

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA  
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

## **La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)**

### **Definizione, epidemiologia e clinica**

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è una condizione clinica caratterizzata da reflusso di contenuto gastroduodenale nell'esofago con comparsa di sintomi in grado di interferire con la qualità della vita. Si stima che la piroisi retrosternale si presenti almeno 1 volta al giorno nel 4-7% della popolazione generale e, nel 34-44%, almeno 1 volta al mese. L'incidenza della MRGE è stimata in 4.5/100.000, con un marcato incremento sopra i 40 anni.

I meccanismi fisiopatologici alla base della MRGE sono molteplici ed includono riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore (LES), transitori rilassamenti del LES, ridotto clearing esofageo, alterato svuotamento gastrico e ridotta salivazione.

I sintomi considerati tipici sono rappresentati dalla piroisi retrosternale (definita dal paziente come sensazione di bruciore che esordisce in corrispondenza dello stomaco o dalla porzione inferiore del torace e che risale verso il collo) e dal rigurgito (percezione di liquido con sapore amaro e acido all'interno della cavità orale), sintomi la cui specificità per MRGE è pari all'89 e 95%, rispettivamente. Sintomi frequenti ma meno specifici sono l'odinofagia, la disfagia, le eruttazioni, l'ipersalivazione, il dolore epigastrico, il gonfiore, la difficoltà digestiva. Alcuni di questi sintomi caratterizzano la diagnosi di dispepsia funzionale ed è noto che il tra il 10% e il 17% dei pazienti che richiedono intervento medico per dispepsia hanno MRGE (BSG Guidelines, 1996).

Fumo, abitudini dietetico-comportamentali (pasti abbondanti, cibi ricchi di grassi, caffeina, clinostatismo), farmaci, gravidanza e obesità possono esacerbare la MRGE. L'ernia iatale si accompagna frequentemente a MRGE e può contribuire alla prolungata esposizione al contenuto gastroduodenale. Peraltro circa la metà dei pazienti con MRGE non presenta ernia iatale.

L'esposizione esofagea al contenuto gastroduodenale può causare danno della mucosa (esofagite) e talora complicanze quali ulcere (circa 5%), sanguinamento (< 2%) e stenosi (1.2-20%). L'esofago di Barrett (sostituzione del normale epitelio con cellule colonnari metaplastiche) è descritto nel 10% dei pazienti con prolungata esposizione al contenuto gastroduodenale, e può predisporre all'adenocarcinoma. Pazienti con reflusso gastroesofageo possono avere manifestazioni definite "atipiche" o "extraesofagee" quali dolore toracico non cardiaco, asma bronchiale, tosse cronica, raucedine, globo faringeo, faringodinia, faringite, laringite, perdita di smalto dentario. Un'associazione con il reflusso acido può sussistere nel 50% dei pazienti con dolore toracico non cardiaco, nel 78% dei pazienti con raucedine e nel 60-80% dei pazienti adulti con asma bronchiale (50-60% degli asmatici in età pediatrica). Si stima che tra il 4 e 10% dei pazienti che si sottopongono a visita otorinolaringoiatrica presenti condizioni morbose correlabili a MRGE.

### Diagnosi

Il razionale per un approccio diagnostico che non prevede inizialmente indagini strumentali nasce da alcune considerazioni: 1) la maggior parte dei soggetti con MRGE hanno sintomi solo occasionali.

2) il rilievo anamnestico di sintomi tipici (pirosi, rigurgito) ha una elevata specificità per la diagnosi di MRGE quando rapportato alla Ph-metria esofagea come gold standard diagnostico. (**Grado B**). 3) l'endoscopia mostra una scarsa sensibilità diagnostica riscontrando danno della mucosa (esofagite) in meno del 50% dei soggetti con MRGE.

