



NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

Comitato Scientifico: Aulisa L, Bizzi B, Caione P, Calisti A, Chiozza ML, Cittadini A, Ferrara P, Formica MM, Ottaviano S, Pignataro L, Pitzus F, Pretolani E, Riccardi R, Salvatore S, Savi L, Sternieri E, Tortorolo G, Viceconte G
Registro del Tribunale di Roma n. 337 dell'1/6/1991 · Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. 70% - Roma
Periodicità semestrale · ©2013 Mediprint S.r.l. a socio unico

Fisiopatologia, inquadramento clinico e trattamento dei sintomi della MRGE: dalla letteratura al parere degli specialisti

**R. Ballanti¹, C. Belcari², V. Caravello³, M. Corsetti⁴, V. De Francesco⁵, A. Dell'Anna⁶,
G. Fanello⁷, S. Genova⁸, F. Goffredo⁹, S. Gozzi¹⁰, M. Manganaro¹¹, M. Martellotta¹²,
A. Penna¹³, D. Quintigliano¹⁴, A. Sabbatini¹⁵, L. Tammaro¹⁶, M. Zanchi¹⁷**

¹Direttore Unità Di Gastroenterologia, Ospedale Santo Spirito, Roma; ²Specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva e Medicina Interna, Dirigente Medico ASL 5 Pisa, Responsabile Ambulatorio di Gastroenterologia, U.O. Medicina Interna 1 Ospedale di Pontedera; ³Gastroenterologo, Dirigente Medico Arnas U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Civico, Palermo; ⁴U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva ASL n. 9 Grosseto; ⁵Divisione di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Foggia; ⁶Dirigente Responsabile S.S. Gastroenterologia Chirurgica ed Endoscopia Digestiva, AUSL LE Ospedale Vito Fazzi, Lecce; ⁷Università di Roma La Sapienza, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Dottorato di Ricerca Tecnologie Avanzate in Chirurgia, PRGM Endoscopia d'Urgenza-Policlinico Umberto I Roma; ⁸Dirigente Responsabile dell'U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale San Antonio Abate, A.S.P. 9 Trapani; ⁹U.O.C. Gastroenterologia Riabilitativa, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; ¹⁰U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale S. Donato, Arezzo; ¹¹U.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, ASP di Caltanissetta, Distretto Ospedaliero CL 1, P.O. "M. Raimondi", San Cataldo, Caltanissetta; ¹²Specialista in Chirurgia dell'Apparato Digerente ed Endoscopia Digestiva Chirurgica, Dirigente Medico I livello presso S.C. Chirurgia Generale, Responsabile della Struttura Semplice di Endoscopia Digestiva Diagnostica ed Operativa, P.O. della Valle D'Itria, Martina Franca (TA); ¹³Dirigente Medico U.O.C. di Gastroenterologia, Ospedale San Paolo, ASL Bari; ¹⁴Chirurgia Endoscopica Distretto Tivoli ASL RM G, Tivoli, RM; ¹⁵U.O. Chirurgia Generale, P.O. Orbetello, ASL Grosseto; ¹⁶Direttore Incaricato U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Dirigente Responsabile U.O.S.D. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliera Complesso Ospedaliero San Giovanni Addolorata, Roma; ¹⁷U.O.S. di Endoscopia Digestiva, ASP n.1 Ag, Presidio Ospedaliero Barone Lombardo, Canicatti (AG)

Introduzione

Una delle patologie digestive più insidiose, soprattutto quando si manifesta nelle sue forme evolute e complicate, è la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), che può coinvolgere fino al 40% della popolazione generale e che, per la sua diffusione e importanza clinica, anche in termini di spesa sanitaria, è uno dei disturbi più frequenti. Nell'ultimo ventennio si è verificato un considerevole aumento della sua prevalenza e incidenza, pari al 10-20% in Europa e Nord America e al 10% in Sud America e in Turchia; nel continente asiatico è invece generalmente inferiore (1,2).

Nella pratica clinica rilevanti sono gli effetti economici della MRGE, che ha provocato, nei soli USA nel 2004, una spesa totale annua di 12.000 milioni di dollari, costituendo il motivo più frequente di visite ambulatoriali gastroenterologiche e causando il 23,5% delle ospedalizzazioni riferibili alle patologie digestive. In base alla "Definizione e classificazione di Montreal", che prevede, nell'inquadramento clinico della "sindrome sintomatica", unicamente i sintomi fastidiosi, la malattia si palesa con sintomi esofagei, pirosi retrosternale e senso di reflusso, o con manifestazioni extraesofagee, dolore toracico, tosse cronica, asma bronchiale e laringite ed erosioni dentarie, ponendo la diagnosi "patient-centered", con una terminologia stabilita e fruibile in ogni am-

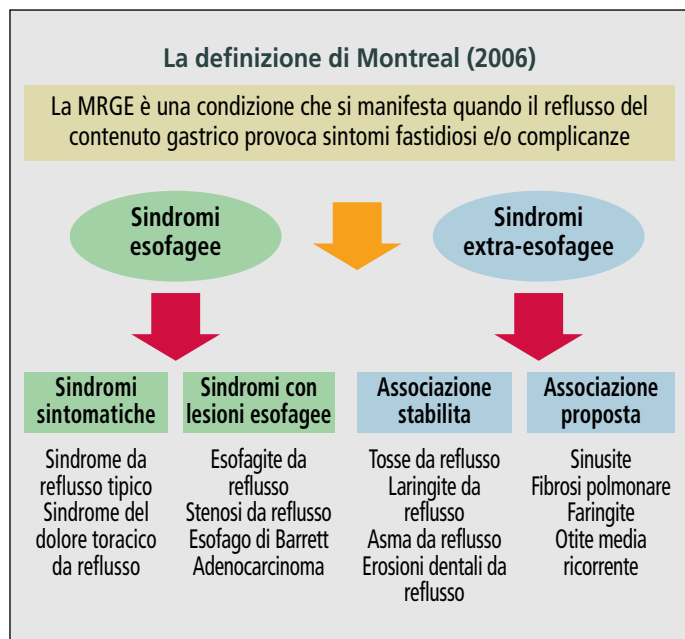
bito clinico dal Medico di Medicina Generale e dallo Specialista (Fig. 1) (3). Oltre alle sindromi extraesofagee ricomprese nella citata classificazione, recenti studi hanno messo in relazione la MRGE con lo sviluppo di alcune aritmie cardiache, tra le quali la fibrillazione atriale (4,5).

