria o extra-deglutitoria consiste in una contrazione progressiva che origina nel corpo esofageo, non indotta da un atto deglutitivo ma dalla stimolazione di recettori sensoriali, dovuta alla distensione della parete da parte di residui solidi o liquidi non completamente eliminati dall'onda primaria o per l'arrivo di refluito gastrico. Essa inizia a livello del tratto disteso e si propaga distalmente. Le contrazioni non peristaltiche (segmentarie o terziarie) non sono efficaci dal punto di vista della propulsione del bolo nello stomaco, ma lo frammentano. La loro occasionale comparsa è compatibile con una normale funzione motoria esofagea. In conclusione, la fase iniziale (deglutizione, volontaria ed involontaria) e le successive fasi (involontarie) dell'attività motoria esofagea sono controllate da differenti livelli del sistema nervoso centrale ed enterico. Durante il vomito e l'eruttazione alla contrazione del diaframma crurale fa seguito il rilasciamento dello SES e dello SEI, che consente l'espulsione del contenuto gastro-esofageo

MRGE: patogenesi

La patogenesi della MRGE è multifattoriale ed è da imputarsi ad un'alterazione dei meccanismi di difesa in concomitanza con un'esaltata attività dei fattori aggressivi.

I meccanismi di difesa dell'esofago contro il reflusso comprendono:

- 1) la **barriera antireflusso**, che controlla la frequenza degli episodi e il volume del materiale refluito
- 2) la **clearance luminale**, che agisce riducendo il tempo di permanenza della noxa in tale sede
- 3) i **fattori di resistenza epiteliale**, che limitano l'insulto durante il contatto degli acidi con la mucosa.

1 BARRIERA ANTIREFLUSSO

La barriera è costituita dal SEI (sfintere esofageo inferiore), regione distale dell'organo costituita da un ispessimento asimmetrico dello strato muscolare che si estende per la lunghezza di 2-3 cm.

La barriera è costituita dal SEI (sfintere esofageo inferiore), regione distale dell'organo costituita da un ispessimento asimmetrico dello strato muscolare che si estende per la lunghezza di 2-3 cm (fig.1). Lo sfintere esofageo inferiore è dotato di attività contrattile e di risposta a stimolazioni neuro-ormonali diverse dal resto dell'esofago.

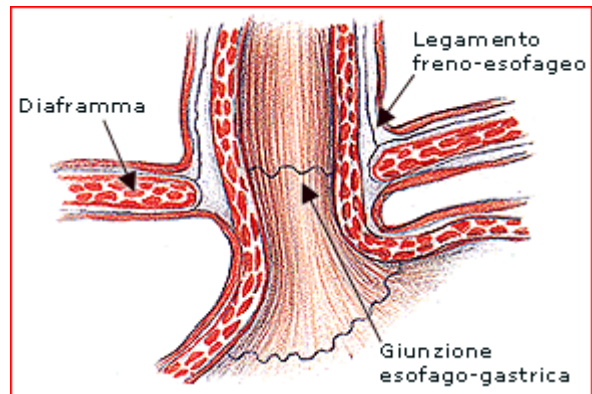


Fig. 1 - SEI e zona circostante

Si tratta sotto l'aspetto funzionale di una zona ad alta pressione (15-35 mmHg) che mantiene un'attività tonica di contrazione durante il riposo e si rilassa in seguito agli eventi che seguono la deglutizione. Dopo tale atto, infatti, la contrazione esofagea che si innesca (peristalsi primaria) è caratterizzata da un'elevazione della pressione intraluminale che passa lungo il corpo dell'esofago ad una velocità di circa 3-5 cm al secondo e permette la progressione degli alimenti.

Viene quindi indotto il rilasciamento del SEI, la cui pressione a riposo è superiore a quella intragastrica e scende in questa condizione agli stessi valori dello stomaco con successivo reincremento: si favorisce in tal modo il passaggio del cibo in direzione distale ed è impedito il reflusso in senso prossimale.

Ogni volta che la pressione intragastrica supera quella del SEI si può verificare reflusso: ciò può avvenire in condizioni fisiologiche come nella fase post-prandiale, soprattutto in assenza di un valido rilasciamento recettivo del fondo gastrico, in gravidanza, o in condizioni patologiche, come l'obesità.

Il meccanismo in grado di determinare reflusso patologico può essere legato a 3 condizioni che possono coesistere:

- 1) rilasciamenti transitori inappropriati del SEI;
- 2) incrementi momentanei della pressione addominale che supera quella del SEI;
- 3) il passaggio di acido attraverso una zona del SEI a bassa pressione.

I rilasciamenti inappropriati del SEI possono essere indotti da:

- 1) l'esofagite;
- 2) l'ernia iatale che provoca un'attività anomala dei fasci muscolari dei pilastri diaframmatici;

3) alcune malattie:

a. malattie endocrino-metaboliche:

- **diabete mellito**
- **ipotiroidismo**

b. collagenopatie:

- **sclerodermia**
- **dermatomiosite**
- **SEI**

c. neuropatie viscerali:

- **pseudoostruzione intestinale cronica**

d. neuropatie sistemiche:

- **morbo di Parkinson**

e. malattie dell'apparato respiratorio:

- **asma bronchiale**

f. stati ipersecretivi:

- **ulcera duodenale**
- **sindrome di Zollinger-Ellison**

4) alcuni interventi chirurgici: la **vagotomia**, la **colicistectomia**, la **gastroresezione**, la **dilatazione con palloncino**.

5) **fumo di sigaretta**;

6) alcuni cibi che aumentano l'acidità gastrica o che rilassano le muscolatura liscia. Tra i primi:

- **cioccolato**
- **agrumi**
- **pomodoro**
- **latte**
- **caffè**: la caffeina (trimetilxantina) è un irritante gastrico ed un potente stimolante della secrezione gastrica:

tra i secondi:

- **menta**
- **prezzemolo**
- **basilico**
- **origano**
- **cipolla**
- **aglio e in generale i cibi grassi**
- **alcune bevande** (alcool, caffè, tè, bibite gasate)

7) alcuni farmaci che riducono la pressione del SEI:

- gli **antagonistici alfa-adrenergici** e gli **agonisti beta-adrenergici**
- la **teofillina** e derivati (contenuti nei farmaci per l'asma)
- l' **aminofillina**, è un sale della teofillina solubile in acqua, essendo un derivato della xantina è chimicamente molto vicino alla caffeina ed ha effetti simili
- i **nittrati**, come la nitroglicerina e l'isosorbide, usati nei casi di angina per far rilassare le arterie coronariche
- gli **anticolinergici**
- la **dopamina** e derivati
- le **prostaglandine A2 ed E2** e derivati
- la **tolazolina**, un potente vasodilatatore, stimola la secrezione sia dell'acido cloridrico che della pepsina
- i **calcio-antagonisti**
- gli **steroidi surrenalici**
- l' **isoniazide** (idrazide dell'acido nicotinico), usata nel trattamento della tubercolosi, ed il farmaco associato, l'iproniazide, stimolano la secrezione gastrica se somministrate in forti dosi
- gli **inibitori della fosfodiesterasi** che aumentano il cAMP e il cGMP (tra queste anche il Sildenafil)
- le **benzodiazepine**
- gli **antidepressivi triciclici**
- la **reserpina**, un alcaloide ipertensivo e tranquillante, produce ipersecrezione gastrica in dosi da 0.5 mg in su
- alcuni **neurotrasmettitori**;
- il **progesterone**: quello naturale è l'ormone che le donne secernono in grande quantità in gravidanza e che serve al rilasciamento dei muscoli addominali. Quello chimico contenuto nella pillola anticoncezionale ha una struttura molecolare che gli permette di fissarsi ancora più saldamente alla muscolatura addominale.

e alcuni farmaci direttamente lesivi sulla mucosa:

- le **tetracicline**
- la **chinidina**
- i **chemioterapici**
- gli **anti-infiammatori non steroidei (FANS)**
- i **sali di potassio e ferro**

8) la cannabis

2 CLEARANCE

La clearance si esplica mediante la peristalsi primaria e secondaria, eventi motori efficaci che consentono il passaggio nell'esofago della saliva ad effetto tampone (grazie al suo PH alcalino) e svolgono azione procinetica di pulizia, che permette di indirizzare verso lo stomaco il materiale refluito.

È dimostrato che il 21% dei pazienti con MRGE presentano una riduzione significativa dell'attività peristaltica, con un grado più severo di reflusso, rispetto a coloro che hanno la malattia senza tale caratteristica.

3 FATTORI DI RESISTENZA EPITELIALE

A limitare il danno da reflusso gastroesofageo intervengono i fattori di resistenza epiteliale, rappresentati dallo strato di muco con saliva e secreto ghiandolare, acquoso e ricco di bicarbonato, dall'epitelio con le giunzioni intercellulari e le membrane cellulari e, a livello sub-epiteliale, dal flusso ematico. Alla base della patogenesi della MRGE vi è anche una riduzione di tali meccanismi.

ERNIA IATALE DA SCIVOLAMENTO

L'ernia iatale consiste nella trasposizione, attraverso lo iato esofageo del diaframma, di parte dello stomaco nella cavità toracica.

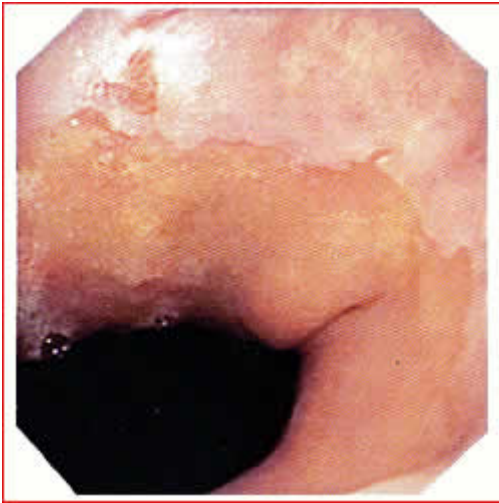


Fig. 2 - Immagine endoscopica di ernia da scivolamento

L'ernia iatale da scivolamento (fig.2) è caratterizzata dallo scivolamento verso l'alto della giunzione gastroesofagea (cardias) e del fondo dello stomaco. Ciò può essere conseguenza di un indebolimento delle strutture di ancoraggio della giunzione gastroesofageo al diaframma, di contrazioni longitudinali dell'esofago o di aumentata pressione intraddominale. L'esofago dunque si collega all'esofago nel suo punto più alto (sulle ore 12 anziché sulle ore 11) e di conseguenza non vi è più alcun compartimento del fondo dello stomaco in grado di raccogliere i gas e mantenere la pressione dello stomaco a un livello più basso.

L'esofago, così, si innesta direttamente sull'estremità superiore dello stomaco attraverso un'apertura che anziché essere come di norma ovale e angolata, è ora tondeggiante e non può più fungere da "deflettore" per impedire il reflusso. Parte di quest'ultimo viene ora a trovarsi nel torace, così che le sue cellule producono succhi digerenti direttamente all'interno del torace, avendo libero accesso alle cellule dell'esofago. Non ci sono più i crociati del diaframma in grado di chiudere l'estremità inferiore dell'esofago, né meccanismi d'imbarcatura per sorreggere il punto di congiunzione tra esofago e stomaco. Parte di quest'ultimo viene ora a trovarsi nel torace, così che le sue cellule producono succhi digerenti direttamente all'interno del torace, avendo libero accesso alle cellule dell'esofago.

Un'ernia di piccole dimensioni provoca più o meno gli stessi sintomi di una di grandi dimensioni. Una delle ragioni è che, secondo una legge della fisica (la legge di Laplace), la pressione interna a una sfera è inversamente proporzionale al suo raggio: in altre parole, più grande è l'ernia, minore è la pressione al suo interno. Minore è la pressione, minore è la forza che spinge in alto il suo contenuto. Se il diametro dell'ernia è molto più grande di quello dell'esofago (può gonfiarsi fino a diventare una specie di "palla"), non si può più verificare alcun reflusso dall'ernia all'esofago.

