



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

**A. Amaglio¹, R. Barbera², M. Berni Canani³, E. Clerici⁴, C. Colla⁵, M. Di Marco⁶,
G. Fornaciari⁷, M. Ghidoni⁸, V. Imbesi⁹, F.A. Lezziero¹⁰, M. Lipa¹¹, B. Omazzi¹²,
S. Maltoni¹³, V. Matarese¹⁴, G.C. Mazzocchi¹⁵, L. Redaelli¹⁶, A. Savioli¹⁷, G. Toti¹⁸,
K. Vjero¹⁹, G. Zoli²⁰**

¹Casa di Cura "B. Palazzolo", Bergamo; ²U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, San Giuseppe Multimedica, Milano; ³Responsabile U.O.S. Endoscopia Digestiva Azienda Ospedaliera di Desio e Vimercate, MB; ⁴Responsabile Servizio di Endoscopia Digestiva, A.O. Legnano, Presidio di Cuggiono (MI); ⁵U.O. Medicina e Gastroenterologia, A.O. Provincia di Lodi, Presidio Ospedaliero di Codogno (LO); ⁶U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Infermi Rimini, AUSL Rimini; ⁷Direttore Medicina III e Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera IRCCS, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; ⁸Dirigente Medico di Medicina Interna, U.O. Medicina Interna ad indirizzo gastroenterologico, Nuovo Ospedale Civile S. Agostino-Estense di Baggiovara (MO), Azienda USL Modena; ⁹Clinica Medica I, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ¹⁰Dirigente Medico 1° livello, Servizio di Endoscopia Digestiva, U.O. Chirurgia Generale Presidio Ospedaliero Bassini di Cinisello Balsamo (MI) Azienda Ospedaliera Istituti Clinici di Perfezionamento - Milano; ¹¹Responsabile Servizio di Endoscopia Digestiva nel Reparto/U.O. di Chirurgia generale, clo Casa di Cura San Camillo, Brescia, Consulente Istituto Clinico S. Anna; ¹²Dirigente Medico U.O. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliera G. Salvini Garbagnate, Presidio di Rho (MI); ¹³U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì; ¹⁴U.O. Gastroenterologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Cona, Ferrara; ¹⁵Responsabile U.O. Semplice di Endoscopia Digestiva, Azienda AUSL Parma, Ospedale di Bordo Val Di Taro (Parma); ¹⁶Reparto di Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliera A. Manzoni, Lecco; ¹⁷Struttura Semplice Dipartimentale di Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova; ¹⁸Responsabile U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Santa Maria Multimedica, Castellanza (VA); ¹⁹Ambulatorio Endoscopia Digestiva, U.O. Medicina Interna, Ospedale Civile di Voghera Azienda Sanitaria della Provincia di Pavia; ²⁰Direttore Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata, Cento, (FE)

Introduzione

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è una delle patologie digestive più insidiose, soprattutto quando si manifesta nelle sue forme evolute e complicate. La MRGE può coinvolgere fino al 40% della popolazione generale. Attualmente, per la sua diffusione, importanza clinica e spesa sanitaria è uno dei disturbi più frequenti. Può avere andamento clinico con frequente tendenza alle recidive ed esitare in complicanze.

Dal punto di vista epidemiologico la sua prevalenza varia tra il 18% e il 27% in Nord America e tra l'8% e il 26% in Europa; l'incidenza è di 5 nuovi casi all'anno negli Stati Uniti e in Inghilterra. 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 (attorno al 15%) (1,2).

Le evidenze suggeriscono un significativo aumento della prevalenza dal 1995, in particolare in Nord America e Asia; in relazione all'importante diffusione, il corretto management della malattia da reflusso rappresenta una sfida importante anche in termini di spesa sanitaria (3). Nella pratica clinica gli effetti economici della MRGE sono rilevanti. Ad esempio solo negli Stati Uniti si è

avuta una spesa totale annua, nel 2004, di 12.000 milioni di dollari, rappresentando il motivo più frequente di visite ambulatoriali gastroenterologiche e il 23,5% delle ospedalizzazioni per patologia digestiva. In accordo con la classificazione di Montreal, la malattia da reflusso è una condizione che si può sviluppare quando il reflusso di contenuto gastrico causa sintomi fastidiosi o complicanze. Le manifestazioni cliniche possono essere di tipo esofageo (quali pirosi retrosternale e senso di reflusso), suddivise in forme sintomatiche pure e forme associate a lesioni macroscopiche ed extraesofagee (Fig. 1), ovvero rigurgito, dolore toracico, tosse cronica, asma bronchiale e laringite ed erosioni dentarie, ponendo la diagnosi "patient-centered", con una terminologia stabilita e fruibile in ogni ambito clinico dal Medico di Medicina Generale e dallo Specialista (4).