Fisiopatologia

Il reflusso di contenuto gastrico in esofago è un evento fisiologico, che si verifica soprattutto nel periodo post-prandiale, e assume rilevanza clinica quando, per frequenza, intensità e/o per ridotta resistenza della mucosa esofagea, induce la comparsa di manifestazioni cliniche.

Le strutture anatomiche della barriera antireflusso sono rappresentate dalla membrana frenoesofagea, dallo jato esofageo del diaframma, dal segmento di esofago intraddominale e dalla presenza di fibre muscolari gastriche che avvolgono circonferenzialmente l'esofago distale e contribuiscono al mantenimento dell'angolo di His. La componente funzionale della barriera è costituita dallo sfintere esofageo inferiore (LES-Lower Esophageal Sphincter). Alla fisiopatologia multifattoriale della MRGE concorrono così fattori anatomici e funzionali, in grado di promuovere il reflusso e di condizionare l'azione lesiva del refluito sulla mucosa esofagea.

Figura 1. Inquadramento clinico della MRGE: definizione e classificazione secondo Montreal (da: Vakil N. 2006; mod.).



Fattori condizionanti l'insorgenza di reflusso gastroesofageo

1) LES

Ipotonia

Nell'ambito del reflusso patologico il "free reflux" è evidente in pazienti con MRGE severa. Tale condizione può rappresentare l'esito del processo infiammatorio della mucosa ma, nella maggioranza dei soggetti, precede la comparsa di esofagite e residua anche dopo la sua guarigione.

Rilasciamenti transitori spontanei

Rappresentano il meccanismo principale attraverso cui si verificano gli episodi di reflusso, in particolare nei pazienti con normale tono del LES, e vengono definiti spontanei poiché non indotti dalla deglutizione, con riduzione della pressione sfinteriale ai livelli di quella intragastrica, della durata di almeno 5 secondi. Costituiscono la componente di un riflesso attivato dalla distensione gastrica ("reflex reflux"), una risposta alla stimola-

zione meccanica subliminale del faringe o si riscontrano in associazione a contrazioni secondarie del corpo esofageo. Nei soggetti sani i TLESR (Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation) compaiono nel 35% dei rilasciamenti e gli episodi di reflusso si realizzano quasi esclusivamente in occasione di tali eventi, mentre nei pazienti con esofagite la loro frequenza è superiore all'85%, sostenendo i 2/3 degli episodi di reflusso.

2) Ernia jatale

Le alterazioni fisiopatologiche conseguenti a questa alterazione anatomica sono rappresentate da una rallentata clearance esofagea in relazione alla ritenzione di minime quantità di refluito gastrico a livello cardiaco, con conseguente reflusso in esofago durante l'inibizione postdeglutitoria del LES ("*stress reflux*"), che si normalizza dopo riparazione chirurgica dell'ernia, con compartimentalizzazione del refluito gastrico nella porzione erniata per azione antagonista del diaframma, in relazione alle dimensioni dell'ernia, in aggiunta alla riduzione o all'abolizione dell'angolo di His.

3) Motilità gastrica

L'associazione di sintomi dispeptici, quali senso di ripienezza, dolenzia addominale e gonfiore post-prandiale, sono suggestivi di turbe della motilità gastrica, con rallentamento dello svuotamento, maggiore distensione gastrica post-prandiale, incidenza di TLESR e di reflussi duodenogastrici.

Fattori condizionanti la lesività del refluito

1) Componente acida e alcalina del refluito gastrico e duodenale

Rappresentano i fattori aggressivi dotati di maggior lesività, con incremento della permeabilità mucosa agli ioni H⁺ e K⁺ indotta anche dalla pepsina; gli acidi biliari presentano una lesività intrinseca sulla mucosa esofagea, ampliata dall'associazione con l'acido, un evento fisiopatologico rilevante soprattutto nei pazienti con esofago di Barrett e in presenza di esofagite complicata.

2) Tempo di contatto con la mucosa esofagea

È un fattore critico per la lesività della mucosa esofagea, differenziando i soggetti con esofagite da quelli senza lesioni; il tempo di permanenza del refluito in esofago dipende dal clearing esofageo, con detersione del viscere in relazione allo stimolo acido (peristalsi secondaria).

2) Secreto salivare

Ricco di bicarbonati, è un meccanismo di difesa che consente di neutralizzare il pH, riducendo la lesività sull'epitelio squamoso.

Fisiopatologia delle manifestazioni extraesofagee

Le manifestazioni laringee e respiratorie della MRGE sono in relazione alla presenza e all'entità del refluito con 2 meccanismi:

- 1) il riflesso nervoso esofago-bronchiale con broncocostrizione vago-mediata, senso di corpo estraneo e tosse, definito "*reflex reflux*";
- 2) un'azione diretta del refluito sulla mucosa laringo-tracheale da microaspirazione.

Va sottolineata l'interdipendenza causale tra tosse e reflusso, in cui il riflesso tussigeno stesso induce episodi di reflusso, con l'aumento dei TLESR e della pressione intradominale, in aggiunta al ruolo svolto, nella genesi della microaspirazione, dall'ipotonia dello sfintere faringoesofageo, che si realizza durante le ore notturne, così come documentato da studi pH-metrici; inoltre la ridotta incidenza di sintomi esofagei e di esofagite, in pazienti con manifestazioni laringotracheali, conferma che, per indurre la sintomatologia, minima è l'entità di refluito necessaria.

Test diagnostici

Alla manometria convenzionale si sono recentemente affiancate altre 2 procedure per lo studio della motilità esofagea: la manometria con impedenzometro multicanale intraluminale (Multichannel Intraluminal Impedance and Esophageal Manometry – MII-EM) e la manometria ad alta risoluzione (High Resolution Manometry-HMR) (6,7). Le raccomandazioni per l'impiego clinico della manometria esofagea sono dettate dall'American Gastroenterological Association e fanno riferimento allo studio della funzione motoria e alla localizzazione del LES, in relazione al posizionamento degli elettrodi che rilevano episodi di reflusso.