4) Pazienti con pirosi retrosternale e/o rigurgito presentano un miglioramento dei sintomi significativo e rapido al trattamento con inibitori di pompa protonica (IPP). Sulla base di queste premesse si suggerisce l'algoritmo diagnostico definito nella tabella 1. Gli strumenti diagnostici in corso di MRGE sono rappresentati da:

- **Storia clinica:** pazienti con sintomi tipici inquadrabili come MRGE di grado "lieve" (-ricorrenza dei sintomi meno di 3 volte la settimana; -sintomi presenti da meno di 6 mesi; -sintomi che non interferiscono con le normali attività quotidiane; - intensità dei sintomi definibile di grado 1-3 in una scala

analogica da 1 a 10), non necessitano di diagnosi strumentale e possono essere avviati al primo step terapeutico.

Pazienti con comparsa di primo episodio di MRGE dopo i 50 anni o con presenza ab inizio di sintomi di allarme (odinofagia, disfagia, anemia, sanguinamento gastroenterico, iporessia, sazietà precoce, calo ponderale) devono essere sottoposti ad endoscopia prima di iniziare la terapia. E' dibattuto se sottoporre ad endoscopia prima della terapia i pazienti con MRGE severa (- ricorrenza giornaliera dei sintomi; -sintomi presenti da più di 6 mesi; -sintomi che regolarmente interferiscono con le normali attività quotidiane; -intensità dei sintomi definibile di grado 7-10 in una scala analogica da 1 a 10).

**IPP test:** si intende la riduzione dei sintomi (valutati su scala analogica) dopo breve periodo di terapia con inibitori di pompa protonica (IPP). Questa semplice valutazione ha valore diagnostico in pazienti con sintomi tipici e senza segni di allarme (**Grado A**). Una recente meta-analisi di 15 studi conclude che un "IPP test" positivo non stabilisce con sufficiente sicurezza la diagnosi di MRGE quando questa è definita da standard di riferimento accettati (**Grado B**).

- **Endoscopia:** la sensibilità diagnostica dell'endoscopia nella MRGE è complessivamente scarsa (oltre il 50% di negatività) (**Grado B**). Pertanto in più della metà dei pazienti con MRGE non vi è alcuna lesione all'endoscopia (condizione definita ENRD: "endoscopy negative reflux disease"). Al contrario la sensibilità è elevata nell'identificare esofagite erosiva (stadiata in differenti gradi di severità secondo la classificazione di Los Angeles), ulcere, stenosi, esofago di Barrett e cancro.

- **pH-metria delle 24 ore:** rappresenta il gold standard diagnostico della condizione di reflusso gastroesofageo ma, in considerazione di quanto esposto ai punti 2 e 4, all'indaginosità della tecnica e alla scarsa disponibilità nella pratica clinica, è riservata a casi selezionati. Oggi sono disponibili pH-metri "wireless" meglio tollerati dal paziente.

- **Manometria esofagea:** impiegata per la valutazione della peristalsi esofagea e della funzionalità del LES in casi selezionati.

- Recentemente è stata proposta una nuova tecnica, la impedenziometria multicanale intraluminale (IMI) in grado di registrare il transito del bolo esofageo ed i reflussi anche non acidi. Tale tecnica può essere associata alla Ph-metria (IMI-pH) o manometria (IMI-EM) fornendo informazioni più dettagliate sulla funzionalità esofagea. Ulteriori studi sono necessari per identificare l'effettivo futuro spazio diagnostico di questa tecnica.

Ulteriori tecniche diagnostiche quali l'Rx esofago con bario, il test di Bernstein e la scintigrafia esofagea hanno indicazioni molto limitate.

## Terapia

**1. Terapia iniziale** 1.1 **MRGE lieve** Alcune linee guida sottolineano l'opportunità di un primo

step terapeutico rappresentato dalle modificazioni della abitudini alimentari e dello stile di vita che, sebbene non supportati da evidenze sulla loro reale efficacia, vengono sempre raccomandate lungo tutto il percorso terapeutico della MRGE (**grado C**). L'uso di antiacidi/arginati o antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> dell'istamina (anti-H<sub>2</sub>-R) sta oggi perdendo significato anche nelle forme lievi, data la disponibilità di farmaci più efficaci (IPP) e, almeno per quanto riguarda la realtà italiana, anche a costo ridotto (dopo l'introduzione del lansoprazolo generico). Per tali ragioni e poichè non vi sono dati certi sul rapporto costo efficacia della terapia "step up" rispetto all'uso di IPP ab inizio, è opinione accettata e condivisa dagli autori che l'uso di IPP, in grado di produrre una rapida riduzione dei sintomi con conferma diagnostica "first shot" di MRGE, sia la metodologia di trattamento da preferire nella fase iniziale (**Grado A**). Scarse le informazioni riguardanti i farmaci procinetici. Non ci sono studi controllati di comparazione di metoclopramide o domperidone versus altri procinetici o placebo (**grado C**).