Fisiopatologia

La fisiopatologia della MRGE è multifattoriale; sono coinvolti sia fattori anatomici che funzionali, in grado di promuovere il reflusso e di condizionare l'azione lesiva del refluito sulla mucosa esofagea.

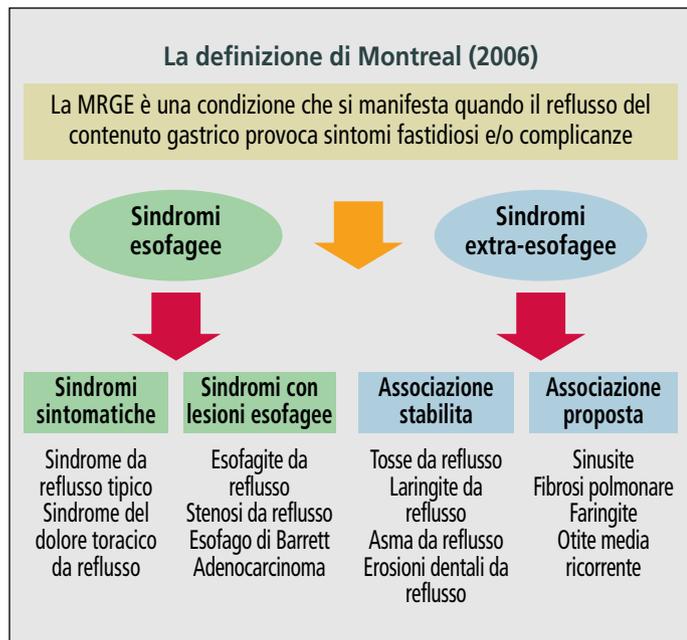
Il reflusso di contenuto gastrico in esofago è un evento fisiologico, che si verifica soprattutto nel periodo post-prandiale, ma assume rilevanza clinica quando, per frequenza, intensità e/o per ridotta resistenza della mucosa esofagea, compaiono manifestazioni cliniche. Le strutture anatomiche, che costituiscono la barriera antireflusso, sono rappresentate dalla membrana frenoesofagea, o legamento di Bertelli, 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 antireflusso è costituita dallo sfintere esofageo inferiore (LES-Lower Esophageal Sphincter). L'eziologia della MRGE è pertanto multifattoriale, concorrendo sia fattori anatomici che funzionali nel promuovere i sintomi da reflusso e l'eventuale danno sulla mucosa esofagea.

Fattori condizionanti l'insorgenza di reflusso gastroesofageo

1) LES

Nella maggior parte delle persone è presente un normale reflusso gastroesofageo (ossia il passaggio retro-

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



grado del contenuto acido gastrico attraverso il LES in esofago) che si verifica circa una volta ogni ora; questi episodi non sono generalmente associati con segni patologici.

Ipotonia

Quando la pressione dello sfintere esofageo inferiore risulta per 6-8 mmHg (valori normali compresi tra 10-30 mmHg), si parla di ipotonia. Tale condizione può rappresentare l'esito del processo infiammatorio sulla 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. Essi vengono definiti spontanei perché non indotti dalla deglutizione e si verifica una riduzione della pressione sfinteriale ai livelli di quella intragastrica e sono almeno di 5 secondi di durata. I rilasciamenti transitori costituiscono la componente di un riflesso attivato dalla distensione gastrica, una risposta alla stimolazione 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) sono responsabili del 35% dei rilasciamenti e gli episodi di reflusso si realizzano quasi esclusivamente in occasione di tali eventi. Nei pazienti con esofagite la loro frequenza è superiore all'85%, sostenendo i 2/3 degli episodi di reflusso.

2) Ernia iatale

La presenza di ernia iatale può modificare la capacità di clearance dell'esofago, aumentando i tempi di contatto del refluito sulla mucosa esofagea. Non esiste un rapporto di causalità tra ernia iatale e reflusso, ma maggiori sono le dimensioni dello stomaco erniato, maggiori sono le probabilità di avere un reflusso patologico in esofago.

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 un possibile rallentamento dello svuotamento e una distensione gastrica post-prandiale, che aumentano i TLESR e i reflussi duodenogastrici.