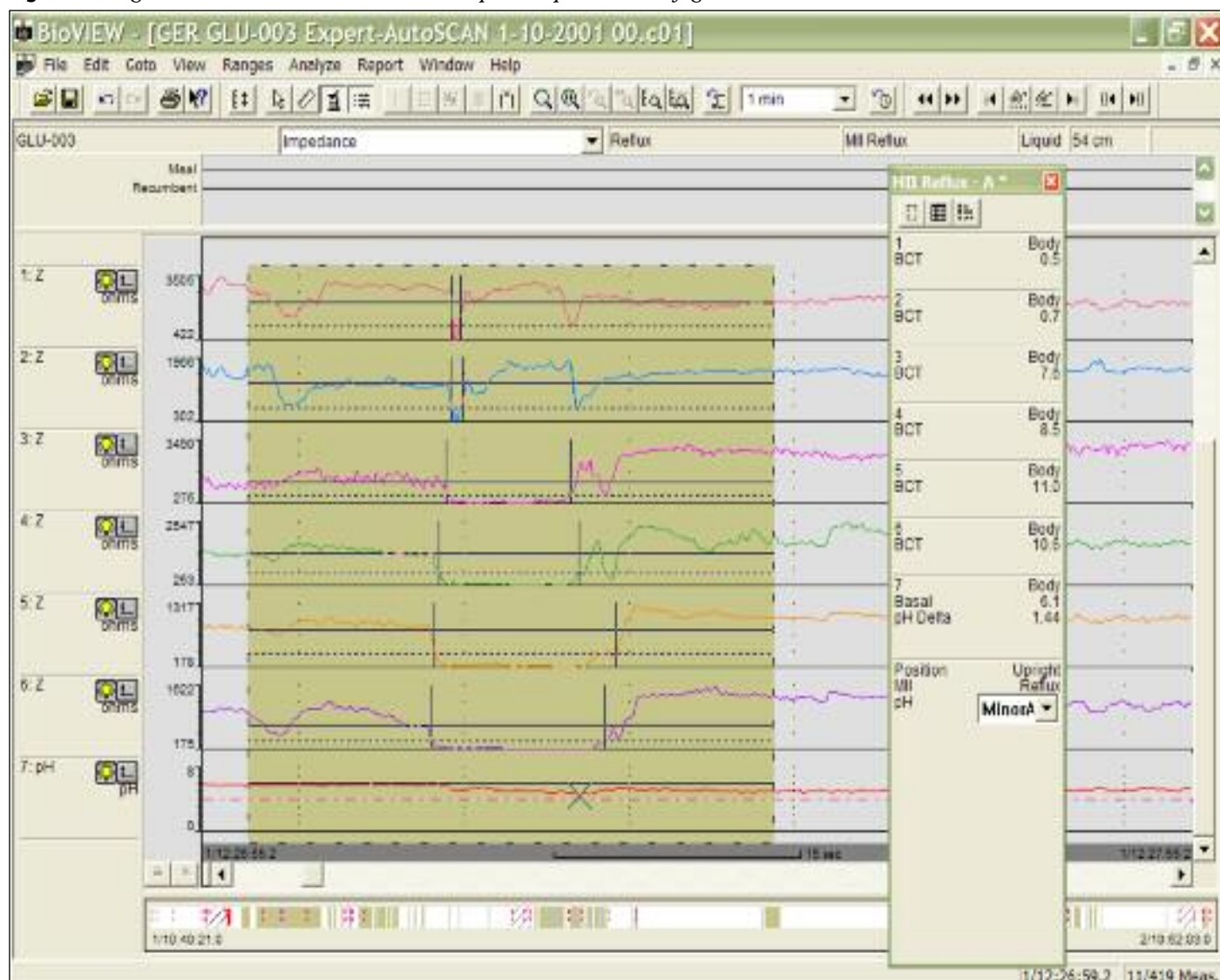
La pH-metria esofagea, eseguita anche con capsula senza fili (Bravo[®]), misura la concentrazione idrogenionica e rappresenta il test clinico per dimostrare un'esposizione acida patologica a livello della porzione terminale dell'organo e per valutare se la sintomatologia è correlata a un episodio di reflusso acido, con informazioni quantitative (frequenza, durata e percentuale del tempo sotto soglia del fenomeno rilevato), qualitative (analisi della relazione sintomo-reflusso con determinazione di Symptom Index-SI, Symptom Sensivity Index-SSI e Symptom Association Probability-SAP) e grafiche (8).

La problematica della MRGE non acida, non identificabile con la pH-metria esofagea, include il reflusso biliare duodenogastrico, il reflusso alcalino ($\text{pH} > 7$), il reflusso misto ($4 < \text{pH} < 7$) e il reflusso di liquido e gas.

Per la valutazione del reflusso biliare è possibile effettuare la bilimetria esofagogastrica 24 ore con BILITEC 2000, un dispositivo a fibre ottiche con rilevazione spettrofotometrica della bilirubina (adsorbanza=450 nm), dotato di buona concordanza con l'aspirato del refluito duodenogastrico ($r=0,82$; $p < 0,001$) (9) e, più recentemente, pH-impedenzometria (Multichannel Intraluminal Impedance and pH - MII-pH) (10). Questa metodica si basa sulla misurazione delle variazioni dell'impedenza elettrica (l'inverso della conduttività elettrica, espressa in ohm) registrata nel lume esofago durante il

passaggio di un bolo liquido, rappresentate da un iniziale incremento, seguito da una sua prolungata riduzione. Questo fenomeno bifasico è legato alla presenza di un bolo gassoso, che precede il bolo liquido, mentre l'impedenza rimane bassa nel periodo compreso fra l'entrata del bolo e la sua uscita. La disposizione nel catetere di coppie di elettrodi, che misurano l'impedenza, permette di valutare, con precisione, il livello raggiunto dal refluito all'interno dell'esofago fino all'ipofaringe in associazione alla concentrazione idrogenionica, come nella pH-metria tradizionale, con la possibilità di distinguere il reflusso acido da quello non acido o debolmente acido, in relazione al valore di pH sotto o sopra il valore di 7,0 o 4,0 unità. L'impiego della pH-impedenzometria ha dimostrato che il reflusso non acido è tutt'altro che raro, sia

Figura 2. Diagnosi di MRGE lievemente acido con impedenzo-pH-metria esofagea.



nei soggetti normali sia nei pazienti con MRGE, in cui il numero dei reflussi non acidi può addirittura superare quello dei reflussi acidi, osservazione che riduce l'affidabilità della pH-metria tradizionale come gold standard per la diagnosi della malattia (Fig. 2).

