



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**

Presidente: CLAUDIO VICINI

IL REFLUSSO LARINGOFARINGEO

a cura di

CARLO ANTONIO LEONE

ELIO CUNSOLO

torgraf

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**
Presidente: **CLAUDIO VICINI**

IL REFLUSSO LARINGOFARINGEO

a cura di

**Carlo Antonio Leone
Elio Maria Cunsolo**

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO

© Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I.

IL REFLUSSO LARINGOFARINGEO

a cura di

Carlo Antonio Leone* e Elio Maria Cunsolo**

*U.O.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
A.O. dei Colli-Monaldi, Napoli

**S.O.C. Otorinolaringoiatria Policlinico Modena



La riproduzione di questo volume o di parte di esso e la sua diffusione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, microfilm, registrazioni od altro, sono proibite senza il permesso scritto della A.O.O.I. (Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani).

Realizzazione editoriale e stampa:

TorGraf

S.P. 362 km. 15.300

73013 Galatina (Le)

Telefono 0836.561417

Fax 0836.569901

e-mail: stampa@torgraf.it

PRESENTAZIONE

Sebbene la medicina moderna tenda di necessità e certamente a buon diritto alla superspecializzazione, nondimeno la pratica clinica quotidiana ci ripropone, non di rado, quadri clinici cosiddetti di confine, in cui numerose e differenti discipline sono coinvolte attorno alla medesima patologia, da differenti prospettive. Tra questi quadri complessi senza ombra di dubbio la malattia da reflusso laringeofaringeo si è imposta negli ultimi 10 anni come un tema progressivamente emergente fino a divenire prevalente. Questo non solo perché il paziente può presentare sintomi della sfera ORL accanto a sintomi pneumologici (tosse), a disturbi gastroenterici (pirosi) o addirittura cardiologici (angor), ma soprattutto perché lo specialista ORL ogni giorno si imbatte in condizioni cliniche molto disparate (faringodinia, parestesia faringea, disfonia, tosse, ma anche sinusite ed otite) potenzialmente accomunate da uno stesso substrato reflussivo non necessariamente evidente. Questa premessa giustifica la scelta tematica di Carlo Antonio Leone ed Elio Cunsolo per il nuovo sforzo culturale di questo ultimo quaderno di aggiornamento AOOI.

Con la consueta competenza ed esaustività gli Autori ed i loro autorevoli correlatori toccano tutte le maggiori problematiche in materia, con una lettura che sa coniugare una disamina della letteratura più aggiornata con la quotidiana esperienza clinica diretta. La scelta tematica all'interno della collana degli aggiornamenti monotematici AOOI sancisce la centralità della figura professionale ORL nell'approccio, pur multidisciplinare, alla malattia da reflusso ed al tempo stesso garantisce ai nostri soci un momento di crescita culturale di enorme interesse. Il volume si colloca sulla scia della più recente tradizione di agilità coniugata alla completezza della trattazione nel rispetto dell'assoluto up to date. Di agevole e gradevole lettura, il quaderno copre tutti gli aspetti del problema senza escludere la prospettiva storica e gli scorci futuri.

In qualità di presidente AOOI non posso che esprimere un sincero apprezzamento per l'ottimo lavoro svolto che aggiunge un ulteriore tassello alla collana monografica della Società che oramai da anni interpreta lo spirito pragmatico ma scientificamente rigoroso della AOOI.

Claudio Vicini

INTRODUZIONE

Questo quaderno d'aggiornamento AOOI affronta le problematiche cliniche otorinolaringoiatriche legate al reflusso laringofaringeo. Già nella selezione di questa definizione è insita una scelta di campo, rispetto alla definizione, etimologicamente più corretta, di malattia da reflusso gastroesofageo con manifestazioni cliniche extra-esofagee. Ciò allo scopo proprio di voler dare il massimo rilievo a quanto di "otorinolaringoiatico" c'è in questa patologia che, proprio per sua natura, nasce e si mantiene a squisita impronta multidisciplinare. Ciò conduce ad un'amplificazione delle difficoltà cliniche, proprio perché i mondi otorinolaringoiatrici, gastro-enterologici e pneumologici mostrano una scarsa propensione ad una costruttiva sinergia, che finisce per frammentare le informazioni cliniche ed, in ultima analisi, a disorientare il paziente. In questo quaderno, partendo dall'esame del corpo dottrinale di base, si è cercato di delineare i due momenti di sostanziale distinzione tra il reflusso laringofaringeo e quello gastro-esofageo. Il primo fondamento fisiopatologico è da individuare nel diverso rapporto tra meccanismi mucosali di lesività e di difesa che contraddistingue i due distretti anatomici, mentre il secondo è legato all'estrema eterogeneità anatomico-funzionale dei recettori vagali, che si incaricano della funzione sensitiva delle vie aeree superiori. Ed è proprio a questa moltitudine recettoriale vagale faringo-laringea che va ascritta quella proteiformità delle sintomatologie soggettive da Reflusso faringo-laringeo, alla quale fa da contraltare la sostanziale stereotipia del quadro clinico del classico reflusso gastro-esofageo distale. Sono state analizzate le patologie di competenza della nostra specialità da un punto di vista clinico così come l'approccio diagnostico strumentale del reflusso laringofaringeo. Sono stati presi in considerazione i rapporti tra la malattia da reflusso e l'età pediatrica, i disturbi respiratori del sonno, gli standard terapeutici sia farmacologici che dietetico-comportamentali e infine il management chirurgico generale e ORL.

L'obiettivo ambizioso è quello di poter contribuire a inquadrare meglio questa patologia ad etiologia multifattoriale cercando di evitare la dilagante tendenza alla over-diagnosi e over-treatment.

Lo scopo è ambizioso e la materia complessa... speriamo di aver fatto un buon lavoro.

C.A. Leone, E. Cunsolo

AUTORI

Ansarin Mohssen

Divisione di Chirurgia Cervico Facciale,
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Berni Canani Francesco

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale Civile di Pescara

Berni Canani Roberto

Dipartimento di Medicina Traslazionale – Sezione di Pediatria –
e Laboratorio Europeo per lo Studio della Malattie Indotte da Alimenti
Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Capasso Pasquale

U.O.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
A.O. dei Colli-Monaldi, Napoli

Cattaneo Augusto

Divisione di Chirurgia Cervico Facciale, Istituto Europeo di Oncologia,
Milano, Italia

Corcione Francesco

UOC di Chirurgia Generale, AO dei Colli-Monaldi, Napoli

Crovella Clotilde

UOC di Chirurgia Generale, AO dei Colli-Monaldi, Napoli

Cuccurullo Diego

UOC di Chirurgia Generale, AO dei Colli-Monaldi, Napoli

Cunsolo Elio

S.O.C. Otorinolaringoiatria Policlinico, Modena

De Ciccio Mattia

S.O.C. otorinolaringoiatria Ospedale “S. Andrea”, La Spezia

De Rosa Dario

UOC di Chirurgia Generale, AO dei Colli-Monaldi, Napoli

Delehaye Edoardo

Struttura Complessa Otorinolaringoiatria ASL1 Imperiese, Sanremo

Di Costanzo Margherita

Dipartimento di Medicina Traslazionale – Sezione di Pediatria – e
Laboratorio Europeo per lo Studio della Malattie Indotte da Alimenti
Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Ferrari Giorgio

Struttura Complessa Otorinolaringoiatria ASL1 Imperiese, Sanremo

Ferrari Antonio

Clinica Otorinolaringoiatrica Azienda Sanitaria Ospedale
Università, Parma

Ferro Giuseppina

UOC di Chirurgia Generale, AO dei Colli-Monaldi, Napoli

Grassia Rosa

U.O.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
A.O. dei Colli-Monaldi, Napoli

Leone Carlo Antonio

U.O.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
A.O. dei Colli-Monaldi, Napoli

Leone Ludovica

Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi “Federico II”, Napoli

Mosca Francesco

U.O.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
A.O. dei Colli-Monaldi, Napoli

Orabona Paolo

UOC di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
A.O dei Colli- Monaldi, Napoli

Pirozzi Felice

UOC di Chirurgia Generale, AO dei Colli-Monaldi, Napoli

Tombolini Alberto

Struttura Complessa Otorinolaringoiatria ASL1 Imperiese, Sanremo

Vicini Claudio

U.O. C.di Otorinolaringoiatria Ospedale G.B. Morgagni, Forlì

INDICE

Prefazione	<i>pag.</i> 3
Introduzione	» 5
Autori	» 7
Storia del reflusso: dal gastroesofageo al gastrolaringeo E. Cunsolo, M. De Ciccio	» 11
Anatomofisiologia del reflusso gastroesofageo e gastrofaringeo M. De Ciccio, E.M. Cunsolo	» 21
I fattori bioumorali lesivi del reflusso gastrolaringeo E. M. Cunsolo, M. De Ciccio	» 31
La patologia flogistica dell'unità rinofaringotubarica nel reflusso R. Grassia, F. Mosca, C.A. Leone	» 41
La patologia flogistica del laringe C.A. Leone, F. Mosca, R. Grassia	» 51
Reflusso gastro-esofageo e carcinoma della laringe A. Cattaneo, M. Ansarin	» 71
La malattia da reflusso e i disturbi respiratori del sonno C. Vicini, P. Orabona, C.A. Leone	» 79
Il Reflusso Faringo-Laringeo in età pediatrica F. Berni Canani, M. di Costanzo, R. Berni Canani	» 95
La Diagnosi clinico strumentale del reflusso laringofaringeo C.A. Leone, F. Mosca, R. Grassia, P. Capasso	» 107
La "Current Therapy" della MRGE nell'adulto e nel bambino G. Ferrari, A. Tombolini, A. Ferrari, E. Delehayé	» 123

**La terapia dietetica e comportamentale
nel reflusso laringo-faringeo**

L. Leone » 145

La terapia chirurgica ORL

C.A. Leone, P. Capasso » 155

**Funduplicatio laparoscopica per il trattamento
del reflusso laringofaringo esofageo: stato dell'arte**

F. Corcione, C. Crovella, D. De Rosa,
D. Cuccurullo, F. Pirozzi, G. Ferro » 167

Conclusioni

C.A. Leone, E. Cunsolo. » 175

**STORIA DEL REFLUSSO:
DAL GASTROESOFAGEO AL GASTROLARINGEO**

E. Cunsolo, M. De Ciccio

La malattia da reflusso gastroesofageo data almeno quanto la storia dell'*homo erectus*, pare infatti certo che tale patologia sia emersa sintomatologicamente proprio nel passaggio dalla deambulazione quadrupane a quella bipede (Laitman JT 1997). Ciò dal punto di vista evolutivo filogenetico sembra essere correlato allo spostamento in posizione più caudale del laringe e dalla relativa espansione dell'orofaringe. Tuttavia, essendo, il "reflusso" gastrico, di per se, un fenomeno parafisiologico, risulta ancora più difficile capire quanto possa essere causato o influenzato da condotte alimentari errate, da uno stile di vita "moderno" cioè non consono a favorire un fenomeno così importante quale la corretta motilità in senso ab-orale dell'apparecchio gastroduodenale.

È quindi difficile stabilire se vi sia un aumento assoluto o relativo di patologia, ed anche le differenze razziali pur presenti nelle diverse latitudini.

La malattia da reflusso è una patologia notevolmente diffusa, specie nel mondo occidentale, con una prevalenza variabile tra il 10-20% della popolazione generale, mentre in Asia oscilla tra il 2,6 e il 6,7% (El Serag et al. 2009) (Wong RK et al. 2006); il suo trattamento farmacologico assorbe un'importante quota delle risorse destinate alla sanità con una spesa relativa agli inibitori di pompa protonica, (IPP), che oscilla in Italia ormai stabilmente attorno ai 700 milioni di euro. Nell'ambito dei farmaci antiacidi e antiulcera, sono sempre gli IPP a mostrare sia la più alta spesa pro capite, (14,8 euro), sia la maggior prescrizione in die, quest'ultima in aumento del 9,4% rispetto al 2010.

La molecola maggiormente prescritta continua ad essere il lansoprazolo, seguita dall'omeprazolo e dal pantoprazolo che mostrano entrambe un aumento delle quantità prescritte dell'8,5% e del 22,6% rispettivamente. I tre IPP sopra menzionati occupano i primi tre posti tra i farmaci equivalenti a maggior spesa territoriale, per un totale di 683 milioni di euro nel 2010 (*L'uso dei farmaci in Italia-Rapporto nazionale anno 2011- www.iss.it*). In relazione a quanto da ultimo affermato, non si può inoltre tralasciare un altro elemento imponderabile che è quello della miracolosa "genesi" di sempre nuove patologie per così dire "create" dal progresso tecnologico, specie diagnostico, e mantenute da una artificiosa spinta verso necessità terapeutiche non sempre in linea con la condotta etica che dovrebbe accompagnare l'opera quotidiana della classe medica.

Si deve subito chiarire che, fino a due decenni orsono, il concetto medico di malattia da reflusso gastroesofageo coincideva con quello di esofagite da reflusso. La lesività potenziale dei succhi gastrici su strutture extraesofagee è nota da tempo, tuttavia l'attenzione clinica, almeno inizialmente, era concentrata quasi esclusivamente sui danni prodotti sull'esofago. La prima intuizione in Letteratura del coinvolgimento delle strutture anatomiche di pertinenza ORL nella patologia da reflusso risale al 1903, quando Coffin ipotizzò che il "riflusso di gas dallo stomaco" e "l'iperacidità" fossero responsabili di raucedine e rinorrea posteriore, intuizione misconosciuta per molti decenni.

Facendo un passo in avanti nel tempo si deve ad Allison, per primo, a metà degli anni '40, la descrizione delle lesioni esofagee causate dal reflusso gastrico (Allison PR 1946).

Contemporaneamente grazie al chirurgo inglese Barrett ci giungono le segnalazioni della malattia che ancora oggi porta il suo nome, con l'eponimo di "esofago di Barrett", ovvero per definizione "la presenza di epitelio colonnare di qualsiasi lunghezza, riconoscibile endoscopicamente, caratterizzato istologicamente da epitelio intestinale di tipo specializzato, ovvero con goblet cells nell'esofago (Barrett NR 1946).

Questa situazione non sarebbe che una curiosità anatomo-patologica se non fosse per la instabilità genomica che la caratterizza, con conseguente maggior rischio di degenerazione neoplastica. L'adenocarcinoma dell'esofago distale deriva, infatti, nella quasi totalità dei casi, da un focolaio di metaplasia intestinale attraverso delle fasi di neoplasia non invasiva lieve o grave sino ad una neoplasia invasiva. Dopo il melanoma, l'adenocarcinoma su mucosa di Barrett è il tumore solido in più rapida crescita nei paesi occidentali.

L'associazione tra il reflusso ed il granuloma, impropriamente definito, "da contatto" laringeo diviene nota negli anni '60, quando Delahunty e Cherry riproducessero sperimentalmente questa lesione su modello animale (Delahunty JE, Cherry J 1968).

Si deve però all'otorinolaringoiatra Koufman nel 1991 la prima citazione in Letteratura che ha mostrato "in vivo" il danno causato sulle strutture sovraesofagee anche in assenza di bruciore o rigurgito franco (Koufman JA 1991), la storicità delle intuizioni contenute nel suo articolo stanno nel fatto che per la prima volta le due patologie si sono svincolate nosologicamente l'una dall'altra.

In realtà è, in special modo, negli ultimi anni, grazie soprattutto al miglioramento della tecnologia impiegabile per la diagnosi, la scoperta che il reflusso di succhi gastrici è in grado di dare sintomi fino a vere e proprie lesioni non solo a livello dell'esofago, (reflusso gastroesofageo propriamente detto sinonimo di esofagite da reflusso), ma anche a livello

dei distretti otorinolaringoiatrici, in particolare a livello del distretto rino-faringolaringeo e tubarico, questo a causa della relativa maggior resistenza della mucosa esofagea rispetto a quella faringea all'esposizione del reflussato gastrico (Fraser AG 1994). Parliamo in questo caso più propriamente di reflusso gastro-faringeo o gastro-faringo-laringeo. L'attuale disponibilità di strumenti in grado di misurare il livello di acidità sia in esofago che in ipofaringe (pH-metria multic canale), ci ha permesso di studiare a fondo le caratteristiche che distinguono il reflusso a livello faringo-laringeo, (con i sintomi che ne derivano), dal più noto reflusso limitato all'esofago e di poter attuare terapie sempre più personalizzate alla specifica situazione riscontrata in ciascun paziente.

La disfunzione, transitoria o permanente, dei meccanismi di protezione meccanica rappresentati dagli sfinteri esofagei superiore ed inferiore permette il passaggio di acidi nell'esofago e, quando anche lo sfintere superiore non funziona perfettamente, fino al faringe o addirittura al rino-faringe o ai polmoni (Ward PH and Berci G 1982). E' necessario però ancora una volta precisare che "ernia iatale", "esofagite" e "reflusso gastro-esofageo" o "reflusso gastrolaringeo" non sono assolutamente sinonimi ed indicano condizioni differenti. La presenza di un'ernia iatale, ovvero il prollasso del fondo dello stomaco attraverso il diaframma, è spesso descritta in associazione con la malattia da reflusso, ma accanto a pazienti con ernia iatale e malattia da reflusso esistono pazienti con ernia iatale senza reflusso ed altri con reflusso senza ernia. Per "esofagite" indichiamo una condizione patologica dell'esofago caratterizzata da un "danno" a carico del rivestimento mucoso e generalmente causata da reflusso. La diagnosi di certezza dell'esofagite viene effettuata con l'esofagogastrosopia. Un paziente può avere reflusso anche senza che questo comporti necessariamente lo sviluppo di una esofagite. Circa il 60% dei pazienti con reflusso gastroesofageo hanno sintomi correlabili ad aspirazione di acido o bile nelle vie respiratorie fino anche alla formazione di lesioni granulomatose nei 2/3 posteriori del laringe talora non correttamente inquadrati come granuloma da intubazione (Goldberg M et al. 1978, Miko TL 1989).

Spesso infatti i sintomi faringolaringei sono da ricondursi ad episodi di reflusso in posizione eretta quando in virtù della forza di gravità l'esofago subisce solo il "transito" veloce della secrezione acida mentre le aree faringo-laringee vengono a contatto con il contenuto refluito dallo stomaco per un tempo più prolungato a causa della loro particolare conformazione anatomica che impedisce che, una volta superato lo sfintere superiore, l'acido possa ritornare a ledere l'esofago, mantenendo invece la sua carica lesiva per un periodo più prolungato a livello della faringe e della laringe.

Irritazioni della faringe, (così come delle corde vocali, della trachea e dei bronchi), possono inoltre verificarsi anche per minime quantità di reflusso acido mentre lo sviluppo di una esofagite necessita di una esposizione più prolungata e frequente. L'American Academy nelle sue linee guida sulla malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) ribadisce l'importante assioma che il reflusso laringofaringeo (LPR) non è un fenomeno fisiologico, secondo Postma (Postma et al. 2001) un singolo episodio di reflusso nel distretto faringolaringeo nelle 24 ore può essere causa di LPR, mentre secondo altri autori (Little et al. 1985, Koufman et al. 1991) tre episodi di reflusso in una settimana sono sufficienti per causare un danno alla mucosa laringea. Da ciò si evince che reflussi insufficienti per dare esofagite o comunque sintomi tipici esofagei possono quindi provocare alterazioni a livello di faringe e laringe, la cui mucosa è sicuramente più delicata di quella esofagea, e pertanto sensibile anche a singoli episodi di reflusso che siano in grado di raggiungere questi organi; in questo fenomeno, come già visto, potrebbe anche essere implicata una disfunzione dello sfintere esofageo superiore.

Queste considerazioni rendono ragione del fatto che sia possibile una faringite o laringite da reflusso anche in assenza di qualsiasi sintomo "tipico" esofageo. Spesso, quindi, il paziente non è cosciente del reflusso faringeo il che rende più importante il sospetto clinico da parte dello specialista. L'allargarsi delle pertinenze e competenze specialistiche hanno fatto sì che sempre di più siano altre specialità oltre al gastroenterologo a sospettare, ad indagare strumentalmente, e a porre diagnosi di "patologia da reflusso". Da quando ci siamo dedicati allo studio di tale malattia la prima cosa che abbiamo ritenuto opportuno effettuare è stata una ricerca bibliografica dedicata.

Ciò ci ha indotto ad effettuare una revisione della letteratura su PubMed incrociando le parole chiave "gastroesophageal" e "gastrolaryngeal" "reflux" ha evidenziato 258 lavori in recente Letteratura Medica di cui:

- 66 pubblicati su riviste ORL o comunque di interesse ORL
- 38 pubblicati su riviste di specialità gastroenterologica o comunque di interesse gastroenterologico
- 154 su riviste di varia pertinenza (pediatrica, chirurgica, anestesio-
logica, nutrizionale... ecc.)

Ciò dimostra come lo specialista ORL sia diventato negli ultimi anni una specie di **"fornitore della Real Casa"** dell'ampio spettro clinico della patologia da reflusso.

Le considerazioni che ne derivano sono:

1. se sia accettabile dal punto di vista scientifico e clinico che sia lo specialista ORL a far diagnosi di questa patologia.

2. se, in base al solo esame di sua stretta competenza, ovvero la visualizzazione delle prime vie aerodigestive, (in laringoscopia indiretta, diretta a fibre ottiche o altrimenti realizzata), egli abbia la possibilità di diagnosticare correttamente la patologia da reflusso gastrofaringolaringeo.
3. quanto sia il rischio di sovra/sottovalutazione del problema.

Il reflusso laringofaringeo può causare una miriade di sintomi purtroppo nessuno di essi altamente specifico. La disfonia per esempio è presente nel 71-92% del pazienti ed è solitamente intermittente; se persistente può essere segno di una lesione cordale o di una alterazione di motilità (Koufman JA 1991).

Un altro sintomo è rappresentato dall'eccessiva necessità di schiarirsi la voce, (42-50%), che è dovuta all'aumento della secrezione mucosa tracheale in risposta all'acidificazione dell'esofago; la tosse cronica è stimata intorno al 44-51%, il globo faringeo con sensazione di corpo estraneo intorno al 33-47% (Koufman JA 1991, Woo P et al. 1996), la disfagia intorno al 27% (Cohen JT et al. 2002). Più raramente il reflussato può esacerbare malattie del tratto respiratorio quali asma, (Eryuksel E et al. 2006), stenosi laringea o sottoglottica (Little FB et al. 1985), laringospasmo (Loughin CJ et al. 1996). I sintomi da reflusso sono spesso presenti anche in pazienti affetti da disturbi delle apnee del sonno; uno studio correlativo su 121 pazienti tra l'impiego della polisonnografia e della pH-metria a doppio canale nello stesso giorno ha dato risultati statisticamente rilevanti (Esteller More E et al. 2007).

È verosimile che dalla difformità di dati, linee guida differenti orientamenti clinici e terapeutici non univoci si sia resa necessaria, nel 2006, la necessità di una moderna sistematizzazione nosologica, la qual cosa ha fatto nascere a Montreal un gruppo di "consensus" internazionale la "Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease". La classificazione di Montreal ha contribuito a fornire una nuova definizione delle manifestazioni patologiche correlate al GERD. Essa comprende le sindromi esofagee, (che includono la sindrome tipica da reflusso, il dolore toracico non cardiaco, la lesione della mucosa e l'esofago di Barrett), e le sindromi extraesofagee, tra cui quelle con evidenza scientifica consolidata e quelle ancora poco chiare. È da sottolineare che il dolore toracico non cardiaco viene scisso per la prima volta dai sintomi atipici e considerato nelle sindromi esofagee, perché esso origina proprio dall'esofago (Vakil N et al. 2006) (Fig.1).

Alla consensus Conference di Montreal ha fatto seguito una validazione in ambito Italiano che tuttavia non ha incluso nel suo board la figura dello specialista ORL, dello pneumologo o di discipline affini (Pace F et al. 2009).

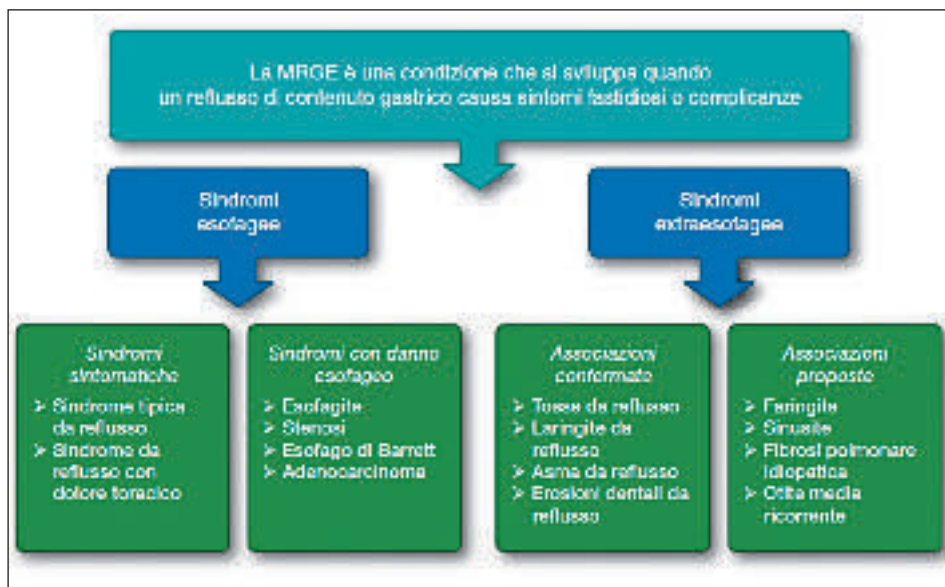


Fig. 1: Sindromi esofagee ed extraesofagee associate alla malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE o GERD), da Vakin N et al., 2006

Balza all'occhio la clamorosa assenza delle nostre figure che al contrario oltreoceano sono state le vere e proprie protagoniste della individuazione e della classificazione nosologica della clinica del reflusso gastrolaringeo ad opera in primis di Belafsky e della sua scuola, tra i riscontri maggiormente rilevabili possiamo ricordare:

- edema, localizzato a livello delle corde vocali, (fino al quadro dell'edema di Reinke), dello spazio tra la corda vera e la falsa corda, (obliterazione ventricolare), dell'area immediatamente sottoglottica, (pseudosulcus), della commissura posteriore, (ipertrofia commisurale posteriore), (Belafsky PC et al. 2001, Belafsky PC et al. 2002, Hickson C et al. 2001, Hill RK et al. 2004);
- granuloma del processo vocale della corda, limitato al processo vocale, (non ulcerato o ulcerato), oppure esteso oltre il processo vocale (con ostruzione minore o maggiore del 50% dell'apertura glottica) (Farwell DG et al. 2008).

Ad opera di Belafsky e dei suoi collaboratori sono stati studiati e validati due differenti score per la valutazione del reflusso faringo-laringeo nella pratica clinica quotidiana: Reflux Symptoms Index (RSI) e Reflux Finding Score (RFS) (Belafsky PC and Rees CJ 2008), che consentono rispettiva-

Disfonia	1	2	3	4	5
Bisogno di raschiare la gola	1	2	3	4	5
Eccesso di muco in gola o postnasal drip	1	2	3	4	5
Difficoltà nella deglutizione (solidi, liquidi)	1	2	3	4	5
Tosse dopo i pasti o in posizione sdraiata	1	2	3	4	5
Difficoltà respiratoria	1	2	3	4	5
Tosse insistente, fastidiosa	1	2	3	4	5
Sensazione di corpo estraneo	1	2	3	4	5
Dolore al petto, rigurgito acido	1	2	3	4	5

Tab. I: Reflux Symptoms Index (RSI), da Belafsky PC et al., 2008

mente di quantificare la severità dei sintomi soggettivi (tab. I) e di valutare i segni clinici obiettivi in laringoscopia (tab. II).

Ancora una volta per la loro storicità citiamo di seguito i “tools” validati: RSI: Vengono investigati 9 sintomi con valutazione soggettiva per ciascuno di essi da 1 = nessun problema a 5 = problema grave; un RSI score superiore a 12 è considerato patologico e potrebbe essere indicativo di reflusso faringo-laringeo.

RFS: Si valuta la presenza di 8 reperti in laringoscopia con una scala da 0 (nessun reperto anomalo) a 26 (peggiore punteggio possibile); un RFS superiore a 7 è considerato patologico.

Un RFS ≥ 7 è indicativo della presenza di reflusso laringofaringeo ed il trattamento con IPP due volte al giorno determinerebbe una riduzione statisticamente significativa sia del RSI che del RFS (Yazici ZM et al. 2010). Ci pare di poter argomentare che l’iniziale scetticismo con cui è stata inizialmente accolta la classificazione distinguente il reflusso gastroesofageo classico da quello gastro-faringo-laringeo non abbia oggi motivo di

Edema sottoglottico	2 presente			
Obliterazione ventricolare	2 parziale		4 completa	
Iperemia	2 le aritenoidi		4 completa	
Edema corda vocale	1 lieve	2 moderato	3 grave	4 polipoide
Edema diffuso laringeo	1 lieve	2 moderato	3 grave	4 ostruttivo
Ipertrofia commissurale posteriore	1 lieve	2 moderata	3 grave	4 ostruttiva
Granuloma	2 presente			
Ispessimento mucoso endolaringeo	2 presente			

Tab II: Reflux Finding Score (RFS), da Belafsky PC et al., 2001

sopravvivere alla luce di quanto sopra descritto (Mahieu HF 2007). In conclusione possiamo giustificare appieno l'evoluzione storica del "reflusso" dagli esordi ad oggi, la figura dell'ORL vi entra non a gamba tesa per usare un'espressione calcistica ma in maniera graduale, affermando con le evidenze scientifiche il proprio ruolo nei distretti di competenza.

Bibliografia

- Allison PR. Peptic ulcer of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1946;15:308-17.
- Barrett NR. Spontaneous perforation of the oesophagus; review of the literature and report of three new cases. *Thorax*. 1946 Mar;1:48-70.
- Belafsky PC, Rees CJ. Laryngopharyngeal reflux: the value of otolaryngology examination. *Current Gastroenterology Report* 2008; 10:278-282.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111(8):1313-1317.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126:649-632.
- Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J* 2002; 81(Suppl 2):19-23.
- Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968, 78:1941-1947.
- El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in primary care, using the UK general Practice Research Database. *Aliment pharmacol Ther*. 2009;29:470-80.
- Eryuksel E, Dogan M, Golabi P et al. Treatment of laryngopharyngeal reflux improves asthma symptoms in asthmatic. *J Asthma* 2006; 43:539-542.
- Esteller More E, Huerta Zumel P, Modolell Aguilar I, Segarra Irsen F, Matión Soler E, Enrique Gonzàles A, Ademà Alcover JM. Diagnosis of proximal gastro-oesophageal reflux in patients with rhonchopathy and sleep apnoea. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007; 58(10):464-9.
- Farwell DG, Belafsky PC, Rees CJ. An endoscopic grading system for vocal process granuloma. *J Laryngol Otol* 2008; 122(10):1092-95.
- Fraser AG. *Aliment Pharmacol Ther* 1994 Jun; 8(3):265-72.
- Goldberg M, Noyek AM, Pritzker KP. Laryngeal granuloma secondary to gastro-esophageal reflux. *J Otolaryngol* 1978; 7 (3):196-202.
- Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2001; 111: 1742-1745.
- Hill RK, Simpson CB, Velazquez R, Larson N. Pachydermia is not diagnostic of active laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004; 114: 1557-1561.
- Koufman JA. The otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hours pH monitoring and experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101(suppl 53):1-78.
- Laitman JT, Reidenberg JS. The human aerodigestive tract and gastroesophageal reflux: an evolutionary perspective. *Am J Med*. 1997 Nov 24;103(5A):2S-8S.
- Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985, 94:516-519.
- Loughin CJ, Koufman JA, Averill DB, et al. Acid -induced laryngospasm in a canine model. *Laryngoscope* 1996, 106:1506-1509.