Le ernie più piccole hanno anche di solito anche un'apertura più piccola, conservano la pressione interna più a lungo e più a lungo trattengono il loro contenuto, aumentando enormemente la possibilità di irritazione. La pressione interna dunque tende ad essere più alta, così, se lo sfintere non funziona adeguatamente, o è più allentato, è più facile che si verifichi un reflusso nell'esofago.

ERNIA PARAESOFAGEA

Circa il 5% per cento di tutte le ernie iatali sono di tipo paraesofageo piuttosto che di tipo cardiace. In questi casi il fondo dello stomaco "rotola" verso l'alto all'interno del torace per disporsi parallelamente all'estremità inferiore dell'esofago. Il cardias rimane al di sotto del diaframma e continua a funzionare regolarmente. L'angolo esistente tra la parte inferiore dell'esofago e lo stomaco viene mantenuto e allo stesso modo si comportano tutti gli altri meccanismi come lo sfintere e i crociati diaframmatici, così che il reflusso del contenuto dello stomaco all'interno dell'esofago non si verifica.

Con un'ernia paraesofagea una parte abbastanza consistente dello stomaco può venirsi a trovare all'interno del torace: possono addirittura formarsi delle anse all'interno del sacco intestinale e riempirsi di gas. In questo caso (al contrario di quanto succede nell'ernia cardiaca), più grande è l'ernia e peggiori possono diventare i disturbi. La dilatazione della parte dello stomaco che si trova all'interno del torace può provocare notevoli sofferenze e una sensazione molto fastidiosa di gonfiore: più questa parte è dilatata e più facilmente potrà ostruirsi nel punto di apertura del diaframma. L'ernia paraesofagea può anche rivelarsi tanto grande da riempire una parte dello spazio normalmente occupato dal cuore e dai polmoni, togliendo completamente il respiro e causando tachicardia. A questo punto solo un intervento chirurgico può risolvere la situazione.

La cura principale per l'ernia paraesofagea è infatti la correzione chirurgica dell'apertura del diaframma attraverso la quale si è sviluppata l'ernia.

La giunzione esofagogastrica rimane fissa nella sua sede normale, mentre una parte dello stomaco ernia, attraverso lo iato esofageo, portandosi vicino alla giunzione esofagogastrica. Sia l'ernia paraesofagea sia quella mista, paraesofagea e da scivolamento, possono andare incontro a incarceramento e strozzamento, situazioni queste che si manifestano clinicamente con dolore toracico acuto, disfagia e comparsa di massa mediastinica, così da richiedere un trattamento chirurgico urgente.

HELICOBACTER PYLORI

L'*Helicobacter pylori*, batterio Gram negativo, di aspetto ricurvo o spiraliforme, flagellato, che necessita per la crescita di incubazione in ambiente microaerofilo dimora nella mucosa antrale gastrica, sotto lo strato di muco., il cui numero di recidive è drasticamente.

Mentre esistono prove di una stretta correlazione di tale infezione con la malattia ulcerosa duodenale e gastrica, il cui numero di recidive è drasticamente ridotto dopo l'eradicazione del microbo, essa è considerata un cofattore nell'induzione del cancro gastrico, nel quale sembra essere un importante "promotore" del processo carcinogenetico, come confermato dall'International Agency for Research on Cancer nel 1994. L'*H. pylori* ha inoltre un rilevante ruolo nel linfoma tipo MALT (tessuto linfoide associato alla mucosa) a basso grado di malignità, che può regredire dopo l'eradicazione batterica.

Nel corso degli ultimi anni si è aperto un dibattito sulla possibilità di una correlazione tra il batterio e lo sviluppo di MRGE o, viceversa, sul fatto che possa essere protettivo dall'insorgenza di questa patologia. La questione ha un grande risvolto pratico. Se fosse dimostrato che l'eradicazione dell'*H. pylori* avesse un effetto favorente l'insorgenza di MRGE, vi sarebbero infatti molte più cautele nell'eradicarne l'infezione qualora non si fosse "strettamente" costretti.

Se fosse dimostrato il contrario, vi sarebbe invece l'indicazione ad un trattamento antibiotico di routine in tutti i pazienti con MRGE. Diversi aspetti sono stati valutati. In uno studio tedesco gli autori hanno indagato l'incidenza di esofagite in 244 pazienti che eradicavano l'infezione da *H. pylori* e 216.

Soggetti con persistente infezione: il 25,8% del primo gruppo e il 12,9% del secondo gruppo erano affetti da comparsa di esofagite ($p < 0,001$). Diverse indagini hanno quindi focalizzato la loro attenzione su tale problema.

McColl KE et al. hanno studiato 97 pazienti con malattia ulcerosa peptica ed infezione da *H. pylori*, e non consumatori di FANS; tutti sono stati sottoposti ad attenta anamnesi prima e 1-3 anni dopo trattamento eradicante il batterio. Il 55% dei pazienti nei quali l'eradicazione aveva avuto successo e il 18% di coloro con persistente infezione, avevano una risoluzione della sintomatologia dispeptica. In particolare, i soggetti che all'esordio avevano una sintomatologia da reflusso di rilevanza clinica, erano coloro che maggiormente soffrivano di persistenza sintomatica anche dopo l'eradicazione. Solo il 27% degli affetti da sintomatologia da reflusso all'esordio dello studio beneficiavano di un miglioramento dopo l'eliminazione batterica contro il 68% di coloro che non avevano tali sintomi. Se all'esordio vi era anche esofagite, oltre che sintomi da reflusso, allora la percentuale di riduzione dei sintomi scendeva al 20%. Per contro solo 3 di 50 pazienti sviluppavano malattia da reflusso gastroesofageo dopo eradicazione batterica. La conclusione di McColl et al. è stata che la sintomatologia da MRGE è spesso presente in pazienti con malattia ulcerosa, e la sua presenza riduce il beneficio sintomatico dell'eradicazione dell'*H. pylori*. Inoltre gli autori non hanno trovato riscontro riguardo alla possibilità che l'eradicazione del microbo possa indurre una malattia da reflusso gastroesofageo.

Sotto l'aspetto anatomico-patologico, studi dello scorso decennio indicavano la presenza dell'*H. pylori* in biopsie esofagee in assenza di colonizzazione gastrica, ma indagini successive, più accurate, hanno dimostrato che l'evidenza esofagea del microbo è strettamente correlata ad una concomitante presenza a livello gastrico. Secondo alcuni dati, quando presente in esofago, l'*H. pylori* rappresenta un fattore di rischio, per la metaplasia intestinale di Barrett, con una odds ratio di 7,85 (intervallo di confidenza 95%, 2,8-21,8). In più, uno studio finlandese che ha coinvolto 1053 pazienti, ha evidenziato la presenza di due differenti tipi di cardite: una con associata infezione batterica, ce ne aumentava il rischio di 2,9 (1,6-5,0) volte, e l'altra senza infezione, il cui principale fattore di rischio, come dimostrato dall'analisi multivariata, era la presenza di erosioni esofagee. Il riscontro dell'*H. pylori* con frequenze estremamente variabili non consente attualmente di definire un suo ruolo nell'infiammazione o nella metaplasia, che sono comunque presenti anche in assenza del batterio.

Per ciò che concerne la prevalenza dell'infezione da *H. pylori* e dei ceppi citotossici (anti-cagA positivi) nei soggetti con MRGE, Vicari et al. hanno indagato in uno studio caso-controllo, 153 pazienti con MRGE, esofago di Barrett ed esofago di Barrett complicato e li hanno confrontati con 57 controlli, rappresentati da soggetti sottoposti ad esame endoscopico per altre ragioni. La prevalenza dell'infezione da *H. pylori* si è dimostrata più bassa nei casi che nei controlli (34% versus 45,6%), così come la prevalenza dei ceppi citotossici, addirittura significativamente superiore nella popolazione di soggetti senza MRGE. La conclusione degli autori è stata che i pazienti portatori di ceppi virulenti possono essere protetti dalle complicanze della MRGE.

Chow et al. hanno confermato un ruolo protettivo dei ceppi più virulenti, e ciò contrasta nettamente con i dati di uno studio pubblicato nel 1995, nel quale si evidenziava come l'80% di pazienti con MRGE ed ulcere esofagee avesse un'infezione da *h. pylori* di ceppo citotossico, contro il 17% di coloro che avevano MRGE senza ulcere.

FISIOLOGIA GASTRICA

La mucosa gastrica possiede una straordinaria capacità di secernere acido. Le cellule parietali (oxintiche) disseminate lungo il tragitto delle ghiandole mucose del corpo e del fondo dello stomaco secernono acido cloridrico attraverso un processo che implica la fosforilazione ossidativa. (fig. 284.1) La concentrazione dell'acido cloridrico prodotto direttamente dalle cellule parietali è di circa 160 millimoli. Per ogni ione idrogeno (H^+) secreto viene prodotto anche uno ione Cloro (Cl^-), mentre la secrezione di ioni sodio (Na^+) è inversamente proporzionale a quella di ioni idrogeno H^+ . Per ogni ione idrogeno liberato nel lume gastrico uno ione bicarbonato (HCO_3^-) viene immesso nel torrente circolatorio, provocando la cosiddetta onda alcalina. I bicarbonati vengono formati a partire dall'acido carbonico, prodotto dalla riduzione dell'anidride carbonica a opera dell'enzima anidrasi carbonica, localizzato nelle cellule parietali. L'anello finale della secrezione idrogenionica è rappresentato dalla "pompa protonica" costituita da un enzima specifico, l' H^+/K^+ -ATPasi, situato nella membrana apicale dei microvilli e nell'apparato tubulovesicolare delle cellule parietali. Questo enzima espelle l'idrogeno introducendo contemporaneamente il potassio attraverso la membrana dei microvilli.

La secrezione acida gastrica è regolata da numerosi fattori chimici, nervosi e ormonali. I principali agenti stimolanti sono la gastrina e le fibre vagali postgangliari che agiscono sui recettori muscarinici colinergici delle cellule parietali.

La gastrina, il più potente stimolante finora conosciuto della secrezione acida gastrica, è contenuta nei granuli citoplasmatici secretori delle cellule G localizzate, in maniera diffusa o in raggruppamenti, tra le cellule epiteliali degli strati medio e profondo della mucosa antrale e prepilorica: la liberazione di gastrina viene inibita dalla somatostatina e stimolata dal neuropeptide stimolante la secrezione di gastrina. (come si chiama il neuropeptide?) Nei tessuti e in circolo la gastrina è presente in diverse forme in peso molecolare differente. La forma principale di gastrina nella mucosa gastrica (e nel gastrinoma) è l'eptadecapeptide gastrina (G-17) che contiene 17 residui aminoacidi, con sito attivo a livello dell'amide tetrapeptide carbossiterminale (Try-Met-Asp-Phe-NH₂). La gastrina II è la forma in cui il residuo tirosinico in posizione 12 è coniugato con acido solforico mentre la gastrina I è la forma non solfata. La forma G-17 rappresenta oltre il 90% della gastrina nella mucosa gastrica. Circa i due terzi della gastrina circolante sono costituiti da una più grande forma molecolare che contiene 34 aminoacidi (G-34). Benché la forma G-17 abbia un'emivita più breve della G-34, è ugualmente potente nello stimolare la secrezione acida gastrica. Anche nella mucosa duodenale è rilevabile la presenza di gastrina, soprattutto nella porzione prossimale (circa il 10% della concentrazione riscontrata a livello antrale). La concentrazione di gastrina nella mucosa e la percentuale della forma G-17 diminuiscono nelle progressivamente nelle porzioni più distali del duodeno. Gli effetti della gastrina e della stimolazione vagale sulla secrezione acida gastrica sono strettamente correlati. La stimolazione vagale aumenta la secrezione acida attraverso la stimolazione colinergica della secrezione delle cellule parietali, aumentando la secrezione di gastrina delle cellule G antrali (sia per inibizione della liberazione di somatostatina da parte delle cellule D antrali sia per stimolazione diretta delle cellule G) e abbassando la soglia di risposta delle cellule parietali alle concentrazioni di gastrina circolante.