Complicanze

Nell'ambito della "Sindrome con lesioni esofagee" il reflusso gastroesofageo comporta uno squilibrio tra meccanismi di difesa e fattori aggressivi presenti nel refluito e può portare a complicanze, rappresentate dall'esofagite, dalla stenosi esofagea, dall'esofago di Barrett e dall'adenocarcinoma esofageo. L'identificazione endoscopica e istologica di metaplasia intestinale, a livello del cardias o dell'esofago inferiore, soprattutto nell'ambito di un quadro infiammatorio, rappresenta un campanello di allarme, che indica la particolare gravità della malattia e la predisposizione del paziente alla comparsa di alterazioni genetiche delle cellule epiteliali, con una stretta correlazione tra durata e gravità della MRGE e rischio di complicanze severe. Mentre nella maggior parte dei pazienti la storia naturale della MRGE presenta un'evoluzione benigna, in un numero più limitato, ma significativo, possono comparire lesioni displastiche e l'adenocarcinoma esofageo, patologia in costante aumento nei Paesi occidentali. L'inquadramento endoscopico dell'esofagite e della stenosi esofagea fa riferimento alla classificazione di Savary o a quella più recente di "Los Angeles", che considerano anche le forme più lievi di esofagite erosiva, in relazione alla presenza di "mucosal break", e ne definiscono il grading, in rapporto alle dimensioni delle lesioni ($>$ o $<$ di 5 mm), alla loro confluenza e all'estensione circonferenziale (grado A, B, C, D). La Classificazione di Los Angeles (LA) rappresenta un superamento dei vecchi sistemi come la classificazione di Savary-Miller o di Hetzel e, a differenza di questi, mostra minore variabilità inter-osservatori relativamente all'identificazione dell'esofagite e al suo inquadramento in diversi gradi come di seguito indicato.

Grado A: presenza di un o più lesioni $<$ 5 mm, a livello delle pliche mucose.

Grado B: almeno una lesione mucosa, $>$ 5 mm, localizzata nelle pliche mucose, ma senza continuità tra gli apici di due pliche mucose.

Grado C: almeno una lesione mucosa continua tra gli

apici di due o più pliche, ma non circonferenziale.

Grado D: lesioni mucose estese fino a coinvolgere almeno il 75% della circonferenza esofagea.

Le complicanze della malattia cronica come l'ulcera, la stenosi e l'esofago di Barrett con il sistema LA sono classificate separatamente.

L'integrità della mucosa esofagea, in pazienti senza esofagite erosiva, è stata messa in discussione dalla dimostrazione al microscopio elettronico, e successivamente al microscopio ottico, di un'alterazione delle giunzioni intercellulari, rappresentata dalla dilatazione degli spazi intercellulari (DIS-Dilated Intercellular Spaces) a livello della giunzione squamocolonare o dei 2 cm distali della mucosa esofagea, in aggiunta alle alterazioni istologiche della mucosa cardiaca ("cardite"), che rappresentano un marker precoce di MRGE (11). Tale alterazione istologica caratterizza più dell'80% dei pazienti con MRGE non erosiva (NERD-Non Erosive Reflux Disease), di frequente riscontro nella pratica clinica (60-70%), in cui la sintomatologia presenta intensità sovrapponibile a quella dei pazienti con esofagite erosiva.

La patogenesi è caratterizzata dalla penetrazione degli idrogenioni attraverso le giunzioni intercellulari e gli spazi intercellulari dilatati, stimolando le fibre nervose intramucose, con l'insorgenza di sintomi.

L'identificazione endoscopica e la conferma istologica di epitelio metaplastico sono più frequenti nei soggetti con una storia clinica di reflusso di lunga durata (60% circa dei casi), anche se non è raro il riscontro di metaplasia in soggetti pauci- o asintomatici, (15%-25%) (7); appare pertanto giustificato sottoporre a endoscopia di "screening" ("Once in a Lifetime Endoscopy") i soggetti a rischio con sintomi da MRGE (sesso maschile, razza caucasica, età $>$ 50 anni, durata malattia $>$ 5 anni), anche con indagini che presentano un rapporto costo-efficacia vantaggioso e una migliore tollerabilità (esofagoscopia transnasale, videocapsula), con elevata sensibilità (82%) e specificità (96%), evitando l'esecuzione di esofagoscopia con biopsia in caso di riscontro di normalità.

In rapporto all'estensione dell'area metaplastica il "long Barrett" (\geq 3 cm) (LSBE-Long Segment Barrett's Esophagus) presenta una prevalenza di 22,6 casi/100.000 soggetti anche se, indipendentemente dall'evidenza clinica, la reale prevalenza, che deriva da studi autoptici, risulta essere 17 volte superiore (376 casi/100.000 soggetti). La prevalenza di "short Barrett" ($<$ 3 cm) (SSBE Short-Segment Barrett

Esophagus), 10 volte più frequente, è di circa il 6% nella popolazione generale, con riscontro di neoplasia epiteliale nell'8% e di carcinoma invasivo nel 2% dei casi. Controverso rimane ancora il significato clinico dello SSBE rispetto al LSBE, anche se viene ipotizzato un ridotto rischio di trasformazione neoplastica, in relazione alla minore estensione del segmento metaplastico.

La "Classificazione di Praga" o "C&M", proposta nel 2004, fa riferimento a reperti endoscopici facilmente riproducibili (C: distanza della giunzione squamo-colonnare da quella esofago-gastrica; M: estensione massima del tessuto metaplastico indipendentemente dalla morfologia) e ha consentito di superare la classificazione morfologica della metaplasia in "circonferenziale, indeterminata e ad isole" (12).