Fattori condizionanti l'azione lesiva del refluito

1) Componente acida e alcalina del refluito gastrico e duodenale

Rappresentano i fattori aggressivi dotati di maggior lesività, che causano un aumento della permeabilità mucosa agli ioni H⁺ e K⁺ indotta anche dalla pepsina. Gli acidi biliari presentano una lesività intrinseca sulla mucosa esofagea, che aumenta in presenza di acido. Questo evento fisiopatologico è 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 e differenzia i soggetti con esofagite da quelli senza lesioni: il tempo di permanenza del refluito in esofago dipende dalla clearance esofagea, ossia i meccanismi con cui si riduce o annulla l'esposizione della mucosa all'insulto del refluito e si ripristina il pH normale. Il clearing è dovuto alla cosiddetta peristalsi secondaria e al trasporto della saliva.

2) Secreto salivare

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

Fisiopatologia delle manifestazioni sopraesofagee

Le manifestazioni laringee e respiratorie della MRGE sono correlate alla presenza e all'entità del refluito e possono essere spiegate attraverso 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. Il riflesso tussigeno stesso induce episodi di reflusso, con l'aumento dei TLESR e della pressione intraddominale. Nella genesi della microaspirazione assume un ruolo importante, come documentato da studi PH-metrici, l'ipotonia dello sfintere faringoesofageo, che si realizza durante le ore notturne. In questi pazienti la ridotta incidenza di sintomi esofagei e di esofagite conferma che, per indurre la sintomatologia, l'entità di refluito necessaria è minima.

Test diagnostici

La gastroscopia trova indicazione in pazienti con sospetto clinico di MRGE non responder alla terapia me-

Tabella I. *Indicazioni per l'endoscopia in paziente con MRGE.*

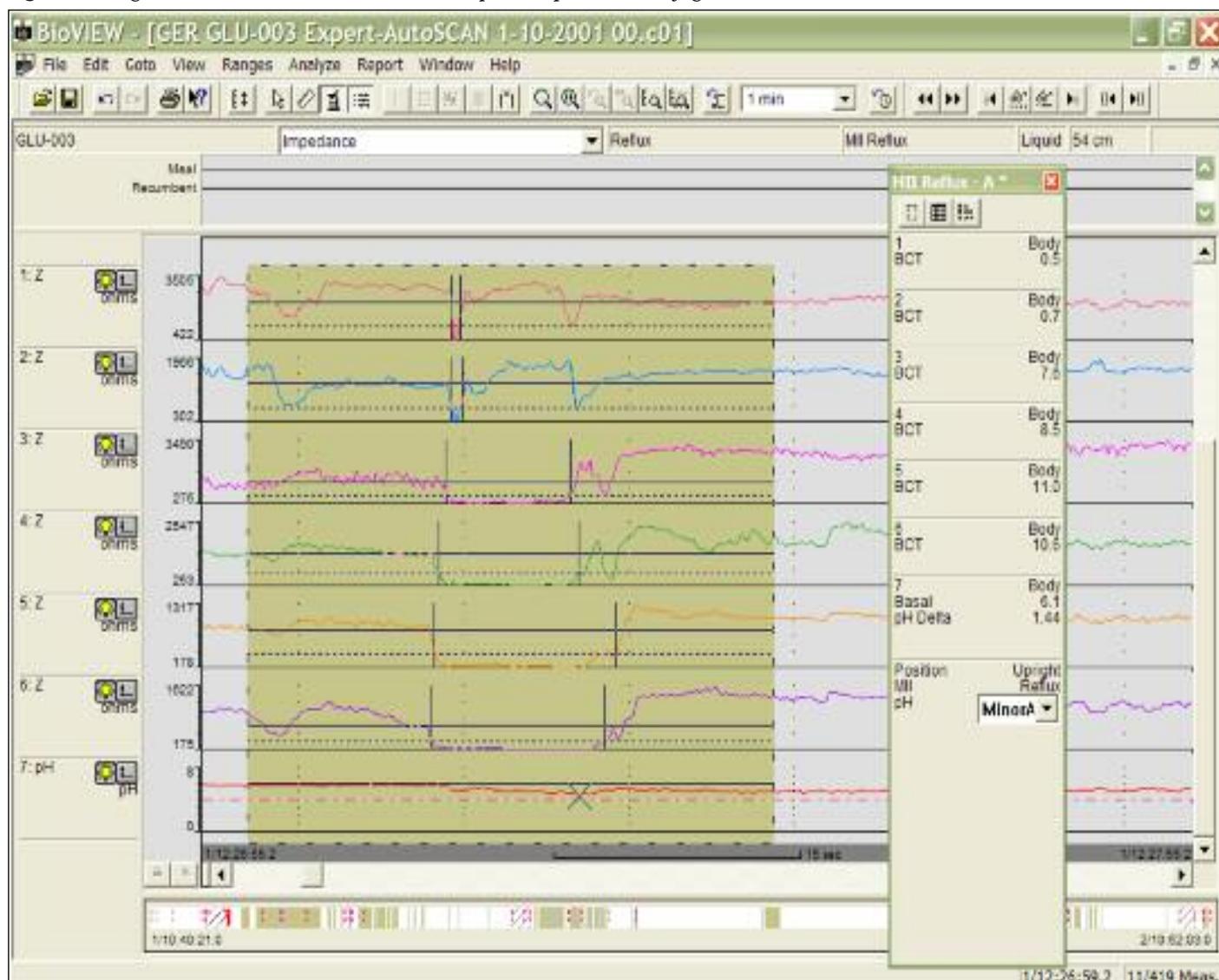
• Sintomi persistenti o progressivi di MRGE nonostante la terapia medica appropriata
• Disfagia o odinofagia
• Involontaria perdita di peso >5%
• Prove di emorragia gastrointestinale o anemia
• Individuazione di massa, stenosi, o ulcera in studi di imaging
• Valutazione dei pazienti con sospette manifestazioni extra-esofagee di MRGE
• Screening per esofago di Barrett in pazienti selezionati (come clinicamente indicato)
• Vomito persistente
• Valutazione dei pazienti con sintomi ricorrenti dopo le procedure endoscopiche o chirurgiche antireflusso