La mucosa gastrica contiene elevate quantità di istamina presente nei granuli citoplasmatici dei mastociti e nelle cellule simil-enterocromaffini (enterochromaffin like, ECL). Queste ultime sono cellule endocrine epiteliali distribuite singolarmente nelle ghiandole oxintiche, spesso in contatto diretto con le cellule parietali. Il riconoscimento del ruolo dell'istamina nella regolazione della secrezione acida gastrica è avvenuto con la scoperta degli antagonisti per i recettori H₂ (H₂-antagonisti), che inibiscono competitivamente l'azione dell'istamina sui recettori H₂ localizzati sulle cellule parietali gastriche, sulle cardiache striali e sulle cellule della muscolatura liscia uterina. Questi farmaci esercitano effetti trascurabili sui recettori H₁, che invece vengono inibiti efficacemente dagli antistaminici convenzionali (antagonisti per i recettori H₂). Gli H₂-antagonisti

(come la cimetidina, la ranitidina, la famotidina, la nizatidina e la roxatidina) inibiscono sia la secrezione acida basale sia la secrezione in risposta al pasto, alla gastrina, all'istamina, all'ipoglicemia o alla stimolazione vagale. Tra questi l'istamina è il più importante fattore stimolante la secrezione acida gastrica ed è liberata dalle cellule ECL, per azione della gastrina e della stimolazione colinergica. Le membrane basolaterali delle cellule parietali contengono recettori per l'istamina, la gastrina e l'acetilcolina (che stimolano la secrezione acida), nonché per le prostaglandine e la somatostatina (che la inibiscono). I recettori delle cellule parietali per istamina, gastrina e somatostatina fanno parte del gruppo dei recettori di membrana accoppiati alla proteina G. La gastrina stimola la secrezione acida gastrica mediante stimolazione diretta delle cellule parietali e attraverso la stimolazione della liberazione di istamina da parte delle cellule ECL.

L'istamina stimola la secrezione acida inducendo un aumento dell'adenosina monofosfato ciclico delle cellule parietali, con successiva attivazione di una proteina chinasi AMP ciclico-dipendente. La gastrina e l'acetilcolina, che non stimolano la produzione di AMP ciclico, influenzano la secrezione acida aumentando il calcio citosolico della cellula parietale. Le prostaglandine e la somatostatina agiscono attraverso le proteine G inibitorie che riducono la produzione di AMP ciclico; la somatostatina inibisce anche la liberazione di istamina da parte delle cellule ECL.

Lo stimolo fisiologico principale per la secrezione acida gastrica è senza dubbio l'ingestione di cibo. Si è soliti dividere la risposta secretoria acida in 3 fasi:

- cefalica
- gastrica
- intestinale

La fase cefalica consiste nella risposta secretoria allo stimolo visivo e olfattivo del cibo. Questa fase comprende la componente ipotalamica e corticale, è mediata soprattutto dal nervo vago, che incrementa la secrezione acida gastrica con una stimolazione diretta delle cellule ECL e delle cellule parietali e, in misura minore, attraverso la stimolazione della secrezione di gastrina.

La fase gastrica è indotta dall'arrivo di cibo nello stomaco che stimola recettori chimici e meccanici situati sulle sue pareti, la distensione meccanica provoca un aumento della secrezione acida gastrica e in misura minore favorisce la liberazione di gastrina. Considerato che tale effetto viene annullato dall'atropina, è ragionevole ritenere che esso sia mediato da riflessi vagali. Il cibo nel lume gastrico stimola la secrezione attraverso un aumento della secrezione di gastrina, soprattutto per effetto della componente proteica e dei relativi prodotti di digestione. (infatti carne e latte aumentano notevolmente l'acidità)

La fase intestinale della secrezione acida gastrica viene innescata dal passaggio del cibo nel lume del tratto prossimale dell'intestino (tenue), che favorisce la liberazione di grandi quantità di gastrina e di altri peptidi che stimolano la s.a.g. mediante un effetto diretto sulle cellule parietali dovuto agli aminoacidi assorbiti. La secrezione acida basale o interdigestiva può essere considerata come la quarta fase della s.a.g. Non è correlata all'alimentazione, raggiunge un picco a mezzanotte circa e il minimo alle ore 7 del mattino e le vie nervose rivestono probabilmente un ruolo principale nella sua regolazione (vedi cronoterapia)

MRGE: sintomatologia

MANIFESTAZIONI ESOFAGEE
MANIFESTAZIONI EXTRAESOFAGEE
ESOFAGITE - COMPLICANZE
ESOFAGITE - STADAZIONE TUMORI ESOFAGEI
ULCERA ed EMORRAGIA
STENOSI
ESOFAGO DI BARRETT

MANIFESTAZIONI ESOFAGEE

Pirosi

È il sintomo più caratteristico della MRGE e consiste in una sensazione di bruciore a localizzazione epigastrica e retrosternale talvolta con irradiazione al collo e agli angoli della mandibola; tale sintomo tende a peggiorare nel periodo post-prandiale, e nelle posizioni che favoriscono il reflusso, quali la flessione anteriore del busto e i clinostatismo, o dopo sforzi che comportino un aumento della pressione intra-addominale. La comparsa di questo sintomo è da attribuirsi alla stimolazione delle terminazioni nervose localizzate nello strato profondo dell'epitelio esofageo da parte di materiale refluito dallo stomaco anche in assenza di lesioni macroscopiche.

Rigurgito

Consiste nel ritorno in esofago e/o faringe di materiale gastrico o intestinale; il rigurgito viene espresso come una sensazione di gusto amaro o acido; si distingue dal vomito perché non si associa a nausea, conati né contrazione della parete addominale; può accentuarsi dopo i pasti abbondanti o con la flessione del busto in avanti. In alcuni casi il paziente riferisce il reperto di un cuscino bagnato di liquido biancastro o verdastro dopo il riposo notturno.

Disfagia esofagea

Consiste nella difficoltà o impossibilità di passaggio del bolo alimentare. Essa può essere conseguenza di ostruzione meccanica come in presenza di stenosi esofagea, evoluzione di un'esofagite o di un disturbo motorio funzionale legato ad alterazioni della peristalsi per la presenza di acido in esofago o spasmo esofageo diffuso e esofago a schiaccianoci. Essa può accompagnarsi ad una secrezione eccessiva di muco o alla necessità di deglutizioni ripetute e si manifesta più frequentemente per i cibi solidi. In condizioni di estrema gravità, tale sintomo così come l'odinofagia, può condurre al calo ponderale.

Odinofagia

Sensazione dolorosa al passaggio del bolo. A determinare la comparsa di questo sintomo, sono spesso lesioni esofagiche della mucosa e talvolta le anomalie motorie esofagee indotte dal reflusso acido e/o dall'esofagite stessa.

Bolo faringeo

È la sensazione di corpo estraneo o nodo in gola non in relazione con l'atto della deglutizione.

MANIFESTAZIONI EXTRAESOFAGEE

Dolore toracico o simil-anginoso

Avvertito abitualmente in sede retrosternale e irradiato al dorso, è un sintomo presente fino al 50% dei casi e nel 10% può essere l'unico sintomo. La sua presenza richiede l'esclusione di origine cardiaca. La sua origine è legata sia alla stimolazione dei chemiocettori acido-sensibili della mucosa esofagea, sia ad un'alterazione della motilità tipo spasmo esofageo diffuso, esofago a schiaccianoci, o aspecifico, indotta dal reflusso.

Dolore epigastrico

Indicativo di dispepsia, frequentemente, in assenza di lesioni endoscopiche, viene erroneamente attribuito a gastrite e come tale viene affrontato e trattato, mentre si sa che, in assenza di lesioni endoscopiche, la causa di questo dolore è spesso la malattia da reflusso.

Scialorrea

È ipersecrezione salivare riflessa che si ha in risposta all'esofagite peptica. Non va confusa con il rigurgito.

Disfonia, tosse notturna, laringite cronica, faringodinia, otalgia, raschiamento di gola

Talora si trovano in assenza dei sintomi tipici. Il quadro laringoscopico più tipico della lesione da reflusso gastroesofageo è la patologia flogistica della glottide posteriore che può evidenziarsi come iperemia della mucosa interaritenoidica, ulcera da contatto, granulomi; è anche possibile che la flogosi interessi diffusamente le corde vocali e nei casi più severi aree di erosione estese in tutto l'ambito endolaringeo. Si ritiene che il reflusso sia una concausa di stenosi laringo-tracheale negli esiti di intubazione prolungata o favorisca le recidive di tali stenosi a seguito di interventi disostruttivi. Viene attribuito all'interessamento laringeo da reflusso gastroesofageo anche la morte improvvisa del neonato che sarebbe provocata da un'apnea dovuta ad inibizione respiratoria centrale, determinata da un riflesso a partenza dalla stimolazione dei nervi laringei superiori.

Da ricordare anche la laringite ipoglottica stenosante che interessa soprattutto l'età tra i 6 mesi e i 12 anni e che può manifestarsi con episodi recidivanti di dispnea acuta. Il reflusso in età pediatrica può anche provocare flogosi conca rinofaringea con conseguente disfunzione tubarica cronica e predisposizione ad episodi di otite media recidivante.

L'otalgia riflessa, attraverso il nervo glossofaringeo, sia nel bambino che nell'adulto può essere la conseguenza di irritazione faringea persistente.

Le patologie neoplastiche laringea e ipofaringea soprattutto in soggetti non fumatori, sono state poste in relazione allo stimolo irritativo cronico determinato dal materiale refluito.

Il reflusso gastroesofageo può anche essere fattore causale di lesioni buccali come erosioni dentali e bruciore linguale.

Disfagia cricofaringea

Incapacità di deglutizione localizzata alla base del collo.

Asma bronchiale

La MRGE è spesso frequente nei pazienti con asma bronchiale non solamente come conseguenza della terapie impiegate in questi pazienti, che indubbiamente possono agire negativamente sulla pressione dello sfintere esofageo inferiore, ma anche per come il reflusso gastroesofageo possa scatenare gli attacchi asmatici. Esso agisce attraverso due meccanismi ben precisi:

- microaspirazioni del contenuto esofageo;
- meccanismi riflessi vagali esofago - bronchiali in grado di determinare broncospasmo.

ESOFAGITE - COMPLICANZE

ESOFAGITE

L'esofagite da reflusso è una condizione morbosa caratterizzata dalla presenza di lesioni della mucosa esofagea secondarie a flusso retrogrado di contenuto gastrico o intestinale nell'esofago.

A seconda dell'agente causale, l'esofagite può essere distinta in peptica, biliare, alcalina.

La definizione di esofagite si basa sul quadro endoscopico (fig.3) e istologico (fig.4).