La diagnosi di esofago di Barrett richiede un campionamento biptico sistematico della giunzione squamocolonnare e di ogni area in esofago con aspetto metaplastico, secondo protocolli validati (Seattle Protocol), con diretta correlazione tra la sua morfologia (Z Line Appearance I-IV), secondo la classificazione proposta nel 2002 da Wallner, e la presenza di Barrett (13). L'endoscopia rappresenta così un'indagine diagnostica di primo livello per l'identificazione di lesioni precancerose correlate (displasia), anche con l'applicazione di tecniche di cromo-endoscopia vitale (acido acetico, blu di metilene, soluzione di Lugol) ed elettronica (NBI, FICE), di endoscopi con visione magnificata e di tecniche di imaging ad alta definizione (ecoendoscopia, biopsia ottica, optical coherence tomography, endomicroscopia confocale, endocitoscopia). Queste tecniche forniscono una maggiore accuratezza diagnostica nel campionamento biptico, con l'evidenza di aree displastiche e/o neoplastiche, di tipo focale o diffuso, associate a nodularità o ulcerazioni ("visible lesions"), alterazioni morfologiche che presentano un rischio di cancerizzazione 2,5 volte superiore. Infine l'applicazione sul preparato istopatologico di metodiche di biologia molecolare e genetica consente un'ulteriore definizione della popolazione a rischio neoplastico, con la valutazione di indici di proliferazione e di marker di progressione cellulare, applicando tecniche di ibridizzazione in situ con fluorescenza (FISH-Fluorescence In Situ Hybridization) (aneuploidia, aumento G2/tetraploidia, espressione di COX2, perdita di eterozigosi del cromosoma 9p e 17p, p53, p16, EGFR, APC, E-caderine, VEGF, HER-2/neu) (14).

La terapia farmacologica

Gli obiettivi della terapia della MRGE sono i seguenti:

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

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

A tale riguardo l'adozione di adeguate norme igienico-dietetiche assume un ruolo significativo, supportato da numerosi studi di fisiopatologia, che hanno documentato una riduzione della pressione del LES e un aumento dell'esposizione acida dell'esofago distale con una dieta a elevato contenuto di grassi, cioccolato, spezie o carminativi come la menta. Così alcune bevande, in particolare quelle acide gassate o a elevata osmolarità, possono scatenare pirosi o senso di reflusso. La composizione della dieta può influenzare la sensibilità viscerale, così come pasti abbondanti sono accompagnati da una sintomatologia, indotta dalla distensione gastrica, in seguito a un aumento dei TLESR. Allo stesso modo le alterazioni della motilità digestiva, in particolare quella esofagea e gastroduodenale, estremamente importanti nella fisiopatologia della MRGE, giustificano l'utilizzo di farmaci procinetici (domperidone, clebopride, l-sulpiride), molecole che sono in grado di migliorare la clearance esofagea, aumentare la pressione del LES, ridurre il numero dei TLESR e accelerare lo svuotamento gastrico. Con questi farmaci la sintomatologia può migliorare e può essere favorita la cicatrizzazione delle lesioni esofagee, anche se una metanalisi degli studi controllati non ha dimostrato un'efficacia differente dal placebo. Tra i farmaci che inibiscono il reflusso gastroesofageo, riducendo significativamente il numero dei TLESR, che rappresenta il meccanismo fisiopatologico più importante della MRGE, il baclofene, un agonista GABA (acido gamma ammino-butirrico) utilizzato in ambito neurologico, ha dimostrato una riduzione dei reflussi postprandiali, acidi e non acidi, migliorando significativamente la sintomatologia correlata (15).

Tra le classi di farmaci utilizzati, nella terapia della MRGE, gli antisecretivi rappresentano i farmaci di scelta per

la loro superiorità nel controllo dei sintomi e nella guarigione delle lesioni: essi comprendono gli antagonisti dei recettori dell'istamina e gli inibitori della pompa protonica (IPP) che agiscono entrambi sulla cellula parietale, inibiscono la secrezione acida gastrica e riducono, di conseguenza, l'esposizione dell'esofago distale all'acido. Gli IPP sono estremamente più efficaci da un punto di vista clinico, anche per la loro lunga durata d'azione e l'assenza di tolleranza; devono essere somministrati a digiuno, a dosaggio pieno, allo scopo di determinare il blocco della pompa protonica e ridurre la variabilità individuale dell'effetto antisecretorio.

In presenza di un inadeguato controllo della sintomatologia può essere necessaria la somministrazione 2 volte al giorno. I pazienti con NERD, in particolare quelli con pirosi funzionale o esofago-sensibile al reflusso non acido, possono presentare una risposta clinica inferiore rispetto a quelli con esofagite erosiva, anche se la severità dei sintomi è sovrapponibile; così nei pazienti con esofago di Barrett gli IPP, anche ad alte dosi e per lunghi periodi di tempo, non sono in grado di ridurre l'estensione dell'epitelio colonnare (16).

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

In particolare:

- i pazienti con NERD e quelli in cui si è ottenuta la guarigione di lesioni erosive allo stadio A vengono trattati con la terapia "on-demand" utilizzando di preferenza molecole, come esomeprazolo, dotate di azione più rapida (17);
- i pazienti con esofagite erosiva di grado B, C e D vanno invece sottoposti a terapia continuativa, per tutta la vita, se vi è un'alta frequenza di recidive o se queste si verificano alla sua sospensione.

I farmaci antiacidi e le formulazioni contenenti alginati possono controllare i sintomi esofagei da reflusso, ma la loro breve durata d'azione non permette di controllare efficacemente l'esposizione dell'esofago distale all'acido e di ottenere la cicatrizzazione di lesioni erosive. Vengono spesso utilizzati "on-demand" o come "add-on medications", in associazione agli IPP.

Le formulazioni che contengono acido alginico o alginato, associate a piccole dosi di antiacidi, sono tra le più conosciute e si dividono in 2 gruppi:

- i sali solubili (alginati di sodio o di potassio), che for-

mano un gel reagendo con il succo gastrico acido;

- i sali insolubili (acido alginico, alginati di calcio o di magnesio), che formano un gel principalmente per reidratazione.