Mahieu HF. Review article: the laryngological manifestation of reflux disease; why the scepticism. *Aliment Pharmacol Ther* 26 (Suppl 2), 2007 17-24.

Miko TL. Peptic (contact ulcer) granuloma of the larynx. *J Clin Pathol* 1989; 42(8):800-4.

Pace F, Bazzoli F, Fiocca R, Di Mario F, Savarino V, Vigneri S, Vakil N. The Italian validation of the Montreal Global definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Apr;21(4):394-408.

Vakil N., M.D, Sander V, van Zanten, M.D., Peter Kahrilas, M.D., John Dent, M.D., Roger Jones, M.D., and the Global Consensus Group. *American Journal of Gastroenterology* 2006, 1900-1919.

Ward PH, Berci G. Observation on the pathogenesis of chronic non-specific pharyngitis and laryngitis. *Laryngoscope* 1982; 92(12):1377-82.

Wong BC, Kinoshita Y. Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:398-407.

Woo P, Noordzij, Ross J. Association of esophageal reflux and globus symptoms: comparison of laryngoscopy and 24-hours pH manometry. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996, 115:502-507.

Yazici ZM, Sayin I, Kayhan FT, Biskin S. Laryngopharyngeal reflux might play a role on chronic non-specific pharyngitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267:571-574.

ANATOMOFISIOLOGIA DEL REFLUSSO GASTROESOFAGEO E GASTROFARINGEO

M. De Ciccio, E.M. Cunsolo

In una relazione che si rivolge principalmente a personale medico specialistico riteniamo quanto meno poco opportuno una mera elencazione descrittiva dell'anatomia umana normale dei distretti faringolaringei ed esofagogastrici con i relativi correlati fisiologici.

Riteniamo quanto meno più interessante una breve introduzione di anatomia comparata per meglio delineare il progresso filogenetico.

I mammiferi sono un ampio e vario gruppo che include creature terrestri ed acquatiche con abitudini alimentari molto diverse tra loro, (erbivori, onnivori, carnivori). Anche tra molteplici differenze il tratto aerodigestivo dei mammiferi presenta tratti distintivi comuni (Laitman JT 1977).

Una caratteristica molto importante è la posizione della laringe (Laitman JT 1993). Nella maggior parte dei mammiferi, in tutti gli stadi dello sviluppo postnatale, la laringe è situata relativamente alta in posizione craniale nel collo, ovvero l'epiglottide ed il bordo caudale della cricoide sono situati a livello del basioccipite e/o della prima vertebra cervicale fino alla terza o quarta vertebra cervicale (Laitman JT e Reidenberg JS 1993). Questo ovviamente condiziona l'assetto e la funzione di tutte le strutture muscolari sovra e sottoioidee ed i costrittori faringei. In definitiva questo assetto si presenta con dei volumi sovraesofagei relativamente ridotti. La laringe si trova in effetti in posizione retropalatale o "intranarinale". In questa posizione la laringe è quasi in contatto con l'esterno attraverso le fosse nasali (Harrison DFN 1995). La posizione alta della laringe è una caratteristica presente in molte specie ma la sua posizione precisa può variare a seconda della dieta, le necessità dell'olfatto, e la necessità di produrre suoni durante il pasto... solo per citarne alcune.

Studi sui nostri parenti biologici più prossimi i primati non umani, (proscimmie e scimmie), dimostrano una posizione laringea alta stabilendo così una netta distinzione del percorso respiratorio e digestivo (German RZ e Crompton AW 1993). Ne deriva che le specie non umane sono largamente, se non obbligatoriamente respiratori nasali privilegiati, con uno spazio sovralaringeo ristretto, con la lingua che occupa quasi completamente il cavo orale limitando la possibilità di modificare i suoni prodotti in laringe.

Il risultato finale dello sviluppo evolucionistico del tratto aerodigestivo umano è l'effetto combinato di una storia evolucionistica e di un processo ontogenetico unico.

Il “prodotto finale” di alta specializzazione del tratto aerodigestivo è comunque caratteristico dell’*Homo sapiens*.

Il percorso anatomico dei feti nati a termine, dei neonati e degli infanti, ripercorre la scala evuzionistica descritta fino ad ora, studi hanno ben documentato la posizione alta del laringe nella regione intranarinale/retropalatale (Magripes U e Laitman JT 1987), ciò rende possibile la doppia via deglutitoria e respiratoria anche nel periodo postatale e nella prima infanzia. La fisiologica graduale discesa della laringe nello spazio cervicale modifica e riarrangia il tratto aerodigestivo contiguo e la strutture del basicranio (Laitman JT, et al. 1978), ciò ovviamente si accompagna alle evoluzioni e maturazioni neurologiche che rendono uniche, (e migliori), le capacità respiratorie, deglutitorie e la fonazione dell’uomo grazie alla presenza del “vocal tract”.

Questa maturazione evolutiva ha però un certo costo poiché genera numerosi problemi al tratto in questione, uno importantissimo è la sindrome della morte improvvisa in culla (SIDS).

La laringe rimane in posizione cervicale alta fino ad 1,5-2anni di età (Sasaki et al. 1977), gli studi sono concordi con l’affermare che già a tre anni la laringe si trova in una posizione decisamente più bassa. Al settimo anno d’età la laringe dall’apice dell’epiglottide al bordo inferiore della cricoide, corrisponde al bordo superiore di C3 ed il bordo inferiore di C5. Nell’adulto i limiti superiori ed inferiori sono tra C4 e C7, lo spostamento in basso e verticale della baselingua crea per la prima volta nei mammiferi lo spazio orofaringeo. A questo punto non è più possibile tenere separate le vie aeree e quelle digestive. Si crea in effetti un carrefour aerodigestivo che ha la assoluta necessità di essere chiuso durante la deglutizione (Crelin ES 1976).

Ma esistono dei modelli fisiologici per capire la condizione umana che porta al reflusso? Dobbiamo ricordare che alcuni mammiferi erbivori provocano volontariamente un reflusso che porta nuovamente il cibo nel cavo orale per una “seconda digestione”, ma si tratta di una attività assolutamente fisiologica di animali sani. Al contrario il reflusso gastroesofageo cronico non appare una attività normale o “produttiva” per un qualcosa nell’essere umano sano. Diciamo che il tratto aerodigestivo dell’uomo non si è evoluto per sopportare un flusso retrogrado specie sovraesofageo, questo è intuibile già in due semplici considerazioni:

1. la posizione laringea bassa
2. la parte posteriore della laringe scarsamente poco protetta (meccanicamente in confronto ai ruminanti).

La discesa della laringe ha creato un orofaringe permanente determinando una regione sovraesofagea, va anche sottolineato che la laringe

è migrata anche caudalmente “dislocando” lo sfintere cricofaringeo, (ovvero lo sfintere esofageo superiore), verso la parte più caudale del faringe. Così, in definitiva, gli umani adulti hanno un esofago più corto ed un spazio sovraesofageo più lungo, spazio che offre al reflussato una maggior superficie sulla quale agire.

Questo rende inoltre possibile la penetrazione in laringe del materiale gastrico risalito.

Si deve inoltre ricordare che che la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) coinvolge anche strutture neuromotorie e neurosensoriali periferiche e centrali che compromettono i normali meccanismi protettivi laringei, sembra quasi che il reflusso sia dovuto anche a meccanismi di una funzione neurologica compromessa su strutture non equipaggiate a gestire tale fenomeno.

Dobbiamo ora spostare la nostra attenzione in direzione ab-orale.

La prima barriera antireflusso è la giunzione gastroesofagea. Questa barriera consiste in un complesso sfintere costituito dalla muscolatura liscia del tratto distale dell'esofago e dalle branche muscolari del diaframma, che contribuiscono a mantenere la corretta pressione di questa giunzione. Lo sfintere esofageo inferiore (LES) è uno sfintere fisiologico definito come quei 3-4 centimetri di area di muscolatura liscia tonicamente contratta della parte distale dell'esofago. Questo sfintere si rilassa dopo la deglutizione per permettere il passaggio del bolo alimentare nello stomaco, questa area appare di spessore 2-3 volte maggiore della parete esofagea prossimale. Può essere diviso in due dall'inserzione del legamento frenoesofageo che forma la metà distale intraaddominale. Le fibre diaframmatiche, la cui azione è sinergica a quella del LES ivi legato con il legamento frenoesofageo. Questo fa sì che una contrazione del diaframma aumenta la pressione intra-addominale (così come nel Valsalva), determinando un aumento del tono muscolare che previene il reflusso. Vi sono tre teorie per spiegare come il reflusso attraversa la giunzione gastroesofagea:

- un transitorio rilassamento del LES
- un sostanziale fallimento della pressione di mantenimento del LES, (ipotensione del LES)
- un sovvertimento anatomico dovuto alla presenza di ernia iatale.

La prima teoria fa parte del fenomeno fisiologico in cui c'è una brusca caduta della pressione del LES, accompagnato da una inibizione funzionale delle crura diaframmatiche, ma non preceduto dall'atto di deglutizione.

L'ipotensione del LES è la seconda teoria che sembra essere maggiormente causale dei reflussi prossimali (Grossi et al. 2001).

La terza teoria implica uno scivolamento dell'ernia iatale come causa di reflusso, ovvero il difetto anatomico in cui l'esofago distale e il cardias erniano attraversi lo iato esofageo del diaframma. Ciò causa lo spostamento dello sfintere esofageo inferiore nella cavità toracica. L'erniazione si associa con un'apertura della muscolatura del tunnel iatale e ad una lassità della normale elasticità del legamento frenoesofageo (Kahrilas 2001), e ad un disaccoppiamento dell'effetto combinato della perdita del tono basale della giunzione gastroesofagea da perdita funzionale della crura diaframmatiche e dello sfintere esofageo inferiore.

Una seconda barriera antireflusso può essere considerata la normale funzione motoria dell'esofago. Le onde peristaltiche esofagee possono essere classificate in primarie (triggerate dai costrittori faringei), e secondarie generate dalla stimolazione della mucosa, ed in effetti studi manometrici della motilità esofagea rivelano turbe nel 75% dei soggetti affetti da reflusso (Knight RE et al. 2000). Una correlazione tra alterazioni della motilità esofagea, e la clearance acida in pazienti con reflusso e gruppo di controllo è stata riscontrata da Postma et al. 2001.

La terza barriera antireflusso è lo sfintere esofageo superiore (UES). L'UES può essere definito come una zona ad alta pressione determinata da una contrazione tonica a livello della giunzione faringoesofagea. Lo UES si rilassa per consentire il transito del bolo alimentare durante la deglutizione. La pressione del UES, inoltre, decresce significativamente durante il sonno, la calma, e l'espiazione (Kahrilas et al. 1987). Le principali funzioni dallo UES sono di prevenire l'ingestione di aria durante la respirazione e la deglutizione e, ovviamente, impedire il reflusso. Un decremento del tono dello UES, in pazienti con MRGE è stato misurato sia con metodiche manometriche che elettromiografiche (Ulualp et al. 1998) (Celik et al. 2005).

In netto contrasto con gli studi appena menzionati ci sono quelli di Torrido et al che hanno documentato un incremento della pressione dello UES indipendentemente dal fatto che esso occorresse in pazienti con reflusso rispetto al gruppo di controllo. Questa risposta contrattile alla stimolazione esofagea è stata denominata "riflesso contrattile esofago-UES", una durata inferiore di tale riflesso permette il passaggio del reflussato in sede sovrasfinterica.

L'opposto funzionale del riflesso contrattile esofago-UES è il riflesso dell'eruttazione. Lo sfiato dei gas gastrici attraverso la bocca inizia con la distensione gastrica che porta ad una distensione dello UES, fino ad un completo rilassamento improvviso dello UES (Kahrilas et al. 1986), ed in effetti il 30% degli eventi di reflusso in faringolaringe sono associati all'eruttazione, questo impetuoso ed improvviso evento spiega il perché i pazienti affetti da reflusso faringolaringeo hanno il reflusso specialmente

nella posizione “in piedi”. In base a quanto detto si evince che un deficit dello UES causa un circolo vizioso di eventi, dapprima esso fallisce nel mantenere una prolungata contrazione in caso di reflusso. Quando il reflusso raggiunge il faringolaringe causa una reazione infiammatoria che altera la normale sensibilità della mucosa faringea e laringea, ciò causa una ulteriore diminuzione della capacità contrattile dello UES e così via. Una volta che il reflusso passa al di sopra dello sfintere esofageo superiore si diffonde nell’ambiente acquoso tipico di quest’area (Westcott et al. 2004). A questo punto l’unica ulteriore barriera antireflusso è rappresentata dalle capacità intrinseche resistite della mucosa, ma è cosa accertata che la mucosa di questa regione sia meno dotata nel resistere ad attacchi chimico-fisici rispetto a quella esofagea (Koufman et al. 2002). Alcuni Autori ci dimostrano che la mucosa esofagea è in grado di resistere senza danno ai circa 50 episodi di reflusso fisiologici giornalieri, mentre quella faringolaringea può subire un danno già dopo un singolo episodio (Posma et al. 2001). Ciò è stato dimostrato su modello animale, e la microscopia elettronica ha rivelato che la pepsina compromette l’integrità di membrana ed interrompe le giunzioni intracellulari aumentando così gli spazi fra le cellule (Axford et al 2001). Un fattore protettivo verso l’attacco acido è la presenza di bicarbonato nella saliva che tuttavia resta più stratificata a livello esofageo che faringolaringeo. La diminuzione della capacità di neutralizzare della saliva accresce l’importanza della secrezione mucosa di ione bicarbonato come una difesa intrinseca al fine di resistere agli effetti locali di reflusso. La secrezione di ione bicarbonato dipende dalla espressione epiteliale cellulare degli isoenzimi della anidasi carbonica (CA). Questi enzimi funzionano per catalizzare l’idratazione reversibile di anidride carbonica in ione bicarbonato, che viene poi pompato attivamente nello spazio extracellulare. Questa reazione è di vitale importanza nel per ottimizzare l’effetto tampone e il mantenimento di un pH neutro sulla superficie luminale della mucosa. La mucosa esofagea esprime gli isoenzimi della carboanidasi da I a IV. In pazienti con GERD, l’espressione di CA III è aumentata e si è pensato che ciò sia un meccanismo protettivo per aumentare la capacità tampone cellulare della mucosa esposta a reflusso. La secrezione endogena di bicarbonato dall’ epitelio esofageo può aumentare il pH del reflusso da 2,5 a un pH più neutro, dove la pepsina perde di più la sua attività (Tobey et al. 1989).

Una analisi istologica di epitelio della laringe per la ricerca di espressione con reflusso laringofaringeo (LPR) non è riuscita a mostrare un up-regulation simile di espressione di CA III con reflusso laringofaringeo (LPR) non è riuscita a pazienti GERD (Johnston et al. 2003, 2004). Infatti, in tutti i pazienti con livelli rilevabili di pepsina in laringe i

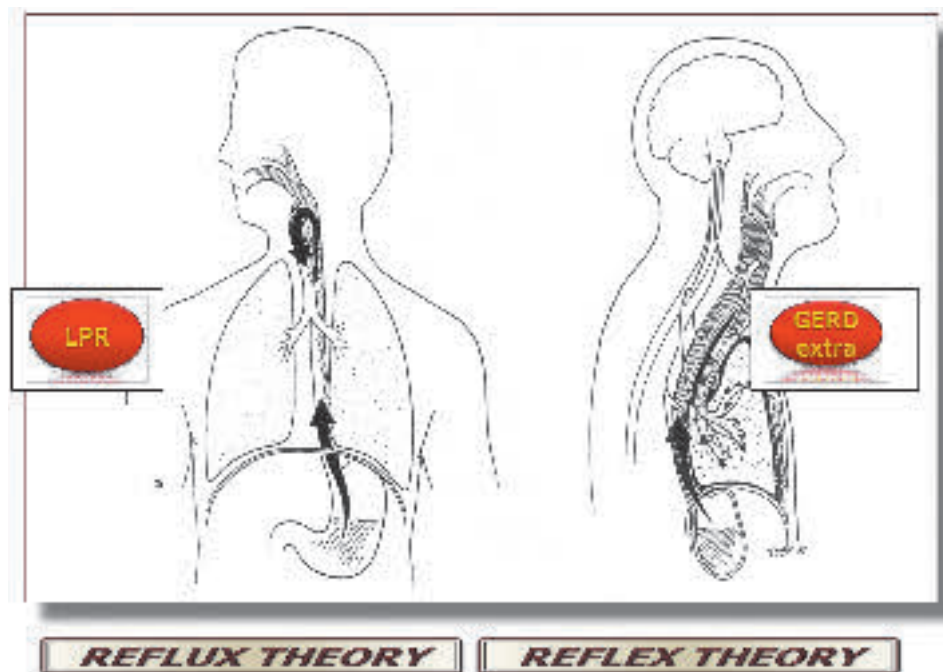


Fig. 1: GERD EXTRA-ESOSAGEA – basi fisiopatologiche

campioni di epitelio mostravano un'assenza di CA III, mentre tessuto laringeo del gruppo di controllo esprimeva ad alti livelli CA III (Johnston et al. 2004). I livelli dell'enzima nella commissura posteriore non sono stati significativamente differenti tra i due gruppi. La mancanza di secrezione mucosa di bicarbonato dopo lesioni da pepsina, in unione con l'assenza di bicarbonato salivare, lascia la mucosa laringea incapace di neutralizzare il reflusso. Ciò consente in particolare un contatto più prolungato con la pepsina in un ambiente acido in cui pepsina è più dannosa.

Johnston et al. nel 2003 hanno anche dosato i livelli di espressione delle molecole di adesione E-caderina e mucina MUC5AC. Tali molecole di adesione nella mucosa esofagea formano barriere di ponti intracellulari che creano una barriera sia per l'acido che per la pepsina, entrambe queste molecole hanno una diminuita espressione nel tessuto laringeo di pazienti affetti da reflusso. La perdita dell'E-caderina indica un difetto nella barriera epiteliale della laringe, anche se deve essere sottolineato che il ruolo delle mucine proteiche nella resistenza della mucosa non è ancora chiaro. Pare oramai certo che per un restituito ad integrum del danno della mucosa possa essere necessario un periodo di tempo fino a sei mesi (Belafsky et al. 2001). Un altro importante fattore di riparazione

tissutale è il cosiddetto “salivary epidermal growth factor”, che è coinvolto nella rapida rigenerazione della mucosa gastrointestinale (Eckley et al. 2004).

In conclusione possiamo affermare che dal punto di vista anatomofisiologico la MRGE è caratterizzata da una moltitudine di eventi strettamente concatenati ma non altrettanto facili da evidenziare in un grading di importanza clinico-diagnostica. Molto interessante ci pare, a nostro giudizio, la teoria del “riflesso” che pare colmare le teorie più prettamente meccaniche.

Bibliografia

- Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:1099-1108 2001.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufmann JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 111:979-981 2001.
- Celik M, Alkan Z, Ercan I, et al. Cricopharyngeal muscle electromyography in laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 115:138-142 2005.
- Crelin ES. Development of the upper respiratory and upper digestive system as seen through comparative and developmental anatomy. *Dysphagia*;8:318-325 1993.
- Eckley CA, Michelson N, Rizzo LV, Tadokoro CE, Costa HO. Salivary epidermal growth factor concentration in adults with reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131:401-406 2004.
- German RZ, Crompton AW. Integration of swallowing and respiration in infant macaques (*Macaca fascicularis*). *Am J Phys Anthropol (suppl 16)*:94 1993.
- Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L. Transient lower oesophageal sphincter relaxation play an insignificant role in gastro-oesophageal reflux to the proximal oesophagus. *Neurogastroenterol Motil* 13:503-509 2001.
- Harrison DFN. *The Anatomy and Physiology of the Mammalian Larynx*. Cambridge UK: Cambridge University Press. 1995.
- Johnston N, Bulmer D, Gill GA, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112:481- 491 2003.
- Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 114:2129-2134 2004.
- Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Wyman JB, Hogan WJ, Arndorfer RC. Upper esophageal sphincter function during belching. *Gastroenterology* 91:133-140 1986.
- Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, Haerberle B, Hogan WJ, Anndorfer RC. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology* 92:466-471 1992.
- Kahrilas PJ. Supraesophageal complications of reflux disease and hiatal hernia. *Am J Med* 111(Suppl 8A):51S-55S 2001.
- Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 110:1462-1466 2000.
- Koufman JA, Aviv JE, Cassiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the american academy of otolaryngol of the american academy of otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 127:32-35 2002.
- Laitman JT. *The ontogenetic and Phylogenetic Development of the Upper Respiratory System and Basicranium in Man*. PhD Dissertation, Yale University. Ann Arbor, MI. University Microfilms, 1977.

Laitman JT, Heimbuch RC, Crelin ES. Developmental change in a basicranial line and its relationship to the upper respiratory system in living primates. *Am J Anat*;152:467- 483 1978.

Laitman JT, Reideberg JS. Comparative and developmental anatomy of laryngeal position. In: Bailey B, ed. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott:36-43 1993.

Laitman JT, Reideberg JS. Specializations of the human upper respiratory and upper digestive system as seen through comparative and developmental anatomy. *Dysphagia*, 8:318-325 1993.

Lieberman P , Laitman JT, Reidenberg JS, Gannon PJ. The anatomy, physiology, acoustics and perception of speech: essential elements in analysis of the evolution of human speech. *J Hum Evol*;23:447-467 1992.

Magriples U, Laitman JT. Developmental change in the position of the fetal human larynx. *Am J Phys Anthropol*;72:463-472 1987.

Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:1114-1116. 2001.

Sasaki CT, Levine PA, Laitman JT, Crelin ES. Postnatal descend of the epiglottis in man. A preliminary report. *Arch Otolaryngol*. 1977;103:169-171 1977.

Torrice S, Kern M, Aslam M. Upper esophageal sphincter function during gastroesophageal reflux events revisited. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 279:G262-G267 2000.

Shaker R, Milbrath M, Ren J et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 109:1575-1582 1995.

Tobey NA, Powell DW, Schreiner VJ, Orlando RC. Serosal bicarbonate protect against acid injury to rabbit esophagus. *Gastroenterology* 96:1466-1477 1989.

Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Loss of secondary esophageal peristalsis is not a contributory pathogenetic factor in posterior laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:152-157 2001.

Westcott CJ, Hopkins MB, Bach K, Posma GN, Belafsky PC, Koufman JA. Fundoplication for laryngopharyngeal reflux disease. *J Am Coll Surg* 199:23-30 2004.

I FATTORI BIOUMORALI LESIVI DEL REFLUSSO GASTROLARINGEO

E. M. Cunsolo, M. De Ciccio

L'esofagite e la laringite da reflusso sono causati principalmente dalla eccessiva esposizione di tali zone anatomiche al contenuto gastrico, dovuta alla disfunzione di vari meccanismi protettivi che prevengono il reflusso nell'esofago e da una diminuzione delle resistenze naturali contro il reflussato (De Meester et al. 1979).

Sicuramente l'acidità del contenuto gastrico gioca il ruolo più importante nella patogenesi dei danni da reflusso ed è ben noto che il controllo del pH intraluminale gioca un ruolo molto importante nella gestione di questa malattia (Hunt RH 1999).

Negli ultimi anni, grazie soprattutto al miglioramento della tecnologia impiegabile per la diagnosi, si è precisato che il reflussato non è un mono-componente ma contiene variabili concentrazioni di acido, pepsina, gas, e contenuti presenti nel duodeno quali bile ed enzimi pancreatici (Woodland e Sifrim 2010).

È infatti ben noto che gli agenti responsabili del danno sulla mucosa esofagea hanno origine sia dallo stomaco che dal duodeno. L'acido cloridrico e la pepsina sono agenti che predispongono lo sviluppo dei sintomi esofagei e il danno mucosale. Inoltre l'acido gastrico può mescolarsi con il contenuto duodenale attraverso un reflusso transpilorico di bile e secrezioni pancreatiche (Vaezi MF e Richter JE 2001). Il reflusso di questo insieme di succhi gastrici determina in tal caso lesioni dirette a livello delle strutture non protette, provocando infiammazione fino a modificare la struttura del rivestimento mucoso. Oltre all'azione caustica diretta degli acidi, non bisogna poi dimenticare la capacità litica degli enzimi prodotti dallo stomaco che, pur fondamentali per la digestione del cibo, sono in grado di arrecare danno anche allo stesso rivestimento mucoso con cui vengono in contatto.

Tante altre sono le variabili che determinano o influenzano il reflusso, tra queste spiccano il ritmo peristaltico, il tono, la cedevolezza e la distensibilità dello sfintere esofageo inferiore, il gradiente pressorio transfiniterico, la compressione di strutture vascolari adiacenti ...ecc. (Fig. 1) si tratta quindi di fattori "meccanici" che comunque giocano un ruolo primario.

Tra gli aspetti che più ci possono interessare dal punto di vista clinico emergono le caratteristiche intrinseche del reflussato quali ad esempio il

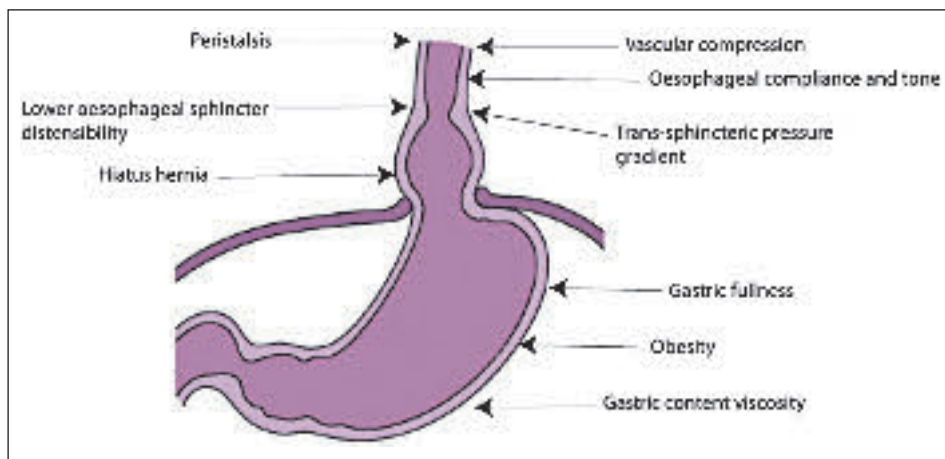


Fig. 1: Fattori predisponenti il reflusso gastroesofageo

volume dello stesso. Il volume del reflussato nei soggetti sani o malati è una delle proprietà fondamentali; purtroppo le nostre conoscenze sono limitate dalle difficoltà tecniche per eseguirne una corretta misurazione. I volumi possono essere misurati direttamente usando tecniche di “imaging”. Con la scintigrafia esofagea si può misurare l’incremento degli isotopi radioattivi refluiti rispetto a valori considerati basali (Shay S et al. 1992).

La disfunzione, transitoria o permanente, dei meccanismi di protezione meccanica rappresentati dagli sfinteri esofagei superiore ed inferiore permette il passaggio di acidi nell’esofago e, quando anche lo sfintere superiore non funziona perfettamente, fino al faringe o addirittura al rinofaringe o ai polmoni (Ward PH e Berci G 1982). Brevi episodi occasionali di reflusso limitati alla porzione inferiore dell’esofago si verificano normalmente anche nel soggetto sano, specialmente dopo i pasti, e non hanno un significato patologico, ma quando tali episodi diventano più frequenti e perdurano per un tempo maggiore, il reflusso da semplice fenomeno fisiologico può divenire causa di malattia. La capacità lesiva dipende quindi oltre che dalle caratteristiche del reflussato anche dalle caratteristiche fisiche e fisiologiche del tratto gastrointestinale (Woodland e Sifrim 2010).

L’attuale disponibilità di strumenti in grado di misurare il livello di acidità sia in esofago che in ipofaringe, (pH-metria multicanale), ci ha permesso di studiare a fondo le caratteristiche che distinguono il reflusso a livello faringo-laringeo, (con i sintomi che ne derivano), dal più noto reflusso limitato all’esofago e di poter perfezionare terapie sempre più personalizzate alla specifica situazione riscontrata in ciascun paziente.

Tuttavia il la pHmetria non misura adeguatamente il reflusso non acido che si presenta abitualmente dopo un pasto dopo una fase di iniziale acidificazione. Per “esofagite” indichiamo una condizione patologica dell’esofago caratterizzata da un “danno” a carico del rivestimento mucoso e generalmente causata da reflusso. La diagnosi di certezza dell’esofagite viene effettuata con l’esofagogastroscofia. Un paziente può avere reflusso anche senza che questo comporti necessariamente lo sviluppo di una esofagite. Circa il 60% dei pazienti con reflusso gastroesofageo hanno sintomi correlabili ad aspirazione di acido o bile nelle vie respiratorie fino anche alla formazione di lesioni granulomatosi nei 2/3 posteriori del laringe talora non correttamente inquadrati come granuloma da intubazione (Miko TL 1989).

Spesso infatti i sintomi faringo-laringei sono da ricondursi ad episodi di reflusso in posizione eretta quando in virtù della forza di gravità l’esofago subisce solo il “transito” veloce della secrezione acida mentre le aree faringo-laringee vengono a contatto con il contenuto refluito dallo stomaco per un tempo più prolungato a causa della loro particolare conformazione anatomica che impedisce che, una volta superato lo sfintere superiore, l’acido possa ritornare a ledere l’esofago, mantenendo invece la sua carica lesiva per un periodo più prolungato a livello della faringe e della laringe.

Essendo quindi associata la “correatà” di più protagonisti nell’azione lesiva ci fa obbligo illustrarne di seguito le loro caratteristiche principali.

Acido gastrico

La mucosa gastrica è una struttura complessa in ghiandole gastriche ramificate che contengono vari tipi di cellule differenti e neuroni (Dimoline R et al. 2007). La mucosa gastrica può essere divisa in due aree funzionali; l’area delle cellule ossintiche caratterizzata appunto dalla presenza delle cellule ossintiche (dal greco oxys-acido), o parietali che è rappresentata dall’80% dell’area gastrica (fondo e corpo). L’area pilorica rappresenta il 20% del totale ed è caratterizzata dalle cellule G secernenti gastrina. Lo stomaco dell’uomo contiene approssimativamente 1×10^9 cellule parietali e 9×10^6 cellule gastriniche (Joseph IMP et al. 2003). Le cellule parietali secernono l’acido cloridrico ad una concentrazione intorno a 169mM e circa a 0.8 di pH acido. Il pH medio giornaliero umano si mantiene all’intorno dell’1.4.