dica convenzionale, presenza di sintomi di allarme, sospetto di coplicanze o sintomi atipici (Tab. I) (5). Oltre alla gastroscopia, la diagnosi viene effettuata attraverso test funzionali: la manometria e la PH-metria esofagea. Alla manometria convenzionale si sono recentemente affiancate altre 2 procedure per lo studio della motilità esofagea: la manometria con impedenzometro 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, dettate dall'American Gastroenterological Association, prevedono lo studio della funzione motoria e della localizzazione del LES, in relazione al posizionamento degli elettrodi che rilevano episodi di reflusso.

La pH-metria esofagea/24 ore, eseguibile anche con uno strumento senza fili (capsula Bravo®), per periodi di tempo più lunghi (48-72 ore) misura la concentrazione idrogenionica e rappresenta il test clinico per dimostrare un'esposizione acida patologica in esofago e per valutare se la sintomatologia è correlata a un episodio di reflusso acido. Essa fornisce informazioni quantitative (frequenza, durata e percentuale del tempo sotto soglia del fenomeno rilevato), e 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 MRGE non acida, non identificabile con la pH-metria esofagea, include il reflusso debolmente acido (4-7) e non acido (<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 (assorbimento=450 nm), dotato di buona concordanza con l'aspirato del refluito duodenogastrico ($r=0,82$; $p < 0,001$) (9) e, più recentemente, la 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 esofageo 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. Il nuovo strumento gold standard per la diagnosi di reflusso gastroesofageo, è la PH-impedenzometria esofagea/24 ore, uno strumento in grado, tramite coppia di elettrodi posizionata su una sonda PH-metrica, di verificare la presenza di reflussi acidi e non acidi, la loro estensione in esofago prossimale e le caratteristiche fisiche del reflusso. L'impiego della pH-impedenzometria ha dimostrato che il reflusso non acido è tutt'altro che raro, sia nei soggetti sani sia nei pazienti con MRGE, dove il numero dei reflussi non acidi può addirittura superare quello dei reflussi acidi. Questi riscontri hanno ridimensionato il ruolo della pH-metria tradizionale come gold standard per la diagnosi della MRGE (Fig. 2). La PH-impedenzometria esofagea/24 ore, valutando tutti i tipi di reflusso, ha inoltre incrementato la possibilità di associazione tra sintomi e reflusso, migliorando gli indici Symptom Index e Symptom Association Probability (SI e SA, rispettivamente).

Figura 2. Diagnosi di MRGE lievemente acida con impedenza-pH-metria esofagea.