L'inclusione di antiacidi, nella formulazione, ne aumenta la capacità di neutralizzazione, ma diminuisce la resistenza meccanica dello strato galleggiante e quindi la sua abilità a creare uno strato viscoso a livello cardiaco. Così le sostanze come il bicarbonato di sodio o il carbonato di calcio, che producono gas, rappresentano un'altra componente delle formulazioni antireflusso, formando uno strato galleggiante, che non si mescola agli alimenti (18). Allo scopo di ridurre il contenuto di sodio, il bicarbonato è stato sostituito con il sale di potassio, rendendo così la formulazione più idonea ai pazienti con patologie epatiche, renali o cardiovascolari. In alcune preparazioni l'incorporazione di gas prevede l'impiego di un device, producendo una schiuma che viene deglutita (19).

L'acido alginico ingerito si localizza nella metà superiore dello stomaco ed è principalmente l'acido alginico a refluire in esofago; è pertanto essenziale che sia somministrato dopo i pasti, per garantire la formazione di uno strato galleggiante. L'aggiunta di un antiacido riduce però significativamente la consistenza dello strato galleggiante, che presenta una minore resistenza al rimescolamento gastrico, riducendo la capacità di neutralizzare il contenuto acido gastrico; è da evitare l'associazione di alginati e antiacidi a dosi in grado di determinare un'elevazione significativa del pH intragastrico nella stessa formulazione.

L'efficacia degli IPP ha concentrato l'interesse dei clinici sul reflusso acido, facendo quasi dimenticare che qualunque componente del contenuto gastrico può refluire in esofago attraverso uno sfintere incompetente e può, quindi, causare sintomi e lesioni (Fig. 3).

Figura 3. Terapia farmacologica della MRGE.

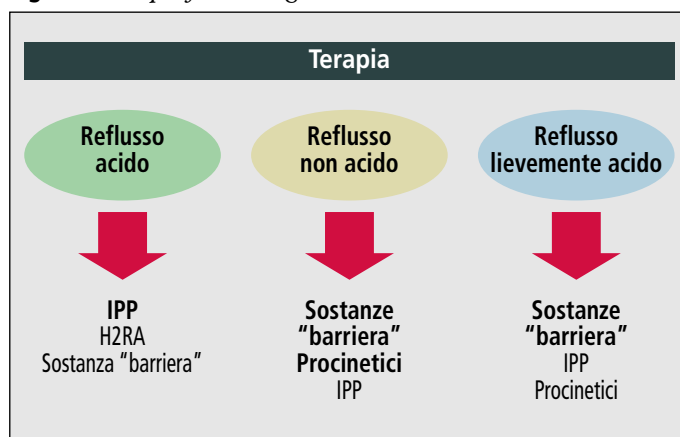
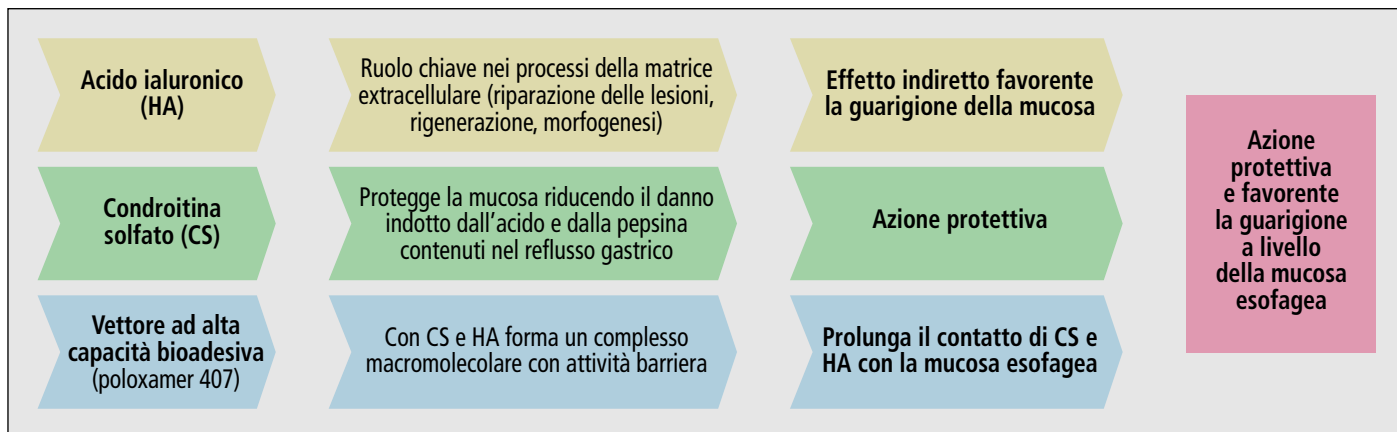


Figura 4. Effetto dell'acido ialuronico, della condroitina solfato e del vettore ad alta capacità bioadesiva sulla mucosa (da: Voigt J. 2012; Nolan A. 2006; Palmieri B. 2009; Di Simone M.P. 2012; Hori Y. 2001; Dumortier G. 2006; ESOXX® Technical File; mod.).



Recentemente è stata resa disponibile una nuova terapia con un originale “effetto barriera” a livello della mucosa esofagea, l'ESOXX®. Si tratta di un preparato sotto forma di sciroppo a base di:

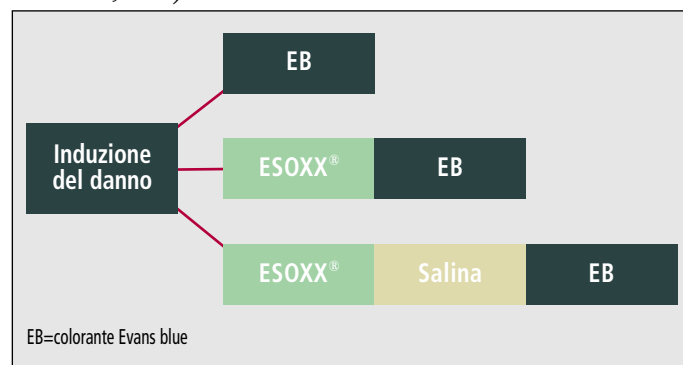
- sodio ialuronato (una catena polisaccaridica lineare che dà luogo a soluzioni a elevata viscosità);
- sodio condroitina solfato (un glicosaminoglicano solfato composto da una catena alternata di zuccheri, ossia l'N-acetilgalattosamina e l'acido glucuronico), già utilizzato nel trattamento di erosioni esofagee e ulcere gastroduodenali;
- un agente gelificante termoreversibile (poloxamer 407), che contribuisce a inglobare le molecole di acido ialuronico e condroitina solfato, creando una barriera meccanica protettiva sulla mucosa esofagea e riducendone, quindi, la permeabilità (20).

