



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Reflusso gastro-esofageo
Data 26 febbraio 2006 alle 16:59:00
Autore R. Rossi

Rossi:

La malattia da RGE (conosciuta anche con la sigla inglese GERD: Gastro-Esophageal Reflux Disease) è una condizione cronica o recidivante caratterizzata da sintomi (tipici e atipici) dovuti al reflusso di acido gastrico nell'esofago e talora nell'albero respiratorio.

Si tratta di una condizione molto frequente tanto che secondo alcuni dati epidemiologici più della metà della popolazione ha sofferto o soffre di sintomi come il bruciore retrosternale o il rigurgito.

Ressa:

Non penso che il GERD colpisca il 50% dei miei pazienti. Per esempio molti soffrono saltuariamente di pirosi o rigurgito, specie dopo eccessi alimentari, ma non sono affetti da GERD, basta prendere un qualsiasi antiacido e tutto passa.

Rossi:

Ovviamente vi è una gradazione di intensità dei sintomi: in molti casi il disturbo è lieve e/o episodico (e in questi casi di solito il paziente non richiede una consulenza medica ma si limita all'autotrattamento); in altri casi, che sono però la minoranza, il reflusso G-E è più intenso e continuo, tanto che i pazienti ricorrono alle cure del medico. In effetti sono questi i casi che si debbono classificare come GERD. Tieni conto che la definizione di GERD prevede che il reflusso sia persistente e cronico o comunque recidivante.

Ressa:

Ma perché si verifica questo reflusso? Rossi:

Il reflusso di acido gastrico nell'esofago è causato in genere da un tono insufficiente dello sfintere esofageo inferiore. Da ricordare che alcuni farmaci possono ridurre il tono dello sfintere esofageo inferiore, per esempio i teofillinici, i nitrati e i calcioantagonisti.

Ressa:

Non dimenticare gli antispastici che spesso i pazienti assumono "per il groppo allo stomaco"

Rossi:

Talora al reflusso G-E si associa un'ernia jatale, tuttavia non tutte le ernie jatali comportano reflusso, soprattutto se sono di dimensioni contenute.

Ressa:

Giusta precisazione: riscontrare una piccola ernia jatale non ci autorizza alla diagnosi di GERD, se la clinica non ci sta. Quali sono le conseguenze del reflusso cronico o recidivante?

Rossi:

Se questi episodi di reflusso sono protratti nel tempo e recidivanti la mucosa dell'esofago può andare incontro a fenomeni di flogosi e di danni più o meno consistenti, anche se non necessariamente il reflusso si associa sempre ad esofagite. Anzi i casi di reflusso G-E senza esofagite oggi hanno il privilegio di costituire una specie di entità autonoma e stante detta NERD (Non Erosive Reflux Disease). Questi casi sono molto frequenti, addirittura fino al 50% dei casi di reflusso [10].

Le lesioni esogafee, quando presenti, possono comunque essere di entità variabile tanto che si distinguono 4 gradi di esofagite, oltre ad una particolare forma di trasformazione dell'epitelio della mucosa esofagea detta esofago di Barrett:

Esofagite I° grado: erosione unica

Esofagite di II° grado: erosioni multiple

Esofagite di III° grado: erosioni confluenti

Esofagite di IV° grado: stenosi, ulcerazioni

Esofago di Barrett: presenza di epitelio colonnare con metaplasia intestinale

Ressa:

Come facciamo la diagnosi di reflusso G-E?

Rossi:

La diagnosi è essenzialmente clinica e si basa sulla valutazione dei sintomi riferiti dal paziente. Tradizionalmente i sintomi vengono classificati in tipici e atipici.

I sintomi tipici sono ben noti a tutti: pirosi retrosternale e rigurgito di acido con quella tipica sensazione sgradevole in bocca.

I sintomi atipici sono invece vari: si va dal dolore retrosternale o alla deglutizione a disturbi respiratori (tosse cronica e asma per esempio possono esser dovuti al reflusso G-E, per altri particolari rimando ai rispettivi capitoli); ma ci possono essere anche eruttazioni, singhiozzo, nausea persistente apparentemente immotivata, laringite cronica. Secondo alcuni anche episodi aritmici potrebbero essere dovuti al GERD (vedi il capitolo sulla fibrillazione atriale).