1.2. **MRGE severa o sintomi di allarme** Alcuni autori preferiscono un trial di 4 settimane con IPP a dose standard nella MRGE con sintomi tipici di grado severo sottoponendo il paziente ad endoscopia solo dopo il fallimento della terapia. L'endoscopia, in ogni caso, deve sempre essere eseguita in presenza di sintomi di allarme.

1.2.1 **Pazienti con esofagite**. Gli IPP sono i farmaci di prima scelta (**Grado A**). Una review sistematica di 11 RCT sul trattamento empirico dimostra che,

sebbene la terapia con IPP e con anti-H2-R a breve termine (1-12 settimane) sia efficace nel controllo dei sintomi tipici, gli IPP si sono dimostrati superiori agli anti-H2-R (95% CI 0.57-0.80) (**Grado A**). Il tasso di guarigione a 4 settimane è superiore per omeprazolo 20 mg/die (95% CI 0.477-0.775) e 40 mg/die (95% CI 0.469-0.842) rispetto a ranitidina 300 mg/die (95% CI 0.257-0.400) e ranitidina 600 mg/die (95% CI 0.385-0.520) (**Grado A**). Esomeprazolo 40 mg die favorisce la guarigione a 4 settimane in maniera maggiore di omeprazolo 20 mg die (CI 95% 1.10-1.18) (**Grado A**).

Nessuna

differenza per quanto riguarda il beneficio clinico (in acuto a 3 giorni, guarigione a 4 settimane, miglioramento dei sintomi a 4 settimane o guarigione a 8 settimane), tra gli altri IPP (**Grado A**). 1.2.2 **Pazienti con endoscopia negativa (ENRD)** IPP e anti-H2-R hanno efficacia sovrapponibile (95% CI 0.39-1.20) (**Grado A**). Poiché un breve ciclo di terapia con IPP ad alte dosi riduce i sintomi ed ha valore diagnostico (**Grado A**), gli IPP sono raccomandati come farmaci di prima scelta (**Grado A**). In pazienti non responsivi agli IPP è necessario approfondimento diagnostico con pH-metria delle 24 ore. Se negativa, devono essere prese in considerazione diagnosi diverse dalla MRGE (a parte i casi con reflusso acido minimo o con reflusso alcalino), quali la piroisi funzionale o le anomalie motorie.

## 2. Terapia di mantenimento

Circa il 90% dei pazienti con esofagite e il 44-75% dei pazienti con endoscopia negativa presenterà una recidiva dei sintomi entro 6 mesi dalla sospensione della terapia. Non vi sono dati solidi sull'efficacia delle modalità di terapia step-up (IPP in mantenimento dopo terapia iniziale con anti-H2-R), step-down (mantenimento con anti-H2-R dopo terapia iniziale con IPP) e step-in (mantenimento della stessa categoria di farmaco alla dose efficace nella terapia iniziale). Gli IPP sono i farmaci di prima scelta. Essi riducono il tasso di recidiva dei sintomi e di esofagite rispetto agli anti-H2-R (**Grado A**). Tra gli IPP, l'omeprazolo è il farmaco maggiormente studiato. Omeprazolo sia alla dose di 20 mg/die che di 10 mg/die è più efficace di ranitidina 150 mg bid a 12 mesi (**Grado A**). Il tasso di relapse valutato a 6 mesi è del 17% con

omeprazolo; 33% con cisapride e 49% con ranitidina (**Grado A**). Per quanto riguarda gli altri IPP, non vi è differenza tra lansoprazolo a dose standard (30 mg/die) e omeprazolo 20 mg/die né fra rabeprazolo (10 o 20 mg/die) e omeprazolo 20 mg/die a 12 mesi, mentre lansoprazolo a bassa dose (15 mg/die) si è dimostrato meno efficace di lansoprazolo 30 mg/die, omeprazolo 20 mg/die ed esomeprazolo 20 mg/die nel mantenimento della guarigione a 12 mesi (**Grado A**).