Questo effetto rilevato è di interesse particolare nel trattamento del reflusso gastroesofageo patologico, poiché l'aumento della permeabilità, a causa del danno chimico, rappresenta il meccanismo principale per lo sviluppo di sintomi e di lesioni della mucosa.

Il trattamento condotto in studi sperimentali comporta un rapido miglioramento dei sintomi e conferma l'efficacia della formulazione nel migliorare l'attività di protezione di condroitina solfato e acido ialuronico sulla mucosa dell'esofago, attraverso l'associazione con un biopolimero adesivo, per aumentare la loro permanenza e l'attività sulla superficie della mucosa stessa, favorendo la formazione di un nuovo rivestimento e riducendo il contatto della mucosa con l'acido cloridrico, la pepsina, la bile e gli altri componenti presenti nel secreto gastrico (Fig. 4) (21-27).

Per valutare queste caratteristiche di ESOXX® è stato con-

Figura 5. Sequenze di perfusione utilizzate per la valutazione della permeabilità della mucosa e dell'effetto di ESOXX® (da: Di Simone MP 2012; mod.).



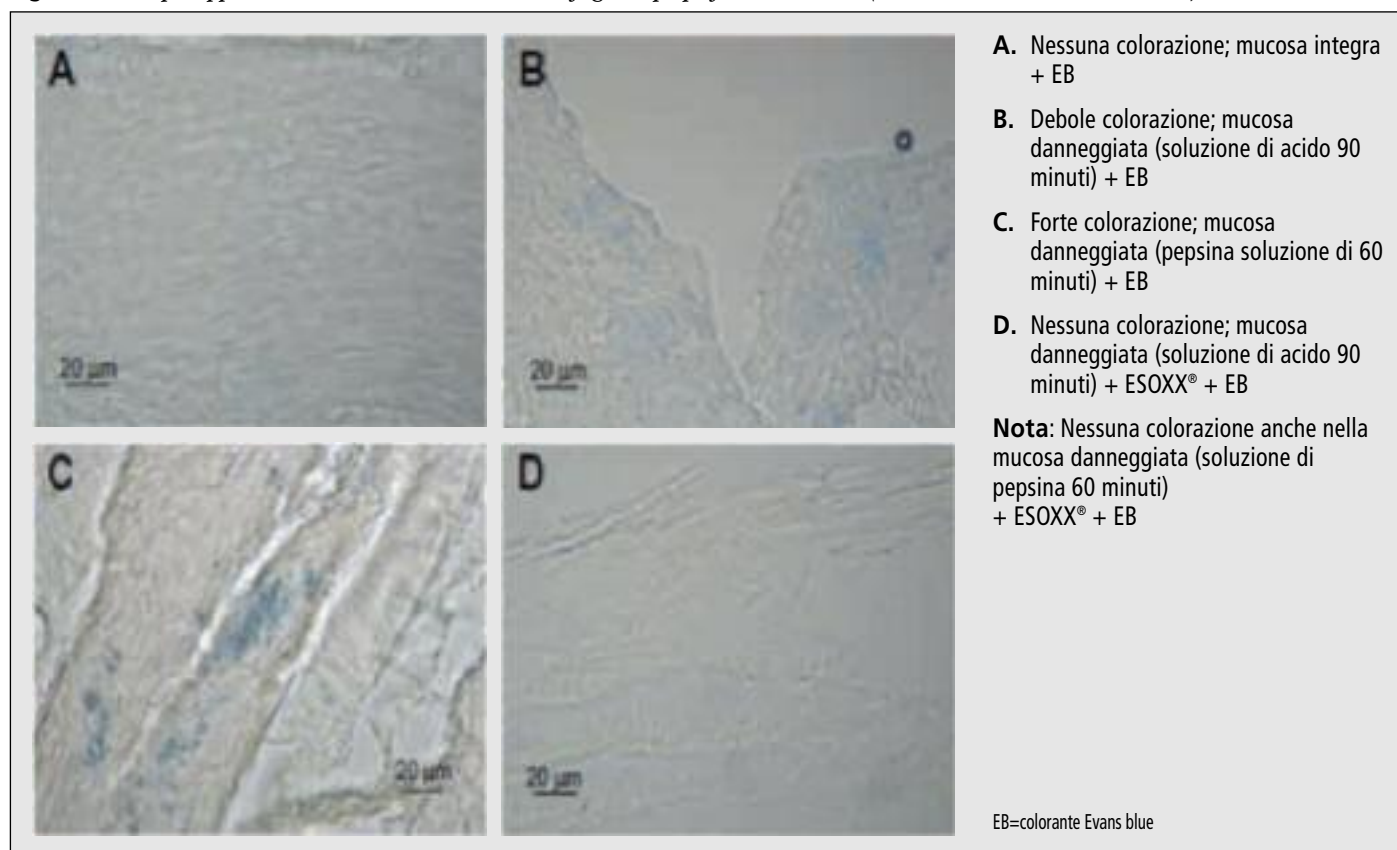
dotta un originale studio su mucosa esofagea suina isolata, dopo danno simile a quello osservato come conseguenza di MRGE (24). Il danno alla mucosa è stato indotto mediante perfusione con una soluzione acida (AS: HCl, pH 1,47), con o senza pepsina. La permeabilità della mucosa esofagea è stata valutata utilizzando una soluzione colorante al Blu di Evans (EB-Evans Blue) come indicatore della permeabilità vascolare e intestinale.