Ressa:
Bene, bene! Questo mi piace un mondo. Diagnosi clinica quindi, alla faccia della medicina dagli effetti speciali e dai mille esami strumentali, c'è sempre qualche Cretinetti che sentenzia "la gastroscopia è negativa QUINDI lei non ha nulla".



Rossi:

La diagnosi non può che essere clinica in considerazione dei seguenti fatti:

- 1) la EGDS, pur in presenza di malattia da RGE, può essere negativa, cioè non mostrare segni di esofagite, reflusso o ernia jatale; ho già detto che il NERD può rappresentare fino al 50% dei casi di reflusso
- 2) la PH esofagea è meno accurata di quanto si credeva un tempo per la diagnosi perché il reflusso non è sempre presente ma è variabile e potrebbe essere assente quando viene eseguito l'esame.

Ressa:

E' il solito discorso: l'esame strumentale in generale, è stupido di per sé perché fatto da una macchina non intelligente, sta al medico filtrare i risultati e incastrare i "pezzi diagnostici".

E poi hai mai visto un paziente con un sondino naso gastrico posizionato per 24 ore?

Non ci penso nemmeno!

Rossi

La diagnosi clinica si basa perciò essenzialmente sulla storia del paziente, ed è molto specifica, anche se un po' meno sensibile [1,2].Ressa:

Forse è utile ricordare cosa significa questo fatto. Una specificità elevata vuol dire che pochi soggetti sani vengono diagnosticati come malati (falsi positivi) mentre caso mai la sensibilità più bassa fa sì che più soggetti malati non vengono diagnosticati (falsi negativi).

Questo vuol dire anche che l'uso della terapia senza accertamenti strumentali non fa certo correre il rischio di dare PPI a troppi soggetti senza malattia.

Rossi:

Esattamente.

Comunque gli esami strumentali conservano un loro ruolo.

La gastroscopia diventa per esempio obbligatoria se il paziente si presenta con segni o sintomi preoccupanti come per esempio un calo ponderale immotivato o uno stato anemico o un'anoressia marcata. Ancora si deve prevedere un controllo endoscopico se il paziente non risponde alla terapia prescritta. Infine l'EGDS è utile per evidenziare un'esofagite e per eseguire dei prelievi biotici.

Ressa:

Ricordo inoltre che un reflusso può essere dimostrato con una radiografia delle prime vie digerenti con pasto opaco specificando bene di effettuarla anche in posizione di Trendelenburg. Una volta sospettata la diagnosi come ci si deve comportare?

Rossi:

Sono state elaborate numerose linee guida che, in soldoni, suggeriscono di iniziare con un inibitore di pompa protonica a dosaggio pieno [3]. Questo approccio funziona anche da criterio ex-juvantibus nel senso che se i sintomi scompaiono è molto probabile la diagnosi di GERD.

La terapia va protratta per circa 4 settimane e poi si deve rivalutare il paziente.

In associazione agli antisecretivi si usano spesso anche procinetici (metoclopramide e domperidone) che facilitano lo svuotamento gastrico.Ressa:

In realtà l'unico procinetico che funzionava bene era la cisapride che fu ritirata dal commercio per aritmie pericolose verificatesi negli Stati Uniti dove usavano posologie molto alte.

Posso affermare che attualmente siamo orfani di procinetici veramente efficaci.

Per questo motivo io, all'inizio, prescrivo sempre una terapia combinata tra inibitore di pompa da assumere al mattino appena alzato e un protettore di barriera da assumere lontano dai pasti e la sera prima di andare a letto.

Consiglio sempre alcune norme igieniche e comportamentali, per esempio abolizione del fumo e degli alcolici, evitare eccessi alimentari, cibi grassi, bevande gassate, legumi, cibi molto caldi o molto freddi, dormire con il busto rialzato (nessun paziente ci riesce, ovviamente), perdere peso, evitare di sdraiarsi subito dopo mangiato...

Rossi:

Giusto, però ricordo che secondo un'ampia revisione della letteratura [19] solo due misure, la perdita di peso e il riposo con busto rialzato, hanno dimostrato di essere utili mentre nessun impatto sui sintomi o sui rilievi strumentali (PH metria e manometria esofagea) sembrano avere le variazioni della dieta, l'astensione dal fumo e dall'alcol. Nondimeno l'abitudine al fumo e l'abuso di alcol sono due note cause di gravi patologie per cui il consiglio di smettere vale sempre, indipendentemente dall'impatto sul reflusso G-E. Per quanto riguarda la dieta non si può escludere che singoli pazienti possano trarre beneficio dalla eliminazione di uno o più cibi: in questo caso però più che il medico sarà il paziente stesso che dovrà individuare gli eventuali alimenti responsabili di una riacutizzazione della sintomatologia e cercare di astenersene.