**2.1 Modalità di controllo lungo termine dei sintomi** Vi sono diverse modalità che si possono ricondurre sostanzialmente a 2: -a) il trattamento giornaliero continuativo. Può essere protratto per periodi variabili, in qualche caso per tutta la vita, adeguandolo di volta in volta alle necessità del singolo paziente. Tale strategia è raccomandata nei pazienti con esofagite severa (grado C e D) (**Grado A**) dove vi è anche un buon rapporto costo-efficacia (**Grado A**). -b) trattamento “on demand”: il farmaco viene utilizzato ripetitivamente solo in occasione della comparsa dei sintomi e per tutta la durata dello stesso, poi sospeso. E’ una modalità consigliata nella MRGE lieve-moderata e nella ENRD (**Grado A**). In alcune linee guida compaiono altre 2 modalità:

-il “trattamento intermittente” (condotto per 2-4 settimane e successivamente ripreso alla ricomparsa dei sintomi per la stessa durata e alla stessa dose che aveva indotto la precedente remissione) che ha però minor efficacia clinica dei precedenti.

-il trattamento nel solo week-end (“week-end therapy”), che non ha presupposti fisiopatologici e quindi va evitato

### **3. MRGE complicata.**

Anche in pazienti con MRGE complicata gli IPP sono i farmaci di prima scelta. In pazienti con esofagite di grado  $\geq 2$ , stenosi esofagea benigna e almeno 1 episodio di

disfagia/settimana, omeprazolo 20 mg/die è superiore agli anti-H<sub>2</sub>-R (ranitidina e famotidina) nel tasso di guarigione dell'esofagite (100% vs 53%), nel tasso di riduzione della disfagia (94% vs 40%) e per la minor necessità di dilatazioni esofagee (41% vs 73%) (**Grado B**).

### **4. Terapia Chirurgia.**

La chirurgia antireflusso, eseguita da un chirurgo esperto, può essere una valida opzione per la terapia di mantenimento di un paziente con una malattia da reflusso ben documentata. (**Grado B**) (Update guidelines of the American College of Gastroenterology for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005; 100:190-200).

I pazienti da candidare alla chirurgia devono essere attentamente selezionati: deve essere documentato il reflusso acido, un'anomalia della barriera antireflusso e la normalità della motilità esofagea. Possibili indicazioni alla terapia chirurgica sono:

- refrattarietà al trattamento medico,
- necessità di aumentare il dosaggio dei farmaci,
- scelta del paziente in favore dell'intervento (stile di vita, costo terapia, età),
- complicanze ripetute della malattia quali esofagite (grado C e D) non responsive alla terapia medica
- stenosi esofagea
- ernia iatale voluminosa o ernia paraesofagea. La chirurgia laparotomica (open) si è dimostrata superiore all'omeprazolo 20 mg/die ma non all'omeprazolo 60 mg/die nel follow up a lungo termine (**Grado C**). È stata segnalata una maggior mortalità della chirurgia laparotomica (open) rispetto al trattamento medico nel lungo termine (RR 1.57; CI 95% 1.01-2.46). La chirurgia laparotomica (open) ha dimostrato una prolungata ospedalizzazione, una convalescenza più lunga e un maggior tasso di complicanze rispetto alla chirurgia laparoscopica (**Grado C**) che è oggi considerata il gold standard della terapia chirurgica della MRGE. Sebbene dopo chirurgia antireflusso vi sia una risposta sintomatologica molto alta (95% a 5 anni dopo chirurgia laparoscopica), tra il 5 e il 20% dei pazienti accusa

sintomi (senso di distensione addominale, flatulenza, sintomi dispeptici, disfagia per i solidi) e il 20-40% riprende l'uso di farmaci antisecretivi 5-10 anni, dopo chirurgia.