Complicanze

Tornando alla definizione di Montreal, nell'ambito della "Sindrome da reflusso 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 istologica di metaplasia intestinale, a livello cardiale e/o esofago inferiore, rappresenta uno stadio di malattia più severo, in relazione alla durata e alla gravità dei sintomi da reflusso; rappresenta inoltre un campanello di allarme, che indica la particolare gravità della malattia e la possibile predisposizione alla comparsa di altera-

zioni genetiche delle cellule epiteliali. Vi è 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 ha un'evoluzione benigna, in un numero più limitato, ma significativo, possono comparire lesioni displastiche e l'adenocarcinoma esofageo. L'inquadramento endoscopico dell'esofagite fa riferimento alla classificazione di Savary o a quella più recente di "Los Angeles". Quest'ultima classificazione considera 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 alla estensione circonferenziale (grado A, B, C, D). La malattia da reflusso non ero-

siva -NERD (Non Erosive Reflux Disease), di frequente riscontro nella pratica clinica, interessa circa il 60%-70% dei pazienti con MRGE ed è caratterizzata da una sintomatologia sovrapponibile a quella dei pazienti con esofagite erosiva. In circa l'80% di questi pazienti è stata dimostrata, con studi di microscopia elettronica, un'alterazione delle giunzioni intercellulari, rappresentata dalla dilatazione degli spazi intercellulari (DIS-Dilated Intercellular Spaces) a livello della giunzione squamocolumnare o dei 2 cm distali della mucosa esofagea che, in aggiunta alle alterazioni istologiche della mucosa cardiaca ("cardite"), rappresenta un marker precoce della malattia stessa (11). L'identificazione dell'epitelio metaplastico è più frequente 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). Per questo motivo appare pertanto giustificato sottoporre a endoscopia di "screening" ("Once a Life Endoscopy") i soggetti a rischio con sintomi da MRGE, ovvero pazienti di sesso maschile, razza caucasica, età >50 anni, con una durata di malattia maggiore di 5 anni). In rapporto all'estensione dell'area metaplastica il "long Barrett" (≥ 3 cm) (LSBE-Long Segment Barrett's Esophagus) ha 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-columnare dalla giunzione esofago-gastrica; M: estensione massima del tessuto metaplastico indipendentemente dalla morfologia) e ha consentito di superare la classificazione morfologica della metaplasia in "circonfrenziale, indeterminata e a isole" (12). La diagnosi di esofago di Barrett richiede un campionamento bioptico sistematico della giunzione squamocolumnare e di ogni area di 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 nel campionamento bioptico di primo livello per l'identificazione di lesioni precancerose correlate (displasia). Una maggiore accuratezza diagnostica, nel campionamento bioptico, è resa grazie all'applicazione di tecniche di cromo-endoscopia vitale (acido acetico, blu di metilene, soluzione di Lugol) ed elettronica (NBI, FICE, i-scan), 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 bioptico, 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) (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 molteplici e di seguito riportati:

- 1) controllo dei sintomi da reflusso, migliorando la qualità della vita;
- 2) mantenimento dell'integrità della mucosa esofagocardiale e guarigione dell'esofagite;
- 3) mantenimento di un normale transito esofagocardiale;
- 4) prevenzione delle recidive;
- 5) riduzione del rischio di progressione neoplastica.

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. Numerosi studi di fisiopatologia 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. La composizione della dieta può influenzare la sensibilità viscerale, così come i pasti abbondanti, aumentando la distensione gastrica, portano a un aumento dei TLESR. Allo stesso modo anche le alterazioni della motilità digestiva, in particolare quella esofagea e gastroduodenale, possono favorire il reflusso. L'utilizzo di farmaci procinetici (domperidone, clobopride, levo-sulpiride), trova un razionale nella MRGE. Queste molecole sono in grado di migliorare la clearance esofagea, aumentare la pressione del LES, ridurre il numero dei TLESR e accelerare lo svuotamento gastrico. L'effetto desiderato è un miglioramento della sintomatologia e una cicatrizzazione più rapida delle lesioni esofagee, anche se una metanalisi degli studi controllati non ha dimostrato un'efficacia differente dal placebo (15). Il baclofen, un agonista GABA (acido gamma ammino-butirrico) è uno dei farmaci che inibiscono il reflusso gastroesofageo, riducendo significativamente il numero dei TLESR. Il farmaco utilizzato in ambito neurologico ha dimostrato una riduzione dei reflussi post-prandiali, acidi e non acidi, migliorando significativamente la sintomatologia correlata (16). Purtroppo l'utilizzo del baclofen per os è limitato dagli effetti collaterali sistemici, in particolare astenia, sedazione, sonnolenza, affaticamento, disfunzioni epatiche, debolezza, ipotonia, stato confusionario e aumento delle secrezioni orali). Tra le classi di farmaci utilizzati, nella terapia della MRGE, i farmaci antisecretivi rappresentano i farmaci di prima scelta per la loro superiorità nel controllo dei sintomi e nella guarigione delle lesioni. Essi comprendono gli antagonisti dei recettori dell'istamina (H₂RA) e gli inibitori della pompa protonica (IPP); entrambi agiscono 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, sia per la loro lunga durata d'azione che per l'assenza di tolleranza. Devono essere somministrati a digiuno, a dosaggio pieno, allo scopo di determinare il blocco della pompa protonica. Dosaggio (standard o massimale) e durata di somministrazione (a lungo termine, in modo continuativo al bisogno) dipendono dalla risposta clinica del paziente e/o del danno endoscopico (malattia complicata o meno).