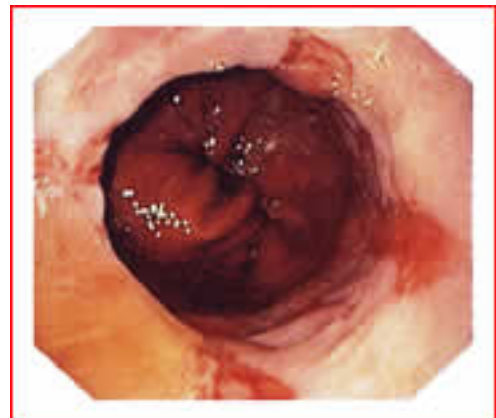


Fig. 3 - Immagine endoscopica di esofagite

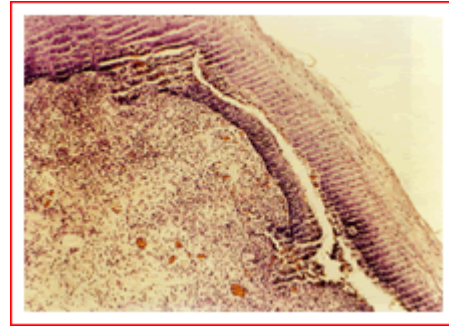


Fig. 4 - Quadro istologico di esofagite

Classificazioni

Classificazione della Disfagia secondo **Stoller**

GRADO	DESCRIZIONE
0	Assenza di disfagia
1	Tutti i cibi morbidi
2	Cibi omogeneizzati
3	Solo liquidi
4	Impossibilità al solo passaggio della saliva

Classificazione della Disfagia secondo **Atkinson**

GRADO	DESCRIZIONE
0	Dieta normale
1	Impossibilità all'ingestione di alcuni solidi
2	Dieta limitata a cibi semiliquidi
3	Transito di soli liquidi
4	Impossibilità all'ingestione di liquidi

Classificazione della Disfagia secondo **O'Sullivan**

GRADO	DESCRIZIONE
0	No disfagia
1	Episodi occasionali
2	Necessità di liquidi per il passaggio del cibo
3	Episodi di blocco del bolo

Classificazione endoscopica della Esofagite da reflusso:

Los Angeles classification

GRADO	DESCRIZIONE
A	Una o più lesioni Lunghezza inferiore ai 5 mm Non estesa tra la sommità di due pliche mucose
B	Una o più lesioni Lunghezza superiore a i 5 mm Non estesa tra la sommità di due pliche mucose

C	Lesione mucosa continua tra la sommità di due o più pliche continue Estensione minore del 75% della circonferenza esofagea
D	Una o più lesioni mucose Estensione maggiore del 75% della circonferenza dell'esofago

Classificazione endoscopica della Esofagite da reflusso secondo
Savary-Miller-Ollyo (fig. 6)

GRADO	DESCRIZIONE
0	Mucosa normale
1	Erosione e/o lesione essudativa singola, di forma ovalare o lineare, che coinvolge solo una plica longitudinale
2	Lesione erosiva e/o essudativa non circolare che interessa più di una plica longitudinale, con e senza confluenza
3	Lesione erosiva e/o essudativa circolare
4	Lesione cronica: ulcera/e, substenosi e/0 brachiesofago, isolate o associate con le lesioni di grado 1,2 o 3
5	Aree o lingue di mucosa con epitelio di Barrett isolate o associate a lesioni di grado 1-4

Classificazione endoscopica della Esofagite da reflusso secondo
Hetzel-Dent

GRADO	DESCRIZIONE
1	Assenza di erosioni Eritema, iperemia o fragilità della mucosa senza erosioni
2	Erosione superficiale che coinvolge meno del 10% dell'epitelio squamoso degli ultimi 5 cm dell'esofago
3	Erosioni superficiali o ulcerazioni coinvolgenti dal 10% al 50% dell'epitelio squamoso degli ultimi 5 cm dell'esofago
4	Ulcere profonde o lesioni erosive coinvolgenti più del 50% dell'epitelio squamoso degli ultimi 5 cm dell'esofago.

Classificazione endoscopica della esofagite da reflusso secondo
Savary - Monnier

GRADO	DESCRIZIONE
1	Isolate (o spesso multiple) erosioni eritematose o eritemato-essudative, interessanti una singola plica mucosa
2	Erosioni multiple interessanti più pliche mucose, parzialmente confluenti, non circonferenziali (fig.5)
3	Lesioni erosivo-essudative circonferenziali
4	a) Ulcera (fig.6) b) Fibrosi (stenosi o brachiesofago)
5	Presenza di Esofago di Barrett.

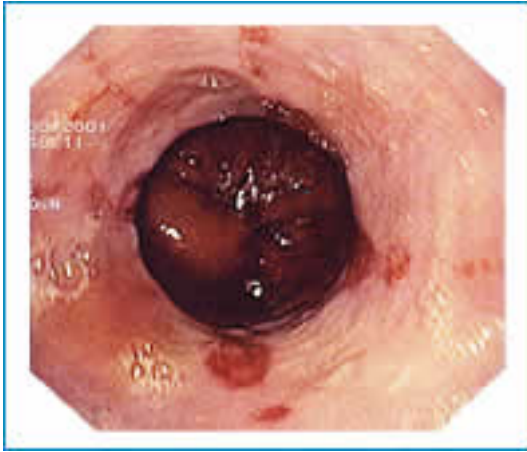


Fig. 5 - Immagine endoscopica di esofagite di II° grado secondo **Savary - Monnier**

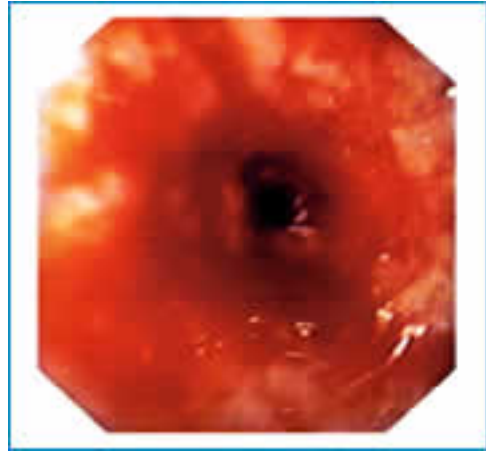


Fig. 6 - Immagine endoscopica di esofagite di IV° grado secondo **Savary - Monnier**

Classificazione endoscopica della Esofagite da reflusso: **MUSE**

GRADO DI SEVERITÀ	METAPLASIA	ULCERE	STENOSI	ULCERE
0 Assente	MO	UO	SO	EO
1 Medio	M1 (una plica)	U1 (giunzionale)	S1 (lume > 9mm)	E1 (una plica)
2 Moderato	M2 (due pliche)	U2 (ulcera di Barret)	S2 (lume < 9mm)	E2 (due pliche)
3 Severo	M3 (circonferenziale)	U3 (combinata)	S3 (stenosi + brachiesofago)	E3 (circonferenziale)

ESOFAGITE - STADAZIONE TUMORI ESOFAGEI

Stadio 0	Tis	NO	MO
Stadio I	T1	NO	MO
Stadio II A	T2	NO	MO
	T3	NO	MO
Stadio II B	T1	N1	MO
	T2	N1	MO
Stadio III	T3	N1	MO
	T4	ogni N	MO
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1
Stadio IV A	ogni T	ogni N	M1a
Stadio IV B	ogni T	ogni N	M1b

Legenda

Tis: Ca in situ

T1: invade la lamina propria o la sottomucosa

T2: invade la muscolare propria

T3: invade l'avventizia

T4: invade le strutture adiacenti

NO: linfonodi regionali liberi da metastasi

N1: metastasi nei linfonodi regionali

MO: metastasi a distanza

M1: metastasi a distanza presenti (Esofago Superiore)

M1a: metastasi nei linfonodi cervicali

M1b: altre metastasi a distanza (Esofago Medio)

M1a: non applicabile

M1b: altre metastasi a distanza o nei linfonodi non regionali (Esofago toracico inferiore)

M1a: metastasi nei linfonodi celiaci

M1b: metastasi a distanza

** da "100 Classificazioni in gastroenterologia" di Matteo Neri /Raffaello Cortina Editore*

ULCERA ed EMORRAGIA

L'ulcera esofagea è la complicanza più frequente dell'esofagite e si localizza preferenzialmente a livello della giunzione esofago-gastrica. Le perdite di sostanza generalmente sono superficiali; nel 15% circa dei casi esse progrediscono in profondità fino alla tonaca muscolare dell'esofago ma raramente possono complicarsi con perforazione della parete. L'ulcera si manifesta di solito con dolore continuo, intenso, che si accentua con la deglutizione di cibi solidi o di bevande eccessivamente calde o fredde.

La lesione può associarsi ad uno stitlicidio ematico che causa una graduale anemizzazione; è rara l'evidenza di un'ematemesi clinicamente rilevante, che compare per lo più in presenza di esofago di Barrett.

È comunque raro che clinicamente le emorragie peptiche dell'esofago siano della stessa gravità dei sanguinamenti peptici dello stomaco e del duodeno, poiché il plesso vascolare esofageo non origina da un'unica arteria nutritiva, come avviene invece nel tratto gastro-duodenale.

L'emorragia secondaria alla malattia da reflusso gastroesofageo rappresenta il 4% dei sanguinamenti del tubo gastroenterico.

STENOSI

La stenosi esofagea è una complicanza dell'esofagite ed è causa della disfagia che ha generalmente andamento progressivo, prima per i cibi solidi e successivamente anche per i liquidi.

Quando la stenosi diviene serrata, il reflusso si può ridurre con parziale guarigione dell'esofagite. Tale lesione, che si instaura lentamente nel tempo, ma che può anche manifestarsi dopo pochi mesi, deriva dalla retrazione fibrosa cicatriziale secondaria all'ulcera esofagea.

La presenza di una stenosi impone sempre la diagnosi differenziale con una formazione neoplastica.

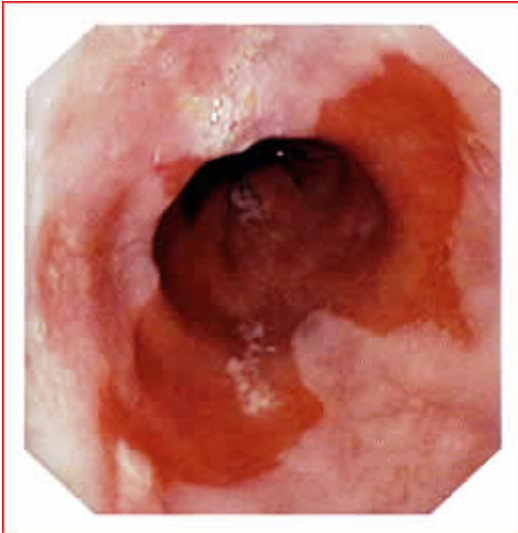


Fig. 7 - Immagine endoscopica di esofago di Barrett

L' esofago di Barrett (Fig. 7) è una metaplasia caratterizzata dalla sostituzione del normale epitelio squamoso dell'esofago distale con epitelio colonnare in soggetto con reflusso severo e prolungato. Mentre in precedenza si considerava l'esofago di Barrett la sostituzione metaplasica per una lunghezza di oltre 3 cm, recentemente, nella definizione sono state incluse anche le forme meno estese (short-Barrett).

L'esofago di Barrett sarebbe l'esito di un processo adattivo della mucosa dell'esofago distale al reflusso cronico in quanto l'epitelio colonnare offre maggiore resistenza all'aggressione del materiale refluito. Diversi costituenti del succo gastrico contribuiscono alla patogenesi della metaplasia nei pazienti con MRGE. I principali imputati sono la pepsina e l'acido cloridrico, ma la possibile insorgenza di esofago di Barrett dopo gastrectomia suggerisce un potenziale ruolo patogenetico delle secrezioni biliari, intestinali o pancreatiche.

Uno studio prospettico di coorte svedese, recentemente pubblicato, sembra confermare ciò, avendo dimostrato che essere stati sottoposti a colecistectomia, evento che incrementa la possibilità di reflusso duodeno-gastrico, aumenta il rischio di sviluppo di adenocarcinoma esofageo. Come per la MRGE anche in questo caso un'alterazione nella motilità esofagea può essere un importante cofattore patogenetico, verosimilmente associato con un indebolimento della clearance.