**5. Terapie endoscopiche endoluminali** Terapia endoscopica iniettiva o sutura endoscopica o ablazione mediante radiofrequenza - della giunzione

gastroesofagea: sono meno invasive ma anche meno efficaci della chirurgia. Non esiste un follow-up sufficientemente lungo per cui è necessario attendere per poterle paragonare alla chirurgia e alla terapia farmacologia.

**5. MRGE e malattia extraesofagea** 5.1 **Asma bronchiale**: solo in circa un terzo dei pazienti che hanno sia la MRGE che l'asma, la prima è sicuramente causa della seconda. Ciò giustifica le indicazioni all'approfondimento diagnostico mediante endoscopia e Ph- metria esofagea. In una review sistematica di 12 trial clinici in cui è stata valutata la possibile associazione tra MRGE ed asma, il trattamento antireflusso non migliora i sintomi dell'asma (**Grado A**). In 1 solo studio è stato dimostrato un miglioramento del FEV 1. Trattamenti troppo brevi e la scarsa numerosità dei pazienti possono spiegare la negatività dei risultati. Il trattamento consigliato è quello con IPP ad alte dosi. La risposta è in genere lenta e il trattamento protratto più a lungo.

5.2 **Dolore toracico non cardiaco (NCCP)**: il 64 % dei pazienti con dolore toracico ha una causa "non cardiaca" e di questi oltre il 60% ha una MRGE da sola o associata ad altre componenti (es. dolore muscolo scheletrico) . Un breve ciclo di terapia con IPP ad alte dosi è in grado di ridurre i sintomi oltre ad avere valore diagnostico (**Grado B**). La terapia con IPP in genere deve essere più protratta rispetto alla MRGE con sintomi tipici e a dosi più alte. In tutti i casi di NCCP non responsivi ad IPP test è raccomandato approfondimento con endoscopia e pH-metria.

**6. Aree controverse** 6.1 **Screening dell'Esophago di Barrett (EB)**: la ricerca di EB è indicata in pazienti con MRGE sopra i 50 anni e con sintomi di reflusso di durata superiore ai 10 anni. Se EB o esofagite non viene riscontrata alla prima endoscopia non è necessario attivare programmi di sorveglianza, a meno di modificazioni dei sintomi. In presenza di EB la sorveglianza dovrebbe essere fatta ogni 2 anni. In presenza di displasia la sorveglianza deve essere più stretta con avvio a trattamenti di ablazione endoscopica specie nelle forme di displasia grave.

6.2 **Helicobacter Pylori (HP)**: L'eradicazione dell'infezione da HP non migliora i sintomi della MRGE. Il trattamento dell'HP sembrerebbe ridurre

l'efficacia della terapia antisecretiva per la MRGE, ma i dati sono controversi. Un problema legato alla terapia di mantenimento con IPP è rappresentato dalla possibile progressione della gastrite HP correlata a gastrite atrofica (potenziale rischio di adenocarcinoma gastrico) favorita dalla soppressione prolungata dell'acidità. Per tale ragione in tutti i pazienti con infezione da HP ed MRGE in cui sia stata programmata una terapia di mantenimento con IPP, prevale la strategia di eradicare l'infezione.

### **Conclusioni**

La MRGE ha un'elevata prevalenza nella popolazione generale e spesso i sintomi hanno frequenza ed intensità tale da alterare notevolmente la qualità della vita. In questi casi, dove è quasi sempre indicata l'endoscopia, il trattamento con IPP è il più efficace, specie in casi con esofagite moderata-severa. Nei casi di ENRD non responsivi agli IPP è necessario lo studio con pH-metria esofagea e considerare altre diagnosi, se negativa. In tutti i casi di MRGE lieve, dove non è necessaria l'endoscopia, possono essere sufficienti raccomandazioni sulle modificazioni del comportamento alimentare e dello stile di vita e l'uso di IPP anche per brevi periodi.