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. 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'epi-

telio colonnare (17). 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; la terapia al bisogno (on demand) con assunzione del farmaco 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 (18);
- 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 alginate, 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 formano 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 (19). 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 (20). L'acido alginico ingerito si localizza nella metà superiore dello stomaco, ma se assunto a digiuno, si posiziona sulla grande curvatura ed è svuotato per il 50% entro 20 minuti; è pertanto essenziale che sia somministrato dopo i pasti per garantire la formazione dello strato galleggiante.

L'aggiunta di un antiacido, alle formulazioni di alginati, potrebbe teoricamente essere utile in quanto verrebbero a sommarsi l'effetto "barriera" e la riduzione della secrezione acida. In pratica, però, gli antiacidi, da un lato riducono significativamente la consistenza dello strato galleggiante (21) e dall'altro gli alginati inglobano le particelle di antiacidi riducendone la capacità di neutralizzare i succhi gastrici (22). Quindi l'associazione di alginati e antiacidi nella stessa formulazione dovrebbe essere evitata. 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). Recentemente è stata resa disponibile una nuova terapia con un originale "effetto barriera" a livello della mucosa esofagea: ESOXX®. Il preparato è 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 (N-acetilgalattosamina e

acido glucuronico), già utilizzato nel trattamento di erosioni esofagee e ulcere gastroduodenali; e 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 riducendone la permeabilità (23). 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. Occorre sottolineare l'efficacia dell'uso di ESOXX® anche nel reflusso biliare, in contrapposizione all'inefficacia degli IPP e dell'uso degli alginati con effetto barriera nel reflusso biliare presente in molti colecistectomizzati. 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) (24-30). Per valutare queste caratteristiche di ESOXX® è stato condotto un originale studio su mucosa esofagea suina isolata, dopo danno simile a quello osservato come conseguenza di MRGE (27). 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:

Figura 3. Terapia farmacologica della MRGE.

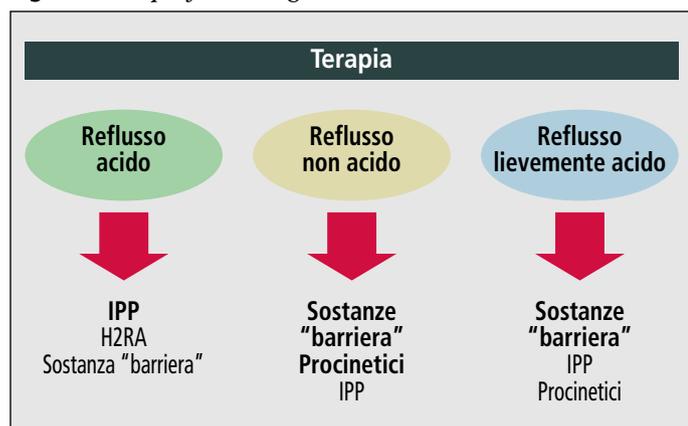
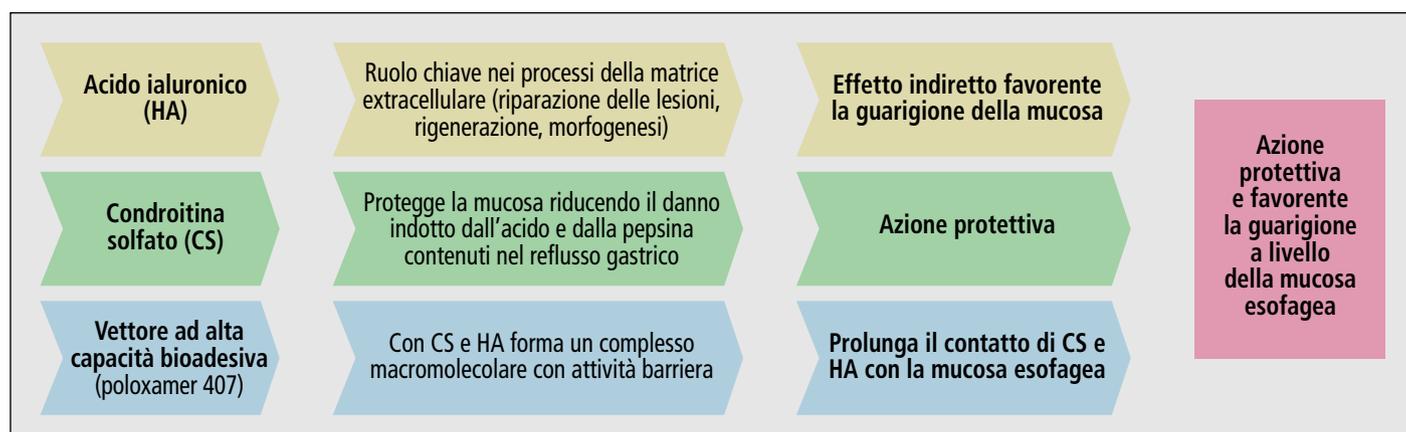