Sotto l'aspetto epidemiologico, un recente studio caso-controllo ha evidenziato che sintomi da reflusso di lunga durata, presenza di ernia iatale (Fig.8) e consumo di alcol sono fattori di rischio per sviluppo di esofago di Barrett. Per quanto riguarda la clinica, non esistono sintomi specifici di esofago di Barrett, la sintomatologia associata è generalmente quella della MRGE



Fig. 8 - Immagine endoscopica di esofago di Barrett ed ernia iatale

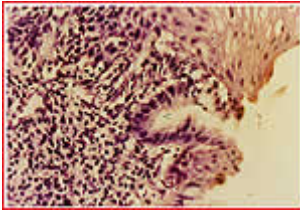
La grande importanza attribuita all'esofago di Barrett è legata alla sua potenziale malignità, che comporta un rischio di evoluzione neoplastica fino a 350 volte superiore rispetto alla popolazione generale.

Si stima che in Italia l'esofago di Barrett sia presente in 8 persone su 1000, con una incidenza di adenocarcinoma, in tali soggetti, di 1 caso ogni 187.

La diagnosi di esofago di Barrett è endoscopica ma soprattutto istologica (Fig. 9).

Dal punto di vista microscopico si possono riscontrare 3 diversi tipi di cellule:

- l'**epitelio tipo giunzionale o cardiale**;
- l'**epitelio gastrico fundico**;
- l'**epitelio colonnare** specializzato con metaplasia intestinale che può essere completa (tipo tenue, sialomucine positiva) o incompleta (tipo colon, solfomucine positiva). Il sottogruppo dei pazienti con esofago di Barrett con metaplasia di tipo intestinale è quello a maggior rischio di evoluzione in adenocarcinoma, con una frequenza di 1/88 pazienti per anno.



E' importante che nei soggetti con esofago di Barrett, sia per l'inquadramento nosologico che a fini prognostici, vengano effettuate biopsie multiple (sui 4 quadranti ogni 2 cm).

Fig. 9 - Immagine istologica di esofago di Barrett a forte ingrandimento

La diagnosi di displasia su esofago di Barrett, si basa sulla valutazione istologica delle alterazioni cellulari che permette una definizione in displasia di basso grado o di alto grado. Per meglio sottolineare l'importanza di una diagnostica standardizzata è utile ricordare i risultati di uno studio americano: analizzando retrospettivamente i dati riguardanti la presenza di esofago di Barrett fu evidenziata una frequenza di 22,6 casi ogni 100.000, ma quando gli stessi autori effettuarono uno studio prospettico post-mortem, fu riscontrata una frequenza di 376 casi ogni 100.000: in base a ciò risulta evidente che solo in 1 su 20 pazienti la metaplasia è correttamente diagnosticata, mentre nella restante quota è sottostimata.

MRGE: diagnostica

L'inquadramento diagnostico della MRGE si basa sulla documentazione del reflusso e sull'evidenza delle lesioni da esso indotte. Schematizziamo qui di seguito la sensibilità e la specificità degli esami più comunemente utilizzati nella **diagnostica della malattia da reflusso gastroesofageo**:

Per evidenziare lesioni esofagee

METODICA	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ
Endoscopia	95%	96%
Biopsia	77%	91%
Rx esofago con bario	60%	93%

Per documentare reflusso

METODICA	SENSIBILITÀ	SPECIFICITÀ
pHmetria 24 ore	60-100%	98%
Scintigrafia gastroesofagea	70%	95%
Rx esofago con bario	40-50%	85%
Test con IPP	70-90%	55-85%

VALUTAZIONE DEL REFLUSSO

Si basa su test funzionali che esplorano le capacità della "barriera antireflusso" e permettono una valutazione qualitativa e quantitativa del materiale refluito. Quelli di uso più comune sono la pHmetria delle 24 ore, la scintigrafia gastroesofagea, la manometria e la bilimetria.

pH-METRIA

La pH-metria esofagea delle 24 ore è l'esame più sensibile e specifico e rappresenta il "gold-standard" per la diagnosi di reflusso gastroesofageo patologico. Si tratta di un esame eseguito ambulatorialmente, che consente una registrazione circadiana degli episodi di reflusso nel rispetto della fisiologia. Un piccolo elettrodo sensibile alla concentrazione idrogenionica e collegato con un registratore viene posizionato sopra la giunzione esofago-gastrica. Il paziente svolge per tutto il

tempo della registrazione le normali attività. L'indagine è ben tollerata e permette una correlazione tra caduta del pH esofageo e comparsa di sintomi che possono essere registrati su un diario.

I parametri che vengono valutati in corso di pH-metria esofagea sono il numero, la durata e l'entità dei reflussi. Si considerano patologici valori del pH inferiori a 4 per un periodo di tempo superiore al 5% della registrazione. Il test ha una sensibilità variabile tra il 60% e il 100%.

Esso non offre informazioni di tipo morfologico, cioè non è in grado di dimostrare la presenza di un'esofagite.

Le linee-guida dell'American Gastroenterological Association raccomandano le seguenti indicazioni per l'impiego della pH-metria esofagea delle 24 ore:

- in pazienti che presentano la sintomatologia tipica da MRGE, in assenza di lesioni endoscopiche;
- in caso di MRGE resistente al trattamento degli antisecretivi;
- per documentare l'origine esofagea di una patologia respiratoria;
- per documentare l'origine esofagea di una patologia laringoiatria;
- per porre una diagnosi differenziale di dolore retrosternale;
- prima e dopo un' intervento chirurgico per esofagite complicata.

SCINTIGRAFIA ESOFAGEA

Viene effettuata somministrando per bocca una soluzione contenente solfuro di ^{99m}Tc colloidale, e registrando con gamma-camera la frequenza e l'entità dei reflussi, che possono essere provocati con manovre posturali o compressione sull'addome. L'indagine permette inoltre di dimostrare eventuali alterazioni dello svuotamento esofago-gastrico.

Tale tecnica non è invasiva e presenta sensibilità e specificità simili alla pH-metria, ma è attuabile solo in strutture adeguate con costi superiori alla pH-metria.

Nella pratica clinica si ricorre alla metodica scintigrafica per la diagnosi di reflusso gastro-esofageo, quando la pH-metria non è accettata dal paziente (pediatria) o quando non è possibile effettuarla.

MANOMETRIA ESOFAGEA

Essa permette di rilevare le pressioni intraluminali e si effettua introducendo, per via naso-gastrica, una sonda con 3 cateteri a perfusione liquida con orifizi distanziati di 5 cm, collegati a trasduttori che trasmettono il segnale ad un registratore. Il rilevatore distale si colloca nella zona di alta pressione corrispondente all'area del SEI. Si misurano quindi la pressione e l'attività motoria esofagea, sia di base che dopo la deglutizione a secco e con bolo, e si valutano la funzione e il tono dello sfintere esofageo inferiore.

La manometria permette una diagnosi di disordine motorio esofageo in pazienti con disfagia nei quali è stata esclusa una patologia organica.

La metodica permette inoltre di documentare l'origine esofagea del dolore toracico non-cardiaco. L'indicazione principale nell'ambito della MRGE resta la preparazione all'intervento chirurgico anti-reflusso. Si tratta quindi di un esame che non trova indicazioni di primo livello diagnostico, come confermato da linee-guida di eminenti associazioni nazionali ed internazionali.

BILIMETRIA

Una tecnica che suscita crescente interesse, è la valutazione del reflusso duodenogastroesofageo con bilimetria. Tale metodica sfrutta la differente assorbanza della bilirubina, maggior componente della bile. La presenza di bilirubina non dannosa per l'esofago, è un indicatore della presenza di altri componenti che sono invece una noxa per la mucosa esofagea, come gli acidi biliari e gli enzimi pancreatici.

L'apparecchiatura è composta da una sonda, e da una unità di emissione e di elaborazione del segnale. La sonda è costituita da due fascetti di fibre ottiche rivestiti in teflon con una punta terminale di PVC. Un fotodiodo converte il segnale luminoso in elettrico ed un microcomputer opera la processazione. Nell'analisi dei dati delle 24 ore è opportuno escludere il periodo postprandiale perché l'interferenza con il cibo può dare dei risultati falsamente positivi. L'applicazione pratica della bilimetria, al fine di studiare i reflussi alcalini, è attualmente consigliabile, come complemento alla pH-metria, in quei pazienti che non rispondono al trattamento medico antireflusso standard. Il vantaggio di tale tecnica sembra quello di poter individuare dei reflussi alcalini pur in presenza di pH neutro o acido, in quanto essa rileva la presenza di bilirubina, indipendentemente dal pH.

TEST con IPP

Nella valutazione diagnostica della MRGE o del dolore toracico non cardiaco, studi sul test con IPP, consistente nella somministrazione di alte dosi di farmaci inibitori della pompa protonica per alcuni giorni, indicano la sua sensibilità al 70-90% e la sua specificità al 55-85%; considerato che tale test presenta un buon rapporto costo-beneficio, esso può rappresentare un valido approccio diagnostico in soggetti con un quadro clinico non sospetto per patologie maligne.

DIAGNOSI DELLE LESIONI INDOTTE DAL REFLUSSO

ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA (EGDS)

Essa ha diffusamente soppiantato l'esame radiologico nella valutazione delle lesioni indotte da reflusso. Tale metodica permette la valutazione endoscopica dell'esofago, con possibile visualizzazione di lesioni della mucosa e offre la possibilità di documentare le complicanze dell'esofagite, di dimostrare un'eventuale ernia iatale, e di realizzare la diagnosi differenziale con lesioni di natura evolutiva, oltre che di effettuare prelievi biotici.

Le linee-guida americane raccomandano l'esecuzione di tale esame nel caso di pazienti che hanno sintomi di reflusso severo o refrattario al trattamento o in caso di sospetto di altre patologie acido-correlate.

ESAME RADIOLOGICO con BARIO

Utilizzato diffusamente in passato sia per la diagnostica funzionale che per la diagnosi di lesioni indotte dal reflusso, ha scarsa sensibilità ed è attualmente riservato, nella pratica clinica, solo a quei casi nei quali non è possibile effettuare l'EGDS.

Sul piano morfologico, l'RX può evidenziare segni caratteristici di esofagite, come le irregolarità marginali, l'eventuale presenza di ulcere, stenosi, rigidità; un quadro radiologico normale non esclude tuttavia la presenza di esofagite. Tale metodica individua correttamente il danno solo in un terzo dei pazienti con MRGE, con una sensibilità che aumenta progressivamente con l'aumentare della gravità dell'esofagite. L'indagine radiologica con paziente in posizione Trendelenburg è utile per documentare la presenza e la volumetria di un'ernia iatale.

MRGE: terapia

Scopi della terapia sono:

- **ridurre il reflusso gastroesofageo;**
- **neutralizzare l'acidità del materiale refluito;**
- **migliorare la clearance esofagea e proteggere la mucosa.**

Nei casi non complicati possono essere sufficienti delle misure di carattere pratico come:

- ridurre il peso corporeo;
- innalzare il materasso dalla parte della testa di 10- 15 cm;
- abolire le cause in grado di aumentare la pressione intraddominale;
- eliminare il fumo di sigaretta e l'apporto di cibi grassi, caffè, cioccolato, alcol, menta, spremuta d'agrumi;
- evitare l'assunzione di abbondanti quantità di liquidi durante i pasti;
- sempre nei casi lievi è utile l'uso occasionale di antiacidi o antagonisti per i recettori H2.

TERAPIA FARMACOLOGICA

TERAPIA ENDOSCOPICA

TERAPIA CHIRURGICA

TERAPIA DELL'ESOFAGO DI BARRETT

BARRIERA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

STRATEGIA della GESTIONE con TERAPIA MEDICA

La malattia da reflusso gastroesofageo è una patologia con elevato rischio di recidivanza, potendo presentare percentuali di ricadute fino al 90% dei casi a distanza di 30 settimane dalla sospensione della terapia della fase acuta. E' necessario quindi porsi un obiettivo a breve termine, rappresentato dalla risoluzione della fase acuta, ed uno a lungo termine per la gestione del mantenimento.