Sebbene l’acido gastrico non sia essenziale per la vita, esso facilita la digestione delle proteine, l’assorbimento del ferro, del calcio, della vitamina B12 e della tiroxina. Esso inoltre previene lo sviluppo batterico e le

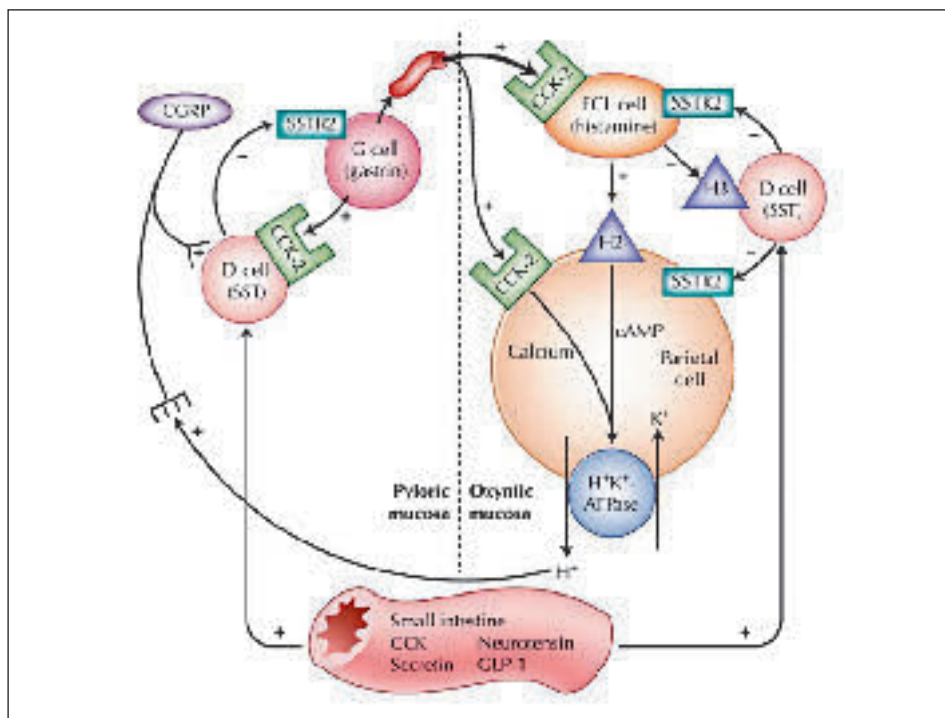


Fig. 2: Meccanismi di regolazione della secrezione gastrica

infezioni enteriche. La secrezione acida dello stomaco necessita però di una precisa regolazione, poichè ad esempio una ipercloridria fa diminuire l'effetto barriera della mucosa fino alla sua ulcerazione e maldigestione. Il fine meccanismo regolatorio sulla secrezione acida gastrica può essere definita come neurale, paracrina ed ormonale. (Cecchi S et al. 2008) Queste funzioni sono attivate da stimoli che provengono dal cervello, stomaco ed intestino. Queste vie convergono su quattro cellule cruciali per la secrezione acida: 1) le cellule parietali della mucosa oxintica che producono l'acido cloridrico, 2) il sistema enterocromaffine della mucosa oxintica che produce istamina, il principale stimolante paracrina della secrezione acida, 3) le cellule G della mucosa pilorica che producono gastrina, il principale ormone che stimola la secrezione acida e 4) le cellule D della mucosa oxintica e pilorica che producono somatostatina il principale inibitore paracrina. (Fig. 2)

Gli ormoni vengono rilasciati nella circolazione sanguigna e raggiungono il loro target per via ematica. Esempi prototipici includono la gastrina e la colecistochinina (CCK). Al contrario gli agenti paracrini vengono rilasciati e raggiungono il target nella sua stretta prossimità, esempi tipici

ne sono l'istamina e la somatostatina. Ovviamente gli agenti neurocrini raggiungono il target per via sinaptica, prototipi di questa modalità includono l'acetilcolina e il peptide di rilascio della gastrina. La secrezione dell'acido coinvolge l'aumento intracellulare del calcio e dell'AMP ciclico o di entrambi, seguita dalla traslocazione della pompa protonica H^+K^+ adenosintrifosfatasi delle tubulovesicole intracitoplasmatiche apicali. Il principale stimolante ormonale della secrezione acidogastrica è la gastrina ma, anche la grelina e l'orexina rivestono un ruolo importante sebbene inferiore. I principali ormoni inibitori sono la colecistichinina, secretina, neurotensina e il glucagone-like peptide (GLP).

Pepsina

Il ruolo della pepsina e dei suoi precursori sono stati per primi descritti da Langley (1886), Spallanzani (1875) e Schwann (1836). La mucosa gastrica umana contiene una proteinasi aspartica che può essere separata elettroforeticamente sulla base delle proprietà fisiche in due gruppi principali: Pepsinogeno I-PGA, PGI: e Pepsinogeno II-PGC, PGC, PGII.

Il pepsinogeno consiste in un polipeptide a catena singola con peso molecolare approssimativamente di 42000Da, è sintetizzato e secreto dalle cellule principali gastriche prima di essere convertito nell'enzima proteolitico pepsina che è cruciale per i processi digestivi gastrici. La sintesi e la secrezione del pepsinogeno è regolata attraverso un meccanismo di feedback positivo e negativo. Nello stato di quiete il pepsinogeno è immagazzinato in granuli che ne inibiscono l'ulteriore sintesi. Dopo un appropriato stimolo fisiologico o chimico esterno, i pepsinogeni vengono secreti nel lume gastrico dove l'acido cloridrico, secreto dalle cellule parietali, li converte nei corrispondenti enzimi pepsine. (Gritti I et al. 2000). (Fig. 3)

La conversione avviene quando il pH si abbassa al di sotto di 5. (Hersey SJ. 1989). Il modello cellulare della secrezione è stato descritto 40 anni fa da Hirschowitz (Hirschowitz BI 1967) (Fig. 4)

Recentemente la possibilità di dosare i valori sierici del pepsinogeno ha dato la possibilità di monitorizzare pazienti affetti da patologie gastrointestinali e gli effetti dei trattamenti farmacologici.

Acidi biliari

Gli acidi biliari sono un pool di differenti molecole scarsamente metabolizzate dopo la loro sintesi epatica per mantenere il pool di svariati ruoli

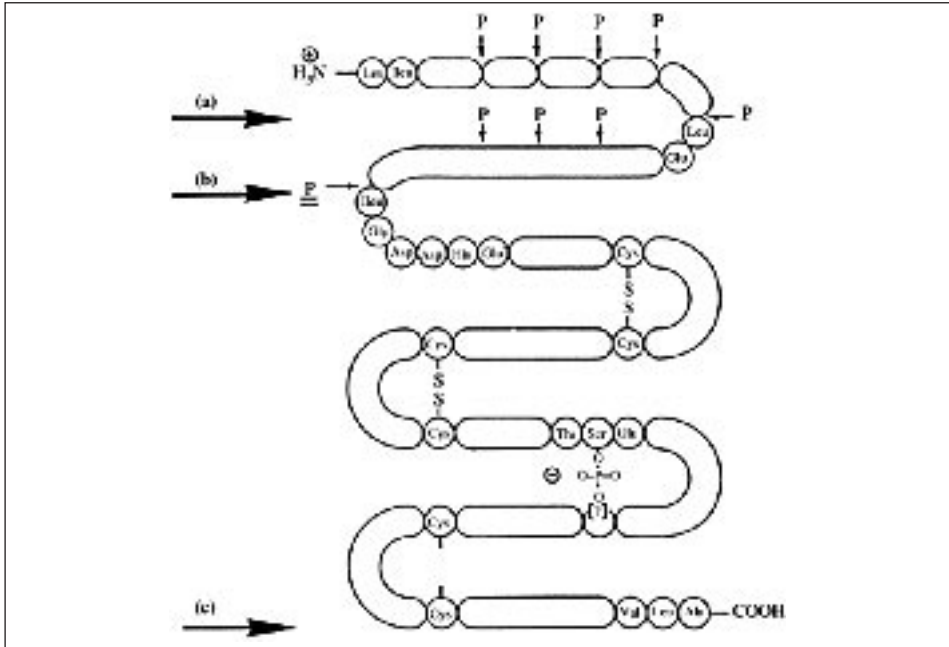


Fig. 3

fisiologici nel corpo (Hofmann AF 1999). Dopo la loro sintesi gli acidi biliari sono secreti nella bile e sono rapidamente riassorbiti nell'intestino (Kullak-Ublick GA et al. 2004). Gli acidi biliari nel circolo portale sono ricaptati dagli epatociti e secreti nuovamente per mantenere attraverso il circolo portale il continuo scambio enteroepatico (Trauner M and Boyer JL 2003). La biosintesi degli acidi biliari rappresenta un processo catabolico con il quale il colesterolo che è una molecola idrofoba insolubile è convertita in molecole di acidi biliari solubili (Redinger RN 2003).

Questa sintesi "de novo" che è regolata a feedback negativo, permette l'eliminazione di circa il 50% del colesterolo. Nel lume intestinale gli acidi biliari sono essenziali per l'assorbimento dei lipidi, colesterolo e vitamine liposolubili dovuto alla loro natura antipatica e alla loro capacità di formare micelle miste attraverso le quali dal mix acquoso intraluminale sono portate verso l'epitelio villosa intestinale per il loro assorbimento (Hofmann AF 1999). Gli acidi biliari inoltre regolano la flora intestinale, l'assorbimento intestinale degli elettroliti e l'induzione dell'apoptosi.

REFLUSSO GASSOSO

Non tutti gli eventi di reflusso sono composti da liquido. Il reflussato può essere composto da gas, (con l'eruttazione), od una combinazione di

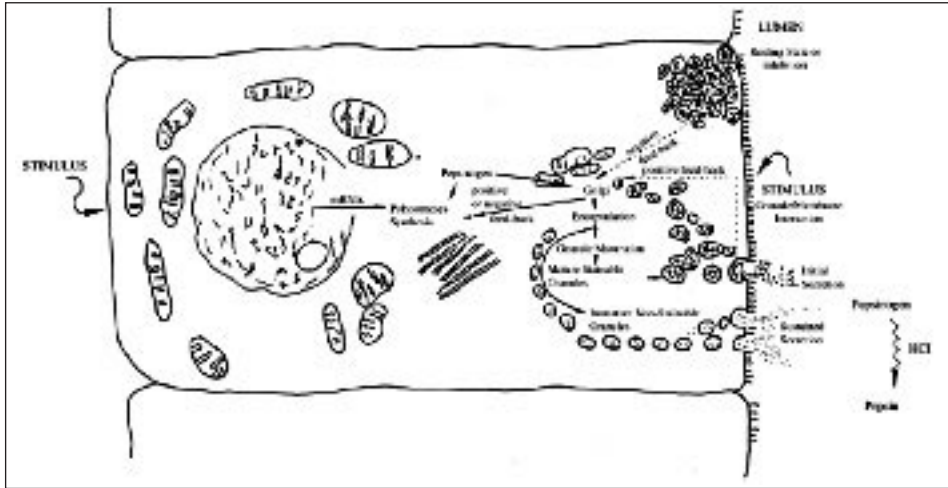


Fig. 4

gas e liquido. In soggetti a riposo almeno la metà degli eventi di reflusso sono di natura acida (Sifrim D et al. 2001). Impiegando uno studio impedenzometrico sono stati indagate le relazioni tra reflusso gassoso e sintomatologia.

MECCANISMO DEL DANNO

Da sino ad ora riportato appare intuitivo il meccanismo lesivo del reflusso acido, non-acido nei distretti privi o comunque meno dotati di meccanismi difensivi nei confronti della capacità litica del reflussato.

La mucosa esofagea possiede dei meccanismi di difesa pre-epiteliali, epiteliali e post-epiteliali molto efficaci nei confronti dell'attacco dei reflussati, la laringe, invece è dotata di mucine e clearance alivare. La malattia da reflusso gastroesofageo fa aumentare la produzione di mucine, in particolare della MUC5AC, a livello della mucosa esofagea, mentre a livello laringeo il reflussato acido ne riduce l'espressione. Nella laringe, pertanto, assumono un ruolo importante la E-caderina, la pepsina e l'anidrasi carbonica isoenzima III. L'anidrasi carbonica, di cui esistono undici isoenzimi, è localizzata a livello citoplasmatico in vari distretti e funge da sistema tampone, neutralizzando gli ioni H^+ in eccesso, anche questo enzima, in presenza di LPR, subisce una down regulation come per le mucine. (Fig. 5)

La E-caderina che fa parte delle gap junction, in presenza di GER, subisce un'alterazione che determina un aumento delle dimensioni degli spazi intercellulari, favorendo la diffusione del danno negli spazi mucosali. La pepsina, penetrando negli spazi intra ed intercellulari, già dilatati dall'al-

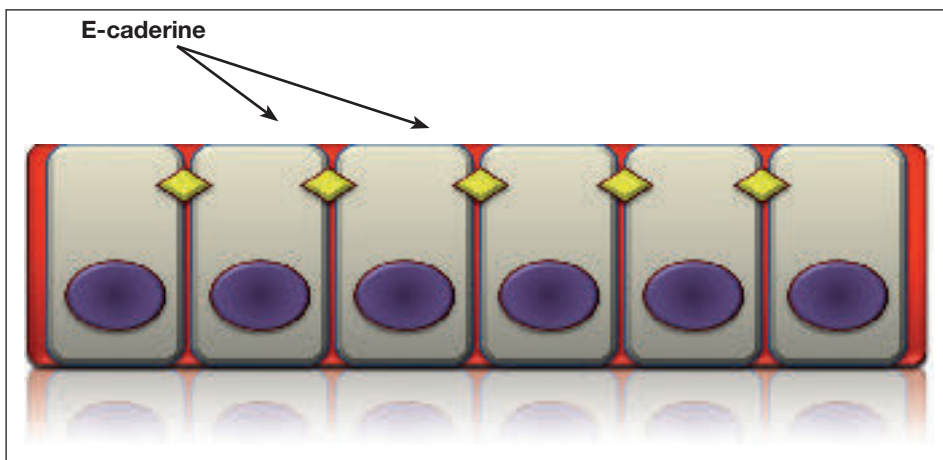


Fig. 5: E-cadherine

lentamento delle E-cadherine e dalla riduzione delle mucine e delle anidridi carboniche, rappresenta tuttavia il vero marker del danno da GER.

Conclusioni

In conclusione consideriamo oramai certo che l'acido ed il contenuto duodenale nel reflussato sono implicati nello sviluppo dei sintomi e del danno mucosale. Riportiamo di seguito le considerazioni di Woodland e Sifrim che più di altre ci paiono illuminati sulla situazione attuale e sulla pianificazione di una ricerca futura:

PRACTICE POINTS	Agenda di ricerca
<ul style="list-style-type: none"> • Le caratteristiche del reflussato sono determinate da un largo numero di variabili fisiologiche ed ambientali • L'acido, la pepsina, ed il contenuto duodenale hanno mostrato avere un ruolo importante nella percezione dei sintomi della MRGE • Più recentemente, il volume, e l'estensione prossimale alta si sono dimostrati punti critici nella percezione dei sintomi • L'acido ed il reflusso duodeno-gastro-esofageo sono associati allo sviluppo di esofagite, esofago di Barrett e l'adenocarcinoma esofageo 	<ul style="list-style-type: none"> • I meccanismi dei sintomi indotti dal reflussato devono essere meglio definiti, in particolare l'ipersensibilità della componente non acida del reflusso • L'impatto della riduzione del reflusso gassoso sulla percezione dei sintomi nella MRGE devono essere ulteriormente investigati • Una migliore definizione dei ruoli dell'acido e del reflusso non acido come causa di metaplasma e neoplasia devono essere stabiliti • Il ruolo degli inibitori di pompa sul rischio di metaplasia e neoplasia devono essere meglio studiati

Bibliografia

- Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, et al.: L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 93:465–469 2008.
- Delahunty JE, Cherry J: Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope*, 78:1941-1947 1968.
- Dimaline R, Varro A: Attack and defence in the gastric epithelium—a delicate balance. *Exp Physiol* 92:591–601 2007.
- De Meeester TR, Wernly JA, Bryant GH, Little AG, Skinner DB: Clinical and in vitro analysis of determinants of gastroesophageal competence: a study of the principles of anti-reflux surgery. *Am J Surg* 137:39-46,1979).
- Gritti I, Banfi G, Roi GS: Pepsinogen: Physiology, Pharmacology Pathophysiology and exercise Pharmacological Research, Vol. 41, No. 3, 2000.
- Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D: A model for integrative study of human gastric acid secretion. *J Appl Physiol* 94:1602–1618 2003.
- Hunt RH: importance of pH control in the management of GERD. *Arch Intern Med* 159:649-657,1999.
- Hersey SJ. Cellular basis of pepsinogen secretion. In *Handbook of Physiology. Alimentary canal. The gastrointestinal system*. Schult SG, Forte JG, Rauner BB, eds. Am Physiol Soc Bethesda: Maryland; III. 267-78 1989.
- Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch. Intern. Med.* 159:2647–2658 1999.
- Hofmann AF. Bile acids: the good, the bad, and the ugly. *News Physiol. Sci.* 14:24–29 1999.
- Langley JN, Edkins JS. Pepsinogen and pepsin. *J Physiol London*, 7: 371-415 1886.
- Kullak-Ublick G. A., B. Stieger, and P. J. Meier. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 126:322–342 2004.
- Miko TL. Peptic (contact ulcer) granuloma of the larynx. *J Clin Pathol*; 42(8):800-4 1989.
- Redinger RN. The role of the enterohepatic circulation of bile salts and nuclear hormone receptors in the regulation of cholesterol homeostasis: Bile salts as ligands for nuclearhormone receptors. *Can J Gastroenterol* 17:265–271 2003.
- Scarpulla G, Camilleri S, Galante P. The impact of prolonged pH measurement on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: 4-days wireless pH studies. *Am J Gastroenterol* 102:2642-7 2007.
- Shay S, Abreu S, Tsuchida A. Scintigraphy in gastroesophageal reflux disease: a comparison to endoscopy. LESp, and 24-h pH score, as well a simultaneous pH monitoring. *Am J Gastroenterol Sep*;87(9):1094-101 1992.
- Sifrim D, Holloway R, Sinly J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J gastroenterol Mar*;96(3):647-55 2001.
- Simpson CB, Archilla AS, Velazquez RA, McGuff HS. Resolution of vocal fold leukoplakia with proton-pump inhibitor therapy. *Ear Nose Throat J*; 85:362-364 2006.

Spallanzani L. Experiences sur la digestion de l'homme et de differentes especes. Lou-sanne Mourer, 1875.

Schwann TL. Ueber das wesen des verdauungs prozessen. Poggendorf Ann Phis Chem; 38:358 64 1836.

Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and reg-ulation. *Physiol. Rev.* 83:633–671 2003.

Vaezi MF, Richter JE. Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitoring non-acid reflux. *American J Med*; 111:160-186 2001.

Ward PH, Berci G. Observation on the pathogenesis of chronic non-specific pharyngitis and laryngitis. *Laryngoscope*; 92(12):1377-82 1982.

Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM et Al. Obiective determination of pH threshold in the analysis of 24H ambulatory oesophageal pH monitoring. *Eur J Clin Invest*; 26:151-158 1996.

Woodland P, Sifrim D: The refluxate: The impact of its magnitude, composition and distri-bution. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 24 861-87, 2010.

LA PATOLOGIA FLOGISTICA DELL'UNITÀ RINOFARINGOTUBARICA NEL REFLUSSO

R. Grassia, F. Mosca, C.A. Leone

La storia della patologia otorinolaringoiatrica correlata a reflusso gastroesofageo risale ai primissimi anni del secolo scorso (1903), quando Coffin ipotizzò che la "eruttazione di gas dallo stomaco" e la "iperacidità" fossero responsabili di sintomi laringei e nasali in pazienti con raucedine e rinorrea posteriore. Successivamente altri Autori hanno indicato il reflusso come possibile causa di laringomalacia, stenosi sottoglottica, laringospasmo, apnea riflessa, broncocostrizione, otiti e rinosinusiti.^{1, 2, 3, 4} A partire dagli anni '80, accanto alla definizione GER, nasce il nuovo concetto di **reflusso laringofaringeo** (LPR) determinato dal contenuto gastro-duodenale, che refluisce cranialmente e dopo aver lambito la mucosa esofagea, attraversato lo sfintere esofageo superiore (UES), giunge a contatto con le strutture anatomiche delle alte e basse vie respiratorie quali laringe, ipofaringe, tratto tracheobronchiale, spingendosi a volte fino ai distretti rinosinusalì e auricolari.^{3, 5, 6}

In questi ultimi anni appare sempre più chiaramente che i pazienti con reflusso gastroesofageo differiscono notevolmente da quelli con reflusso laringofaringeo per molte caratteristiche: meccanismo fisiopatologico, modalità di presentazione, sintomatologia e risposta alla terapia medica o chirurgica.⁷

Proprio per tale motivo i pazienti con GER presentano una sintomatologia **"tipica"** perché legata all'insulto del reflusso acido sulla mucosa esofagea, mentre quelli con LPR presentano sintomi cosiddetti **"atipici"**, espressione di danno a carico di strutture extraesofagee.⁵

Manifestazioni cliniche così differenti pur rappresentando entità nosologiche diverse sono tuttavia espressione di una entità fisiopatologia unica. Circa un terzo dei disturbi di pertinenza otorinolaringoiatrica è da attribuire al LPR⁸.

Tra tutte le patologie otorinolaringoiatriche che riconoscono nel GER il possibile fattore eziologico causale o concausale, le manifestazioni a carico del distretto rinosinusale e auricolare sono sicuramente quelle "meno studiate". Gli Autori, solo nell'ultimo decennio, hanno identificato il reflusso gastroesofageo come potenziale responsabile sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica, da solo o in associazione con altri

fattori concausali, di alcuni processi infiammatori cronici resistenti alla comune terapia.

Otite media effusiva (OME)

Tra gli Autori che hanno condotto studi per vagliare il ruolo del LPR nella patogenesi dell'OME e della tubotimpanite refrattaria al trattamento, Poelmans⁹ ha riscontrato in pazienti con otite media e tubotimpanite persistente, con l'ausilio della pH-metria nelle 24 ore, LPR nell'87% dei casi.

In un altro studio caso controllo più recente¹⁰ Sone ha valutato la prevalenza del LPR, in pazienti adulti con OME ad eziologia sconosciuta. Riscontrando una maggior incidenza di sintomi associati al reflusso nel gruppo di pazienti con OME rispetto al gruppo di controllo (43% vs 12, 8%).

Una revisione sistematica della letteratura, condotta da Miura nel 2012¹¹, ha messo in evidenza una prevalenza del LPR in bambini con OME persistente o OMA ricorrente più alta (rispettivamente 48.4% e 62.9%) rispetto a quelli con anamnesi negativa per questa patologia, individuando il reflusso esofagolaringofaringeo come fattore di rischio della disfunzione tubarica¹²⁻¹³⁻¹⁴.

La malattia da reflusso extraesofageo (GERD) è, pertanto, implicata nello sviluppo di flogosi rinofaringotubariche poiché l'orecchio medio è in stretto contatto con le vie aeree superiori attraverso la tuba, quest'ultima gioca notoriamente un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'OME; nei bambini più piccoli la disfunzione della tuba è più frequente per una sua minore inclinazione, per una maggiore suscettibilità alle più comuni infezioni delle alte vie respiratorie e per alterazioni congenite o acquisite della motilità ciliare.

Il reflusso gastroesofageo è frequente nella popolazione pediatrica, interessando un bambino su cinque¹⁵, con coinvolgimento, in circa la metà dei casi, della regione faringea¹⁶⁻¹⁷. È particolarmente frequente nell'età neonatale e nella prima infanzia, interessando i due terzi dei bambini all'età di quattro mesi, con riduzione dell'incidenza dopo il primo anno di vita¹².

Nel periodo neonatale il reflusso, pertanto, potrebbe essere considerato tra i principali artefici dell'otite media secretiva per due motivi: la posizione supina mantenuta per quasi tutta la giornata e il numero degli episodi di reflusso più elevato rispetto agli adulti.

Il meccanismo patogenetico alla base dell'otite media secretiva, in bambini con reflusso laringofaringeo associato, è legato al contatto del materiale refluito con la regione rinofaringea e, di conseguenza, con l'orifizio

faringeo della tuba di Eustachio. Già nel 1963 Wittenborg e Neuhauser¹⁸ hanno dimostrato, con l'ausilio della diagnostica per immagini che, durante la deglutizione, fluido dal rinofaringe penetra nell'orificio orofaringeo della tuba di Eustachio.

Studi condotti su modello animale¹⁷⁻¹⁹⁻²⁰, con lo scopo di valutare la relazione tra LPR e disfunzione della tuba di Eustachio, hanno messo in evidenza che l'esposizione protratta della regione nasofaringea all'acido cloridrico (HCl) e alla pepsina, nella stessa concentrazione del contenuto gastrico, determina un aumento della pressione di apertura della tuba e un incremento del tempo di clearance mucociliare.

L'esposizione reiterata dell'epitelio ciliato respiratorio a un pH inferiore o pari a 4 conduce, inevitabilmente a ciliostasi. Questa, a sua volta, si traduce in un danneggiamento della clearance mucociliare. La ciliostasi può essere attribuita o all'effetto diretto delle variazioni del pH a livello dell'epitelio respiratorio tubarico, o secondario al danno tessutale indotto dall'abbassamento del pH o all'effetto proteolitico della pepsina attivata²¹.

L'acido cloridrico e la pepsina presenti nel materiale refluito inducono infiammazione locale, ulcerazioni ed edema della mucosa respiratoria, con conseguente ostruzione della tuba di Eustachio e perdita della sua funzione ventilatoria. Tale danno determina un graduale assorbimento dei gas nell'orecchio medio e l'instaurarsi di una pressione endotimpanica negativa responsabile dell'effusione²²⁻²³.

Studi condotti su cavia, hanno documentato, che l'esposizione della regione rinofaringea al reflusso determina non solo disfunzione tubarica; ma anche penetrazione di materiale gastrico refluito nell'orecchio medio¹³⁻²⁴⁻²⁵.

Uno studio caso-controllo condotto da Robert²⁶ con lo scopo di confrontare la presenza e la concentrazione della pepsina nell'essudato endotimpanico di bambini con OME, rispetto a quelli con anamnesi negativa per questa patologia, ha messo in evidenza una differenza statisticamente significativa nei due gruppi, con la pepsina riscontrabile nel 20% dei casi nel primo gruppo contro l'1, 4% del gruppo di controllo ($p < 0.5$).

Yazigi¹³ ha studiato le modificazioni istopatologiche a carico della mucosa tubarica in ratti esposti a reflusso faringolaringoesofageo, riscontrando nelle prime due settimane di esposizione, un incremento dei leucociti polimorfonucleati e dei linfociti; dopo tre settimane, l'Autore ha riscontrato soprattutto in corrispondenza dell'orificio rinofaringeo e della porzione centrale della tuba, un incremento della densità delle cellule calciformi, con proliferazione, differenziazione delle stesse e incremento della secrezione mucosa. Pertanto la disfunzione tubarica da reflusso faringoesofageo è correlato, in fase iniziale, prevalentemente all'attivazione

della cascata infiammatoria, mentre successivamente all'incremento e alla differenziazione delle cellule caliciformi.

In un recente studio²⁷ è stata valutata, in pazienti con OMC, la relazione clinica tra LPR e successo della timpanoplastica. Lo score del questionario con cui è stata valutata la sintomatologia del reflusso è risultato più elevato nei pazienti con fallimento della TPL, rispetto a quelli operati con successo ($p < 0.05$). Pertanto il reflusso è tra i fattori prognostici significativi nell'insuccesso della TPL.

Ipertrofia adenotonsillare

LPR sembra essere implicato anche nella patogenesi dell'iperatrofia adenotonsillare, particolarmente nei bambini di età inferiore a tre anni. Carr²⁸ ha valutato l'incidenza del reflusso rispetto all'età, in bambini sottoposti a intervento di adenoidectomia e ha individuato una percentuale dell'88% in bambini di età inferiore a un anno e del 37% in quelli di età superiore a uno.

Il meccanismo patogenetico non è del tutto chiaro, potendo essere correlato alla stimolazione diretta dei linfociti da parte della pepsina attivata o al danno diretto dell'epitelio delle cripte indotto dalla stessa. A dimostrazione della relazione tra LPR e ipertrofia adenoidea riportiamo i dati di uno studio caso controllo in cui, comparando con la pH metria bambini con ipertrofia adenoidea rispetto a controlli sani, è stato riscontrato LPR nel 47% dei casi nel gruppo con ipertrofia adenoidea contro l'8% dei casi del gruppo di controllo³.

Inoltre, in un recentissimo studio di coorte, il reflusso laringofaringeo è stato identificato come fattore di rischio associato alla revisione di adenoidectomia ($p = 0.002$).

Manifestazioni naso-sinusal

Le manifestazioni naso-sinusal da reflusso laringofaringeo sono rappresentate da processi flogistici cronici delle cavità nasal e paranasali³⁰⁻³¹⁻³². Il meccanismo patogenetico con cui il materiale acido refluito può interessare il naso e i seni paranasali rimane tuttora poco chiaro.

Nel tempo sono stati proposti diversi possibili meccanismi. Il primo fa riferimento a un'azione diretta dell'acido cloridrico e della pepsina sulla mucosa respiratoria nasale e sinusale. È stato ipotizzato che il reflusso gastrico raggiunga, più probabilmente, il rinofaringe e la parte posteriore delle cavità nasal. In questo modo l'acidità potrebbe indurre un'infiam-

mazione della mucosa nasale con conseguente edema e, quindi, ostruzione dei complessi ostiomeatali³³⁻³⁴.

Il secondo meccanismo prospettato fa riferimento ad un arco riflesso, così come è stato ipotizzato a livello laringeo, caratterizzato da un'iperreattività del sistema nervoso autonomo indotta dal materiale refluito che causerebbe, successivamente, edema nasale con ostruzione degli osti³⁵. Inoltre il reflusso laringofaringeo sembra essere anche responsabile di alterazioni a carico del meccanismo di clearance mucociliare nasosinusale. In un recente studio caso controllo³⁶, mediante test alla saccarina, è stato valutato il tempo di clearance mucociliare nasale in pazienti con reflusso faringolaringoesofageo: nel 74% dei pazienti con LPR è stato riscontrato un incremento statisticamente significativo del tempo di clearance mucociliare rispetto ai controlli sani ($p=0.0001$).

Tuttavia, tutti gli studi finora eseguiti, pur dimostrando la presenza di reflusso esofagolaringofaringeo in pazienti con rinosinusite cronica non responsiva alla terapia medica convenzionale, non sono riusciti a dimostrare un chiaro rapporto causale tra le due condizioni³⁷.

A tal proposito Loehrt³⁸ ha condotto uno studio caso-controllo per vagliare la relazione tra reflusso extraesofageo e rinosinusite refrattaria al trattamento. I 22 pazienti adulti reclutati e confrontati con pazienti sani, sono stati sottoposti a pH metria nelle 24 ore e analisi del liquido di lavaggio nasale per la ricerca della pepsina, riscontrando nel 95% dei casi reflusso faringolaringeo e nel 100% dei casi pepsina nel liquido di lavaggio nasale. Questo studio supporta il ruolo del reflusso laringofaringeo nello sviluppo di rinosinusiti refrattarie. La presenza di pepsina indica contatto diretto del materiale refluito con la mucosa dei seni.

Ozmen³⁹, in uno studio caso controllo, confrontando mediante pH metria nelle 24 ore, pazienti con rinosinusite cronica (RSC) rispetto a un gruppo di controllo sano, ha rilevato un'incidenza del reflusso laringofaringeo statisticamente più elevata nei pazienti con rinosinusite refrattaria al trattamento rispetto ai controlli sani (88%vs 55%), $p=0.01$.

Sebbene non esista in letteratura chiara evidenza scientifica di una stretta correlazione tra GERD e rinosinusite cronica⁴⁰⁻⁴¹, in un recente studio è stata dimostrata l'esistenza di un riflesso naso-esofageo, responsabile nei pazienti con reflusso, dei sintomi del post nasal drip, la presenza di GERD pertanto, dovrebbe sempre essere sospettata nei pazienti con la sintomatologia nasale complessa⁴². Esiste anche una correlazione positiva tra GERD e riduzione della qualità della vita, valutata con un questionario SNOT-20, che tiene conto dei segni e sintomi naso sinusali⁴³. In un recente lavoro è stato infatti riscontrato uno Snot-20 score significativamente più alto, nei pazienti con reflusso faringolaringeo, rispetto ai controlli sani ($p<0.005$). Nei pazienti con diagnosi di rinosinusite cro-

nica, inoltre, è stata riscontrata una maggiore prevalenza di ansia, mal di testa, reflusso gastroesofageo, apnea notturna e infezioni dell'apparato rispetto a volontari sani ($p < 0.001$)⁴⁴.