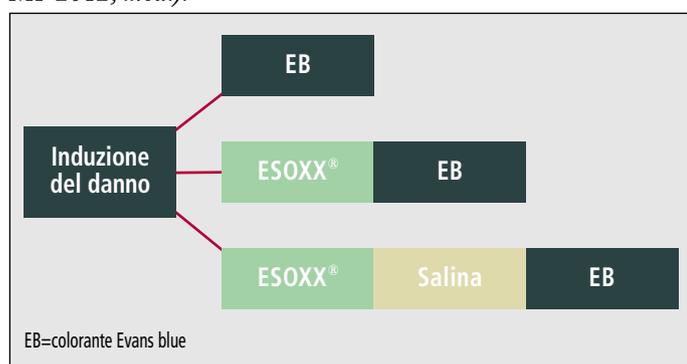
Figura 4. Effetto dell'acido ialuronico, della condroitina solfato e del vettore ad alta capacità bioadesiva sulla mucosa (da: Voigt J. 2012; Nolan A. 2006; Palmieri B. 2009; Di Simone M.P. 2012; Hori Y. 2001; Dumortier G. 2006; ESOXX® Technical File; mod.).



- 1) nessun trattamento;
- 2) perfusione con ESOXX® per 10 minuti;
- 3) perfusione con ESOXX®, poi lavaggio con soluzione fisiologica (Fig. 5) (27).

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); tale effetto non è stato contrastato da un breve periodo di