Ressa:

Andiamo avanti...

Rossi:

Come dicevo prima il paziente va rivalutato dopo alcune settimane.

Se c'è una buona risposta si può prevedere una terapia di mantenimento con la dose più bassa efficace di PPI, sufficiente a tenere il paziente libero da sintomi (attuando anche la terapia cosiddetta step up/step down cioè di aumento o di riduzione di dosaggio dei farmaci o anche la sospensione della terapia con successiva ripresa al bisogno in caso di recidive [13]).Ressa:

E se invece il paziente non risponde o risponde poco?



Rossi:

Se non c'è una buona risposta iniziale si consiglia di aumentare la dose del PPI al massimo dosaggio in due somministrazioni al giorno.

Se i sintomi ancora non migliorano, oppure se dopo un'apparente miglioramento ricompaiono persistenti e non responsivi oppure se, come dicevo prima, sono presenti all'inizio sintomi di allarme bisogna richiedere una EGDS per confermare o escludere la diagnosi di RGE ma soprattutto per valutare se non vi siano condizioni come una grave esofagite, un Barrett o una neoplasia.

Ressa:

In alcuni pazienti con sintomi più lievi la terapia iniziale potrebbe prevedere un H2 bloccante (ranitidina e simili) da proseguire poi con una strategia al bisogno in caso di buona risposta, mentre in caso di non responders si passa al PPI. I PPI rimangono comunque i farmaci di scelta e si sono dimostrati superiori agli H2 bloccanti nel guarire le esofagiti erosive e nel prevenire le ricadute [11].

Rossi:

L'approccio che ho appena schematizzato e che viene consigliato dalle linee guida è, come si dice, costo/efficace e riduce i costi e i disagi del paziente in quanto prevede l'esecuzione di indagini strumentali solo in casi ben selezionati come sintomi di allarme o non risposta al trattamento empirico [4]. E' evidente però che difficilmente pazienti con sintomi che recidivano alla sospensione del trattamento o che devono assumere cronicamente farmaci si accontenteranno di una diagnosi clinica per cui opportunità di tipo relazionale porteranno spesso il medico a richiedere un esame endoscopico, se non altro a scopo tranquillizzante.

Ressa:

Cosa ci puoi dire circa le recidive? Rossi:

Alla sospensione della terapia le recidive sono molto frequenti, soprattutto nei casi con esofagite di una certa importanza. E' stato calcolato che in questi casi vanno incontro, nel giro di alcuni mesi, a recidiva fino a 3-4 pazienti su 5. In questi pazienti si deve prevedere una terapia di mantenimento a lungo termine.

Nei casi in cui si preveda l'uso cronico di PPI ci si è chiesti se valga la pena di testare il paziente per infezione da *Helicobacter Pylori* e in caso di infezione procedere alla eradicazione. In realtà i pareri sono discordanti e alcuni ipotizzano che l'eradicazione possa portare addirittura ad un peggioramento dei sintomi del reflusso.

Secondo altri invece l'HP aggraverebbe una eventuale gastrite atrofica (potenziale causa di carcinoma) per cui l'eradicazione è giustificata soprattutto se si prevede una inibizione gastrica intensa e prolungata. Ma anche questo dato è contestato da alcuni studi. La stessa prevalenza dell'infezione da HP nei pazienti con GERD è oggetto di dibattito e secondo studi recenti sarebbe più bassa che nei pazienti senza GERD [5]. Secondo altri studi l'eradicazione non comporterebbe miglioramenti sui sintomi da reflusso [6]. Per quanto riguarda il problema più generale della eradicazione di HP rimando a quanto detto nel capitolo sulla dispepsia non ulcerosa.

Ressa:

Allora, eradicazione o no nel GERD?

Rossi:

Non è semplice dare delle indicazioni. Consiglierei di prendere in considerazione l'eradicazione nei casi che devono essere trattati cronicamente con dosi elevate di PPI [14].