Bibliografia

1. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2000;123:385-38.
2. Matthews BL, Little JP, Glock MS, Koufman JA, Reboussin RM, Loughlin CJ, McGuirt WF. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;169(Suppl):1-16, .
3. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophago-pharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1999;13:197-202.
4. Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systemic review of the evidence. *Am J Med* 2003;115(3A):81S-89S.
5. Ahuja V, Yencha MW, Lassen LF. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux disease *Am Fam Physician* 1999;60:873-86.
6. Taubers S, Gross M, Issing WJ. Association of Laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2002;112: 879-886.
7. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux : position statement of the Committee on speech, voice and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002;127(1):32-5, .
8. Schreiber S, Garten D, Sudhoff H. Pathophysiological mechanisms of extraesophageal reflux in otolaryngeal disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(1):17-24.
9. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Prospective study on the incidence of chronic ear complaints related to gastroesophageal reflux and on the outcome of antireflux therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(10):933-8.
10. Sone M, Kato T, Suzuki Y, Arai H, Sugiyama K, Ishida K, Izawa K, Takasu A, Nakashima T. Relevance and characteristics of gastroesophageal reflux in adult patients with otitis media with effusion. *Auris Nasus Larynx*. 2011;38(2):203-7.
11. Miura MS, Mascaro M, Rosenfeld RM. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(3):345-52.
12. Lubianca Neto JF, Hemb L, Silva DB. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:87-96.
13. Zahide Mine Yazici, MD; Murat Sari, MD; Cuneyd Uneri, MD; Ahmet Midi, MD; Halil Tugtepe, MD. Histologic Changes in Eustachian Tube Mucosa of Rats After Exposure to Gastric Reflux. *Laryngoscope*. 2008;118(5):849-53.
14. Heavner SB, Hardy SM, Prazma J, White DR, Pillsbury III HC. Transient inflammation and dysfunction of the Eustachian tube secondary to multiple exposures of simulated gastroesophageal refluxant. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:928-934.
15. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou PH, et al. Current concepts and issues in the management of regurgitation of infants: a reappraisal—management guidelines from a working party. *Acta Paediatr* 1996;85:531-534.

16. Little JP, Matthews BL, Glock MS, et al. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1997;169: S1-S16.
17. David R. White, MD; S. Brett Heavner, MD; Stuart M. Hardy, MD; Jiri Prazma, MD, PhD. Gastroesophageal Reflux and Eustachian Tube Dysfunction in an Animal Model. *Laryngoscope* 2002;112(6):955-61.
18. Wittenborg MH, Neuhauser EB. Simple roentgeno-graphic demonstration of eustachian tubes and abnormalities. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1963;89:1194-200.
19. Butehorn HF III, Downs BW, Prazma JP, et al. Acute gastroesophageal reflux and eustachian tube function. In: *Abstracts of the 1999 Midwinter Meeting of the Association for Research in Otolaryngology*. Mt. Royal, NJ: Association for Research in Otolaryngology, 1999:808.
20. Heavner SB, Hardy SM, White DR, McQueen CT, Prazma J, Pillsbury HC III. Function of the eustachian tube after weekly exposure to pepsin/hydrochloric acid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:123-129.
21. Holma B, Lindegren M, Andersen JM. pH Effects on ciliomotility and morphology of respiratory mucosa. *Arch Environ Health* 1977;32:216-226
22. Miller GF. Eustachian tubal function in normal and diseased ears. *Arch Otolaryngol* 1965;81:41-48.
23. White DR, Heavner SB, Hardy SM, Prazma J. Gastroesophageal reflux and Eustachian tube dysfunction in a animal model. *Laryngoscope* 112:955-961, 2002.
24. Heavner SB, Hardy SM, White DR, Prazma J, Pillsbury HC. Transient inflammation and dysfunction of the Eustachian tube secondary to multiple exposures of simulated gastroesopahgeal refluxant. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110: 928-934.
25. Sudhoff H, Bucker R, Groll C, Shagdarsuren S, Dazert S, Schreiber S. Tracing of gastric reflux into the middle ear in a Mongolian gerbil model. *Otol Neurotol* 2006;28:124-128.
26. Robert C. O'Reilly, MD; Zhaoping He, PhD; Esa Bloedon, MD; Blake Papsin, MD; Larry Lundy, MD; Laura Bolling, BS; Sam Soundar, PhD; Steven Cook, MD; James S. Reilly, MD; Richard Schmidt, MD; Ellen S. Deutsch, MD; Patrick Barth, MD; Devendra I. Mehta, MD. The Role of Extraesophageal Reflux in Otitis Media in Infants and Children. *Laryngoscope* 2008;118(7 Part 2 Suppl 116):1-9.
27. Habesoglu TE, Habesoglu M, Kalaycik C, Tek A, Surmeli M, Egeli E. Gastroesophageal reflux disease and tympanoplasty surgical outcome: is there a relationship? *J Laryngol Otol*. 2012;126(6):580-5.
28. Carr MM, Poje CP, Ehrig D, Brodsky LS Incidence of reflux in young children undergoing adenoidectomy. *Laryngoscope*. 2001;111(12):2170-2.
29. Dearing AC, Lahr BD, Kuchena A, Orvidas LJ. Factors associated with revision adenoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(6):984-90.
30. Passàli D, Caruso G, Passàli FM. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(3):240-4.

31. Caruso G, Passali FM. ENT manifestations of gastro-oesophageal reflux in children. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26(5):252-5.
32. Passali D, Caruso G, Garzi A, Bellussi L, Messina M. Reflusso gastroesofageo e rinosinusiti in età pediatrica. *Orl Ped* 2003;XIII-XIV:39-45
33. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children. A prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2000;126:831-6.
34. Ulualp SO, Toohill RJ, Hofmann R, Shaker R. possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1999;13:197-202, .
35. Di Baise JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD In chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2002;97:843-850.
36. Delehaye E, Dore MP, Bozzo C, Mameli L, Delitala G, Meloni F. Correlation between nasal mucociliary clearance time and gastroesophageal reflux disease: our experience on 50 patients. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36(2):157-61.
37. Bothwell MR, Parson DS, Facs F, Talbot A, Barbero GJ. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1999;121:255-262, .
38. Loehrl TA, Samuels TL, Poetker DM, Toohill RJ, Blumin JH, Johnston N. The role of extraesophageal reflux in medically and surgically refractory rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012;122(7):1425-30.
39. Ozmen S, Yücel OT, Sinici I, Ozmen OA, Süslü AE, O retmeno lu O, Onerci M Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2008 May;118(5):890-4.
40. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology.* 2011;49(1):11-6.
41. Katle EJ, Hatlebakk JG, Steinsvåg SGastroesophageal reflux and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(2):218-23.
42. Hanna BC, Wormald PJGastroesophageal reflux and chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;20(1):15-8.
43. Katle EJ, Hart H, Kjærgaard T, Kvaløy JT, Steinsvåg SKNose- and sinus-related quality of life and GERD. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(1):121-5.
44. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, Kato A, Conley DB, Peters AT, Grammer LC, Avila PC, Kern RC, Stewart WF, Schleimer RP, Schwartz BS. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis, 2013;131(5):1350-60.

LA PATOLOGIA FLOGISTICA DEL LARINGE

C.A. Leone, F. Mosca, R. Grassia

La malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) ha ricevuto negli ultimi anni un rinnovato interesse da parte degli specialisti ORL.

Accanto alla definizione GER, flusso retrogrado del contenuto gastroduodenale all'interno dell'esofago, a partire dagli anni 80' nasce il nuovo concetto di **reflusso laringofaringeo** (LPR) determinato dalla risalita di contenuto gastro-duduenale che, dopo aver lambito la mucosa esofagea ed oltrepassato lo sfintere esofageo superiore (UES), giunge a contatto con le strutture anatomiche delle alte e basse vie respiratorie.

Il GERD ed il LPR differiscono sotto molteplici aspetti, in primis per il meccanismo fisiopatologico essendo legato il primo, a disfunzione dello sfintere esofageo inferiore ed il secondo a quello superiore; per la modalità di presentazione, posizione clinostatica ed insorgenza notturna il primo, posizione eretta ed insorgenza diurna il secondo; per la diversa risposta alla terapia medica e chirurgica e soprattutto per la sintomatologia, definita "tipica" nel GERD, in quanto legata all'insulto del reflusso sulla mucosa esofagea, ed "atipica" nell'LPR, in quanto legata all'azione erosiva e/o flogistica del reflusso ai vari livelli dell'albero respiratorio, in assenza di meccanismi di protezione (Tab. 1).

Tuttavia si tratta di quadri clinici diversi di uno stesso processo patologico che possono anche coesistere contemporaneamente nello stesso individuo.

Esistono molte prove di una relativa autonomia tra GERD e LPR¹:

1. bassa incidenza di esofagite in pazienti con sintomi atipici
2. scarsa prevalenza di pirosi e rigurgito nell'LPR
3. biopsia esofagea negativa nell'LPR
4. pH metria faringea patologica nell'LPR
5. Prevalenza della sintomatologia notturna nel GERD e diurna nell'LPR
6. scarsa prevalenza di disfonia nel GERD.

Note epidemiologiche

Più di un terzo dei disturbi di interesse otorinolaringoiatrico è da attribuire al reflusso laringofaringeo. Tuttavia la prevalenza del LPR è in genere

QUADRI CLINICI DIVERSI DI UNO STESSO PROCESSO PATOLOGICO	
Reflusso laringo-faringeo (LFR)	Reflusso esofageo (GER)
Sintomi	
atipici "extra digestivi"	tipici "digestivi"
Insorgenza	
Diurna	Notturna
Modalità	
Posizione eretta	Posizione clinostatica
Meccanismi di danno mucoso	
UES	LES
Meccanismi di compenso	
Nessuno	Peristalsi, flusso salivare
Concause	
Traumatismo glottico	Connettiviti, m.nerologiche

Tab. I: Quadri clinici ed etiopatogenetici di LPR e GER

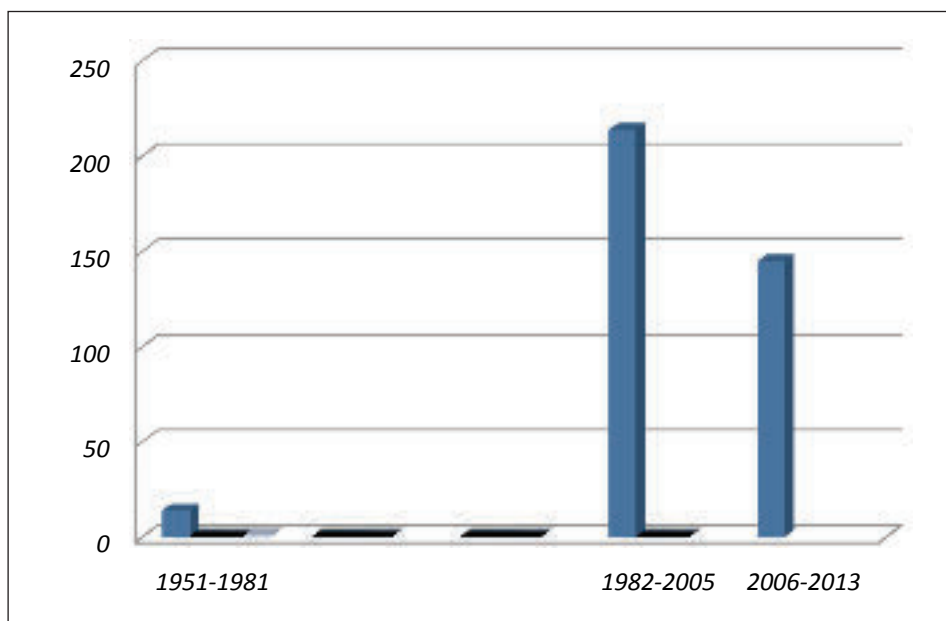


Fig. 1: Numero di citazioni sul reflusso su riviste ORL nei periodi 1951-1981, 1982-2005, e 2006-2013

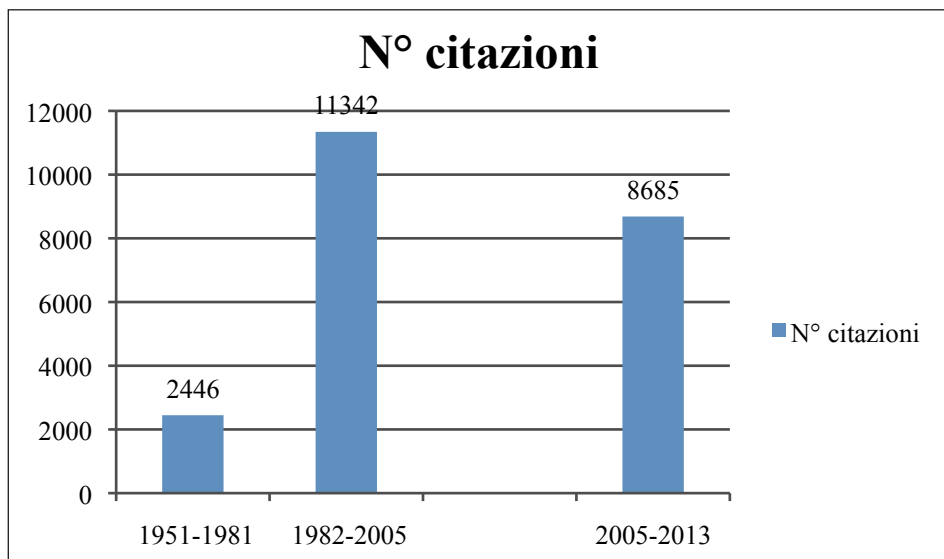


Fig. 2: numero di citazioni sul reflusso su riviste non ORL nei periodi 1951-1981, 1982-2005, e 2006-2013

sottostimata. Lo conferma una analisi della bibliografia consultabile su Medline (Fig. 1, 2) : nel periodo che va dal 1951 al 1981, sono presenti solo 14 citazioni della malattia da reflusso su riviste ORL, contro 2446 su altre riviste non specialistiche; negli anni dal 1982 al 2005 le citazioni su riviste ORL aumentano a 214 contro 11342 su riviste non ORL. Inoltre il numero di citazioni negli anni recenti, dal 2006 al 2013, risulta in proporzione più alto (145) rispetto a quello (214) del periodo 1982-2005.

Ciò dimostra come l'interesse scientifico mondiale sia in netto incremento negli anni, fino al 2005: mentre il numero di lavori non ORL è incrementato tra i due periodi di 4,3 volte, il numero di lavori ORL è cresciuto di ben 15,28 volte. Questo dato ribadisce che lo specialista ORL, di recente, ha assunto e svolge un ruolo significativo nella diagnosi e nella terapia della malattia da reflusso. Dopo il 2006 l'interesse del pensiero scientifico, sia specialistico che clinico, sembra essere in calo a testimonianza di un raggiunto equilibrio tra dati scientifici e clinici.

Principali teorie patogenetiche della laringite da reflusso

Kim e Halstead hanno confermato, in recenti lavori, che la faringo-laringite da reflusso può essere provocata da un meccanismo diretto, caratterizzato da microaspirazione di materiale acido in laringe e faringe e/o

da un meccanismo indiretto, ovvero laringospasmo e broncospasmo mediato dal nervo vago²⁻³.

Il reflusso del contenuto gastroduodenale nell'esofago e a livello ipofaringeo può essere infatti prossimale e/o distale⁴⁻⁵⁻⁶.

Quello prossimale può causare sia danno direttamente a livello faringo-laringeo sia per aspirazione a livello tracheo-bronchiale. Si parla pertanto di *insulto acido-peptico diretto*. Questo è determinato da un difetto dello sfintere esofageo superiore (UES), dovuto ad una ipofunzione sfinteriale o ad un disincronismo di funzione tra sfintere esofageo inferiore (LES) ed UES, che lascia la laringe indifesa nei confronti di reflussi acidi prossimali. Il reflusso esofageo distale è responsabile del *riflesso vago-mediato*, ovvero di irritazione vagale con alterazione dei riflessi tracheo-bronchiali mediati dal vago⁷⁻⁸. Secondo questa teoria l'irritazione della mucosa dell'esofago distale da parte dell'acido gastrico indurrebbe lo stimolo tussigeno che sarebbe responsabile dei ripetuti tentativi di schiarirsi la voce. A tali fenomeni vago-mediati conseguirebbero le lesioni a carico della laringe.

A tal proposito, in un recentissimo studio caso-controllo, Huang, ha dimostrato mediante il monitoraggio della regolazione della frequenza cardiaca, la presenza di una disfunzione del sistema nervoso autonomo nei pazienti con LPR rispetto a volontari sani⁹.

Alterazioni istopatologiche indotte dall'LPR a livello della mucosa laringofaringea

Le alterazioni istopatologiche indotte dal LPR a livello della mucosa laringofaringoesofagea, sono state studiate in animali da laboratorio. Shimazu¹⁰, ha evidenziato queste modificazioni, in ratti esposti a reflusso acido chirurgicamente indotto.

Dopo 8 settimane di esposizione, sono state riscontrate alterazioni a livello faringeo: infiltrazione di cellule infiammatorie nella mucosa, proliferazione di fibroblasti, accumulo di fibre collagene e dilatazione dei capillari. Dopo 16-18 settimane di esposizione, alterazioni analoghe, sono state osservate anche a livello della mucosa laringea, specie in regione aritenoidica. Nella stesso periodo, a livello esofageo, è stata riscontrata la presenza di infiltrato infiammatorio intorno le cellule nervose vagali, che potrebbe avallare la teoria patogenetica del riflesso vago-mediato.

Non è stata evidenziata una correlazione tra severità delle alterazioni laringofaringee e quelle esofagee.

La faringo-laringite da reflusso, in assenza di qualunque segno esofageo, pertanto può essere ricondotta ad episodi di reflusso in posizione

eretta. L'esofago per la forza di gravità subisce solo il transito veloce del contenuto gastrico, mentre le vie aree faringolarinee ne vengono a contatto per un periodo di tempo più lungo, per la particolare conformazione anatomica che impedisce all'acido una volta superato il LES, di tornare a ledere l'esofago. Inoltre irritazioni laringee, possono verificarsi anche per minime quantità di reflusso e per reflussi debolmente acidi: la mucosa laringea è infatti più delicata di quella esofagea e non ha meccanismi di protezione dagli acidi.

A sostegno della teoria patogenica dell'insulto peptico diretto, in uno studio caso-controllo¹¹ è stato valutato il ruolo della pepsina e dell'isozima III dell'anidrasi carbonica (CAIII) nella patogenesi della malattia da reflusso faringo laringo esofageo, mediante valutazione di prelievi biotipici laringei effettuati in pazienti con LPR e confrontati con prelievi provenienti da soggetti sani. Nei pazienti con LPR, è stato riscontrato rispetto ai controlli sani, un livello significativamente più alto di pepsina ($p < 0.001$) ed una significativa deplezione di CAIII ($p < 0.001$). Si ritiene che la deplezione della CAIII secondaria all'esposizione alla pepsina, esponga la mucosa laringea al danno infiammatorio reflusso-dipendente.

Inoltre a dimostrazione del ruolo svolto dalla pepsina nella patogenesi del LPR, in uno studio recente¹² condotto reclutando 9 pazienti con sintomi da reflusso faringolarineo e PH metria patologica, è stata valutata la presenza di pepsina a livello della mucosa laringea nel 90% dei pazienti preoperatoriamente e nello 0% degli stessi dopo intervento chirurgico antireflusso.

Quadri obiettivi ORL

Le lesioni più frequentemente obiettivabili sono l'*edema*, l'*iperemia* in vari distretti della laringe, *lesioni granulomatose e polipoidi*.

In una revisione sistematica della letteratura condotta da Powell¹³, sono stati individuati uno o più segni laringei associati con LPR in volontari sani in una percentuale variabile dal 64 al 93% ed in pazienti affetti da GERD in una percentuale variabile dal 17 al 85%.

Nella seguente tabella vengono riportati i segni faringo laringei potenzialmente associati al LPR (Tab. II)¹⁴:

La regione più frequentemente interessata è ovviamente quella interaritenoidica (Fig. 3).

In alcuni casi sono state osservate **lesioni discheratosiche o leucoplasiche** (Fig. 4), anche se Hill¹⁵ asserisce che la *pachidermia*, come reperto isolato, non è predittiva nella diagnosi di LPR. D'altra parte, in un recente studio¹⁶, è stata riscontrata un'alta incidenza (85%) di LPR,

Segni faringo-laringei potenzialmente associati al GER	
<i>Edema ed iperemia mucosa laringea</i>	<i>Stenosi sottoglottica</i>
<i>Granuloma</i>	<i>Iperemia ed iperplasia linfoide della parete posteriore faringea</i>
<i>Polipi-noduli laringei</i>	<i>Ulcera da contatto</i>
<i>Edema di Reinke</i>	<i>Edeme interaritenoidico</i>
<i>Tumori</i>	<i>Stenosi della porzione posteriore glottide</i>

Tab. II: “Quadri obiettivi ORL associati all’LPR”, da Elif Sataris Yuksel et al. 2012 mod¹⁴

valutato con pH metria nelle 24 ore con double-probe, in pazienti con displasia e carcimoni in stadio T1-T2 laringei. Questa elevata incidenza del reflusso laringofaringeo in pazienti con lesioni precancerose o cancro laringeo nello stato iniziale, potrebbe fare del LPR un potenziale fattore predisponente al carcinoma laringeo; tuttavia il rapporto tra reflusso e cancro è ancora controverso, per cui si rimanda al capitolo relativo per una più ampia esposizione.

Lo **pseudosulcus** isolato non è un segno affidabile di LPR; ma quando associato a segni e sintomi caratteristici la probabilità di reflusso sale al 70%¹⁷. A tal proposito in un recente studio retrospettivo, è stata valutata la prevalenza dello pseudosolco laringeo, in pazienti con sintomi di LPR rispetto a quelli che non presentavano tale sintomatologia ed è risultata significativamente maggiore ($p < 0.001$)¹⁸.

Molte le segnalazioni in letteratura di quadri clinici “insospettabili” correlati al reflusso: è il caso delle **stenosi idiopatiche sottoglottiche** (Fig. 5), in cui nel 71 % dei casi, sono stati riscontrati valori patologici alla pH metria¹⁹. Inoltre in uno studio controllato e randomizzato condotto su modello animale, confrontando animali con stenosi sottoglottica esposti

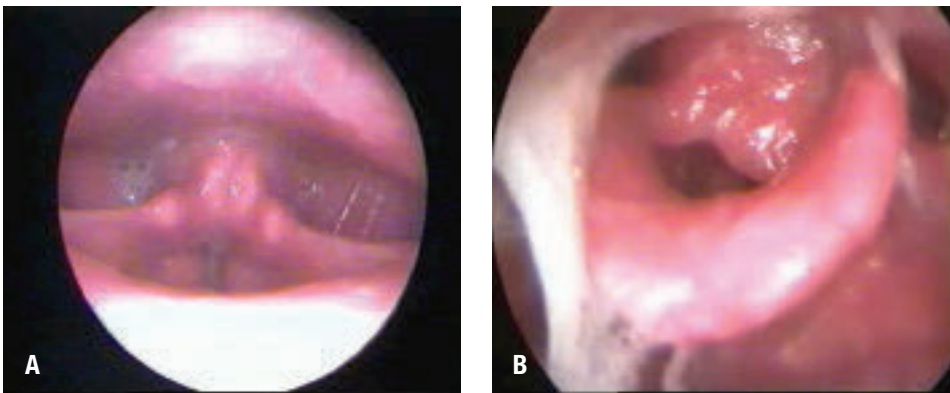


Fig. 3: Edema interaritenoidico. a) lieve. b) grave

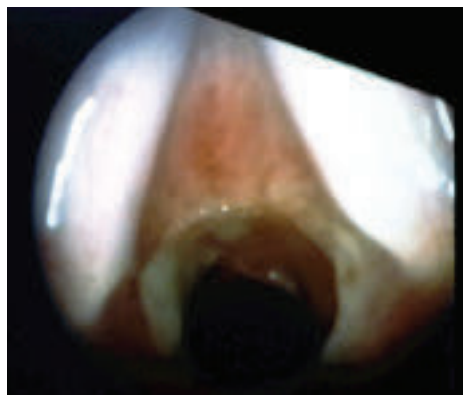


Fig. 4: Pachidermia interarritenoidea



Fig. 5: Stenosi sottoglottica

a reflusso con quelli non esposti, si sono riscontrate stenosi più severe nel gruppo esposto al reflusso acido ($p < 0.005$)²⁰.

In un altro recentissimo studio caso-controllo portato avanti da Blumin per valutare la relazione tra reflusso extraesofageo e stenosi sottoglottica idiopatica (iSGS), è stata riscontrata nei pazienti con iSGS, mediante esame istologico, la presenza di pepsina a livello della mucosa laringea nel 59% dei casi, rispetto allo 0% dei controlli sani ($p = 0.041$)²¹. Ciò conferma il ruolo importante svolto dalla pepsina a livello della mucosa faringolaringea nella patogenesi della malattia da reflusso faringolaringeo (LPRD).

È stata dimostrata anche una correlazione positiva **tra ipertrofia linfatica idiopatica della base della lingua** nell'adulto e GERD²² attraverso uno studio retrospettivo condotto da Mademe, nel quale, è stata riscontrata una severa ipertrofia della base lingua nel 75% dei pazienti con sintomatologia suggestiva di reflusso laringofaringeo (LPRD): e nel 63,6% di quelli con sintomi anche esofagei²³.

Persino in patologie di comune osservazione ambulatoriale quali i **noduli delle corde vocali** è stata riscontrata una alta prevalenza di reflussi acidi faringei rispetto a controlli sani ($p < 0.05$)²⁴. In un recente studio caso-controllo, sono stati suddivisi pazienti con LPR in due gruppi, uno con noduli o polipi cordali ed uno senza patologia cordale. È stato riscontrato un numero di episodi di reflusso faringeo ($p = 0.003$) ed un tempo di esposizione a un pH inferiore a 4 ($p < 0.001$) superiore nel primo gruppo rispetto ai pazienti senza patologia cordale²⁵.

È stata osservata anche una correlazione positiva tra **granuloma laringeo** ed LPR (Fig 6, 7). La valutazione della prevalenza del LPR, mediante pH metria, è risultata più alta nei pazienti con granuloma rispetto ai controlli sani, con una differenza significativa nel numero di episodi di reflusso



Fig. 6-7: Granuloma laringeo

faringeo ($p=0.009$) e nel tempo complessivo di esposizione a pH inferiore a 4 ($p=0.006$)²⁶. La sede in regione cordale posteriore è patognomonica di patologia da reflusso laringofaringeo.

Anche per la *papillomatosi* ricorrente nel bambino è stato dimostrato un significativo rapporto con il reflusso acido extraesofageo²⁷ (per la patologia da reflusso faringo-larino-esofageo in età pediatrica si rimanda al relativo capitolo).

Sintomatologia

La sintomatologia viene definita “tipica” nel GERD, per la presenza sintomi “digestivi” classici (pirosi, rigurgito, dolore retrosternale ecc), in quanto legata all’insulto del reflusso sulla mucosa esofagea ed “atipica” nel LPR, per la presenza di sintomi “respiratori” (tosse, globo, disfagia, disfonia ecc), determinati dall’azione erosiva e/o flogistica del reflusso ai vari livelli dell’albero respiratorio. Questi quadri clinici diversi sono

<i>Sintomi che possono essere associati al reflusso faringolaringeo</i>	
<i>Raucedine</i>	<i>Tosse</i>
<i>Disfonia</i>	<i>Laringospasmo</i>
<i>Globo faringeo</i>	<i>Apnea</i>
<i>Gola secca/parestesie faringee</i>	<i>Post nasal drip</i>
<i>Disfagia</i>	<i>Neoplasie</i>

Tab. III: Sintomi che possono essere associati al reflusso faringolaringeo, da Elif Sataris Yuksel et al. 2012 mod¹⁴

espressione di uno stesso processo patologico e possono anche coesistere nello stesso individuo.

RAUCEDINE

Si tratta di una *disfonia* a cui si associa una sensazione urente alla gola. È secondaria all'irritazione cronica locale provocata dal materiale acido che refluisce fino alla laringe ed all'ipofaringe.

La correlazione positiva tra reflusso faringo esofageo e disfonia è stata confermata da diversi studi. Ozturk in uno recente lavoro, ha valutato mediante Ph metria, la prevalenza del LPR. Nei pazienti con disfonia rispetto ai controlli sani è risultata significativamente più alta (62,8% vs 30%), con una differenza significativa nel numero di episodi di reflusso faringeo ($p=0.003$)²⁸.

LARINGOSPASMO

È stato documentato il ruolo del LPR nell'eziologia del *laringospasmo* parossistico nell'età adulta. In uno studio prospettico, sono stati osservati con follow-up a 2 anni, 12 pazienti adulti con laringospasmo parossistico. Nell'83% dei casi la pH metria era patologica e di questi il 25% presentava un reflusso faringeo ma non esofageo²⁹.

DISFAGIA

Questo sintomo deve essere analizzato nelle sue due varianti, la prima che descrive una difficoltà ad iniziare l'azione deglutitoria e la seconda relativa al proseguimento in esofago dell'azione peristaltica faringo-ipo-faringea: quest'ultimo tipo di disfagia è definita come arresto o rallentamento del passaggio del bolo in esofago.

Il primo tipo di *disfagia* (definita anche come *disfagia alta*) è talvolta correlato al LPR, ma è più spesso causato da patologie neurologiche centrali. La *disfagia da rallentamento o arresto del passaggio del bolo attraverso l'esofago* è invece sintomo abbastanza frequente, anche se tardivo, compare di solito alcuni anni dopo l'esordio della malattia, tra i pazienti con reflusso gastroesofageo che in molti casi segnalano con precisione la sede dell'ostacolato transito, al giugulo o in una porzione ben definita dello sterno.

La *disfagia ad esordio contemporaneo per i solidi e per i liquidi* è espressione di alterazioni della peristalsi esofagea e del rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore, meccanismi che garantiscono la propulsione ed il transito sia dei liquidi che dei solidi. Invece la difficoltà progressiva alla progressione del bolo dapprima per i solidi e poi nel tempo dei liquidi deve far sospettare una genesi organica di una stenosi esofagea (neoplasie, stenosi postinfiammatorie, da caustici, ulcere ecc.).

ODINOFAGIA

È la sensazione di dolore urente durante il passaggio del materiale alimentare attraverso le prime vie digestive; questa condizione viene favorita da una dieta con alimenti molto caldi o piccanti o comunque reflusogeni.

GLOBO FARINGEO

È spesso confuso con la disfagia, ma a differenza di questa, è la sensazione di corpo estraneo o tumefazione nella gola non modificata né accentuata dalla deglutizione. È un disturbo causato da spasmo della muscolatura cricofaringea riflesso-mediata. Ciò è confermato da diversi studi che dimostrano che per determinare il globo non è necessario che l'acidità arrivi alla faringe³⁰. Il sintomo è talvolta il primo ad essere riferito dai pazienti con reflusso esofageo, anche se non risulta specifico del LPR in quanto si riscontra spesso in pazienti eretistici e di sesso femminile. Secondo alcuni studi è il sintomo più frequente³¹.