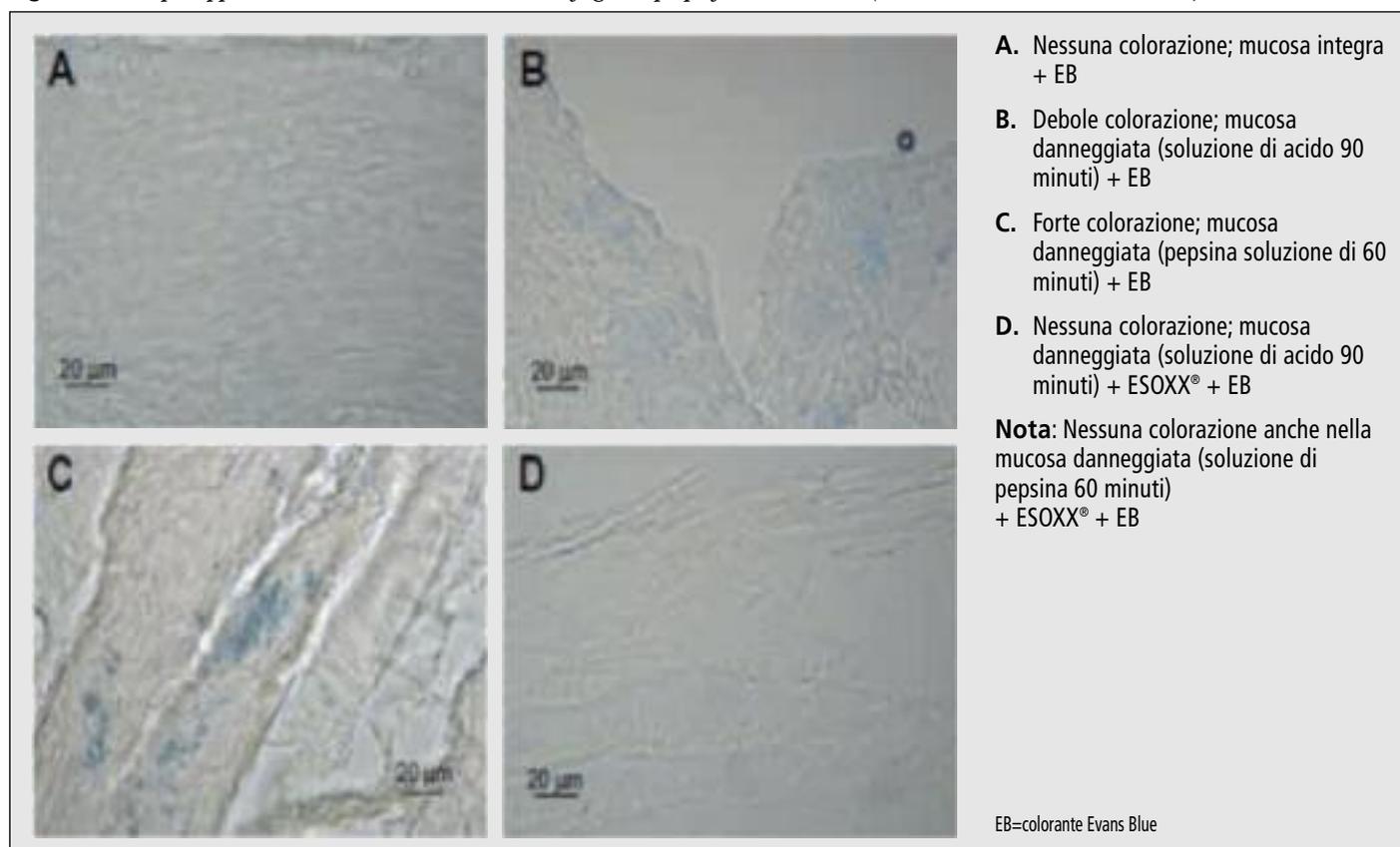
Figura 5. Sequenze di perfusione utilizzate per la valutazione della permeabilità della mucosa e dell'effetto di ESOXX® (da: Di Simone MP 2012; mod.).



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. L'azione topica delle formulazioni barriera comporta un'estrema sicurezza d'uso anche in età pediatrica e in gravidanza; inoltre in associazione con antisecretivi e procinetici, senza alcuna interferenza reciproca, offrono la possibilità di effettuare trattamenti efficaci anche nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo non acida.

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



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. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2013 Jul 13.
4. 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.
5. AGA Guidelines. *Gastrintest Endosc* 2007(66).
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 Bilitex fiberoptic 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, May 14-19, 2005 Chicago).
15. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD003244.
16. 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.
17. Wassenaar EB, Oelschlager BK. Effect of medical and surgical treatment of Barrett's metaplasia. *World J Gastroenterol* 2010;16:3773-3779.
18. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala 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.
19. Moss HA, Washington N, Greaves JL. Anti-reflux agents: Stratification of floatation? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990;2:45-51.
20. 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 Pharm Sci* 1998;8:123-126.
21. Washington N, Washington C, Wilson CG, Davis SS. The effect of inclusion of aluminium hydroxide in alginate-containing raft-forming antacids. *Int J Pharmaceut* 1986;28:139-143.
22. Washington N, Washington C, Wilson CG. Gastric distribution and residence time of two anti-reflux formulations. *Int J Pharmaceut* 1987;39:163-171.
23. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F et al. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res* 2006;23(12):2709-2728.
25. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Hori Y, Hoshino J, Yamazaki C, Sekiguchi T, Miyauchi S, Horie K. Effects of chondroitin sulfate on colitis induced by dextran sulfate sodium in rats. *Jpn J Pharmacol* 2001;85(2):155-160.
29. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, Chaumeil JC. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharm Res* 2006;23(12):2709-2728.
30. Esoxx® Technical File.

NPT NUOVE
PROSPETTIVE
IN TERAPIA

Anno XXIII - n. 2(Suppl. 1)/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

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