Primo approccio al paziente con sintomi da MRGE

Le linee-guida di eminenti Società Gastroenterologiche Internazionali e i dati della letteratura internazionale raccomandano come approccio iniziale il trattamento con una dose piena di IPP, alternativa più efficace che migliora nettamente il quadro sintomatologico oltre a cicatrizzare un'eventuale lesione.

In caso di pazienti per i quali vi è il sospetto clinico di malattia complicata ab initio qualora il trattamento empirico non sortisca beneficio è indicata l'esecuzione dell'esame endoscopico, tale indagine è anche indicata in presenza di un'età superiore ai 45 anni.

Trattamento pazienti sintomatici senza erosioni esofagee

Nel caso di pazienti che soffrono di NERD, cioè che sono sintomatici ma senza lesioni esofagee, le linee guida dell'**American College of Gastroenterology** deve essere considerato un trattamento empirico e in caso di non risposta o risposta parziale, si deve procedere a ulteriori approfondimenti diagnostici.

Recenti studi hanno evidenziato che una strategia basata su un breve periodo di trattamento con IPP, seguito da una fase di osservazione, può rappresentare un valido approccio per distinguere tra il sottogruppo di pazienti che hanno bisogno solo di un trattamento a breve termine da quelli che necessitano di un trattamento continuativo.

In un *trial* gli autori hanno trattato in maniera randomizzata 342 pazienti affetti da NERD, dopo la completa risoluzione dei sintomi ottenuta o con esomeprazolo alla dose di 20mg/die o con omeprazolo allo stesso dosaggio. A seguito della randomizzazione i soggetti erano inclusi in un braccio con placebo "on demand" o in uno con esomeprazolo 20 mg "on demand". Il numero di coloro che abbondavano lo studio, per mancato beneficio, era significativamente superiore tra chi assumeva placebo rispetto a quelli in trattamento con esomeprazolo (51% versus 14% p<0,0001). Questi ultimi assumevano il farmaco per periodi meno prolungati rispetto ai primi (1-3 versus 4-13 giorni), i quali necessitavano di un forte supporto con antiacidi. Gli autori hanno concluso sostenendo che la terapia con esomeprazolo è efficace e ben tollerata nella gestione dei sintomi dei soggetti con NERD.

Trattamento della MRGE con esofagite in atto

L'impostazione della terapia medica nella fase acuta è legata alla severità dell'esofagite. Tanto maggiore è il danno evidenziato, tanto più intensa dovrà essere l'inibizione acida da raggiungere. In sintesi, le linee-guida essenziali nazionali ed internazionali raccomandano il seguente schema:

- un'esofagite di grado lieve (I-II secondo Savary-Monnier) può essere trattata preferibilmente con gli inibitori di pompa protonica (IPP) a dosaggio "pieno" o, secondariamente, con antagonisti dei recettori H2 dell'istamina (anti-H2) a dosaggio pieno associati a procinetica alla dose di 20-40 mg/die, per un periodo compreso tra le 4 e le 8 settimane;
- nel caso di esofagite di gravità maggiore il trattamento consta nell'impiego di IPP a dosaggio pieno per un periodo di circa 8-12 settimane.

Le linee guida dell'**American College of Gastroenterology**, indicano che gli IPP determinano un rapido sollievo sintomatico ed una rapida cicatrizzazione in un'elevata percentuale di pazienti. Gli anti-H2 possono anche essere usati in pazienti con MRGE di minore severità.

La netta superiorità degli IPP rispetto agli anti-H2 è ormai documentata. Una metanalisi, condotta su studi riguardanti 935 pazienti con esofagite erosiva e/o ulcerosa, ha evidenziato come gli IPP permettano di ottenere la guarigione delle lesioni con una differenza di oltre il 26% rispetto alla ranitidina. Una differenza altrettanto evidente è stata dimostrata nel controllo della sintomatologia. Ciò è dovuto sia al meccanismo d'azione che alle loro proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Il loro sito di azione è rappresentato dalla pompa protonica, ultimo passaggio della secrezione acida che viene irreversibilmente inattivata, ciò spiega la loro differenza con gli anti-H2, che non sopprimono in maniera completa la secrezione gastrica indotta dal pasto, principalmente mediata dall'azione vagale- colinergica e dal rilascio di gastrina.

Il legame irreversibile tra IPP e pompa protonica fa sì che il recupero della capacità di secernere ioni idrogeno (H+) da parte delle cellule parietali dipenda unicamente dalla sintesi di nuove pompe. L'azione di tali farmaci è legata alla capacità di ridurre drasticamente la secrezione di acido cloridrico ed il volume del succo gastrico delle 24 h, e di innalzare il pH gastrico al di sopra di 4 per periodi prolungati.

La concomitante assunzione di cibo può ritardare l'assorbimento degli IPP, ma non diminuisce la quantità totale assorbita, per cui la biodisponibilità del farmaco resta sostanzialmente invariata. Un recente studio comunque, evidenzia che il controllo della secrezione acida avviene meglio se gli IPP vengono assunti prima dell'assunzione di un pasto piuttosto che a distanza da questo.

Esomeprazolo, il primo IPP sviluppato come isomero (isomero levogiro dell'omeprazolo), prodotto sfruttando il principio della chiralità, si è dimostrato in diversi studi, ancora più efficace degli IPP tradizionali.

In un trial multicentrico, randomizzati e condotto in doppio cieco, di recente pubblicazione, Richter et al. Hanno valutato l'efficacia di una dose di 40 mg/die di esomeprazolo versus 20 mg/die di omeprazolo per un periodo di 8 settimane. La popolazione in studio era rappresentata da 2435 pazienti con esofagite erosiva, la cui severità, era basata sulla classificazione di Los Angeles. L'endpoint primario era rappresentato dalla cicatrizzazione endoscopica a 8 settimane. Venivano inoltre valutati diversi endpoint secondari, sicurezza e tollerabilità. La percentuale di pazienti con cicatrizzazione a 8 settimane era significativamente superiore nel gruppo in terapia con esomeprazolo (93,7% versus 84,2%, $p < 0,001$). Le percentuali di cicatrizzazione a 4 settimane erano dell'81,7% per esomeprazolo e del 68,7% per omeprazolo. Il primo era inoltre superiore al secondo per tutti i parametri esaminati ed aveva un simile profilo di tollerabilità. Gli autori hanno concluso sostenendo che l'esomeprazolo dimostra una significativa maggior efficacia rispetto all'omeprazolo nel trattamento dell'esofagite erosiva.

In precedenza, Kahrilas e collaboratori hanno investigato in un trial multicentrico randomizzati, l'efficacia di esomeprazolo alle dosi di 40 mg/die o 20 mg/die versus omeprazolo alle dosi di 20 mg/die. La popolazione era composta da 1960 soggetti con esofagite erosiva. L'endpoint primario era rappresentato dalla cicatrizzazione endoscopica a 8 settimane. Venivano inoltre valutati diversi endpoint secondari, sicurezza clinica e tollerabilità.

Gestione long-term

In generale tutte le linee-guida di riferimento concordano sulla necessità della terapia long-term nei soggetti con MRGE.

L'American College of Gastroenterology, raccomanda un trattamento continuativo per il controllo sintomatico e la prevenzione delle complicanze, sostenendo che la terapia cronica con IPP è una forma di mantenimento appropriata ed efficace in molti pazienti.

Secondo le linee-guida italiane, il controllo della malattia long-term dell'esofagite severa può essere ottenuto solo con l'impiego di IPP. Tali farmaci sono raccomandati anche per la gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite più lieve o senza esofagite.

Sotto l'aspetto farmacoeconomico gli IPP, controllando meglio la patologia, sia sotto l'aspetto sintomatico che in termini di riduzione delle recidive, si presentano nettamente vantaggiosi rispetto ad altre classi di farmaci, in quanto riducono sia il numero di consulti medici sia quello delle indagini strumentali.

È opinione comune per quanto riguarda la dose del farmaco, un valido approccio può essere quello di gestire la terapia in fase acuta, alla minima dose efficace, riservando il dosaggio pieno alle forme particolarmente severe. Diversi schemi sono stati proposti per la terapia di mantenimento. La somministrazione quotidiana a lungo termine è altamente efficace per la prevenzione delle recidive. Tale schema comporta dei costi più elevati che, tuttavia, sono bilanciati da una ridotta spesa legata alla diagnostica delle recidive.

Un approccio terapeutico di crescente interesse, è quello basato sulla somministrazione del farmaco a giorni alterni, che presenta un vantaggio in termini di compliance, di farmacoeconomia e di ridotta frequenza di recidive.

Una modalità di assunzione del farmaco al bisogno ("on demand") sembrerebbe essere una valida soluzione nei pazienti con NERD (MRGE senza esofagite), secondo alcuni studi pubblicati a livello internazionale. Tale approccio non rappresenta tuttavia una terapia profilattica efficace in soggetti con pregressa evidenza di esofagite.

Uno schema terapeutico con assunzione del farmaco a stagioni, come quello proposto nei decenni scorsi per la malattia ulcerosa peptica, non ha un suo razionale non essendoci similitudine di storia naturale tra le due malattie.

Nuove prospettive potrebbero aprirsi con la segnalazione che il baclofen, farmaco antagonista dei recettori GABA_B, ridurrebbe il numero degli episodi di reflusso attraverso il decremento degli episodi di rilasciamento transitori inappropriati del SEI. Tuttavia, tale molecola non ridurrebbe l'esposizione acida esofagea post-prandiale.

TERAPIA ENDOSCOPICA

Crescente interesse è riservato alla terapia endoscopica che trova indicazione nel trattamento delle complicanze dell'esofagite da reflusso.

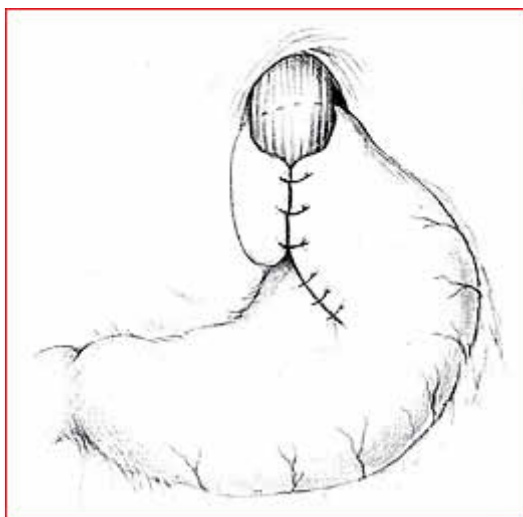
A parte le applicazioni dell'endoscopia nell'esofago di Barrett, del quale si dirà in seguito, ormai da tempo tale metodica è utilizzata al fine di arrestare le emorragie da ulcere esofagee e nella dilatazione di stenosi.

Recenti segnalazioni indicano inoltre che attraverso tale via di trattamento sarebbe possibile ridurre i rilasciamenti transitori inappropriati del SEI, ma ciò necessita di ulteriori studi.

TERAPIA CHIRURGICA

L'approccio chirurgico della MRGE ha subito profonde innovazioni, legate alla modernizzazione delle tecniche.

Lo scopo di tal trattamento, in pazienti con MRGE, è quello di ristabilire un meccanismo di contenimento della barriera antireflusso, mediante un manicotto ad alta pressione (costituito dalla plicatura del fondo gastrico attorno alla porzione esofagea inferiore), confezionato per via addominale o toracotomica. Inoltre, la plastica produce un aumento della lunghezza intraddominale del SEI e calibra la giunzione esofago-gastrica riducendone la possibilità di apertura in accordo con la legge di Laplace.



L'intervento più praticato è la funduplicatio secondo Nissen (Fig.11) per via laparotomica o laparoscopica. Nel breve-medio termine la via laparoscopica, meno invasiva, sembra altrettanto efficace di quella laparotomica, sulla prevenzione delle recidive. Le percentuali di mortalità e morbilità legate all'intervento sono comunque basse per entrambe le tecniche.