Inoltre pazienti con LPRD che manifestano globo faringeo valutati con Ph metria e laringoscopia, non responsivi alla terapia con inibitori di pompa protonica, presentano nel 47,9% dei casi un'alterazione della motilità esofagea³².

POST NASAL DRIP

L'esistenza di una correlazione positiva tra *post nasal drip* (PND) ed LPR è stata evidenziata in letteratura da diversi studi. In uno di questi è stata valutata l'incidenza del PND in pazienti con LPR documentato con Ph metria con doppia sonda nasofaringea e laringofaringea rispetto ad un gruppo di volontari sani, con un riscontro nel primo gruppo valori di PND significativamente più alti ($p=0.010$)³³.

TOSSE

Il reflusso gastroesofageo è la terza causa più comune di tosse cronica, dopo la sindrome da post nasal drip (PNDS) e l'asma. Il GERD, l'PNDS e l'asma costituiscono l'86% dei fattori causali della tosse cronica³⁴ (Fig. 8). È dovuta ad irritazione delle vie respiratorie sia per meccanismo diretto, che per contatto con il materiale acido liquido o aerosolizzato refluito. È spesso ad insorgenza notturna con il clinostatismo e post-prandiale nel GER ed ad insorgenza diurna ed in posizione eretta nel LPR.

Negli ultimi decenni è stata rivolta sempre maggiore attenzione alla possibilità che la tosse, soprattutto qualora "cronica", ossia persistente per un periodo superiore alle 8 settimane ed insensibile alle comuni terapie mediche, possa essere manifestazione sintomatologica di pazienti con reflusso gastroesofageo.³⁴⁻³⁵

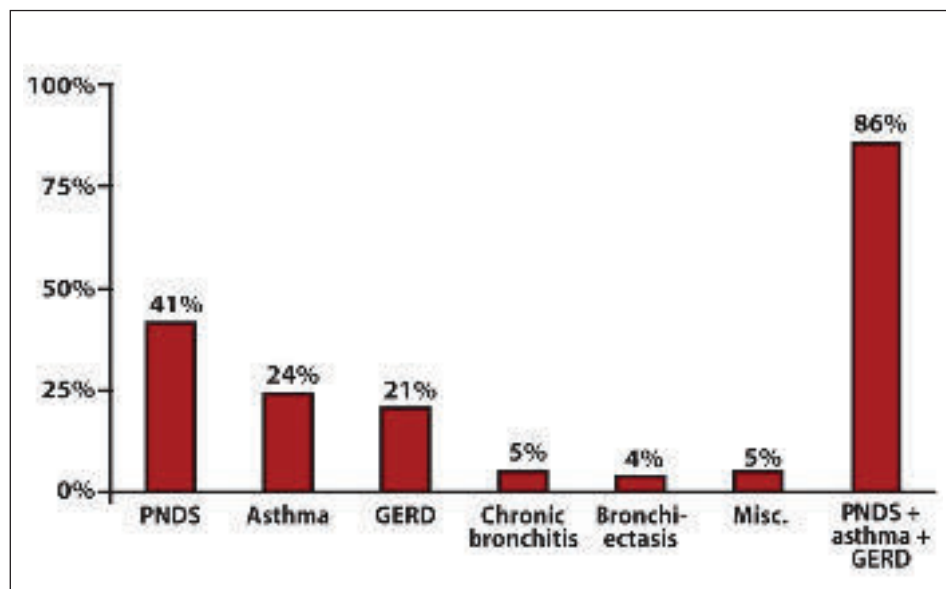


Fig 8: Tosse cronica: fattori causali espressi in percentuale, da Saritas Yuksel E, 2012³⁴ mod

Irwin, tra tutti gli studiosi che si sono dedicati ad esaminare il rapporto “tosse-reflusso gastroesofageo”, è stato quello che per primo e con maggiore continuità negli anni ha vagliato scrupolosamente questa correlazione. Già nell’ormai lontano 1990 aveva fermamente sostenuto che la triade, costituita da reflusso gastroesofageo, asma e postnasal drip, fosse responsabile di tosse cronica nell’86% dei pazienti da lui esaminati e che il reflusso gastro-esofageo-laringeo, isolato, fosse la causa del 10-40% dei casi di tosse cronica.³⁶⁻³⁷

Il meccanismo patogenetico tramite il quale il reflusso gastro-esofago-laringeo può indurre la comparsa della tosse è duplice e soprattutto non mutuamente esclusivo:

- *Sindrome da aspirazione polmonare*. In questo caso la tosse sarebbe la conseguenza di aspirazione nel tratto broncopolmonare di grosse quantità di refluito. Questi pazienti presentano frequentemente una riduzione importante del tono basale dello sfintere esofageo inferiore, alterazioni della motilità e della clearance esofagea. Molto spesso l’indagine endoscopica documenta un’esofagite di 3° e 4° grado o un quadro di esofago di Barrett.
- *Sindrome da microaspirazione*. Consiste nel passaggio attraverso lo sfintere esofageo superiore di piccole quantità di materiale refluito con infiammazione della mucosa laringea con o senza infiam-

mazione bronchiale. Tosse e raucedine sono i sintomi principali manifestati dal paziente.³⁸

- *Meccanismo riflesso vago mediato esofago-bronchiale.* Tale meccanismo patogenetico ha come origine i recettori esofagei per la tosse, anziché quelli laringei e bronchiali. Tuttavia, questo riflesso vagale, una volta innescato dal reflusso, può teoricamente attuarsi attraverso tre vie. La prima consiste nella stimolazione dei recettori (terminazioni nervose sensoriali) presenti sullo strato basale dell'epitelio esofageo: lo stimolo nervoso è trasferito al centro d'integrazione corticale (nucleo del tratto solitario) attraverso la branca afferente del nervo vago. La risposta, tramite il nervo frenico, branca efferente del vago ed il nervo laringeo ricorrente, viene inviata rispettivamente alla muscolatura respiratoria e laringea. Il secondo meccanismo ripercorre lo stesso arco riflesso del precedente con la sola differenza che la branca efferente del vago stimola la secrezione mucosa o il rilascio di neurotrasmettitori nelle vie aeree inferiori con conseguente stimolo dei recettori locali della tosse. Il terzo meccanismo prevede una stimolazione dei recettori esofagei della tosse e trasferimento dell'impulso nervoso direttamente alla trachea, senza integrazione del messaggio a livello centrale. A questo punto la stimolazione dei recettori tracheali evoca il riflesso della tosse.³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹

Infine, indipendentemente dal meccanismo patogenetico alla base della tosse, si realizza comunque, un circolo vizioso che partendo dalla tosse stessa porta ad un aumento della pressione transdiaframmatica. Questo fenomeno, a sua volta, induce un rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore favorendo così il reflusso gastro-esofageo che, di conseguenza, alimenta il meccanismo tussigeno. In conclusione riportiamo un algoritmo (Fig. 9) che sintetizza l'approccio al sintomo tosse.

SCIALORREA

È un sintomo non comune nel LPR, ma spiegabile per una attivazione riflessa vagale: si tratta di un meccanismo compensatorio importante in quanto la alcalinità della saliva costituisce uno dei principali meccanismi della clearance esofagea.

GOLA SECCA

Non è ben chiaro se si tratti di un sintomo provocato dal LPR oppure se non si tratti del contrario: ovvero che una malattia delle ghiandole salivari con iposcialia possa contribuire alla genesi del LPR per diminuzione di uno dei meccanismi della clearance esofagea. Certamente la xerostomia

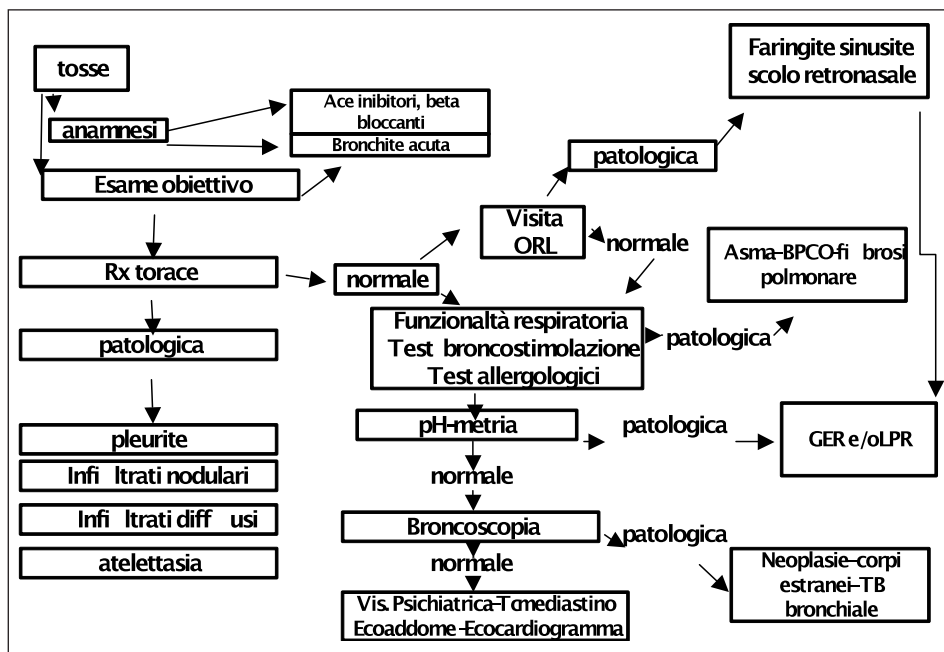


Fig. 9: Tosse: algoritmo

cronica è associata ad una prolungata esposizione faringea ed esofagea all'acido⁴²⁻⁴³, anche se questo dato contrasta con la assenza in pazienti con LPR di anomalie della funzione salivare⁴⁴.

PIROSI

È sicuramente un sintomo molto frequente e secondo alcuni autori⁴⁵ è quello che più è suggestivo di GERD: viene riferito come bruciore retrosternale talora irradiato alla regione epigastrica e talvolta superiormente fino alla gola. Si ritiene che venga provocato dalla esposizione della mucosa esofagea al materiale acido refluito dallo stomaco, tuttavia il confronto tra quadri endoscopici e clinici ha invece messo in evidenza che la piroisi è comune anche in assenza di lesioni macroscopiche della mucosa. Inoltre non è sempre espressione di malattia esofagea e spesso il sintomo fa parte del quadro di presentazione di altre patologie quali l'ulcera gastrica e duodenale, le sindromi post-colecistectomia e la gastrite da reflusso, la dispepsia funzionale e, infine, l'intestino irritabile.

RIGURGITO

Per rigurgito si intende il ritorno di materiale dallo stomaco all' esofago, fino alla faringe. Il quadro si differenzia chiaramente dal vomito in quanto

si manifesta senza sintomi prodromici, completamente senza nausea, né conati né contrazioni della parete addominale. È ovviamente espressione di incontinenza dello sfintere esofageo inferiore.

DOLORE TORACICO

Il dolore toracico retrosternale ricorrente si accompagna a GERD in circa la metà dei casi e raramente al LPR. Il quadro, spesso simile a quello del dolore anginoso rappresenta un importante punto di approfondimento diagnostico per il medico che deve escludere una genesi cardiaca. Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti il carattere oppressivo, irradiato alle spalle, al braccio, al giugulo, seguito da sudorazione e tachicardia orienta bene il clinico. Inoltre gli eventi scatenanti correlati alla ingestione di materiale alimentare abbondante, troppo freddo o molto caldo indirizza le ricerche in modo opportuno e consente di individuare nell'esofago l'origine del sintomo.

Per molto tempo nei casi di dolore toracico di origine esofagea, si è ritenuto che il sintomo fosse tipicamente espressione di alterazioni della motilità esofagea: in realtà non sempre ciò è vero in quanto, il sintomo, si accompagna più spesso solo alla comparsa di reflussi acidi in esofago senza significative alterazioni motorie del viscere. In tali circostanze la terapia antireflusso riduce la intensità dei sintomi.

DISPNEA

È sintomo frequente soprattutto quando al reflusso si associa l'asma. In letteratura numerosi sono gli studi che hanno stabilito una correlazione tra reflusso ed asma⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸.

Una revisione sistematica della letteratura⁴⁸ ha riscontrato, infatti, in pazienti affetti da asma, sintomi suggestivi di reflusso e pH metria patologica rispettivamente nel 59% e nel 51% dei casi. Tre studi della revisione hanno, inoltre, dimostrato che esiste una correlazione diretta tra severità del reflusso, definita dalla frequenza dei sintomi e prevalenza dell'asma (Fig. 10).

Esiste anche una correlazione tra gravità dell'asma e prevalenza del reflusso. I sintomi del reflusso sono presenti, infatti, nel 30% dei pazienti con asma lieve, nel 46% di quelli con asma moderato e nel 70% di quelli con asma severo⁴⁹.

Anche in età pediatrica la prevalenza del LPR e del GER nei pazienti asmatici è alta, rispettivamente del 70% e del 46%⁵⁰.

Nella tabella IV riassumiamo le principali differenze sintomatologiche tra GER e LPR.

Le manifestazioni extraesofagee talvolta rappresentano l'unica modalità di presentazione di una patologia da reflusso e spesso sono sottovalutate

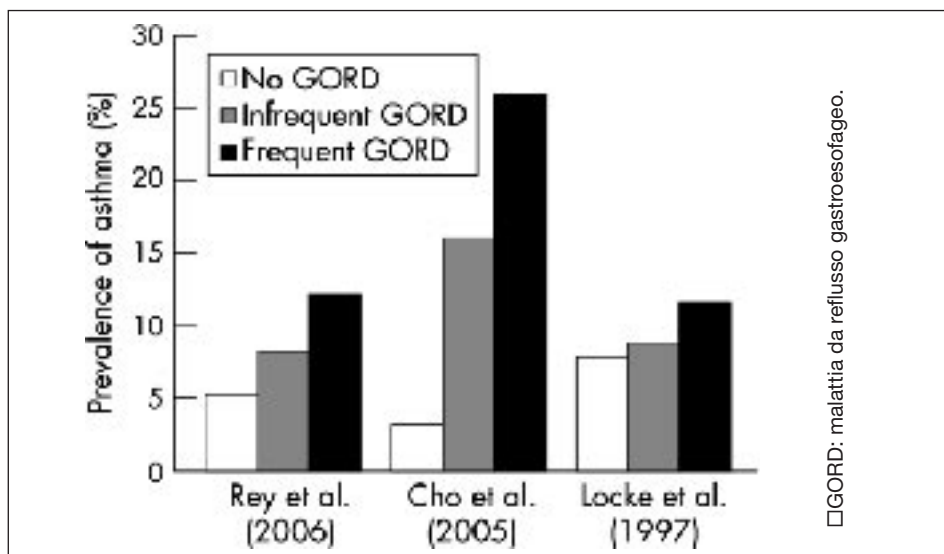


Fig. 10: Relazione tra severità dei sintomi del reflusso ed asma, da Havemann48 et al.,2007mod.

in quanto i sintomi più noti del reflusso (bruciore o senso di peso retrosternale, rigurgito acido ecc.) possono mancare completamente. Ciò determina in molti casi una divergenza di approccio, fra specialisti ORL e Gastroenterologi, per quanto riguarda la necessità, la dose e la durata

Sintomatologia LPR	Sintomatologia GERD
<p><i>Globo faringeo/disfagia</i> <i>Tosse</i> <i>Disfonia</i> <i>Scialorrea</i> <i>Odinofagia</i> <i>Gola secca</i> <i>Laringospasmo</i> <i>Alitosi</i> <i>Asma</i> <i>Otalgia</i> <i>Dolore laterocervicale</i> <i>Emoftoe</i> <i>Rinorrea</i> <i>Ostruzione nasale</i> <i>Dispnea</i></p>	<p><i>Epigastralgia</i> <i>Pirosi</i> <i>Singhiozzo</i> <i>Rigurgito acido</i> <i>Dolore retrosternale</i></p> <p><i>Dispepsia</i></p>

Tab. IV: Differenze sintomatologiche tra LPRD e GERD

del trattamento. Pertanto è necessaria una stretta collaborazione tra le due specialità, che tenga conto delle più moderne tecniche di indagine diagnostica e di terapia, in modo da realizzare un approccio “circolare” alla malattia, determinarne un trattamento ottimale ed evitarne le conseguenze più gravi. Si rimanda al capitolo sulla diagnostica clinico-strumentale per ulteriori precisazioni sulle correlazioni clinico diagnostiche.

Bibliografia

1. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J.* 2002;81:7-9.
2. Halstead LA. Extraesophageal manifestations of GERD: diagnosis and therapy. *Drugs Today (Barc).* 2005;41 Suppl B:19-26.
3. Kim GH. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol.* 2008;52(2):69-79.
4. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-20;
5. Field SK, Evans JA, Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1058-62
6. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, Schwartz J, Kokonos M, Spitzer AR, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology.* 1984;87(4):872-81.
7. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999;231:29-37.
8. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest.* 2003;123(3):679-84.
9. Huang WJ, Shu CH, Chou KT, Wang YF, Hsu YB, Ho CY, Lan MY. Evaluating the Autonomic Nervous System in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21.
10. Shimazu R, Kusano K, Kuratomi Y, Inokuchi A. Histological changes of the pharynx and larynx in rats with chronic acid reflux esophagitis. *Acta Otolaryngol.* 2009;129(8):886-92.
11. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2004;114(12):2129-34.
12. Wassenaar E, Johnston N, Merati A, Montenovolo M, Petersen R, Tatum R, Pellegrini C, Oelschlager B. Pepsin detection in patients with laryngopharyngeal reflux before and after fundoplication. *Surg Endosc.* 2011;25(12):3870-6.
13. Powell J, Cocks HC. Mucosal changes in laryngopharyngeal reflux-prevalence, sensitivity, specificity and assessment. *Laryngoscope.* 2013;123(4):985-91.
14. Saritas Yuksel E, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: cough, asthma, laryngitis, chest pain. *Swiss Med Wkly.* 2012;22;142:w13544.
15. Hill RK, Simpson CB, Velasquez, Larson N. Pachydermia is not diagnostic of active laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2004;114:1557-61
16. Lewin JS, Gillenwater AM, Garrett JD, Bishop-Leone JK, Nguyen DD, Callender DL, Ayers GD, Myers JN. Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas of the larynx. *Cancer.* 2003 Feb 15;97(4):1010-4.

17. Ylitalo R, Lindestad PZ, Hertergard S.. Is pseudosulcus alone a reliable sign of gastroesophago-pharyngeal reflux? *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29:47-50
18. Oridate N, Mesuda Y, Nishizawa N, Mori M, Furuta Y, Takeda H, Fukuda S. The prevalence of laryngeal pseudosulcus among Japanese patients with laryngopharyngeal reflux related symptoms. *Auris Nasus Larynx*. 2005;32(1):39-42.
19. Maronian NC, Azadeh H, Waugh P, Hillel A. Association of laryngopharyngeal reflux disease and subglottic stenosis *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:606-12.
20. Roh JL, Lee YW, Park HT. Effect of acid, pepsin, and bile acid on the stenotic progression of traumatized subglottis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1186-92
21. Blumin JH, Johnston N. Evidence of extraesophageal reflux in idiopathic subglottic stenosis. *Laryngoscope*. 2011;121(6):1266-73.
22. Mamede RC, De Mello-Filho FV, Dantas RO. Severe hypertrophy of the base of the tongue in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131:378-82
23. Mamede RC, De Mello-Filho FV, Vigário LC, Dantas RO. Effect of gastroesophageal reflux on hypertrophy of the base of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(4):607-1
24. Kuhn J, Toohill RJ, Ulualp SO, Kulpa J, Hofman C, Arndorfer R, Shaker R. Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. *Laryngoscope* 1998;108:1146-9.
25. Arruda Henry MA, Martins RH, Lerco MM, Carvalho LR, Lamônica-Garcia VC. Gastroesophageal reflux disease and vocal disturbances. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(2):98-10
26. Ylitalo R, Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma: a prospective controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111(5 Pt 1):441-6
27. McKenna Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:597-605
28. Ozturk O, Oz F, Karakullukcu B, Oghan F, Guclu E, Ada M. Hoarseness and laryngopharyngeal reflux: a cause and effect relationship or coincidence? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(10):935-9..
29. Loughlin CJ, Koufman JA. Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 1996;106(12 Pt 1):1502-5.
30. Chevalier JM, Brossard E, Monnier P. Globus sensation and gastroesophageal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260:273-6
31. Casado Morente JC, Montero Alvarez JL, Cantillo Banos E, Jurado Ramos A, Melado Rubio R, Lopez Villarej P. Head and neck symptoms of gastroesophageal reflux. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1998;49:216-20.
32. Tsutsui H, Manabe N, Uno M, Imamura H, Kamada T, Kusunoki H, Shiotani A, Hata J, Harada T, Haruma K. Esophageal motor dysfunction plays a key role in GERD with globus sensation—analysis of factors promoting resistance to PPI therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(8-9):893-9.
33. Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM.. Association of nasopharyngeal and laryngopharyngeal reflux with postnasal drip symptomatology in patients with and without rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006;20(3):283-9.

34. Harding SM. Chronic cough: practical considerations. *CHEST* 2003;123:659-660.
35. Torrego A, Cimbollek S, Hew M, Fan Chung K. No effect of omeprazole on pH of exhaled breath condensate in cough associated with gastro-oesophageal reflux. *Cough* 2005;1:10.
36. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of cause, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-7.
37. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996;136:997-1003.
38. Alvin J. Cough and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1997;103(5A):91S-96S.
39. Irwin RS, Madison JM, Fraire AE. The cough reflux and its relation to gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000;108(4A):73S-78S,.
40. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003;123:679-684,
41. Fontana GA, Pistolesi M. Cough 3: chronic cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 2003;58:1092-1095,.
42. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and it is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991; 90: 701-6.
43. Belafsky PC, Postma GN. The laryngeal and esophageal manifestations of Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2003;5(4):297-303.
44. Sonnenberg A, Steinkamp U, Weise A. Salivary secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 889-95.
45. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux incidence and precipitative factors. *Am J Dig Dis* 1976;21: 953-956.
46. Banaszkiwicz A, Dembinski L, Zawadzka-Krajewska A, Dziekiewicz M, Albrecht P, Kulus M, Radzikowski A. Evaluation of laryngopharyngeal reflux in pediatric patients with asthma using a new technique of pharyngeal pH-monitoring. *Adv Exp Med Biol.* 2013;755:89-95.
47. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P *et al.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 : 1900 – 20.
48. BD Havemann, CA Henderson, and HB El-Serag. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review *Gut.* 2007; 56(12): 1654–1664.
49. Compte L, Garrigues V, Perpina M, Ponce J. Prevalence of gastroesophageal reflux in asthma. *J Asthma.* 2000;37(2):175-82.
50. Kilic M, Ozturk F, Kirmemis O, Atmaca S, Guner SN, Caltepe G, Sancak R, Kalayci AG. Impact of laryngopharyngeal and gastroesophageal reflux on asthma control in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(3):341-5.

REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO E CARCINOMA DELLA LARINGE

A. Cattaneo, M. Ansarin

Introduzione

Il carcinoma della laringe rappresenta dal 30% al 50% dei tumori della testa e del collo, con un'incidenza e mortalità annuale di 11.300 e 3.600 casi, rispettivamente¹. La conoscenza delle cause e soprattutto dei fattori di rischio che determinano l'insorgenza dei tumori maligni in generale, rappresentano il punto cruciale della prevenzione. Il fumo di sigaretta, il consumo di alcol², l'eredità di certi polimorfismi genetici³ e, fino a qualche anno fa le radiazioni ionizzanti, rappresentano i principali fattori di rischio per i tumori della laringe¹⁻⁴. Recenti studi, inoltre, sostengono una correlazione tra reflusso gastro-esofageo (GER) e insorgenza del tumore laringeo⁵⁻⁷. Si stima, infatti, che circa il 20%-40% della popolazione degli USA soffra di patologia da GER⁸. Inoltre, è noto come l'epitelio laringeo sia sensibile al danno tissutale da parte del GER⁹⁻¹¹: l'esposizione ad acido gastrico e / o pepsina provoca infiammazione della mucosa e laringiti croniche. I dati preliminari degli studi fatti sugli animali suggeriscono che l'esposizione prolungata a tali agenti può provocare insorgenza di cancro^{10,11}.

Il fumo di sigaretta, determinando una riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore e stimolando la secrezione acida gastrica, aumenta la possibilità di propulsione retrograda degli acidi gastrici. A livello delle strutture laringo-faringee, tale processo è il responsabile del reflusso laringo-faringeo (LPR)¹⁸. Anche nei pazienti non-fumatori il reflusso acido laringo-faringeo può agire come fattore di rischio indipendente, determinando lesioni simili all'esofago di Barrett o alla neoplasia esofagea tipicamente associate al GER¹⁸.

Helicobacter pylori (HP), noto fattore di rischio nella genesi della gastrite cronica attiva, nell'ulcera gastrica e duodenale e nel carcinoma gastrico, si suppone lo sia anche per il carcinoma della laringe¹²: il RGE espone il tratto laringo-faringeo anche all'infezione da HP e pertanto non è da escludere la teorica possibilità che HP correli con la neoplasia laringo-faringea. Diversi lavori riportano un'associazione tra HP e neoplasia della laringe: alcuni autori lo identificano addirittura come fattore etiologico^{12,13}. L'azione dell'infezione da HP, a livello delle alte vie aero-digestive, può determinare una distruzione delle barriere mucose e una riduzione delle

difese immunitarie locali, favorendo il danno alle mucose faringee da parte di carcinogeni noti quali tabacco e alcool. In realtà pochi altri studi in letteratura sostengono questa tesi¹⁴⁻¹⁷. Altri studi diversamente lo considerano un fattore protettivo: l'ipocloridria sostenuta da HP sembra infatti essere un fattore protettivo alla determinazione di GER¹³.

Basi anatomiche del GER-LPR

Tra i vari meccanismi inerenti alla patologia da GER e inducenti il processo di cancerogenesi, lo stato d'infiammazione cronica è il più importante. L'acido cloridrico e la pepsina contenuti nelle secrezioni gastro-duodenali, sono i principali responsabili della sintomatologia e delle alterazioni istopatologiche correlate al GER¹³.

Vari studi hanno cercato di spiegare i meccanismi anatomici, fisiologici, neurobiologici e cellulari che correlano la patologia da GER con le patologie laringo-faringee¹⁸.

Possiamo individuare, da un punto di vista anatomico, quattro diverse "barriere antireflusso" che separano lo stomaco e l'esofago dall'asse laringo-faringeo: la giunzione gastro-esofagea, la capacità di detersione (clearance) esofagea, lo sfintere esofageo superiore e, in ultimo, la resistenza della mucosa laringo-faringea all'azione dell'acido gastrico¹⁸.

La prima barriera antireflusso è rappresentata dalla *giunzione gastro-esofagea*, uno sfintere complesso costituito dalla muscolatura liscia del tratto distale dell'esofago e la muscolatura diaframmatica. Tre diverse teorie sono state formulate per spiegare come l'acido gastrico possa oltrepassare lo sfintere esofageo inferiore e raggiungere l'esofago: un rilassamento transitorio del tono muscolare della giunzione, un'incompetenza del tono muscolare dello sfintere o, ancora, una lassità dello sfintere da concomitante ernia iatale.

La seconda barriera antireflusso, *l'attività peristaltica esofagea*, garantisce una continua clearance dell'acido gastrico refluo, in associazione con l'azione tampone della saliva. Ogni alterazione della normale onda peristaltica esofagea contribuisce al ristagno acido in esofago e alla possibile risalita dello stesso verso l'asse laringo-faringeo: un'anomalia di tale meccanismo è stata riscontrata nel 75% dei pazienti con patologia da reflusso laringo-faringeo^{19,20}.

La terza barriera, lo *sfintere esofageo superiore*, composto dalle fibre distali dei muscoli costrittore inferiore del faringe (o crico-faringei) in associazione alla muscolatura della porzione prossimale dell'esofago cervicale, mantiene un tono costante della regione faringo-esofagea e previene al contempo sia il passaggio di aria nello stomaco durante la

respirazione che di acido in laringe durante i fenomeni di reflusso gastro-esofageo¹⁸.

Una volta superate tutte le barriere sopraindicate, l'unica difesa ancora disponibile è rappresentata dalla resistenza della mucosa laringo-faringea all'azione dell'acido, sostenuta sia dall'azione neutralizzante della saliva che dalla secrezione mucosa di ione bicarbonato. Quest'ultima è garantita dall'espressione sulle cellule epiteliali dell'isoenzima anidrasi carbonica (AC) che favorisce il mantenimento di un pH neutro sulla superficie mucosa²¹. Nei pazienti con patologia da RGE l'espressione di AC III è aumentata e funge da meccanismo protettivo all'azione dell'acido, in quanto aumenta il pH verso valori neutri, dove la pepsina perde la sua attività lesiva²². Questa capacità di sovra-regolazione della AC III, dimostrata nei pazienti con RGE, è invece ridotta nei pazienti con patologia da reflusso faringo-laringeo: in pazienti con livelli di pepsina valutabili, biopsie dell'epitelio laringeo (corda vocale e ventricolo) hanno infatti dimostrato una ridotta espressione della AC III^{23,24}.

Una volta avvenuto il danno, entrano in gioco i naturali meccanismi di riparazione: la capacità di rigenerazione rapida della mucosa gastro-intestinale dal danno da reflusso è mediata da SEGF (salivary epidermal grow factor). Tale fattore di crescita è significativamente ridotto nei pazienti con patologia da reflusso laringo-faringeo²⁵.

Pertanto, la mancanza dell'effetto tampone dei bicarbonati (sia di mucosa che della saliva) e la riduzione dell'espressione di fattori di crescita protettivi e rigenerativi del danno, rendono la mucosa laringea incapace a neutralizzare l'azione del reflusso¹⁸.

Discussione

Molti studi pubblicati in Letteratura dimostrano come esista una stretta correlazione tra pazienti portatori di carcinoma della laringe e reflusso laringo-faringeo (LPR): Lewin riporta come su 40 pazienti con lesioni neoplastiche o precancerose della laringe, l'85% associasse anche LPR²⁶. Price e colleghi riportano come un GER fosse presente nel 68% di pazienti con neoplasia della laringe²⁸. Cooper riporta un'incidenza di LPR del 62%, documentata con la pH-metria delle 24 ore, in pazienti con diagnosi di neoplasia del distretto cervico-facciale²⁹. Ward et al. e Morrison et al., hanno entrambi studiato pazienti non fumatori portatori di neoplasia laringea: tutti avevano un'anamnesi positiva per GER^{30,31}. Kaufman ha riportato un aumento di reflusso acido, documentato dalla pH-metria delle 24 ore, nei 2/3 dei loro pazienti con neoplasia della laringe²¹. Uno studio caso-controllo del Veteran Affairs del 2001 raccoglie a oggi la più

vasta casistica di pazienti con e senza neoplasia laringo-ipofaringea e ne analizza la relazione con la malattia da reflusso gastro esofageo (GERD). I dati dimostrano il GERD rappresenti un fattore di rischio per l'insorgenza di neoplasie della laringe e dell'ipofaringe e come il 5-14% delle neoplasie laringee potrebbero essere assenti in mancanza di GER. La diagnosi di GER era due volte più frequente nei pazienti con neoplasia rispetto ai pazienti senza evidenza di neoplasia laringea. Come in altri lavori è stata inoltre dimostrata una correlazione tra GER e fumo di sigaretta, mentre non è stata riscontrata associazione con l'assunzione di alcool³². Inoltre, sono ancora oggetto di studio la quantità e la frequenza degli episodi di reflusso necessarie a indurre e sostenere un danno della mucosa laringea. Alcuni autori hanno descritto un'incidenza di trasformazione neoplastica reflusso-indotta aumentata a livello di aree laringofaringee affette da laringite cronica anche se alcune evidenze sembrerebbero indebolire tali affermazioni³⁰. La regione laringea commissurale posteriore, ad esempio, benché prossima al tratto digestivo superiore e quindi maggiormente esposta al danno cronico da reflusso acido, è un'insolita sede d'insorgenza di neoplasia laringea. Questa osservazione, nota come "paradosso della commissura posteriore", può essere spiegata dalla produzione di radicali liberi stimolata dalla flogosi cronica, con alternanza di fasi di lesività a fasi di riparazione tissutale. Diversamente dalle altre sottosedì laringee, tale regione presenta infatti un'elevata densità di enzimi protettivi come l'anidrasi carbonica, in grado di neutralizzare l'effetto citotossico dei protoni intracellulari³³.