Ressa:

Rimane da parlare delle complicanze del GERD. Rossi:

Le complicanze principali sono le ulcerazioni, le emorragie, le stenosi esofagee cicatriziali e l'esofago di Barrett. Il trattamento prolungato con PPI ha lo scopo principale, oltre che quello di combattere i sintomi, di ridurre o prevenire l'instaurarsi di queste complicanze.

Per quanto riguarda l'esofago di Barrett rimando al capitolo sul follow-up delle malattie gastro-enterologiche. Ricordo soltanto che questa condizione viene considerata a rischio evolutivo di cancro esofageo per cui le linee guida consigliano un monitoraggio frequente.

In realtà le cose non sono semplici.

Ressa:

Ti pareva che non contestassi anche il Barrett!

Rossi:

Calma. Lasciami almeno citare alcuni studi.

Per esempio secondo uno studio non sarebbe il Barrett ad aumentare il rischio di cancro esofageo ma il reflusso stesso [7]. Un altro studio ha dimostrato che il Barrett è altrettanto frequente nei soggetti con GERD che in quelli asintomatici senza GERD [8]. E' probabile che la relazione RGE e Barrett sia sopravvalutata semplicemente perché la gastroscopia la fanno solo a chi ha sintomi.

Che poi il Barrett sia una lesione precancerosa e che bisogna attentamente monitorare lo dicono a gran voce tutte le linee guida specialistiche. Ma ci sono dei rompiscatole che cantano fuori dal coro e che mettono in discussione che la sorveglianza stretta nel Barrett sia necessaria perché l'evoluzione verso la neoplasia è rara, specialmente se il tratto di esofago interessato non supera i 3 cm e se non c'è displasia severa [9]. In uno studio [21] si è visto che la maggior parte dei pazienti con Barrett muore per cause diverse dal cancro esofageo: su 143 Barrett sottoposti a sorveglianza endoscopica 5 svilupparono un adenocarcinoma ma solo uno venne svelato grazie alla sorveglianza; per contro su altri 266 casi di Barrett non sottoposti a sorveglianza endoscopica solo uno morì di cancro dell'esofago e ben 103 per altre cause. Gli autori di questo studio concludono che la sorveglianza può essere appropriata nei pazienti che oltre al Barrett



hanno anche altri fattori di rischio come la presenza di ulcerazioni, stenosi, oppure un segmento di esofago interessato superiore a 8 cm.

Non esistono neppure prove forti che il trattamento antisecretivo continuo, nell'esofago di Barrett, riduca il rischio di progressione [12]. Comunque nonostante queste incertezze le linee guida prevedono quanto segue:

a) se la sostituzione dell'epitelio squamoso con epitelio colonnare è di tipo gastrico (cardiale o fundico) si consiglia una endoscopia dopo 5 anni

b) se è di tipo intestinale vero e proprio si esegue una EGDS dopo 2 anni se non vi è displasia, in caso di displasia di alto grado il paziente va inviato al chirurgo per l'intervento o sottoposto ad ablazione endoscopica, in caso di displasia di basso grado si controlla dopo 3 mesi e se persistono le lesioni di basso grado si ricontra dopo 6 mesi, se al contrario la displasia è scomparsa si ricontra dopo un anno.

Nei casi di displasia di alto grado l'intervento di scelta è l'esofagectomia. Le procedure di ablazione endoscopica (resezione, elettrocoagulazione o argon-plasma coagulazione) hanno ovviamente il vantaggio di non essere gravate dalle complicanze legate all'intervento chirurgico e quindi sono di elezione nei pazienti in cui l'operazione è controindicata o presenta rischi, tuttavia non possono dare la certezza di una asportazione completa. Secondo lo studio recensito in questa pillola l'ablazione ottenuta mediante elettrocoagulazione o argon-plasma coagulazione si mantiene, a due anni, in un buona percentuale di casi, però non sappiamo se questi risultati perdurino per periodi più prolungati. Un altro punto aperto è quale tecnica ablativa scegliere. Non esistono dati per affermare che una sia superiore all'altra, tuttavia la resezione endoscopica permette di esaminare istologicamente il materiale asportato e nel caso si evidenzino un interessamento dei tessuti profondi si potrà valutare l'opportunità di un intervento di esofagectomia. Nel caso invece di ablazione tramite tecniche coagulative questo non è possibile.

Ressa:

Ritorniamo al GERD: quando affidarsi alla chirurgia?