Fig. 11 - Intervento funduplicatio secondo Nissen

Anche nel confronto tra terapia medica e chirurgica, l'attuale carenza di studi clinici controllati di confronto non permette di valutare con chiarezza l'efficacia di quest'ultima.

Uno studio prospettico di recente pubblicazione, randomizzato, ha valutato l'efficacia della terapia medica versus quella chirurgica in soggetti con MRGE complicata (follow-up) medio di 10,6 anni nei pazienti trattati con terapia medica e 9,1 anni in quelli sottoposti a chirurgia). Il 92% dei pazienti sottoposti a terapia medica ed il 62% di quelli "chirurgici" ($p < 0,001$) riportavano una regolare assunzione di farmaci antireflusso. La sospensione di tali farmaci per una settimana si correlava con minor comparsa di sintomi negli ultimi rispetto ai primi. Tuttavia, non vi era una differenza significativa nel grado di esofagite tra i due gruppi. La sopravvivenza, invece, era significativamente ridotta nei soggetti sottoposti a chirurgia. I pazienti con esofago di Barrett

all'esordio, infine, sviluppavano adenocarcinoma esofageo con un'incidenza annua di 0,4% contro lo 0,07% di coloro che all'inizio ne erano esenti. Gli autori hanno concluso sostenendo che l'opzione chirurgica non deve essere consigliata con l'aspettativa che tali pazienti non necessiteranno più di terapia medica.

La terapia chirurgica va riservata alle forme di esofagite da reflusso resistenti al trattamento antisecretivo con IPP a dosaggi pieni, protratti per lunghi periodi, soprattutto se in giovane età, e ai casi che presentano anamnesi positiva per complicanze da MRGE (emorragia, stenosi non responsiva a un ciclo di dilatazioni per via endoscopica o esofago da Barrett con displasia grave). Viene suggerita come indicazione all'intervento anche la presenza di severa sintomatologia respiratoria imputabile al reflusso. Per ciò che concerne la comparazione farmacoeconomica tra terapia medica e chirurgica, in termini di rapporto costo-beneficio, un trial di Myrvold et al. Ha valutato i due approcci in uno studio multicentrico randomizzato e controllato, nel quale i pazienti sono stati seguiti per un periodo di 5 anni. A parte le differenze tra i singoli paesi coinvolti, i costi della terapia con omeprazolo si sono dimostrati inferiori rispetto a quelli della terapia chirurgica.

TERAPIA DELL'ESOFAGO DI BARRETT

La gestione terapeutica dei pazienti con EB deve seguire il principio che il grado di inibizione dell'acido deve essere più profondo e prolungato rispetto a quello della MRGE non complicata. L'orientamento è infatti mantenere libero dall'infiammazione il tratto esofageo distale, in funzione del fatto che anche la lunghezza dell'area interessata da metaplasia, oltre che la presenza della metaplasia intestinale, sarebbe associata alla durata di esposizione all'acido. Gli IPP rappresentano il trattamento di scelta.

Per quanto riguarda la durata della terapia è da considerare che i pazienti con EB possono continuare ad avere reflusso acido pur in assenza di sintomi, il che implica la necessità di continuare indipendentemente dalla manifestazione clinica.

Al fine di prevenire l'evoluzione in adenocarcinoma della metaplasia di Barrett, risultati di alcuni studi sembrano prospettare l'utilità del trattamento combinato con alte dosi di IPP ed ablazione termica con Argon o Nd: YAG laser o fotodinamica, dopo tali schemi è stata dimostrata la possibilità di riepitelizzazione con epitelio squamoso dell'area trattata.

Anche l'approccio chirurgico, con la fundoplicatio, sembra poter portare alla regressione, ma una sua utilità nell'impiego routinario, a fini preventivi, è ancora da confermare, mentre si rivela una preziosa opzione nell'evenienza di refrattarietà della terapia medica. A conferma di ciò lo studio prospettico citato in precedenza ha dimostrato che la chirurgia antireflusso non riduce il rischio di sviluppo di cancro esofageo tra coloro che hanno EB. Inoltre, qualora l'anomala esposizione acida persista dopo l'intervento il rischio di iperproliferazione e displasia resta elevato.

BARRIERA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

È la risultante delle strutture anatomiche presenti a livello della giunzione esofago-gastrica e del loro comportamento funzionale: sono rappresentate da:

- presenza di un segmento di esofago distale sottodiaframmatico
- compressione ab estrinseco dello sfintere esofageo inferiore da parte della crura diaframmatici
- integrità del ligamento freno-esofageo
- mantenimento dell'angolo di Hiss
- comportamento motorio del SEI, zona di elevata pressione a livello della giunzione esofago-gastrica interposta tra la P positiva intraddominale e la P negativa intratoracica, non ben definita anatomicamente ma facilmente identificabile anatomicamente

I principali farmaci usati nella MRGE hanno la proprietà di neutralizzare l'acidità gastrica e aumentano le difese della mucosa attraverso attività citoprotettive o eventualmente antibatteriche. Essi sono:

- gli antiacidi
- gli antagonisti del recettore H₂
- gli inibitori di pompa protonica (IPP)
- i citoprotettori

MRGE: storia naturale

La storia naturale della MRGE è ancora poco conosciuta. In relazione alla storia naturale si possono identificare almeno tre sottogruppi di pazienti:

- 1) pazienti con sintomi e manifestazioni endoscopiche;
- 2) pazienti con sintomi senza esofagite endoscopica;
- 3) pazienti con RGE patologico senza sintomi e/o esofagite.

La storia naturale dei pazienti inclusi nel primo gruppo è quella meglio conosciuta.

Nella maggioranza dei casi in questi pazienti la malattia ha un esordio acuto che è in genere ben controllabile con adeguate misure igienico-dietetiche ed idonea terapia medica. Mediamente nel 10-20% dei pazienti l'esofagite guarisce senza terapia medica. Tuttavia, anche se non è difficile indurre la guarigione delle lesioni endoscopiche, la maggioranza dei pazienti tende a recidivare dopo sospensione della terapia. A distanza di un anno dal termine della terapia il 90% dei pazienti presenta recidiva dell'esofagite erosiva. La precocità con cui si manifestano le recidive è però variabile, in quanto circa il 30% dei pazienti ha recidive precoci, entro 1-2 mesi dalla sospensione della terapia, mentre circa il 20% presenta recidive dopo un periodo più o meno lungo di benessere (20-30%) od in cui la sintomatologia era controllabile con farmaci sintomatici (30%).

I fattori che predispongono alla recidiva precoce e che, ove presenti, suggeriscono il ricorso ad una terapia di mantenimento sono rappresentati dalla severità endoscopica dell'esofagite prima della terapia, dalla persistenza o da una lenta regressione dei sintomi quando è guarita l'esofagite, dalla necessità di ricorrere a potenti antisecretivi per ottenere il controllo sintomatologico o la guarigione dell'esofagite, dalla presenza di una ipotonia dei SEI o di disordini della peristalsi del corpo esofageo. Una piccola percentuale di pazienti (< 10%) non raggiunge la guarigione dopo terapia medica. In questi "non responders" è indicato il ricorso all'intervento chirurgico. Studi di follow-up indicano che la MRGE nelle sue varianti sintomatiche con o senza esofagite è una malattia persistente nel tempo e che a distanza di 5 anni la maggioranza dei pazienti, in assenza di terapia di mantenimento, è ancora sintomatico.

ANTIACIDI

ANTAGONISTI DEL RECETTORE H2

CIMETIDINA

RANITIDINA

FAMOTIDINA e NIZATIDINA

ROXATIDINA

IPP: INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

OMEPRAZOLO

LANSOPRANZOLO

PANTOPRAZOLO

RABEPRAZOLO

ESOMEPRAZOLO

ANTIACIDI

Gli antiacidi gastrici sono basi deboli che reagiscono con l'acido cloridrico dello stomaco formando un sale e acqua. La loro funzione si basa sulla capacità di ridurre l'acidità gastrica e, poiché la pepsina (nota proteasi) è inattiva in soluzioni aventi pH4, l'attività peptica.

La maggior parte degli antiacidi in uso corrente hanno come loro costituente principale l'idrossido d'alluminio [Al(OH)₂], da soli od in associazione fra loro, ed a volte con bicarbonato di sodio (NaHCO₃) od un sale di calcio(CaCO₃).

La capacità tamponante di qualsiasi composto è determinata dall'abilità di neutralizzare l'acido gastrico e dalla durata della permanenza della preparazione nello stomaco.

Sale formato nello stomaco:

- Al(OH)₂ -----> AlCl₃
- NaHCO₃ -----> NaCl
- CaCO₃ -----> CaCl₂
- Mg(OH)₂ -----> MgCl₂

Capacità neutralizzante:

- Al(OH)₂ -----> Alta
- NaHCO₃ -----> Alta
- CaCO₃ -----> Moderata
- Mg(OH)₂ -----> Alta

Solubilità del sale:

- Al(OH)₂ -----> Bassa
- NaHCO₃ -----> Alta
- CaCO₃ -----> Moderata
- Mg(OH)₂ -----> Bassa

Assorbimento

Tutto il sodio ed oltre il 30% di magnesio e alluminio cloruro; solo modeste quantità di calcio cloruro (<10%), dato che la maggior parte viene trasformata in sali di calcio insolubili, e non assorbibili, nel piccolo intestino.

Effetti collaterali

Il calcio carbonato provoca rimbalzo ipersecretivo acido; il sodio bicarbonato, in eccesso, produce alcalosi metabolica e alcalinizza le urine; il magnesio cloruro provoca diarrea, ipermagnesemia (in pazienti con insufficienza renale); l'alluminio cloruro provoca stipsi, ipofosfatemia.(broncospasmo, alterazioni del sistema nervoso).

Interazioni

- Assorbimento non specifico di altri farmaci sulla superficie degli antiacidi: ad esempio, gli idrossidi di alluminio e magnesio alterano l'assorbimento della fentoina.
- Diminuito assorbimento di tetraciclina o di altri farmaci tramite la formazione di un complesso con gli antiacidi in possesso di cationi ambivalenti o trivalenti, come ad esempio i sali di magnesio, di alluminio e di calcio.
- Ridotta disponibilità di sali biliari (necessari per rendere solubili e quindi assorbibili certi farmaci, come la ciclosporina), a causa del legame che si instaura tra i sali di alluminio ed i sali biliari (l'idrossido di alluminio è il più potente).

Gli antiacidi possono influire sull'assorbimento di altri farmaci , causa l'aumento del pH gastrico.

- Modifica del grado di ionizzazione di un farmaco: gli acidi deboli divengono più ionizzati e meno assorbiti. Le basi deboli, meno ionizzate e più facilmente assorbite.
- Alterata solubilità dei farmaci, il cui assorbimento dipende da bassi valori di pH gastrico, come per esempio il ketoconazolo.
- Aumento dell'assorbimento di vari farmaci: ad esempio, le penicilline vengono degradate dall'acido gastrico, e gli antiacidi sembrano aumentare l'assorbimento dell' amoxicillina.

Gli antiacidi possono inoltre modificare la motilità gastrica alterando così l'assorbimento dei farmaci.

- L'assorbimento di L-DOPA può risultare aumentato dall'assunzione di antiacidi, che causano un più rapido svuotamento gastrico.
- L'assorbimento di farmaci presenti in particolari forme farmaceutiche , la cui solubilità dipende dal pH, può risultare alterato dall'aumento dei valori di pH: ad esempio, l'aspirina gastroresistente può solubilizzarsi prematuramente, con conseguente rilascio di aspirina nello stomaco anziché nel duodeno.
-

ANTAGONISTI DEL RECETTORE H2

La secrezione acida è sotto il controllo di tre principali agonisti: istamina, acetilcolina e gastrina, la via finale comune essendo la pompa protonica $H^+/K^+ -ATPasi$. I 4 principali farmaci entrati nell'uso clinico sono cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina. Una singola dose di questi agenti è capace di ridurre di oltre il 90% la secrezione acida gastrica sia basale che stimolata con l'introduzione di cibo o notturna.