Qadeer et. al hanno pubblicato una meta-analisi dove concludono che il GER è due volte più frequente nei pazienti con neoplasia laringea rispetto ai controlli, gioca un ruolo significativo nei processi di cancerogenesi e rappresenta pertanto un fattore di rischio per il carcinoma laringeo. Lo stesso autore ha proposto, a spiegazione dell'interazione tra GERD e neoplasia laringea, tre possibili modelli: un modello associativo, uno causale indipendente e uno di cancerogenesi congiunta.

Data l'eterogeneità delle pubblicazioni, gli autori propongono di effettuare uno studio prospettico controllato senza altri fattori confondenti, ad esempio valutando solo pazienti non fumatori e non bevitori, per meglio validare tali affermazioni³⁴. Mercante ha riportato, a tal proposito, come il 25% di soggetti non-fumatori con neoplasia laringea avessero anche un GER e ha comparato tale dato con il 5% dei controlli non fumatori³⁵.

Diversamente altri lavori non ritengono che il GER rappresenti un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di una neoplasia laringo-faringea, anche se viene considerato un fattore contribuente al rischio^{30, 31}. Nilsson, in una ampia coorte di pazienti, ha riscontrato una correlazione tra carcinoma della laringe e GER solo in pazienti con anamnesi positiva per

assunzione di alcool, ma non in pazienti con solo GER. Ha sottolineato, inoltre, come il GER riconosciuto fattore di rischio per l'adenocarcinoma esofageo, non lo sia invece per il carcinoma squamoso (SCC) dell'esofago: i carcinomi della laringo-faringe sono nel 95% dei casi squamocellulari e poiché la laringe è minimamente esposta al contatto con l'acido gastrico rispetto all'esofago, è biologicamente poco probabile che esista una correlazione tra SCC della laringe e GER³⁸. La stessa conclusione viene raggiunta da Francis che su un'ampia casistica, non riscontra un aumento del rischio di incidenza del carcinoma laringeo in pazienti con patologia da GER³⁹.

Conclusione

Da questa revisione della letteratura emerge che tuttora non esiste un consenso comune che affermi una chiara correlazione tra il reflusso gastro-esofageo e il cancro della laringe. Alcuni studi hanno riportato fino ad un aumentato rischio triplo di tumore della laringe in pazienti con persistente GER. Diversamente altri hanno negato la presenza di dati che supportino, in maniera statisticamente significativa, il GER quale fattore di rischio per carcinoma laringeo. Saranno futuri studi più mirati a determinare reale ruolo di questa patologia nello sviluppo del carcinoma laringeo.

Bibliografia

1. Chu EA, Kim YJ. Laryngeal cancer: diagnosis and preoperative work-up. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:673–695.
2. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:777–789.
3. Abbasi R, Ramroth H, Becher H, Dietz A, Schmezer P, Popanda O. Laryngeal cancer risk associated with smoking and alcohol consumption is modified by genetic polymorphisms in ERCC5, ERCC6 and RAD23B but not by polymorphisms in five other nucleotide excision repair genes. *Int J Cancer* 2009;125:1431–1439.
4. Erich M, Sturgis, a, b Qingyi Wei, b and Margaret R. Spitz b Descriptive Epidemiology and Risk Factors for Head and Neck Cancer. *Semin Oncol.* 2004, 31:726-733.
5. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2013–2018.
6. Mercante G, Bacciu A, Ferri T, Bacciu S. Gastroesophageal reflux as a possible co-promoting factor in the development of the squamous-cell carcinoma of the oral cavity, of the larynx and of the pharynx. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2003;57:113–117.
7. Biacabe B, Laccourreye O, Harti DM, Bouchoucha M, Brasnu D. Silent gastroesophageal reflux disease in patients with pharyngolaryngeal cancer: further results. *Head Neck* 1998;20:510–514.
8. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ III. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112: 1448–1456.
9. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101:1–78.
10. Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, et al. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:47–58.
11. Galli J, Cammarota G, Volante M, De Corso E, Almadori G, Paludetti G Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006 Oct;26(5):260-3.
12. Rezaei J, Tavakoli H, Esfandiari K, Ashegh H, Hasibi M, Ghanei G, Khosh-Batn M, Rashidi A. Association between *Helicobacter pylori* infection and laryngo-hypopharyngeal carcinoma: a case-control study and review of the literature. *Head Neck.* 2008 Dec;30(12):1624-7
13. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al (2008). *Harrison's principles of internal medicine.* 17th edition. McGraw-Hill Companies; Inc, 1855-1872.

14. Grandis JR, Perez-Perez GI, Yu VL, Johnson JT, Blaser MJ. Lack of serologic evidence for *Helicobacter pylori* infection in head and neck cancer. *Head Neck* 1997;19:216–218.
15. Aygenc E, Selcuk A, Celikkanat S, Ozbek C, Ozdem C. The role of *Helicobacter pylori* infection in the cause of squamous cell carcinoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:520–521.
16. Kizilay A, Saydam L, Aydin A, Kalcioğlu MT, Ozturan O, Aydin NE. Histopathologic examination for *Helicobacter pylori* as a possible etiopathogenic factor in laryngeal carcinoma. *Chemotherapy* 2006;52:80–82.
17. Rubin JS, Benjamin E, Prior A, Lavy J. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in malignant and premalignant conditions of the head and neck. *J Laryngol Otol* 2003;117:118–121.
18. Lipan MJ, Reidenberg JS, Laitman JT. Anatomy of reflux: a growing health problem affecting structures of the head and neck. *Anat Rec B New Anat.* 2006 Nov; 289(6):261–70.
19. Knight RE, Wells JR, Parrish RS. 2000. Esophageal dysmotility as an important cofactor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 110:1462–1466.
20. Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. 2001. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:1114–1116.
21. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. 2002. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 127:32–35.
22. Tobey NA, Powell DW, Schreiner VJ, Orlando RC. 1989. Serosal bicarbonate protects against acid injury to rabbit esophagus. *Gastroenterology* 96:1466 – 1477.
23. Johnston N, Bulmer D, Gill GA, et al. 2003. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 112: 481–491.
24. Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. 2004. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 114:2129– 2134.
25. Eckley CA, Michelsohn N, Rizzo LV, Tadokoro CE, Costa HO. 2004. Salivary epidermal growth factor concentration in adults with reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131:401–406.
26. Lewin JS, Gillenwater AM, Garrett JD, Bishop-Leone JK, Nguyen DD, Callender, DL, Ayers GD, Myers JN. Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas of the larynx. *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):1010–4.
27. Vincent DA, Garrett JD, Radionoff SL, Reussner LA, Stasney CR. The proximal probe in esophageal pH monitoring: development of a normative database. *J Voice*. 2000;14:247– 254.
28. Price JC, Jansen CJ, Johns ME. Esophageal reflux and secondary malignant neoplasia at laryngoesophagectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:163–164.

29. Copper MP, Smit CF, Stanojic LD, Devriese PP, Schouwen- burg PF, Mathus-Vlie- gen LM. High incidence of laryngo- pharyngeal reflux in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:1007–1011.
30. Ward PH, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngo- pharynx. *Laryngoscope* 1988;98: 1195–1199.
31. Morrison MD. Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carci- noma? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;99:370 –373.
32. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A. Gastroesophageal reflux dis- ease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):2013-8.
33. Wilson JA. What is the evidence that gastroesophageal reflux is involved in the etiolo- gy of laringea cancer? *Curr Opin Otolaryngology Head Neck Surg*. 2005; 13: 97-100
34. Qadeer MA, Colabianchi N, Strome M, Vaezi MF. Gastroesophageal reflux and laryn- geal cancer: causation or association? A critical review. *Am J Otolaryngol*. 2006 Mar-Apr;27(2):119-28. Review.
35. Mercante G, Bacciu T, Ferri T, Bacciu S. Gastroesophageal reflux as a possible co- promoting factor in the development of the squamous cell carcinoma of the oral cav- ity, of the larynx and of the pharynx. *Acta Oto Rhino Laryngol Belg* 2003;57:113–117.
36. Chen MY, Ott DJ, Casolo BJ, Moghazy KM, Koufman JA. Correlation of laryngeal and pharyngeal carcinomas and 24-hour pH monitoring of the esophagus and phar- ynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:460 – 462.
37. Geterude A, Bove M, Ruth M. Hypopharyngeal acid exposure: an independent risk factor for laryngeal cancer? *Laryngo- scope* 2003;113:2201–2205.
38. Magnus Nilsson, Wong-Ho Chow, Mats Lindblad and Weimin Y. No Association between Gastroesophageal Reflux and Cancers of the Larynx and Pharynx. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5): 1194-1197.
39. Francis DO, Maynard C, Weymuller EA, Reiber G, Merati AL, Yueh B. Reevaluation of gastroesophageal reflux disease as a risk factor for laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2011 Jan;121(1):102-5.

LA MALATTIA DA REFLUSSO E I DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO

C. Vicini, P. Orabona, C.A. Leone

Introduzione

I disturbi respiratori del sonno (DRS) possono interessare qualsiasi gruppo di età, tuttavia la incidenza risulta più elevata nei soggetti di mezz'età ed è più frequente negli uomini rispetto alle donne.

In particolare, la sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (OSAS) è caratterizzata dall'ostruzione parziale o completa delle vie aeree, tale da determinare apnea o ipopnea. Si definisce apnea la cessazione del flusso di aria a livello delle VADS per almeno 10 secondi; per ipopnea, invece, si intende una riduzione del flusso d'aria del 30-50% per almeno 10 secondi, determinante una desaturazione arteriosa di ossigeno del 2-4%.

Per effettuare una diagnosi di OSAS è necessario che vi siano almeno 5 episodi di apnea/ipopnea o di ambedue per ora di sonno.

In un paziente con OSAS, durante il sonno, durante gli eventi ostruttivi avviene: una variazione della frequenza cardiaca, una desaturazione ematica, una variazione della pressione arteriosa sistemica e talvolta polmonare e infine una serie di microrisvegli (arousal)¹.

Incidenza

La rilevanza dell'OSAS dipende anche dalle modalità utilizzata per definire questa entità nosologica, ed è stimata essere presente in una percentuale che va dal 2 al 4% della popolazione adulta². Nella popolazione obesa, la rilevanza è stimata intorno al 30%.³

Biomeccanica OSAS

È lo studio dei principi che sottendono al funzionamento meccanico dell'OSAS.

Nel russamento semplice si assiste ad un aumento delle resistenze nasali cui consegue una negativizzazione della pressione intrafaringea, con un aumento dello spessore delle pareti molli parietali, per una minore

attività mioelastica (ad azione dilatatrice) e il realizzarsi di fenomeni vorticosi che conducono ad un fenomeno vibratorio detto russamento. Tale fenomeno, nella sindrome da aumentata resistenza delle prime vie aeree (UARS), si aggrava per il maggior restringimento luminale che consegue all'aumentata resistenza al passaggio dell'aria. In queste condizioni, pur non realizzandosi una vera e propria interruzione del flusso aereo, si apprezza una marcata riduzione della pervietà della via aerea. Progredendo verso i gradi più estremi dello spettro si giunge ad un completo e periodico collabimento delle pareti, con arresto del flusso e scomparsa dei fenomeni vibratorii¹.

Fisiopatologia DRS e Malattia da Reflusso

Vi sono dei fenomeni, di base, comuni a tutti i differenti tipi di DRS, costituiti da:

- Vibrazione del livello mucosale con generazione di un evento acustico (snoring o stridor).
- Collasso interno della parete muscolare con restringimento di vario grado fino alla completa obliterazione della cavità.

Fenomeni questi non costanti ma fasici, ripetitivi, connessi direttamente con gli eventi respiratori ed il periodico alternarsi di pressioni positive e negative endoluminali per il collasso; in ogni caso vibrazione e collasso risultano in fase con inspirazione ed espirazione¹.

La vibrazione delle VADS è un fenomeno riscontrabile almeno in tre differenti localizzazioni topografiche principali ma può concettualmente localizzarsi ovunque:

- A livello del bordo libero di strutture anatomiche normali aggettanti nel lume delle VADS stesse, come l'ugola, il bordo libero del palato molle, l'epiglottide, le pliche ari-epiglottiche e le aritenoidi, le corde vocali vere (nello stridor);
- A livello di strutture non propriamente fisiologiche, ma ai confini tra normalità e patologia, che in alcuni individui aggettano nel lume delle VADS creando siti secondari di vibrazione: i falsi pilastri posteriori del faringe in larga misura contenenti tessuto linfatico, le pliche faringee postero-laterali di faringi estremamente pletoriche, eventuali neoformazioni sessili o peduncolate flottanti nel lume.
- A livello della saliva e muco aderenti che, in sede intracavitaria, vibrano in fase con le pareti e concorrono, talora in misura rilevante, alla generazione di energia acustica udibile¹.

La vera Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) appare caratterizzata da un numero significativo di vere apnee ostruttive (>10 per ora

Esteller More E et al; Acta Otorrinolaringol Esp. 2007 Dec;58(10):464-9.

Table 1. Epidemiological and Clinical Data*

Parameter	Study Population (n=127)	Control Population (n=141)	P
Age (mean ±SD), y	46.40 (11.71)	55.07 (16.5)	.65
Gender (male)	90 (70.9%)	67 (47.5%)	.000
BMI	28.11 (4.16)	24.62 (3.48)	.000
Smoker	20.7%	13.4%	.54
Drinker	29.7%	12.0%	.01
Pharyngo-laryngeal symptoms	64.5% (79/123 cases)	26.2% (37/141 cases)	.000
Pathological LUT endoscopy	31.5% (39/123 cases)	28.4% (41/144 cases)	.65
Pathological laryngeal plethometry	43.3% (50/115 cases)	Not performed	
Pathological diaphragm mobility	79.7% (138/173 cases)	Not performed	
AHI	22.11 (22.58)	Not performed	

*BMI, body mass index; BMI, body mass index; LUT, laryngeal upper tract; LUT, laryngeal upper tract.

Fig. 1: Dati clinici ed epidemiologici da Esteller More E et al; Acta Otorrinolaringol Esp. 2007 Dec;58(10):464-9.

di sonno) che interrompono durante il sonno la rumorosità del russamento, con la conseguente fragorosa manifestazione inspiratoria dello sblocco che riprende un ciclo di nuovi atti respiratori russanti e così via, ciclicamente.¹

Le conseguenze fisiopatologiche delle apnee notturne sono molteplici e si ripercuotono, oltre che sugli scambi gassosi, anche sull'organizzazione del sonno, sul ritmo circadiano, sull'emodinamica sistemica e distrettuale, in particolare quella cerebrale e polmonare.

All'esame obiettivo si evidenzia sovente un aumento del BMI (Body Mass Index) > 28 kg/m², una circonferenza del collo > 42 cm e spesso ipertensione arteriosa sistemica di grado severo. Una importante conseguenza nell'OSAS è la rilevante pressione negativa creatasi all'interno del torace, un'altra caratteristica è il movimento scoordinato di torace e addome: diaframma e torace si muovono in controtempo fra loro e il risultato visibile è un movimento simile a quello che si ha nel singhiozzo¹.

Le conseguenze di questa alterazione di pressione potrebbero determinare sia una modificazione della dinamica della circolazione del sangue (aumento del pre-carico e del post-carico del cuore) sia la aspirazione del contenuto gastrico nell'esofago (reflusso gastro-esofageo).

Allorquando viene superata la capacità dello sfintere esofageo inferiore di impedire la risalita di liquidi dallo stomaco e soprattutto quando maggiore è la pressione negativa a livello esofageo, il rischio di reflusso aumenta. I pazienti con OSAS potrebbero avere (Fig. 1), un rischio elevato di reflusso gastro-esofageo.

Considerazioni

Il corteo sintomatologico di queste patologie è facilmente confondibile con quelle di diverse malattie e spesso sono causate dal sommarsi di più condizioni patologiche (reflusso + asma o reflusso + OSAS e così via). Va quindi precisato che non tutti i soggetti con reflusso riferiscono DRS e non tutti i pazienti con DRS presentano reflusso. La possibilità che vi sia associazione tra apnee ed ipopnee ostruttive e reflusso laringofaringeo (LPR) è stata suggerita dall'elevata prevalenza di LPR in pazienti con OSAS. Vi sono diversi studi epidemiologici che evidenziano tale correlazione: rimane da stabilire se sia il reflusso a scatenare l'OSAS o viceversa. In diversi studi clinici è stato dimostrato la coesistenza delle due patologie: in uno studio³⁰ sono stati riscontrati un 74% dei pazienti con sintomi correlati al GERD, in altri studi³¹⁻³² invece l'incidenza di sintomi significativi di reflusso variavano dal 62% al 64%.

I ricercatori si sono interrogati a lungo, e tutt'ora il dibattito è aperto, sulla relazione tra GERD e apnea ostruttiva del sonno (OSAS). In uno studio, Kuribayashi et al⁵⁻⁶ hanno eseguito una dettagliata indagine, usando contemporaneamente una manometria ad alta risoluzione estesa dalla faringe all'addome, una pH-impedenza che monitorizza il reflusso e una polisonnografia, in pazienti che presentavano l'una o l'altra patologia o anche entrambe per valutare se ci fosse un unico meccanismo condizionante lo sviluppo delle due patologie. È emerso da questo studio che si instauravano dei meccanismi di compensazione che impedivano gli episodi di reflusso nel corso degli eventi di apnea, perciò gli episodi non erano correlati direttamente e gli uni non influenzavano gli altri. In uno studio Orr⁷ ha però evidenziato come l'utilizzo di un farmaco preposto alla diminuzione della secrezione acida gastrica, il rabeprazolo, nei pazienti in cui erano presenti entrambe le patologie generava un miglioramento oggettivo dei parametri rilevabili alla pH-metria, alla polisonnografia e alla laringoscopia, supportando la potenziale relazione tra GERD e OSAS.

Va quindi rilevato che la relazione causale tra il DRS e il GERD rimane un punto controverso nonostante il fiorire di lavori scientifici degli ultimi anni. Morse et al⁸ hanno arruolato 136 pazienti, provenienti dal Centro del Sonno dell'Università dell'Arizona, sottoponendoli a polisonnografia notturna, una Checklist validata sui sintomi del reflusso e un questionario sui disturbi del sonno. Il 74% di questi risultava affetto da OSAS anche se i sintomi riportati come la piroisi gastrica o il reflusso acido non potevano essere messi in relazione con la gravità delle apnee durante il sonno; si evidenziava poi come l'OSAS non veniva influenzata dalla severità del GERD.

I parametri oggettivi valutati circa i disturbi del sonno presentavano associazioni più forti con altri fattori, come l'età, l'abitudine al fumo, l'abuso di alcol nei maschi rispetto al GERD e di parametri come l'età e il BMI rispetto al GERD nelle donne. I pazienti mostravano come soggettivamente la qualità del sonno era però più intensamente influenzata dalla gravità del reflusso che dall'età, dall'abitudine al fumo o l'uso di alcol o dalla presenza di OSAS. Solo le donne che avevano portato avanti una terapia antireflusso con farmaci evidenziavano una qualità del sonno migliore. I risultati soggettivi relativi alla qualità del sonno erano dunque influenzati dall'importanza del GERD ma mancava comunque una correlazione oggettivabile tra DRS e GERD. Dunque si poteva ipotizzare che questi fossero entità diffuse accomunate da fattori di rischio simili, apparentemente non legate fra loro causalmente.

In uno studio di Ozturk⁹ sono stati confrontati i parametri riguardanti la respirazione ed il sonno in pazienti con DRS suddivisi in due gruppi, pazienti che presentavano e non episodi di GERD notturno nei quali venivano inoltre considerate anche l'età e il BMI. Il fulcro dello studio era rappresentato dal confronto tra i gruppi considerando i parametri demografici, della funzionalità respiratoria e dell'aspetto del sonno focalizzando l'attenzione sulla eventuale relazione temporale tra gli episodi di GERD e gli episodi di apnea. I parametri che prendevano in considerazione la respirazione e il sonno non si differenziavano nei due gruppi, perciò si concludeva che l'età, il BMI e la severità del reflusso nei pazienti con OSAS non erano significativi di reflusso gastro-esofageo. Non c'erano sufficienti evidenze per avvalorare l'idea che i risvegli e le apnee ostruttive potevano essere cause primarie di reflusso gastro-esofageo o viceversa. Infine, la presenza di GERD nei pazienti OSAS non cambiava la struttura e la macroorganizzazione del sonno.

Un ulteriore studio di Graf¹⁰ dimostrava come ci fosse una grande correlazione tra reflusso in pazienti con OSAS ma non differenze significative tra gli episodi di reflusso al sito prossimale o distale dell'esofago. Gli episodi di reflusso e di apnea non erano temporalmente correlati ma molti dei pazienti che soffrivano di GERD o OSAS erano obesi. Risultava improbabile che ci fosse una link diretto fra le due patologie ma più verosimilmente esistevano solo dei fattori predisponenti comuni.

Sicuramente un comune denominatore tra le due patologie poteva essere rintracciato nell'obesità come dimostrato in uno studio di Sabatè¹¹ che metteva in luce la prevalenza di OSAS e GERD in pazienti con obesità patologica (BMI >40) sottoposti ad un monitoraggio pH-metrico nelle 24 e alla polisonnografia notturna. Nella popolazione di pazienti obesi erano frequenti sia OSAS che GERD (associati al 40%).

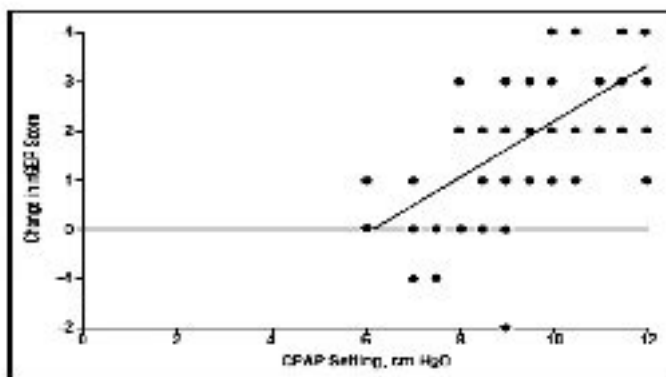


Figure 2. Scatterplot showing the change in nocturnal gastroesophageal reflux (nGER) score after continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. Trend line (least squares) demonstrates that higher CPAP settings result in greater improvement in nGER.

Table 3. Characteristics of Patients With OSA Who Had an Increase in nGER Score With CPAP (Responders) and Those Who Had Either a Decrease or No Change in nGER Score (Nonresponders)

	Responders	Nonresponders	P Value
Patients, No.	123	42	---
Age, y*	48.4 (11.1)	50.7 (10.3)	.35
BMI*	38.7 (8.7)	38.2 (10.1)	.35
Pre-CPAP nGER*	3.53 (0.83)	2.93 (0.88)	<.001
Change in nGER with CPAP*	2.22 (0.82)	-0.010 (24.2)	<.001
Pre-CPAP RDI*	48.8 (31.3)	52.8 (24.2)	<.001
CPAP pressure, cm H ₂ O*	9.64 (1.29)	7.38 (0.82)	<.001

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters); CPAP, continuous positive airway pressure; nGER, nocturnal gastroesophageal reflux; OSA, obstructive sleep apnea; RDI, respiratory disturbance index.
*Mean (SD).

Fig. 2: da Green BT et al; Arch Intern Med. 2003 Jan 13;163(1):41-5

Nel suo lavoro, Payne RJ¹² metteva in evidenza correlazioni significative tra flogosi a livello laringeo e gravità dell'OSAS, infiammazione e riduzione della sensibilità laringea: il quadro di reflusso laringo-faringeo era risultato prevalente fra i pazienti OSAS e si associava alla gravità delle apnee e all'indebolimento del riflesso adduttore laringeo.

Una review di Kasasbeh¹³ ha, invece, concentrato l'attenzione sul potenziale legame tra OSAS e asma: la fisiopatologia di queste due condizioni sembra sovrapporsi così come l'ostruzione delle vie respiratorie, l'infiammazione, l'obesità e molti altri fattori¹⁴ di rischio, implicati nello sviluppo di entrambi questi disordini. L'ipotetica relazione causale tra OSAS e asma

sebbene descritta aneddoticamente, non è stata studiata in maniera sistematica, però presenta implicazioni sia per la diagnosi che per il trattamento dei pazienti che si presentano con entrambe le condizioni, per cui il trattamento deve essere multidisciplinare. In particolare deve essere ulteriormente approfondito il ruolo della terapia con CPAP sulla patologia asmatica già ampiamente studiata nel trattamento dell'OSAS.

Nel suo lavoro, Green¹⁵, valutava proprio l'importante correlazione tra l'utilizzo della CPAP e i sintomi del reflusso, mediante un questionario di autovalutazione con una scala numerata da 1 (mai) a 5 (sempre) durante il trattamento con CPAP. Nel suo lavoro, nei pazienti con OSAS, il reflusso gastro-esofageo si riscontrava nel 62% dei casi prima del trattamento con CPAP. I pazienti che avevano accettato e utilizzato la CPAP mostravano un miglioramento significativo del GERD score (Fig. 2), mentre i pazienti che non stavano più utilizzando la CPAP non evidenziavano miglioramento.

Tawk¹⁶ evidenziava come pazienti che presentavano sia OSAS che GERD, sottoposti a polisonnografia e pH-metria esofagea, utilizzando la CPAP per 1 settimana e ripetendo dopo 1 settimana la pH-metria, presentavano una significativa riduzione dei valori dell'ACT nell'81% dei casi, confermando come nei pazienti con OSAS ed importante pirosi gastrica, il trattamento con CPAP appariva un approccio efficace per entrambi i disturbi (Fig. 3).

Anche Ing¹⁷ descrivendo la presenza significativa di GERD in pazienti con OSAS, prendeva in considerazione l'ipotesi che la terapia dell'OSAS potesse alterare i parametri del GERD e viceversa. A tutti i pazienti veniva perciò effettuato il monitoraggio pH-metrico contemporaneamente alla polisonnografia. Si evidenziava quindi che i pazienti con OSAS avevano significativamente più eventi di reflusso rispetto alla popolazione senza DRS. In trials terapeutici, la CPAP riduceva i livelli di GERD nei pazienti sia con OSAS che senza OSAS, suggerendo un effetto non specifico. La terapia antireflusso (effettuata con nizatidina) riduceva i risvegli ma non l'indice apnea-ipopnea in pazienti con OSAS. I pazienti con OSAS avevano una grande prevalenza di GERD rispetto al gruppo di controllo: il reflusso si poteva dunque considerare una fattore importante nella patogenesi dei risvegli ma non c'erano evidenze tali da includerlo nella patologia delle apnee.

Partendo da queste considerazioni, Shepherd¹⁸⁻¹⁹ ha indagato sul rapporto tra eventi notturni di reflusso in relazione ad apnee o ipopnee e risvegli, sugli effetti dell'ostruzione delle alte vie respiratorie e sulla funzione di barriera dello sfintere esofageo superiore, sul meccanismo del LES per ogni episodio notturno di reflusso, sugli effetti della CPAP e sulla funzione del LES durante il sonno. Si concludeva che i fenomeni di

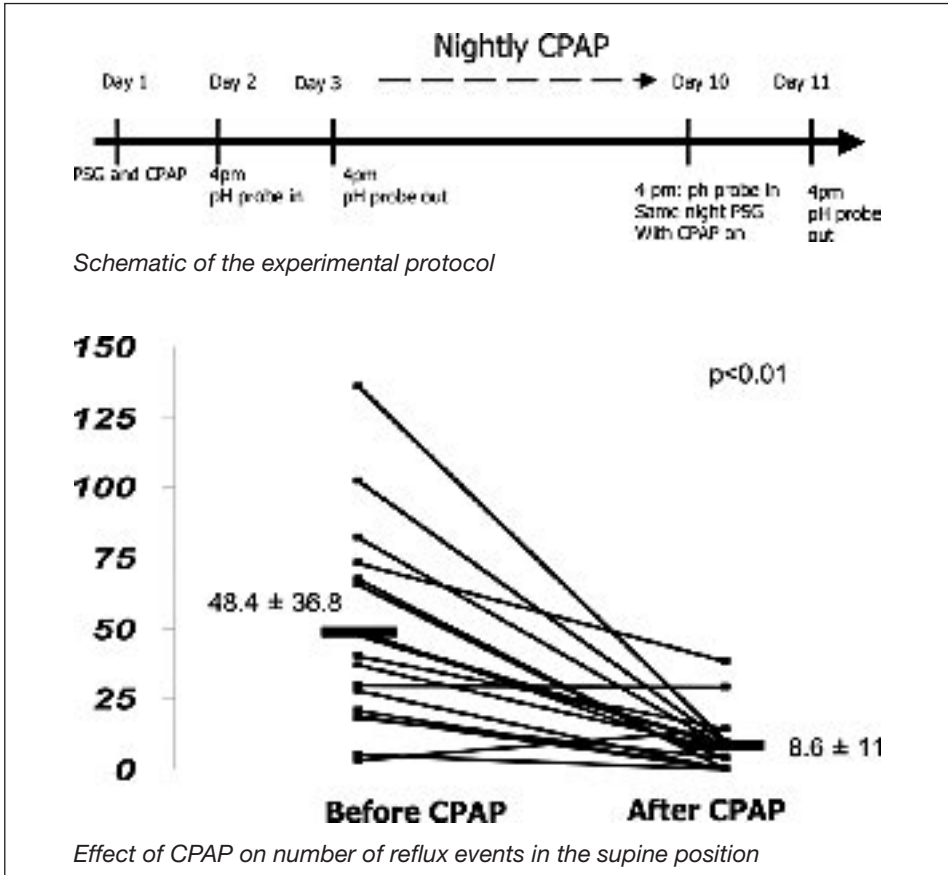


Fig. 3: Tawk M et al. Chest 2006;130:1003-1008

apnea/ipopnea e gli eventi notturni di reflusso non avevano una correlazione diretta. L'effetto positivo della CPAP sul GERD era probabilmente dovuto ad un incremento del livello minimo di saturazione di ossigeno raggiunto durante le ore di sonno (Nadir SPO₂) ed alla diminuzione della durata del rilascio del LES indotto dalla deglutizione e dal rilasciamento transitorio dello sfintere esofageo inferiore (TLESR).

I meccanismi fisiopatologici del reflusso gastroesofageo in pazienti OSAS sono stati approfonditi da Kuribayashi⁵ che ha evidenziato come gli episodi di reflusso fossero principalmente in relazione al rilasciamento transitorio dello sfintere esofageo inferiore e non alla pressione negativa intraesofagea durante gli eventi di apnea. La pressione della giunzione gastroesofagea durante l'OSAS progressivamente aumentava in maniera sincrona al decremento della pressione intraesofagea. I pazienti

con OSAS avevano in numero significativo più eventi di TLESR durante il sonno connesso a risvegli precedenti e deglutizioni notturne ma il numero degli eventi TLESR non era in relazione all'esofagite da reflusso (RE). Nei pazienti OSAS, il reflusso del sonno appariva causato non dalla pressione negativa²⁰ intraesofagea bensì dal transitorio rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore.