Rossi:

La chirurgia antireflusso (funduplicatio secondo Nissen, oggi eseguita in laparoscopia) viene proposta ai pazienti con complicanze oppure non responsivi o che non tollerano la terapia medica.

L'efficacia a lungo termine della soluzione chirurgica è buona purché il paziente venga operato da operatori dedicati ed esperti nella metodica.

Il trattamento chirurgico viene proposto anche a soggetti con stenosi esofagee, in certi casi di esofago di Barrett oppure in caso di ernia jatale scivolata nel torace.

Ressa: lo veramente sapevo che il 50% dei pazienti operati riassume la terapia medica nei giro di pochi anni, ho sentito parlare anche di trattamenti sperimentali con radio-onde, insomma per il momento io non la consiglio a nessuno.

Rossi:

Diciamo che l'opzione chirurgica deve essere attentamente valutata e individualizzata.

In linea generale si può dire che essa trova indicazione elettiva nei pochi casi in cui il trattamento medico fallisce oppure in presenza di complicanze o ancora quando vi è un'ernia jatale di ampie dimensioni, come ho già detto.

Per quanto riguarda l'efficacia della chirurgia essa sembra più utile sui sintomi tipo piroso e rigurgito (ne beneficiano dal 75% al 90% dei soggetti sottoposti a intervento), meno sui sintomi extraesofagei come tosse, asma e laringite perché ne trae beneficio dal 50% al 75% dei pazienti [15].

Nella scelta della chirurgia vanno anche considerate le possibili complicanze: il 10% dei pazienti operati ha disfagia per i solidi, tra il 7% e il 10% accusa diarrea, nausea o senso precoce di sazietà e dal 2% al 3% continua ad avere sintomi permanenti [16].

Per quanto riguarda il confronto tra terapia medica e chirurgica si può dire che, nei pazienti con esofagite erosiva, la chirurgia si mostra lievemente più efficace nel ridurre la piroso e nel guarire l'esofagite, tuttavia gli studi a lungo termine confermano quanto hai detto, e cioè che da 3 a 5 anni dopo l'intervento la metà dei pazienti deve continuare ad assumere farmaci [17,20].

Sulle nuove tecniche chirurgiche è forse ancora presto per esprimere un parere. Esse sono essenzialmente il trattamento endoscopico con radiofrequenza della giunzione gastro-esofagea e la gastroplastica endoscopica. I risultati sembrerebbero incoraggianti ma mancano ancora studi di ampie dimensioni e a lungo termine [18].

- BIBLIOGRAFIA
1. Klauser AG et al. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335(8683):205-8.
 2. Locke GR 3d et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
 3. Heidelbaugh JJ et al. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Family Physicians Journal* 2003 Oct 1; 68:1311-1318
 4. Gerson LB et al. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:395-407
 5. Raghunath A et al. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003 April 5; 326:737-739
 6. Harvey RF et al. Randomised controlled trial of effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux: Bristol helicobacter project. *BMJ* 2004 Jun 12; 328:1417
 7. Lagergren J et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-831
 8. Gerson LB et al. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123: 461-467
 9. Conio M, et al. Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus. Incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. *Am J Gastroenterol* September 2003;98:1931-9
 10. Johansson K et al. Oesophagitis, signs of reflux and acid gastric secretion in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1986: 837-847
 11. Chiba N et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a



metaanalysis. *Gastroenterology* 1997; 112:1798-1810

12. Spechler SJ. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2002 March 14; 346:836-842

13. Inadomi JM et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1095-1100

14. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-180

15. So JB, Zeitels SM et al. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998;124:28-32

16. Spechler SJ et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331-8

17. Lundell L et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:172-9

18. Lehman GA. Endoscopic and endoluminal techniques for the control of gastroesophageal reflux: are they ready for widespread application? *Gastrointest Endosc* 2000;52:808-11.

19. Kaltenbach T et al. Are Lifestyle Measures Effective in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease? An Evidence-Based Approach. *Arch Intern Med*. 2006 May 8; 166:965-971.

20. Dominitz JA et al. Complications and antireflux medication use after antireflux surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Mar; 4:299-305.

21. Macdonald CE et al. Final results from 10 year cohort of patients undergoing surveillance for Barrett's oesophagus: observational study. *BMJ* 2000 Nov 18; 321.1252-1255