Potenza relativa

La cimetidina è la meno potente; la ranitidina, la nizatidina, la roxatidina sono da 4 a 10 volte più potenti della cimetidina

Assorbimento

Per os:

- Cimetidina -----> 50%-70%
- Ranitidina -----> 50%-70% - Roxatidina ----->95%
- Famotidina ----->50%-70%
- Nizatidina -----> 95%
- Roxatidina -----> 95%

Metabolismo e eliminazione

Parzialmente metabolizzati nel fegato; cimetidina, ranitidina e famotidina sono farmaci escreti attivamente dal tubulo renale, e in tal modo competono con i cationi per tale sistema di trasporto (la cimetidina in tal senso è la più attiva).

CIMETIDINA

Si lega con il nucleo imidazolico all'enzima citocromo P45⁰, responsabile dell'idrossilazione e della demetilazione di molti farmaci.

Interazioni

La cimetidina determina interazioni farmacologiche di tipo metabolico, dal momento che può indurre modifiche di tipo farmacocinetico; può, tuttavia, interagire in modi diversi rispetto alla inibizione del metabolismo epatico.

- La cimetidina determina una diminuzione della clearance renale (66%) ed un aumento dell'assorbimento (22%) e del metabolismo (37%) del triamtrene (diuretico risparmiatore di potassio).
- Diminuisce la concentrazione plasmatica di aspirina.
- Diminuisce il metabolismo del carbarile, aumentandone la tossicità.
- Sembra aumentare la tossicità di lomustina (antineoplastico) e cloramfenicolo (inibitore della sintesi proteica batterica) nei confronti del midollo osseo.
- Diminuisce lievemente la clearance della gabapentina (antiepilettico).
- Aumenta gli effetti antistaminici dell'idrossizina.
- La metoclopramide diminuisce lievemente l'assorbimento di cimetidina.

RANITIDINA

Si lega, attraverso l'anello furanico, al citocromo P45⁰ con un'affinità pari a 0,1-0,2 volte quella della cimetidina.

Interazioni

La ranitidina provoca minori interazioni farmacologiche rispetto alla cimetidina, e quelle che si verificano sono di scarsa rilevanza clinica.

- Inibizione del metabolismo della glipizide, gliburide, metoprololo, midazolam, fentoina e warfarin (di scarsa rilevanza clinica).
- Ad elevate dosi si verifica un lieve aumento della concentrazione plasmatica di teofillina (metilxantina) in alcuni pazienti (questo può avere implicazioni cliniche).
- Con l'associazione ranitidina + gentamicina (antibiotico aminoglicosidico) si verifica un blocco neuromuscolare.
- Può aumentare resistenza ai bloccanti di tipo non depolarizzante, quali pancuronio e tubocurarina.
- Interazioni non ben note con morfina, oxaprozina e triazolam.
- Si verifica una diminuzione dell'assorbimento delle cefalosporine e del diazepam.
- Cisapride e sucralfato diminuiscono l'assorbimento di ranitidina.
- La propantelina aumenta l'assorbimento della ranitidina.
- Antagonizza gli effetti della tolazolina.
- Diminuisce di un 40% la biodisponibilità del cefpodoxime (cefalosporine di terza generazione) in quanto diminuisce l'acidità gastrica.

FAMOTIDINA e NIZATIDINA

Hanno un anello tiazolico, non vi è alcun legame con il citocromo P450.

Interazioni

La famotidina determina raramente interazioni di tipo metabolico così come la nizatidina, ma possono avere luogo reazioni idiosincrasiche e bisogna fare attenzione in caso di insufficienza renale. Attualmente non sono dimostrate altre interazioni con la nizatidina.

- la famotidina diminuisce di un 40% la biodisponibilità del cefpodoxime (cefalosporine di terza generazione) in quanto diminuisce l'acidità gastrica.
- la famotidina può diminuire l'emivita e la distribuzione del naprosene.
- la famotidina ad alte dosi può diminuire lievemente la clearance della teofillina.
-

ROXATIDINA

Ha una struttura piperidilmetifenossil; nessun apprezzabile legame con il citocromo P450.

Interazioni

Raramente dà luogo ad interazioni di tipo metabolico. Attualmente non sono state dimostrate altre interazioni.

IPP: INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

I principali farmaci appartenenti a questa classe sono: omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo.

Sono benzimidazoli sostituiti che inibiscono profondamente la secrezione acida tramite legame alla pompa protonica nella cellula parietale gastrica; sotto forma di farmaci inattivi, con un pKa di circa 4,0 (basi deboli).

Assorbimento

Per os: questi farmaci sono idrosolubili ma vengono inattivati dall'acido gastrico, e quindi disponibili in formulazioni orali gastroresistenti (granuli sensibili al pH).

Biodisponibilità

- Omeprazolo -----> 40%-50%
(alla prima dose in aumento con le successive)
- Lansoprazolo -----> 80%
- Pantoprazolo ----->80%

Metabolismo ed eliminazione

Dopo l'assorbimento si concentrano negli spazi acidi, ovvero nel canalicolo secretorio della cellula parietale gastrica; in tali condizioni di acidità, subiscono riorganizzazioni strutturali a sulfenamidi che si legano in modo covalente per mezzo di ponti sulfidrilici, alla subunità alfa dell'ATPasi H⁺/K⁺ della cellula parietale; le sulfenamidi si legano soltanto alle pompe protoniche in fase attiva, dato che le pompe inattive non sono disponibili a questi farmaci; hanno una lunga durata di azione perché il ripristino della secrezione acida dipende dalla sintesi da parte della cellula parietale, di nuove ATPasi H⁺/K⁺; sono ampiamente metabolizzati nel fegato.

OMEPRAZOLO

Ha un anello piridinico dimetil e metossi sostituito ed un anello imidazolico metossi sostituito; si lega a gruppi cisteinici posti sull'ATPasi H⁺/K⁺; da luogo a maggiori interazioni con il sistema enzimatico del citocromo P450 rispetto a lansoprazolo e pantoprazolo.

Interazioni

- Aumenta l'assorbimento della diossina (10%), della nifedipina (10-20%) e del bismuto.
- Diminuisce l'assorbimento della vitamina B12 legata alle proteine.
- La claritromicina aumenta i livelli plasmatici di omeprazolo.
- Aumentano i livelli di methotrxate, se cosomministrato con omeprazolo, per diminuita escrezione renale di methotrexate.
-

LANSOPRANZOLO

Ha un gruppo trifluoetossi sull'anello piridinico, mentre mancano i gruppi metile e metossi dell'omeprazolo, nell'uomo da meno interazioni con il citocromo P450 rispetto all'omeprazolo.

Interazioni

Sucralfato e antiacidi contenenti magnesio ed alluminio diminuiscono l'assorbimento di lansoprazolo.

Può influenzare l'assorbimento di vari farmaci, a causa del suo effetto sul pH gastrico.

PANTOPRAZOLO

Ha due gruppi metossi sull'anello piridinico ed un gruppo difluorometossi sull'anello imidazolico; ha una scarsa affinità con il citocromo P450; potrebbe rappresentare il primo inibitore di pompa iniettabile.(check information).

Interazioni

Non è stata riportata nessuna interazione con altri farmaci.

RABEPRAZOLO

Può essere considerato un inibitore reversibile con una più breve durata d'azione(due giorni contro quattro); sembra che aumenti la produzione di mucina, inoltre avrebbe una maggiore azione inibitrice contro l'H.Pylori rispetto all'omeprazolo e al lansoprazolo; inibitore competitivo dell'ureasi non batterica.

Interazioni

Non è stata riportata nessuna interazione con altri farmaci.

ESOMEPRAZOLO

L'esomeprazolo è il primo IPP sviluppato come isomero puro. Si tratta di un isomero dell'omeprazolo, quest'ultimo ormai ben conosciuto ed usato da molti anni, da cui ne differisce marcatamente in termini di maggiore biodisponibilità, quindi maggiore emivita plasmatici e una maggiore quantità della molecola in grado di legarsi alla pompa protonica delle cellule parietali gastriche.

Farmacocinetica

L'assorbimento dell'esomeprazolo avviene nell'intestino tenue, con un picco plasmatici a distanza di 1-2 ore dalla somministrazione. La sua disponibilità sistemica è pari al 64% dopo dose singola e all'89% dopo somministrazione giornaliera ripetuta. L'assorbimento diminuisce del 33-53% in

presenza di cibo. Il volume apparente di distribuzione allo steady-state, nei volontari sani è di circa 0,22 l/kg di peso corporeo; il legame proteico è pari al 97%.

Metabolismo ed eliminazione

L'esomeprazolo viene completamente metabolizzato attraverso il sistema del citocromo P450 e, in particolare, dalle isoforme CYP2C19 e CYP3A4. Meno dell'1% del farmaco viene rinvenuto nelle urine. Circa l'80% viene escreto sotto forma di metabolici, inattivi, urinari a seguito di somministrazione orale, e la parte rimanente è escreta in forma di metabolici fecali. Il recupero totale è pari al 92-96% entro 48 ore dopo una dose singola per via orale.

Il farmaco subisce un metabolismo epatico di primo passaggio inferiore rispetto all'omeprazolo ed ha una clearance epatica più lenta che si traducono dopo somministrazioni ripetute, in una più elevata concentrazione plasmatica. In una serie di studi di farmacodinamica è stata confrontata l'efficacia dell'esomeprazolo, in dose di 40 mg, con omeprazolo di 20 mg e 40mg, lansoprazolo, in dose di 30 mg, pantoprazolo, in dose di 40 mg e rabeprazolo, in dose di 20mg, nel controllare l'acidità gastrica sia nei volontari sani, che nei pazienti affetti da MRGE.

Si è notato che l'esomeprazolo fornisce una rapida inibizione dose-dipendente della secrezione acida stimolata da pentagastrina nei volontari sani dopo 1 e 5 giorni di terapia, con un maggior effetto dopo somministrazioni ripetute. Inoltre con l'esomeprazolo il valore di PH intragastrico si mantiene sopra 4 per un periodo più lungo e in numero maggiore di pazienti, rispetto agli altri IPP, con un valore mediano di PH intragastrico nelle 24h più elevato.

Interazioni

- **Con farmaci**

Come per qualsiasi altro farmaco antisecretivo, l'assorbimento dei farmaci che possiedono un meccanismo di assorbimento PH-sensibile, può aumentare o diminuire in corso di terapia con IPP, nessuna interazione clinicamente rilevante dimostrata con amoxicillina, chinidina o warfarin. L'uso contemporaneo con fentoina determina un aumento della concentrazione plasmatica di quest'ultima per cui si necessita un monitoraggio di tale concentrazione quando si inizia o si sospende il trattamento con omeprazolo in pazienti epilettici. La contemporanea somministrazione di esomeprazolo con diazepam determina una diminuzione della clearance di quest'ultimo pari al 45%, aumentati livelli plasmatici di diazepam, comunque sotto il range terapeutico, sono stati riscontrati anche dopo 12 ore dalla somministrazione e oltre; non sembra pertanto che tale interazione possa avere un significato clinico rilevante (controllo per tesi contraria).

- **Con alimenti**

Non sono state osservate interazioni clinicamente significative e l'assunzione di cibo non modifica la durata dei valori di acidità intragastrica sopra 4.

NERD: definizione

Il concetto di malattia non è sinonimo di esofagite dato che esiste un quadro patologico anche in assenza di lesioni esofagee:

tale entità si definisce **NERD (Non-Erosive Reflux Disease)** e si esprime clinicamente con pirosi perdurante per almeno tre mesi e negatività per patologia organica all'esame endoscopico.

I pazienti affetti da NERD hanno caratteristiche simili a quelli con esofagite, sia per quanto riguarda la severità dei sintomi che per la qualità di vita e la risposta alla terapia.