In un altro studio Kuribayashi²¹ ha considerato e valutato i cambiamenti di pressione a livello dello sfintere esofageo superiore (UES) e la pressione della giunzione gastroesofagea (GEJ) durante gli episodi di OSAS. Al fine di determinare questi parametri e i loro cambiamenti in questo lavoro sono stati arruolati 9 pazienti con GERD senza OSAS, 6 pazienti con OSAS e senza GERD e 11 pazienti con entrambe le patologie OSAS e GERD. A questi venivano registrati, dalle 6 alle 8 ore post prandiali durante il sonno, i valori pressori di UES, GEJ, corpo dell'esofago (ESO) e stomaco, con la manometria ad alta risoluzione, gli eventi di reflusso faringeo ed esofageo attraverso l'impedenza e il pH, le fasi del sonno e gli eventi respiratori utilizzando la polisonnografia (Fig. 1). Le pressioni dell'ESO diminuivano durante gli episodi di OSAS ma le pressioni di UES e GEJ a fine inspirazione progressivamente aumentavano durante e alla fine dell'evento OSAS ed erano significativamente più alte che all'inizio. La prevalenza di GERD e EPR (reflusso esofago-faringeo) durante il sonno in pazienti con OSAS e GERD non differiva da quello dei controlli, pazienti con GERD e senza OSAS e pazienti con OSA e senza GERD. Malgrado un decremento della pressione a livello del corpo dell'esofago durante gli episodi di OSA, i cambiamenti compensatori pressori a livello dell'UES e del GEJ prevenivano il reflusso. (Fig. 4)

Negli ultimi anni l'eventuale correlazione tra GERD e OSAS è stata indagata anche nella popolazione pediatrica. In uno studio effettuato da Noronha²², 18 bambini di età compresa tra i 6 e 12 anni con ipertrofia adenotonsillare ed OSAS, sono stati valutati con la rinosfibrolaringoscopia, con la polisonnografia e con la pH-metria per tutta la notte. I risultati hanno evidenziato che era presente in tutti i casi, OSAS (con $AHI > 0 = 1/$ ora). I parametri del reflusso non sembravano essere in relazione alla gravità dell'OSAS e una relazione temporale tra reflusso e gli eventi OSAS non era evidenziabile. I valori di pH erano correlati a stress emotivo e a problemi diurni. Si concludeva perciò che il GERD era frequente nei pazienti da 6 a 12 anni con OSAS e la gravità appariva correlata principalmente a stress di natura emotiva diurni (Fig. 5).

In uno lavoro scientifico Wasilewska J²³ considerava 24 bambini di età compresa tra 2 mesi e 3 anni con DRS che potevano far supporre un GERD, i quali venivano sottoposti a polisonnografia notturna e pH-metria esofagea delle 24 ore. Si evidenziava come in bambini con reflusso not-

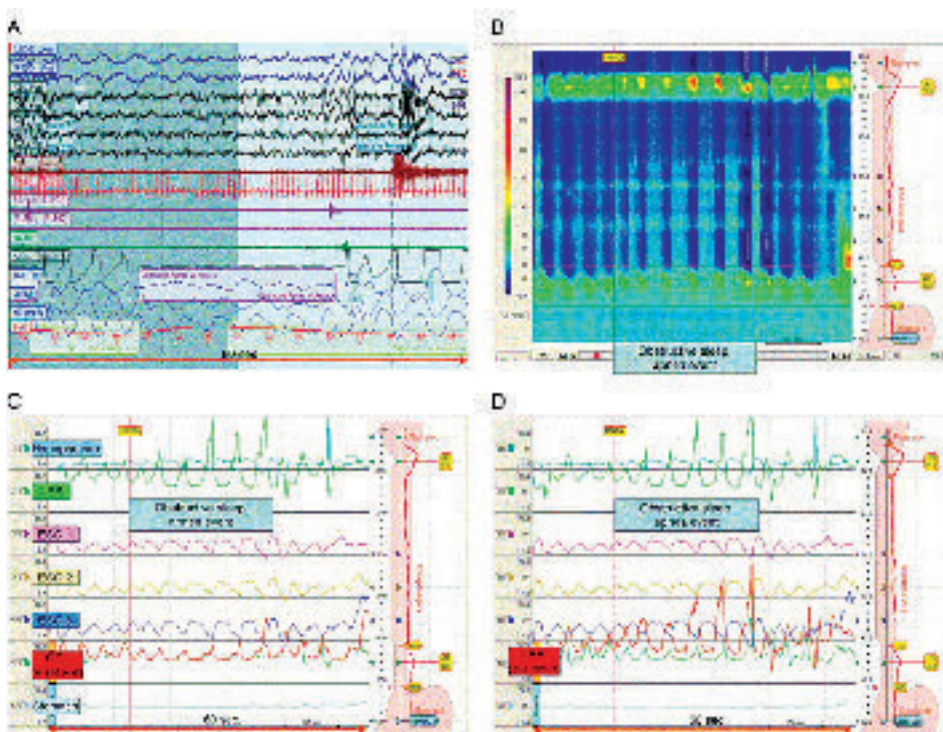


Fig. 4: Tracciato Polisonnografico e Manometrico durante un evento OSAS, da Kuribayashi S, et al; Chest (2010)

turno era più alta l'incidenza di apnee/ipopnee durante la fase del sonno REM, mentre non si notavano differenze durante gli episodi di saturazione < 90% durante il sonno. Lo studio perciò confermava la coincidenza di reflusso gastro-esofageo e i disturbi respiratori correlati al sonno nei bambini: in particolare nei bambini con GERD notturno si attestavano un alto numero di episodi di apnea/ipopnea durante la fase REM del sonno. Sempre lo stesso autore²⁴ ha messo in luce, sia nei bambini con comprovata OSAS che in quelli con sintomi da reflusso, come, dopo il trattamento farmacologico con inibitori di pompa protonica per 4-8 settimane, il numero di eventi di apnea/ipopnea era diminuito sensibilmente, suffragando una possibile relazione causale fra OSAS e GERD.

L'effetto della terapia antireflusso è stato approfondito anche nei pazienti adulti.

In uno studio di Xiao²⁵ 18 pazienti che presentavano roncopatia, sonnolenza diurna, reflusso acido, pirosi gastrica e rigurgito, venivano sottoposti a pH-metria delle 24 ore e polisonnografia; ai pazienti in cui veniva

Tabella 5. Apnea notturna e disturbi del sonno (TSA) in pazienti con reflusso gastroesofageo (GER) e ipertensione arteriale (HTA) in un centro di cardiologia.

	Age	BMI	TTPH	AH1+	HTA-D	HTA-N	HTA-D+HTA-N	AH1+	HTA-D	HTA-N	HTA-D+HTA-N		
GER results													
S3	r	-1.009	1.199	1.247	1.217	-1.014	0.213	-0.003	-0.212	-0.080	-1.057	-0.002	1.066
	t	3.03	3.44	3.21	3.25	3.06	0.34	0.39	0.36	0.57	3.73	0.38	1.33
PS	r	1.307	1.275	1.193	1.165	1.415	0.251	0.188	0.277	0.539	1.032	0.531	1.182
	t	4.41	4.04	3.50	3.51	4.37	0.76	0.71	0.70	1.18	3.04	0.74	1.13
AHI	r	-1.272	-1.412	-1.412	-1.413	-1.004	0.519	0.700	0.404	0.400	1.409	0.506	1.299
	t	3.29	3.79	3.808	3.808	3.01	0.21	0.08	0.34	0.01	3.21	0.01	1.04
DPI	r	-1.217	-1.373	-1.415	-1.424	-1.405	0.295	0.186	0.184	0.195	1.032	0.190	1.052
	t	3.78	3.76	3.81	3.81	3.82	0.71	0.65	0.66	0.25	3.49	0.65	1.13
LAI	r	1.409	1.304	1.058	1.113	1.085	0.272	0.309	0.301	0.601	1.312	0.700	1.129
	t	3.30	3.21	2.71	2.89	2.76	0.28	0.14	0.15	0.27	3.30	0.27	1.19
OAI	r	-1.171	-1.246	-1.058	-1.054	-1.049	-0.202	0.060	0.264	0.135	1.074	0.135	1.090
	t	3.31	3.24	2.81	2.91	2.85	0.39	0.74	0.38	0.54	3.00	0.54	1.11
HTA results													
AH1	r	1.211	1.206		1.073		0.275		-0.203		1.005		1.058
	t	3.23	3.22		3.29		0.77		0.37		3.07		1.35
S3	r	1.274	1.275		1.073		0.461		0.404		1.494		1.249
	t	3.39	3.41		3.29		0.73		0.73		3.70		1.13
S4	r	-1.021	-1.046		-1.213		-0.273		-0.322		-1.004		-1.052
	t	3.056	3.25		3.21		0.54		0.30		3.05		1.04
HTA	r	1.053	1.115		-1.113		-0.124		-0.263		-1.163		-1.133
	t	3.034	3.42		3.41		0.42		0.41		3.51		1.04
S5A	r	1.510	-1.214		1.053		-0.203		0.269		1.144		1.236
	t	4.64	3.40		3.41		0.75		0.22		3.27		1.15
S5AT	r	-1.131	-1.255		-1.164		0.225		0.22		1.214		1.128
	t	3.43	3.81		3.43		0.35		0.54		3.30		1.27
S6	r	1.114	1.164		1.404		0.261		0.298		1.214		1.146
	t	3.21	3.51		3.70		0.71		0.70		3.10		1.42

Abbreviations: HTA - hypertension; AH1 - obstructive apnea; S3 - snoring; S4 - snoring; S5A - snoring; S5AT - snoring; S6 - snoring; HTA-D - daytime hypertension; HTA-N - nighttime hypertension; HTA-D+HTA-N - daytime and nighttime hypertension; BMI - body mass index; TTPH - total time spent in pH < 4; AH1+ - obstructive apnea; DPI - daytime periodic breathing; LAI - left atrial interatrial block; OAI - obstructive apnea; PS - polysomnogram; r - Spearman correlation coefficient; t - t-test; p - p-value; * - p < 0.05; ** - p < 0.01; *** - p < 0.001.

Fig. 5: da Noronha AC et al; J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009 Mar;73(3):383-9

attestata la presenza di GERD e OSAS veniva impostata, poi, una terapia con Cisapride 10 mg e Omeprazolo 20 mg al giorno e a questi venivano ripetuti i tests dopo 7 giorni di terapia. Di questi pazienti, 7 risultavano avere segni e sintomi di OSAS e GERD severo; tutti, eccetto uno, avevano sintomi e segni di reflusso sia diurno che notturno. Dalla registrazione notturna si evidenziava che i momenti in cui il pH era < 4 erano seguiti da atti deglutitori, movimenti grossolani del corpo e risvegli. La pressione dello sfintere esofageo inferiore era significativamente più bassa prima e dopo il calo del pH. Dopo aver utilizzato la terapia antireflusso si evidenziava una riduzione significativa degli episodi di apnea e dell’AHI. Si poteva quindi arrivare alla conclusione che il reflusso gastroesofageo era un fattore di predisposizione per l’OSAS che poteva coesistere ed aggravarlo. La terapia combinata cisapride ed omeprazolo si rivelava un metodo efficace per i pazienti con GERD E OSAS.

Anche Steward²⁶ ha confermato come la terapia con Pantoprazolo per 3 mesi in pazienti con sintomi di reflusso gastroesofageo e disturbi ostruttivi respiratori del sonno riduceva sensibilmente la sonnolenza diurna, i sintomi del reflusso e soprattutto i microrisvegli legati allo stesso. Non si evidenziava però una differenza significativa circa il numero delle apnee/ipopnee e la severità del russamento.

L’impatto del trattamento del reflusso gastroesofageo sull’OSAS è stato studiato da Friedman et al. in uno studio del 2007²⁷ che ha rilevato come,

trattando il reflusso con farmaci specifici, si otteneva una (moderata) riduzione delle apnee anche senza terapia specifica per la OSAS. Insomma le due patologie si influenzavano reciprocamente in entrambi i versi (miglioramento e peggioramento).

Nello studio di Eskiizmir²⁸ si delineava l'OSAS come un comune disordine respiratorio legato al sonno principalmente caratterizzato da episodi ripetitivi di apnee ostruttive e/o ipopnee, associato a sonnolenza diurna, diminuzione della qualità della vita, disturbi cardiovascolari e cerebrali e disturbi di tipo endocrino. In più si sottolineava l'alta prevalenza di reflusso gastrico (includendo sia il reflusso gastro-esofageo che il laringo-faringeo) in pazienti con OSAS, ipotizzando l'esistenza di un circolo vizioso tra OSAS e GERD con un meccanismo ancora non ben chiaro.

Bibliografia

1. Vicini C. Chirurgia della Roncopatia. EUREKA Editore.(2007)
2. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Nov 1;17(6):e925-9.
3. Sharp JT, Barrocas M, Chokroverty S. The cardiorespiratory effects of obesity. *Clin Chest Med* 1980;1:103-18.
4. Peter J. Kahrilas; Obstructive Sleep Apnea and Reflux Disease: Bedfellows at Best; *Chest* 2010; 137; 747-748 DOI 10.1378/chest.09-2496.
5. Kuribayashi S, Kusano M, Kawamura O, Shimoyama Y, Maeda M, Hisada T, Ishizuka T, Dobashi K, Mori M. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2010 Jun;22(6):611-e172.
6. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in consecutive patients. *Chest* 1996;109:380-6.
7. Orr WC, Robert JJ, Houck JR, Giddens CL, Tawk MM The effect of acid suppression on upper airway anatomy and obstruction in patients with sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med*. 2009 Aug 15;5(4):330-4.
8. Morse CA, Quan SF, Mays MZ, Green C, Stephen G, Fass R. Is there a relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease? *Clin Gastroenterol Hepatol*. (9): 761-768.
9. Oztürk O, Oztürk L, Ozdogan A, Oktem F, Pelin Z. Variables affecting the occurrence of gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004 Apr;261(4):229-32. Epub 2003 Aug 12.
10. Graf KI, Karaus M, Heinemann S, Körber S, Dorow P, Hampel KE. Gastroesophageal reflux in patients with sleep apnea syndrome. *Z Gastroenterol*. 1995; 33 (12): 689-693.
11. Sabaté JM, Jouët P, Merrouche M, Pouzoulet J, Maillard D, Harnois F, Msika S, Cofin B. Gastroesophageal reflux in patients with morbid obesity: a role of obstructive sleep apnea syndrome? *Obes Surg*. 2008 Nov;18(11):1479-84.
12. Payne RJ, Kost KM, Frenkiel S, Zeitouni AG, Sejean G, Sweet RC, Naor N, Hernandez L, Kimoff RJ. Laryngeal inflammation assessed using the reflux finding score in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May;134(5):836-42.
13. Kasasbeh A, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex—a hypothetical review. *Sleep Med Rev*. 2007 Feb;11(1):47-58. Epub 2007 Jan 2. Review.
14. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*. 2006; 130 (3): 639-649.
15. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med*. 2003 Jan 13;163(1):41-5.

16. Tawk M , Goodrich S , Kinasewitz G , Orr W. The effect of 1 week of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients with concomitant gastroesophageal reflux. *Chest*. 2006 ; 130 (4): 1003–1008.
17. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:120S-125S.
18. Shepherd KL, James AL, Musk AW, Hunter ML, Hillman DR, Eastwood PR. Gastroesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2011 Mar;20(1 Pt 2):241-9.
19. Shepherd K, Hillman D, Holloway R, Eastwood P. Mechanisms of nocturnal gastroesophageal reflux events in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2011 Sep;15(3):561-70.
20. Sloan S , Rademaker AW , Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med*. 1992 ; 117 (12): 977-982.
21. Kuribayashi S, Massey BT, Hafeezullah M, Perera L, Hussaini SQ, Tatro L, Darling RJ, Franco R, Shaker R. Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pressure changes act to prevent gastroesophageal and esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2010 Apr;137(4):769-76.
22. Noronha AC, de Bruin VM, Nobre e Souza MA, de Freitas MR, Araújo Rde P, Mota RM, de Bruin PF. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009 Mar;73(3):383-9.
23. Wasilewska J, Kaczmarek M. Sleep-related breathing disorders in small children with nocturnal acid gastro-oesophageal reflux. *Rocz Akad Med Bialymst*. 2004;49:98-102.
24. Wasilewska J, Kaczmarek M, Debkowska K. Obstructive hypopnea and gastroesophageal reflux as factors associated with residual obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 Mar 3.
25. Xiao G, Wang Z, Ke M, Huang X. The relationship between obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux and the effect of antireflux therapy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1999 Jan;38(1):33-6.
26. Steward DL. Pantoprazole for sleepiness associated with acid reflux and obstructive sleep disordered breathing. *Laryngoscope*. 2004 Sep;114(9):1525-8.
27. Friedman M, Gurpiner B, Lin HC, Schalch P, Joseph NJ. Impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007 Nov;116(11):805-11.
28. Eskiizmir G, Kezirian E. Is there a vicious cycle between obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease?. *Med Hypotheses*. 2009 Nov;73(5):706-8.
29. Zanation AM, Senior BA. The relationship between extraesophageal reflux (EER) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Med Rev*. 2005 Dec;9(6):453-8.
30. Valipour A, Makker HK, Hardy R, Emegbo S, Toma T, Spiro SG. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest*. 2002 Jun;121(6):1748-53

31. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB Marked improvement in nocturnal gastro-oesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med.* 2003 Jan 13;163(1):41-5).
32. Guda N, Partington S, Vakil N. Symptomatic gastro-oesophageal reflux, arousals and sleep quality in patients undergoing polysomnography for possible obstructive sleep apnoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Nov 15;20(10):1153-9.

IL REFLUSSO FARINGO-LARINGEO IN ETÀ PEDIATRICA

F. Berni Canani, M. di Costanzo, R. Berni Canani

Introduzione

Il reflusso gastroesofageo (RGE) consiste nel passaggio di materiale gastrico nel lume esofageo e rappresenta un evento fisiologico comune sia nel bambino che nell'adulto. Questa condizione non necessita di accertamenti diagnostici e/o di trattamento, in quanto non provoca esofagite o altre complicanze. La prevalenza del RGE è più alta tra i lattanti che tra i bambini più grandi e gli adulti. La tabella 1 riassume le principali cause alla base di questa differenza epidemiologica. Si configura invece un quadro di malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) quando il RGE è causa di segni, sintomi e complicanze esofagei (MRGE tipica) o extraesofagei (MRGE atipica). Sintomi extraesofagei o atipici sono presenti in circa il 35% dei soggetti adulti con MRGE tipica, ma è importante ricordare che questi possono essere anche l'unica manifestazione della MRGE. Nel soggetto adulto la possibile associazione tra MRGE e patologia laringea e respiratoria in generale è nota da tempo¹⁻³. Anche in età pediatrica non mancano dati riguardo le manifestazioni respiratorie della MRGE, sottolineando la possibilità della presenza di una MRGE responsabile di disturbi respiratori del bambino come tosse cronica, asma, rinosinusite, laringite, croup e laringomalacia⁴⁻⁷. Nelle ultime due decadi si è osservato un notevole incremento dei dati a disposizione riguardo i disturbi extraesofagei della MRGE in età pediatrica⁸⁻¹⁰. Recentemente, Tolia V. e Vandenplas Y. hanno prodotto un'interessante revisione sistematica di circa 900 articoli segnalando la scarsità numerica di trial clinici "case-control" con una corretta standardizzazione dei criteri di identificazione e definizione della MRGE e dei sintomi extraesofagei ad essa correlati¹¹.

- Maggiore introduzione di liquidi nella dieta (100–120 ml/Kg/die)
- Brevità dell'esofago intra-addominale
- Maggiore numero di rilasciamenti transitori dello sfintere

Tab: 1: Principali fattori causali della maggiore frequenza del reflusso gastroesofageo funzionale nel piccolo bambino

	Reflusso faringo-laringeo	Reflusso gastro-esofageo
Caratteristiche	Posizione eretta Reflusso "diurno" Limitati periodi di esposizione acida	Posizione supina Reflusso notturno Prolungati periodi di esposizione acida
Fisiopatologia	Disfunzione dello sfintere esofageo superiore (UES) Normale motilità esofagea	Disfunzione dello sfintere esofageo inferiore (LES) Disturbi motilità esofagea
Incidenza	10 – 15% della popolazione	20 – 30 % della popolazione
Clinica	Sintomi principalmente laringei e faringei Sintomi/segni non correlabili ai dati pH-metrici	Sintomi principalmente gastrointestinali Sintomi/segni in stretta correlazione con i dati pH-metrici
Trattamento	Ridotta e lenta risposta alla terapia medica	Buona risposta alle terapie convenzionali

Tab. 2: Principali differenze tra Reflusso faringo-laringeo e Reflusso gastro-esofageo

Nell'approccio al bambino con MRGE è bene sempre ricordare che talvolta questa condizione può essere secondaria a difetti anatomici, malattie neurologiche, disturbi metabolici, allergie alimentari, infezioni e cause iatrogene (MRGE secondaria). Il riconoscimento di tali cause è di fondamentale importanza per evitare il rischio di errori diagnostici ed insuccessi terapeutici^{12,13}.

I sintomi tipici della MRGE variano con l'età. Nell'adolescente e nel bambino con età > 8 anni, i sintomi caratteristici di MRGE sono simili all'adulto: bruciore retrosternale, dolore epigastrico e rigurgiti. Nel lattante e nel bambino < 8 anni, la diagnosi è più complessa. I sintomi più frequenti sono rifiuto del cibo/anoressia, rigurgito/vomito, tosse.

Reflusso faringo-laringeo e manifestazioni cliniche

La malattia da reflusso faringo-laringeo (MRFL) può essere considerata un'entità clinica distinta dalla MRGE tipica. Specie, in assenza di concomitante presenza di sintomi tipici di MRGE, le caratteristiche del reflusso, i sintomi di presentazione e la risposta al trattamento possono essere molto diversi¹⁴ (vedi Tabella 2). Il reflusso faringo-laringeo (RFL) in età pediatrica ha suscitato negli ultimi anni un sempre maggiore interesse da parte degli specialisti ORL sino all'identificazione di numerose condizioni morbose MRFL-correlate. Le principali manifestazione della MRFL sono riassunte in Tabella 3. La prevalenza della MRFL in età pediatrica non è nota e la sua storia naturale è sconosciuta. Attualmente anche la comprensione dei meccanismi di difesa faringolaringei al reflusso acido

- Tosse cronica	- Croup ricorrente
- Asma	- Rinosinusiti
- Granulomi e ulcere cordali	- Otite media effusiva
- Laringomalacia e stridore laringeo	- Erosioni dentarie
- Stenosi sottoglottica	- Ipertrofia adenotonsillare

Tab. 3: Principali manifestazioni del RFL in età pediatrica

è limitata. Già nel 1968 Delahunty e Cherry¹⁵ in un modello animale dimostrarono come l'applicazione di HCl sulle corde vocali del maiale fosse in grado di promuovere la formazione di granulomi. Successivamente nel 1985 gli studi di Little F.B. e Koufman J.A.¹⁶ evidenziarono che la somministrazione di acido gastrico sulla mucosa sottoglottica contribuiva ad incrementare la stenosi laringea sottoglottica. Nel 2000 Carr et al.¹⁷ riscontrarono la presenza di MRGE nel 84% dei soggetti in età pediatrica giunti alla loro osservazione per patologie respiratorie, Kudlicka et al.¹⁸ nel loro studio clinico su 29 bambini affetti da disfonia riportarono un riscontro di RFL nel 45% dei casi. Più recentemente Block B.B. e Brodsky L.¹⁹, hanno pubblicato la loro personale esperienza su circa 340 soggetti (età media 7.2 anni) affetti da disfonia riscontrando la presenza di RFL in circa il 36% dei casi.

È importante ricordare, specie nel bambino, che segni laringoscopici di danno laringeo possono essere ritrovati anche in soggetti assolutamente asintomatici, e che al contrario sintomi a carico delle prime vie respiratorie da MRGE possono essere presenti anche in assenza di segni alla laringoscopia. Questo problema è ulteriormente amplificato dal fatto che le lesioni faringo-laringee possono avere eziologie multiple con aspetto simile e presentazione. Questi dati suggeriscono l'esistenza di variabilità interindividuale in termini di resistenza alla mucosa esposizione acida²⁰.

I fattori fisiopatologici correlati ai disturbi laringei da RFL sarebbero rappresentati da due ordini di fattori. Il primo implicherebbe un danno diretto a livello laringeo e dei tessuti circostanti da parte dell'HCl, della bile e della pepsina. La seconda ipotesi prevede invece che l'esposizione acida dell'esofago distale possa scatenare riflessi vago-mediati con liberazioni di tachinine (sostanza P e neurochinina A) responsabili dei sintomi²⁰. Nel bambino sembrerebbero presentarsi entrambi i due fattori causali. Per molto tempo la patogenesi del danno epiteliale laringeo da RFL è stata attribuita, in relazione agli studi pH-metrici, alla sola esposizione all'HCl gastrico. La pH-metria esofagea ha rappresentato sino a pochi anni fa il "gold standard" nell'identificazione e valutazione

del reflusso extraesofageo, sebbene, questa non riesca ad identificare i reflussi scarsamente acidi o non acidi comunque presenti nel bambino e potenzialmente responsabili di lesioni mucosali faringo-laringee. Gli inibitori di pompa protonica (IPP) largamente usati anche in campo pediatrico risultano spesso non efficaci nel trattamento dei sintomi da RFL. L'insuccesso sarebbe legato alla capacità degli IPP di ridurre gli ioni idrogeno nel reflusso, ma non il numero dei reflussi non acidi. I pazienti pediatrici "non responders" agli IPP sono rappresentati quindi da quei casi in cui i danni da RFL sarebbero legati ad altri componenti del reflusso GI come la pepsina e la bile. Studi clinici mediante l'utilizzo della pH-impedenzometria esofagea hanno messo in evidenza il gran numero di episodi di reflusso non acido in grado di attivare la pepsina umana. È stato evidenziato su modelli animali come la pepsina attivata sia responsabile della deplezione di fattori protettivi importanti della mucosa laringea come l'isoenzima III dell'anidraasi carbonica e la proteina Sep70²¹. L'assenza dell'effetto tampone salivare a livello laringeo, la mancanza di fattori protettivi da parte dell'epitelio respiratorio causata dalla pepsina insieme ad eventuali condizioni predisponenti di tipo infettivo o flogistico spiegherebbero la comparsa di lesioni e disturbi laringei anche in seguito a scarse e brevi esposizioni della laringe al reflusso acido gastrico.

Patologia naso-sinusale e RFL

La patologia del distretto naso sinusale nel bambino riconosce diversi fattori causali, il RFL può essere considerato uno di questi soprattutto nelle forme croniche di rinite, sinusite e flogosi del tessuto linfatico del rinofaringe resistenti alle terapie convenzionali. In passato sono stati proposti due meccanismi patogenetici differenti: un danno diretto della mucosa nasale da parte del reflusso acido ed enzimatico o una iperreattività del sistema nervoso autonomo nasale scatenata da stimolazioni acide esofagee^{5,22}. Brendan C.H. e Wormald P.J.²³ in una recente review della letteratura attribuiscono scarso peso alla teoria di un danno cosiddetto diretto, accreditando come unico fattore causale la reattività nasale. Il riflesso nervoso viscerale è stato posto da diversi Autori^{24,25} in relazione con il "post nasal drip", un sintomo molto comune nelle affezioni naso-sinusali in età pediatrica e responsabile di riflessi tussigeni persistenti. Il trattamento con IPP ridurrebbe la sintomatologia secretiva e ostruttiva nasale come riportato da Pawar S.²⁶ confermando così l'utilizzo della terapia antiacida nei casi non responsivi di rinosinusite cronica o acuta ricorrente indotti da reflusso.

Patologia dell'orecchio medio e RFL

I fattori di rischio collegati alla patologia flogistica dell'orecchio medio in età pediatrica sono numerosi. Questi includono l'età, la scolarizzazione precoce, il fumo passivo, l'allattamento artificiale, l'uso del biberon, le allergie, l'immatùrità della tuba di Eustachio e l'ipertrofia adenoidea²⁷. Tutti questi fattori riconoscono come meccanismo patogenetico fondamentale la disfunzionalità tubarica persistente o temporanea. Numerosi sono gli studi volti ad identificare un rapporto causale fra RFL e otite media (OM) nel bambino. Fra i tanti plausibili fattori causali nell'insorgenza di una OM-RFL correlata vi sono sicuramente il danno mucosale tubarico da parte del reflusso acido, la tossicità del secreto biliare, il danno osmotico del materiale rigurgitato e il danno proteolitico della pepsina. Gibson W.S.²⁸ per primo ha correlato la MRGE con l'otite media nel bambino. In seguito numerosi studi su modelli animali hanno chiarito l'effetto del RFL sulla mucosa tubarica^{29, 30}. L'esposizione dell'orifizio tubarico del topo ad una soluzione acida risultava in una persistente disfunzionalità della ventilazione tubarica ed insorgenza di una effusione timpanica. L'epitelio ciliato di rivestimento tubarico nell'uomo mostra una evidente ciliostasi e alterazione della clearance mucociliare dopo esposizione ad un ambiente con valori di pH inferiori a 4. Tasker A.³¹ ha analizzato l'effusione timpanica di 54 paracentesi timpaniche condotte in bambini dai 2 agli 8 anni riscontrando nell'80% dei casi un elevato valore di concentrazione di pepsina. Il RFL acido ed alcalino sarebbe quindi responsabile della patologia otologica sia mediante il danno mucosale diretto sia mediante l'edema peritubarico e l'ipertrofia adenoidea conseguenza della prolungata esposizione del rinofaringe al RFL³².

Diagnosi

La diagnosi di MRGE è basata, innanzitutto, su una corretta anamnesi ed un attento esame clinico. L'approccio diagnostico alla MRGE varia in base alla presentazione clinica. Nessuna delle tecniche strumentali disponibili per la diagnostica della MRGE fornisce tutte le informazioni, la scelta di quale o quali utilizzare dipende dal quesito specifico a cui si vuol dare risposta (Tabella 4).

Se sono presenti rigurgito e vomito il principale quesito diagnostico riguarda non tanto la presenza quanto la natura primitiva o secondaria del reflusso. In questo senso può essere necessario escludere alterazioni anatomiche delle prime vie digerenti mediante ecografia ed esame radiologico delle prime vie digerenti con mezzo di contrasto oppure un'allergia

Indagine	Vantaggi	Limiti
Rx con pasto baritato	Informazioni riguardo aspetti anatomici	Scarsa accuratezza Non fa diagnosi di MRGE
Manometria	Informazioni riguardo fisiopatologia e aspetti (dis-)funzionali	Invasiva Riproducibilità scarsa Non diagnosi di MRGE
Endoscopia	Diagnosi di esofagite Documentazione istologica	Invasiva Non quantifica il RGE
pH-metria	Correlazione RGE acido-sintomi Quantificazione RGE acido	Relativamente invasiva Lunga durata Poco specifica per esofagite
pH-impedenzometria	Individua RGE acido e non-acido Combinazione con pH-metria	Relativamente invasiva Lunga durata Poco specifica per esofagite Valori normali utili per identificare la presenza di MRGE atipica non definiti

Tab. 4: Vantaggi e limiti delle indagini potenzialmente utilizzabili per la diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo

alimentare mediante un trial con dieta di esclusione oppure una patologia miogena o neurogena con coinvolgimento dell'apparato gastroenterinale per cui può essere utile praticare una manometria esofagea. Se il paziente si presenta con sintomi esofagei c'è l'indicazione ad effettuare l'esame endoscopico con biopsie multiple per verificare macroscopicamente e microscopicamente la presenza di esofagite. Talvolta i sintomi extraesofagei di pertinenza ORL possono essere l'unica manifestazione clinica³³. Per questo motivo l'indice di sospetto del medico deve essere sempre molto alto in presenza di sintomi cronici/ricorrenti a carico del distretto ORL in assenza di chiara eziologia e/o scarsa risposta alle terapie convenzionali. L'andamento tipico del RFL è cronico intermittente e questo non rende agevole la diagnosi. I test usati per diagnosticare il RFL in età pediatrica includono:

- esami in grado di dimostrare la presenza di RFL e quantificare l'entità del disturbo come, la pH-metria delle 24 ore, la pH-impedenzometria esofagea ed esami immunoistochimici per la ricerca della pepsina¹²⁻¹⁴
- esami volti ad identificare la patologia infiammatoria quali la videolaringoscopia e le indagini citologiche³⁴
- valutazioni cliniche basate sulla sintomatologia come i questionari (Reflux Symptom Score e Reflux Finding Score)³⁵⁻³⁷
- test basati sulla risoluzione dei sintomi come il PPI test.