La colorazione con EB della mucosa danneggiata è stata valutata dopo:

- 1) nessun trattamento;
- 2) perfusione con ESOXX® per 10 minuti;
- 3) perfusione con ESOXX®, poi lavaggio con soluzione fisiologica (Fig. 5) (24).

La perfusione con ESOXX®, dopo danno con soluzione acida per 90 minuti e soluzione di pepsina per 60 minuti, è stata in grado di prevenire completamente la colorazione con EB in tutti i campioni di mucosa esaminati (Fig. 6);

Figura 6. Esempi rappresentativi di sezioni di mucosa esofagea dopo perfusione con EB (da: Di Simone MP 2012; mod.).



tale effetto non è stato contrastato da un breve periodo di lavaggio con soluzione fisiologica. I risultati di questo studio mostrano che la perfusione con ESOXX® della mucosa esofagea danneggiata dall'acido o dalla pepsina agisce come una barriera topica mucosale, prevenendo la penetrazione del colorante EB nella mucosa; pertanto, accanto alle possibilità terapeutiche già consolidate, si aggiunge la possibilità di un nuovo e originale trattamento topico nella gestione del paziente con MRGE. L'estrema sicurezza d'uso, anche in associazione con antisecretivi e procinetici, senza alcuna interferenza reciproca, offre la possibilità di effettuare trattamenti efficaci anche nei pazienti con MRGE non acida,

portando a un'elevata percentuale di pazienti con risoluzione della sintomatologia.

In conclusione, i farmaci antisecretivi e le sostanze barriera continuano ad avere un ruolo di primo piano nel trattamento della MRGE, per assicurare un più rapido controllo della sintomatologia, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento. Considerato che l'azione svolta dalle formulazioni barriera è essenzialmente di tipo topico, ciò comporta un'estrema sicurezza d'uso nella maggior parte delle condizioni. Inoltre in associazione con antisecretivi e procinetici, senza alcuna interferenza reciproca, offrono la possibilità di effettuare trattamenti efficaci anche nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo non acido.

Bibliografia

1. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54(5): 710-717.
2. El-Serag HB. Epidemiology of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008;78(Suppl 1):6-10.
3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1900-1920.
4. Armaganijan L, Patel D, Lopes RD et al. Gastroesophageal reflux and atrial fibrillation: is there any correlation? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10(3):317-322.
5. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, Kocheril AG. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clin Cardiol* 2012;35(3):180-186.
6. Wilson JA, Vela MF. New esophageal function testing (impedance, Bravo pH monitoring, and high-resolution manometry): clinical relevance. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(3):222-230.
7. Pandolfino JE, Kahrilas PJ; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005; 128(1):207-208.
8. Hirano I, Richter JE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):668-685.
9. Barrett MW, Myers JC, Watson DI, Jamieson GG. Detection of bile reflux: in vivo validation of the Bilitec fibreoptic system. *Dis Esophagus* 2000;13(1):44-50.
10. Tutuian R. Reflux monitoring: current status. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(3):263-270.
11. Villanacci V, Grigolato PG, Cestari R et al. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy. *Digestion* 2001;64:1-8.
12. Sharma P, Dent J, Armstrong D et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131(5):1392-1399.
13. Wallner B, Sylvan A, Janunger KG, Bozoky B, Stenling R. Immunohistochemical markers for Barrett's esophagus and associations to esophageal Z-line appearance. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:910-915.
14. Rossi E, Della Casa D, Villanacci V et al. Dysplasia in Barrett's Esophagus- Fluorescence in Situ Hybridization (fish): a New Approach. *Gastroenterology* 2005;128(4)suppl 2:A240. (Digestive Disease Week and the 106th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, May14-19, 2005 Chicago).
15. Vela M F, Tutuian R, Katz PO et al. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(2):243-251.
16. Wassenaar EB, Oelschlager BK. Effect of medical and surgical treatment of Barrett's metaplasia. *World J Gastroenterol* 2010;16:3773-3779.
17. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnalala H et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(3):347-354.
18. Moss HA, Washington N, Greaves JL. Anti-reflux agents: Stratification of floatation? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990;2:45-51.
19. Washington N, Bell JS, Lamont G et al. An investigation into the raft-forming properties of Topaal whip, a novel anti-reflux agent, in healthy volunteers. *STP Pharma Sci* 1998;8:123-126.
20. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F et al. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharmaceutical research* 2006;23(12):2709-2728.
21. Voigt J, Driver VR. Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Wound Repair Regen* 2012;20(3):317-331.
22. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35(8):461-465.
23. Palmieri B, Corbascio D, Capone S et al. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of oesophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med* 2009;9(4): 241-247.
24. Di Simone MP, Baldi F, Vasina V et al. Barrier effect of Esoxx[®] on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model. *Clin Exp Gastroenterol* 2012;5:103-107.
25. Hori Y, Hoshino J, Yamazaki C, Sekiguchi T, Miyachi S, Horie K. Effects of chondroitin sulfate on colitis induced by dextran sulfate sodium in rats. *Jpn J Pharmacol* 2001;85(2):155-160.
26. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, Chaumeil JC. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res* 2006;23(12):2709-2728.
27. Esoxx[®] Technical File.

NPT NUOVE
PROSPETTIVE
IN TERAPIA

Anno XXIII - n. 1(Suppl. 2)/2013
Reg. del Trib. di Roma n. 337 del 1/6/1991
Poste Italiane S.p.A - Spedizione in A.P. 70% - Roma
Pubblicazione semestrale

©2013 **MEDIPRINT** S.r.l. a socio unico - Cod. 73/13
Direttore Editoriale: Antonio Guastella
Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma
tel. 06.8845351-2 - fax 06.8845354
mediprint@mediprint.it • www.mediprint.it

Revisione scientifica a cura del dott. Antonio Petrarca
U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in
alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Condizioni di abbonamento anno 2013: € 22,00

Gli abbonamenti non disdetti entro il 31 dicembre di ogni anno si intendono tacitamente rinnovati per l'anno successivo.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Supplemento finito di stampare nel mese di novembre 2013