Tutti questi test hanno i loro limiti e c'è incertezza circa il test che possa rappresentare il "gold standard" per la diagnosi di MRFL in età pediatrica. La pH-metria delle 24 ore ha rappresentato per molti anni il "gold standard" nella diagnosi di MRGE. Questa indagine in ambito pediatrico è gravata da circa un 20% di falsi negativi legati alla intermittenza e breve durata dei fenomeni di rigurgito, dalla presenza dei ben noti reflussi alcalini non identificabili con tale metodica e dalla scarsa adesione all'esame da parte dei soggetti pediatrici. La pH-impedenzometria rappresenta un'evoluzione nei limiti del singolo esame pH-metrico. Questa metodica è in grado di identificare le variazioni d'impedenza elettrica esofagea al passaggio di boli di liquido, gas e boli di cibo e risulta essere molto utile nella studio delle apnee infantili e nei disturbi del sonno correlati al RFL. L'identificazione della pepsina attiva a livello laringeo e della cavità timpanica rappresenta un esame importante anche se non ancora standardizzato e di non sempre facile esecuzione. La laringoscopia con strumento flessibile o rigido è un esame molto utilizzato nella valutazione dei segni laringei e ipofaringei del RFL. Nella pratica pediatrica questa indagine sembra soffrire di maggiori limitazioni rispetto a quelle comunque presenti nell'adulto. Carr M.M.¹⁷ in un suo studio retrospettivo su 155 casi riporta un valore predittivo dell'indagine laringoscopica pari al 100%. McMurray³⁴ al contrario riporta una scarsa correlazione fra dati pH-metrici e obiettività laringoscopica. Il Reflux Sympton Index di Belafsky o il PRSQ di Andersson sembrano difficilmente applicabili in campo pediatrico.

Terapia

La terapia della MRGE è medica e, limitatamente ad alcuni casi, chirurgica^{38,39}. La terapia medica comprende antiacidi, da preferire nettamente gli inibitori della pompa protonica almeno nel soggetto di età >12 mesi, per la loro potenza d'azione e l'assenza di tachifilassi, mentre non ci sono al momento evidenze sufficienti per giustificare l'uso di procinetici. Il dosaggio degli IPP utilizzato nel bambino con sintomatologia atipica è attorno ai 2 mg/kg/die in monosomministrazione al mattino almeno 30 minuti prima del pasto. Gli IPP vengono in genere prescritti per un periodo minimo di 6-8 settimane. Alcuni autori suggeriscono la potenziale utilità di associare agli IPP anche gli alginati, ma non sono disponibili dati pediatrici definitivi a proposito. Al trattamento farmacologico vanno sempre associate alcune norme dietetico-comportamentali: ridurre il peso corporeo nel bambino obeso; ridurre l'assunzione di cibi grassi, bevande gassate, cacao e derivati; non coricarsi se non ad almeno 2 ore dalla fine

del pasto serale, per dar modo allo stomaco di svuotarsi; inclinare il letto in modo che il torace si trovi in posizione sollevata rispetto all'addome. In alcuni casi la terapia medica non ha effetto o, se pure ha avuto una buona efficacia iniziale, i sintomi riprendono alla sua sospensione. La scelta, quindi, se proseguire con la terapia medica per lungo periodo o sottoporre il paziente a terapia chirurgica (funduplicatio secondo Nissen in laparoscopia) deve essere frutto di una attenta riflessione, valutando rischi e benefici di ciascuna opzione, in rapporto soprattutto all'età e alle condizioni generali del soggetto⁴⁰. L'impiego non controllato di farmaci antireflusso dovrebbe essere sconsigliato in mancanza di opportune indagini, e i potenziali effetti collaterali non dovrebbero essere trascurati. In molti casi anche in età pediatrica, la terapia anti-acida con IPP trova indicazione come strategia diagnostica e terapeutica allo stesso tempo. È bene però ricordare che questa pratica deve essere sempre molto ben limitata a casi particolari con alto indice di sospetto per MRGE, oltre ad essere ben concordata con il paziente ed essere limitata nel tempo per evitarne un uso eccessivo e allo stesso tempo prevenirne gli effetti collaterali come aumentato rischio di infezioni intestinali e extra-intestinali anche severe, specie nei bambini⁴¹⁻⁴³. C'è ancora molta incertezza riguardo la scelta del migliore approccio terapeutico del bambino con RFL. Bisogna, innanzitutto, prendere in considerazione efficacia, sicurezza, morbilità, aderenza alla terapia e costo della stessa. Inoltre, i gruppi di bambini con RFL che devono essere trattati non sono stati ancora chiaramente definiti. A tal proposito possiamo ritenere che, nei bambini con laringomalacia, stenosi sottoglottica, edema laringeo o granulomi ricorrenti, un singolo episodio di RFL dovrebbe essere considerato significativo; al contrario uno e due episodi di RFL in un bambino completamente asintomatico con un normale esame laringeo dovrebbero suggerire solo un attento follow up.

Bibliografia

1. Koufman JA. *The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury*. Laryngoscope. 1991;101(4 Pt 2 Suppl 53):1-78.
2. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. *Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Gastroenterology. 1997;112(5):1448-56
3. el-Serag HB, Sonnenberg A. *Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans*. Gastroenterology. 1997;113:755-60.
4. Burton DM, Pransky SM, Katz RM, Kearns DB, Seid AB. *Pediatric airway manifestations of gastroesophageal reflux*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1992;101:742-9.
5. Contencin P, Narcy P. *Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1991;22:249-56.
6. Yellon RF. *The spectrum of reflux-associated otolaryngologic problems in infants and children*. Am J Med. 1997;103(5A):125S-29S.
7. De Vita C, Berni Canani F, Cirillo B, Della Rotonda GM, Berni Canani R. *Silent" gastroesophageal reflux and upper airway pathologies in childhood*. Acta Otorhinolaryngol Ital. 1996;16:407-11.
8. Orenstein SR. *Management of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease in infants and children*. Am J Med. 2000;108 Suppl 4a:139-43.
9. Leone CA, Mosca F. *Laryngo-pharyngeal reflux: final remarks*. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2006;26:299-300.
10. Nielson DW, Heldt GP, Tooley WH. *Stridor and gastroesophageal reflux in infants*. Pediatrics. 1990;85:1034-9
11. Tolia V, Vandenplas Y. *Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children*. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:258-72.
12. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. *Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:498-47.
13. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. *A global, evidence based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population*. Am J Gastroenterol 2009;104:1278-95.
14. Stavroulaki P. *Diagnostic and management problems of laryngopharyngeal reflux disease in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006;70:579-90.
15. Delahunty JE, Cherry J. *Experimentally produced vocal cord granulomas*. Laryngoscope. 1968;78:1941-7
16. Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB. *Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1985;94:516-9.

17. Carr MM, Nguyen A, Nagy M, Poje C, Pizzuto M, Brodsky L. *Clinical presentation as a guide to the identification of GERD in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2000;54:27-32.
18. Kudlicka A, Niedzielska G, Glijer E. *A role of GER in pathogenesis of hoarseness in children*. Ped Wspol 2000;3:189-92
19. Block BB, Brodsky L. *Hoarseness in children: the role of laryngopharyngeal reflux*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2007;71:1361-9.
20. Gill GA, Johnston N, Buda A, Pignatelli M, Pearson J, Dettmar PW. *Laryngeal epithelial defenses against laryngopharyngeal reflux: investigations of E-cadherin, carbonic anhydrase isoenzyme III, and pepsin*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005;114:913-21.
21. Yellon RF, Goldberg H. *Update on gastroesophageal reflux disease in pediatric airway disorders*. Am J Med. 2001;111 Suppl 8A:78S-84S.
22. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. *Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease*. Laryngoscope. 2007;117:1036-9.
23. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, et al. *Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126:831-6.
24. Brendan C. Hanna, Wormald Peter J. *Gastroesophageal reflux and chronic rhinosinusitis*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2012;20:15-8.
25. Vaezi MF, Hagaman DD, Slaughter JC, et al. *Proton pump inhibitor therapy improves symptoms in postnasal drainage*. Gastroenterology 2010;139:1887-93.
26. Megale SRMCL, Scanavini ABA, Andrade EC, et al. *Gastroesophageal reflux disease: its importance in ear, nose, and throat practice*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:81-88.
27. Pawar S, Lim HJ, Gill M, et al. *Treatment of postnasal drip with proton pump inhibitors: a prospective randomized, placebo-controlled study*. Am J Rhinol Allergy 2007;21:695-701.
28. Bluestone CD. *Studies in otitis media: Children's Hospital of Pittsburgh-University of Pittsburgh progress report*. Laryngoscope 2004; 114(suppl 105):1-26.
29. Gibson WS Jr, Cochran W. *Otalgia in infants and children—a manifestation of gastroesophageal reflux*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1994;28:213-8.
30. Heavner SB, Hardy SM, White DR, Prazma J, Pillsbury HC 3rd. *Transient inflammation and dysfunction of the eustachian tube secondary to multiple exposures of simulated gastroesophageal refluxant*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001;110:928-34
31. Sudhoff H, Bücken R, Groll C, Shagdarsuren S, Dazert S, Schreiber S *Tracing of gastric reflux into the middle ear in a mongolian gerbil model*. Otol Neurotol. 2007;28:124-8
32. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, P Birchall J, Pearson JP. *Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children?* Laryngoscope. 2002;112:1930-4.
33. O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, Papsin B, Lundy L, Bolling L, Soundar S, Cook S, Reilly JS, Schmidt R, Deutsch ES, Barth P, Mehta DI. *The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children*. Laryngoscope. 2008;118(7 Part 2 Suppl 116):1-9.

34. Passàli D, Caruso G, Passàli FM. *ENT manifestations of gastroesophageal reflux.* Curr Allergy Asthma Rep. 2008;8:240-4.
35. McMurray JS, Gerber M, Stern Y, Walner D, Rudolph C, Willging JP, Cotton RT. *Role of laryngoscopy, dual pH probe monitoring, and laryngeal mucosal biopsy in the diagnosis of pharyngoesophageal reflux.* Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001;110:299-304.
36. Andersson O, Rydén A, Ruth M, Möller RY, Finizia C. *Development and validation of a laryngopharyngeal reflux questionnaire, the Pharyngeal Reflux Symptom Questionnaire.* Scand J Gastroenterol. 2010;45:147-59.
37. Jeffrey P. Simons, MD; Clark A. Rosen, MD; Margaretha L. Casselbrant, MD, PhD; David H. Chi, MD; Barry M. Schaitkin, MD; Elaine N. Rubinstein, PhD; David L. Mandell, MD. *Comparison of Pediatric Voice Outcome Survey, Reflux Symptom Index, Reflux Finding Score, and Esophageal Biopsy Results* Arch Otolaryngol Head neck Surg 2008;134: 123-6.
38. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. *Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI).* J Voice. 2002;16:274-7.
39. Karkos PD, Leong SC, Apostolidou MT, Apostolidis T. *Laryngeal manifestations and pediatric laryngopharyngeal reflux.* Am J Otolaryngol. 2006;27:200-3.
40. Marchetti F, Gerarduzzi T, Ventura A. *Proton pump inhibitors in children: a review.* Digestive and Liver Disease 2003;35:738-46.
41. Zalesska-Krecicka M, Krecicki T, Iwanczak B, Blitek A, Horobiowska M. *Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease in children.* Acta Otolaryngol. 2002;122:306-10.
42. Berni Canani R, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, Passariello A, Manguso F, Morelli L, Guarino A. *Therapy with Gastric Acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and pneumonia in children.* Pediatrics 2006;117:e817-20
43. Berni Canani R, Terrin G. *Gastric acidity inhibitors and risk of intestinal infections.* Curr Opin Gastroenterol, 2010;26:31-5.
44. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, Messina F, and Berni Canani R. *Ranitidine increases the risk of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm newborns: a prospective study.* Pediatrics 2012;129:e40-5.

LA DIAGNOSI CLINICO STRUMENTALE DEL REFLUSSO LARINGOFARINGEO

C.A. Leone, F. Mosca, R. Grassia, P. Capasso

Una batteria di esami ottimale per la diagnosi di reflusso laringofaringeo (LPR) deve comprendere, oltre a una accurata e mirata anamnesi con individuazione di segni e sintomi suggestivi di LPR, un esame obiettivo ORL con valutazione del danno mucosale mediante l'utilizzo della video laringoscopia. È necessaria inoltre la dimostrazione di eventi di reflusso tramite pH metria nelle 24 ore con doppia o tripla sonda, pH/impedenzometria e test alla pepsina. La valutazione può estendersi poi ad un test di verifica della efficacia terapeutica (somministrazione di inibitori di pompa protonica per un periodo di tempo adeguato o PPI test), a una radiografia con pasto baritato e ai test per la ricerca di altri sintomi che possono essere associati al LPR (test per asma, elettrocardiogramma, test da sforzo ecc.)¹⁻²⁻³⁻⁴⁻⁵.

La diagnostica clinica

Nei pazienti nei quali il reflusso di materiale gastrico produce effetti lesivi sulla laringe, è possibile identificare alcuni sintomi distintivi quali:

- Globo faringeo/disfagia
- Post nasal drip
- Tosse cronica persistente non produttiva
- Disfonia/ raucedine
- Scialorrea/Alitosi
- Gola secca
- Laringospasmo /Dispnea
- Asma
- Otalgia /Odinofagia
- Dolore laterocervicale
- Emoftoe
- Ostruzione nasale/ Rinorrea.

In realtà non esistono segni e sintomi patognomonici di LPR³; ma sintomi suggestivi di reflusso faringolaringeo. Belafsky⁶ con lo scopo di individuare uno strumento valido nel documentare la severità dei sintomi del LPR, ha realizzato un questionario d'ausilio nell'accertamento diagnostico:

Finding						
Within the last MONTH, how did the following problems affect you?	0 = no problem 5 = severe problem					
1. Hoarseness or a problem with your voice	0	1	2	3	4	5
2. Clearing your throat	0	1	2	3	4	5
3. Excess throat mucus or postnasal drip	0	1	2	3	4	5
4. Difficulty swallowing food, liquids, or pills	0	1	2	3	4	5
5. Coughing after you ate or after lying down	0	1	2	3	4	5
6. Breathing difficulties or choking episodes	0	1	2	3	4	5
7. Troublesome or annoying cough	0	1	2	3	4	5
8. Sensations of something sticking in your throat or a lump in your throat	0	1	2	3	4	5
9. Heartburn, chest pain, indigestion, or stomach acid coming up	0	1	2	3	4	5
	Total					

Tab II: The reflux symptom index (RSI): Un punteggio complessivo superiore a 13, è patologico per LPR, da Belafsky et al. 6, 2002.

- Reflux Symptom Index (RSI), in cui si assegna un punteggio ai seguenti sintomi, su una scala da 0 a 5:

- disfonia,
- raclage,
- parestesie faringee/post nasal drip,
- disfagia,
- tosse postprandiale,
- tosse invalidante,
- problemi respiratori, spasmi laringei,
- globo faringeo,
- dolori retrosternali, dispepsia, pirosi.

Nei soggetti controllo il punteggio medio è di 11,6, mentre è di 21,2 nei soggetti con sospetto RFL, e il *limite patologico si situa al di sopra di 13 (Tab II)*. Al fine di vagliare la validità clinica dell'RSI, l'Autore ne ha confrontato i valori medi, in pazienti con reflusso faringolaringeo, prima e dopo sei mesi di trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica (PPI), riscontrando nel post trattamento un miglioramento significativo ($p=0.001$). Inoltre prima del trattamento farmacologico, i valori medi dell'RSI sono risultati più elevati rispetto ai controlli sani ($p<0.001$) con tendenza alla riduzione di tale differenza dopo terapia ($p>0.05$)⁶.

È stata validata anche una versione italiana dell'RSI, la cui validità clinica è stata dimostrata riscontrandone valori medi più alti in pazienti con reflusso rispetto a controlli sani (21.1 vs 6.3, $p=0.0001$)⁷.

Leone e Mosca⁸ in uno studio multicentrico, hanno valutato l'associazione tra principali sintomi laringei e digestivi con una classificazione video-

laringoscopica personale, concepita per studiare la gravità delle lesioni endolaringee. Nessun sintomo considerato isolatamente mostrava correlazioni significative con la video laringoscopia, in accordo con i dati di Remacle⁹, mentre la triade globo faringeo, tosse e disfonia individuava la maggioranza dei pazienti con segni endolaringei posteriori positivi. Pertanto questa associazione sintomatologica merita, secondo gli Autori, particolare attenzione sul piano clinico.

Il PPI test

La conferma di diagnosi di LPR può venire dalla risposta a un trial di terapia medica adeguata, ovvero un trattamento con inibitori di pompa protonica (PPI) a pieno dosaggio per un periodo di almeno 8 settimane. La risposta al test viene valutata controllando gli indici clinici di valutazione del reflusso oppure mediante la valutazione dei segni laringei con la video laringoscopia. Il PPI test può essere considerato un buon metodo diagnostico e terapeutico in pazienti con laringite da reflusso; consente, infatti, la risoluzione della disfonia e della sensazione di globo faringeo nel 68.7% e nel 78.5% dei casi rispettivamente e dei segni laringei nel 50%-80% dei casi¹⁰. La durata del PPI test, inoltre, deve essere adeguata: una terapia della durata di sole due settimane, infatti, non è sufficiente come strumento diagnostico in pazienti con segni laringei di reflusso¹¹.

A tal proposito, in un recente studio, è stato dimostrato che, in pazienti con LPR (con un RFS >7 ed un RSI >13), il trattamento con PPI, assunti a dose piena due volte al giorno per almeno due mesi, determina un notevole miglioramento dei segni e sintomi laringei, con una riduzione significativa ($P < 0.01$) della concentrazione della pepsina nell'aspirato faringeo valutato con test immunoenzimatico¹².

Il PPI test così condotto presenta una sensibilità eccellente che può variare dal 95.5 al 98.8%, ma la specificità è bassa, non eccedendo, infatti, il 36.3%¹³.

Secondo Cho¹⁴ il PPI test presenta una sensibilità, una specificità, un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente del 77%, 56%, 92% e 25%.

La diagnostica strumentale

La diagnosi strumentale si avvale di videolaringoscopia, pH-metria (esofagea, esofagofaringea, orofaringea) e pH/impedenzometria.



Fig. 1: Videolaringoscopia

Videoendoscopia

Per una corretta valutazione faringolaringea la laringoscopia indiretta con lo specchietto non è adeguata, ma è necessario eseguire una fibrolaringoscopia, preferibilmente utilizzando un sistema digitale, che consenta la registrazione delle immagini acquisite¹⁵.

La *videolaringoscopia* consente la ricerca di segni faringolaringei di reflusso (danno mucosale), mediante l'utilizzo di endoscopi rigidi o flessibili (Fig.1). In un recente studio è stata effettuata una valutazione dei segni di irritazione laringea associati al reflusso in pazienti asintomatici, confrontando i quadri endoscopici ottenuti con lo strumento flessibile con microtelecamera in punta con quelli ottenuti con il rigido, al fine di incrementare la specificità della diagnosi endoscopica del reflusso. Segni laringei di LPR sono stati riscontrati nel 93-83% dei casi, utilizzando endoscopia flessibile e rigida rispettivamente, con una alta incidenza di interessamento della commessura posteriore (53,2-51.9 %), di edema/eritema aritenoidico (73.3-53.2 %) e di pseudosolco (37.2-

Finding	Score
Subglottic edema	2 = present 0 = absent
Ventricular obliteration	2 = partial 4 = complete
Erythema/hyperemia	2 = arytenoids only 4 = diffuse
Vocal cord edema	1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = polypoid
Diffuse laryngeal edema	1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = obstructing
Posterior commissure hypertrophy	1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = obstructing
Granuloma/granulation	2 = present 0 = absent
Thick endolaryngeal mucus/other	2 = present 0 = absent
TOTAL	

Tab. III: Reflux finding score (RFS): un punteggio complessivo è superiore a 7 è patologico per reflusso laringofaringeo, da Belafsky et al.17, 2011 mod..

7.7%). I segni laringei sono identificati più frequentemente con l'endoscopia flessibile rispetto al rigido: irritazione interaritenoidica (<0.01), parete posteriore faringe (<0.01), obliterazione ventricolare (0.01), pseudosolco (<0.01). Pertanto l'endoscopia flessibile con microtelecamera in punta risulta più sensibile ma meno specifica nell'identificare i segni di irritazione laringea da reflusso¹⁶. Questi dati non hanno però ricevuto conferme successive.

Koufman¹⁷ ha sviluppato, inoltre, una scala di valutazione obiettiva dell'LPR: RFS (*reflux finding score*). Tale questionario tiene conto di diversi segni clinici, ognuno dei quali riceve un punteggio da 0 a 4. (Tab. III):

- edema sottoglottico,
- edema sovraglottico,
- eritema o iperemia,
- edema delle corde vocali,
- edema laringeo globale,
- edema della commissura posteriore,
- granuloma ed edema endolaringeo.
- muco endolaringeo o altri segni

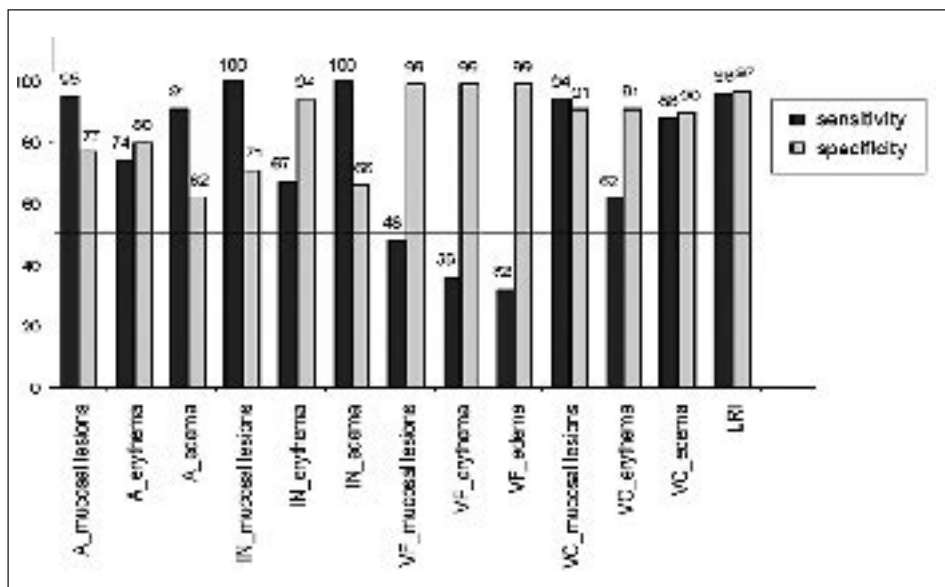


Fig. 2: “sensibilità e specificità diagnostica dei vari segni laringoscopici di reflusso”. A-aritenoide;IN-spazio interaritenoideo;VF-false corde;VC corde vocali; LRI- indice laringoscopico di reflusso,da Pribuisiene R, 2008 mod.

Il test risulta patologico per reflusso laringofaringeo quando il punteggio complessivo è superiore a 7.

Belafsky, al fine di vagliare la validità clinica dell’RFS, ne ha confrontato i valori medi, in pazienti con reflusso laringofaringeo, confermato da pHmetria, prima e dopo due, quattro e sei mesi di trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica (PPI), con test e retest praticato da otorinolaringoiatri diversi, riscontrando un miglioramento significativo nel post trattamento ($p < 0.001$)¹⁷.

In una recentissima revisione della letteratura inerente Powell ha dimostrato, che l’RFS ha una sensibilità e una specificità rispettivamente del 87.8% e 37.5% nell’individuare pazienti con LPR che presentano pH metria faringea positiva¹⁸.

È stata valutata da Pribuisienne¹⁹ la sensibilità e la specificità diagnostica dei vari segni laringoscopici di reflusso mediante una analisi comparativa dei segni laringoscopici in pazienti con laringite da reflusso rispetto a volontari sani (Fig. 2). La sensibilità e la specificità diagnostica di 9 dei 12 segni testati è risultata superiore al 50%. Le lesioni mucosali e l’edema delle corde vocali sono risultati i segni più specifici, con una specificità diagnostica del 90-91%, mentre quelle della regione interaritenoidea le più sensibili (sensibilità del 100%).

Esofagogastroduodenoscopia (EGD)

L'esofagite da reflusso è stata riscontrata solo nel 30% dei casi, in pazienti con reflusso laringofaringeo (FSR>7). La severità dell'esofagite non è, quindi, correlata alla severità della lesioni laringee, pertanto l'esofagogastroduodenoscopia non ha alcun ruolo nella diagnosi di LPR²⁰.

Test per la ricerca della pepsina

La presenza della pepsina nelle secrezioni faringee è un marker biologico della malattia da reflusso faringo laringeo (LPRD). La pepsina può essere ricercata nelle secrezioni biologiche, come ad esempio la saliva, in maniera rapida e mini invasiva utilizzando il peptest. Una corretta esecuzione di questo test prevede la raccolta di circa 1 ml di saliva in apposito contenitore e la realizzazione di un preparato ottenuto miscelando 0.5 ml della saliva raccolta con 1.5ml di una soluzione satura a pH 8.2. Del preparato ottenuto 80 µl vengono disposti in un apposito dispositivo (sistema LFD), che, mediante tecnica immunoenzimatica (anticorpi monoclonali specifici), provvede alla identificazione della pepsina nel campione (Fig. 3).

In un recente studio²¹ è stata dimostrata una correlazione positiva tra concentrazione di pepsina e segni e sintomi dell'LPRD riscontrando, nei pazienti con laringite, una sintomatologia ($p<0.006$) e dei punteggi complessivi ai questionari RSI e RFS ($p<0.05$) molto più severi in quelli con positività alla pepsina (Tab. IV). Pertanto, in pazienti con laringite da reflusso, l'alta concentrazione di pepsina nello sputo faringeo è correlata a valori elevati di RSI ed RFS.

Non è stata riscontrata differenza significativa tra concentrazione di pepsina nel secreto orale e ipofaringeo (Tab. V).

pH metria

La pH-metria delle 24h con singola sonda esofagea ignora l'acidità faringeae. Per differenziare la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) da quella da reflusso faringolaringeo (LPRD), caratterizzata da diversi segni, sintomi e complicanze è necessario praticare la pH-metria con doppia sonda²².

La pH-metria nelle 24h con doppia sonda faringeae ed esofageae, infatti, dopo sospensione della terapia antisecretoria (una settimana per gli inibitori della pompa protonica), permette di misurare l'acidità faringeae.



Fig. 3: Corretta esecuzione del peptest: (a) Raccolta della secrezione, (b) preparazione del campione, (c) applicazione del campione nel dispositivo, (d) visualizzazione del risultato, da Peter Dettmar Biomed Limited Hull, UK mod.

Se l'acido raggiunge la sonda faringea, è presente LPR. Tuttavia questo metodo ha il limite di non considerare due tipi di reflusso: quelli non acidi contenenti pepsina e quelli gassosi o biliari.

Inoltre, i criteri diagnostici del LPR in pH metria non hanno un valore standardizzato di pH da prendere come riferimento (anormale per un pH

Scores of reflux symptom index for pepsin-positive and -negative cases in the laryngitis group and the normal group			
	Pepsin-positive (n = 51)	Pepsin-negative (n = 20)	P value
Total score	10.59 (0, 21)	3.95 (0, 16)	0.000*
Hoarseness	1.20 (0, 6)	0.70 (0, 4)	0.167
Clearing throat often	1.63 (0, 6)	0.40 (0, 2)	0.000*
Sensation of something sticking in throat	1.57 (0, 6)	0.75 (0, 4)	0.022
Troublesome or annoying cough	1.37 (0, 5)	0.25 (0, 2)	0.000*
Breathing difficulties or choking episodes	0.08 (0, 2)	0.10 (0, 2)	0.211
Coughing after eating or lying down	0.62 (0, 3)	0.10 (0, 2)	0.003*
Difficulty in swallowing food, liquids, or pills	0.00 (0, 0)	0.05 (0, 1)	0.110
Sensation of lump in the throat	2.96 (0, 5)	1.30 (0, 4)	0.000*
Heartburn, chest pain, indigestion, acid coming up	1.22 (0, 4)	0.30 (0, 3)	0.007

†Data are given as mean [minimum, maximum]. P values are from the Mann-Whitney test. The statistical significance level of subgroups are adjusted by the Bonferroni correction (0.019 = 0.0005).

*Statistically significant.

Tab IV: “Confronto del punteggio totale del RSI nei pazienti pepsina positivi e negativi e relativa significatività statistica”, da Wang 201021 mod.

Concentration of pepsin in oral secretions and in hypopharyngeal secretions in the different groups (ng/ml)				
	Reflex laryngitis	Chronic laryngitis	Normal	P value
Oral secretion	199.59 (0.00, 8590.581)	6.87 (0.00, 47.541)	0.30 (0.00, 3.041)	0.000*
Hypopharyngeal secretion	116.43 (0.00, 837.681)	10.82 (0.00, 60.811)	0.51 (0.00, 3.751)	0.000*

Data are given as mean (minimum, maximum). P values are from the Kruskal-Wallis H test.
*Statistically significant.

Tab V: “Concentrazione della pepsina nelle secrezioni orali ed ipofaringee, nei tre gruppi di pazienti analizzati da Wang, laringite da reflusso, laringite cronica e controlli sani”, da Wang 201021 mod.

inferiore a 4 per alcuni e per un pH inferiore a 5 per altri a livello faringeo) né un’indicazione di durata.

Questi limiti della Ph metria tradizionale sono stati superati dalla *pH-impedenziometria esofagea multicanale* e dalla *pH metria orofaringea (sistema Restech)*.

Ph metria orofaringea o sistema Restech

La *Ph metria orofaringea o sistema Restech* consente la misurazione sia del reflusso liquido faringeo che del particolato liquido del reflusso esofageo prossimale evaporato nelle vie aeree del paziente. Il vantaggio è dato dal posizionamento del sondino in orofaringe e non in esofago, ciò riduce l’invasività dell’esame migliorando la compliance del paziente e non interferendo con la attività dello sfintere esofageo superiore (Fig. 4-5).

La comunicazione tra sonda e il registratore è di tipo wireless. Il dispositivo registra il pH nelle vie aeree ogni mezzo secondo per 24



Fig. 4: pH probe orofaringeo del sistema Restech posizionato grazie all’ausilio di un LED, 5-10mm dietro l’ugola.



Fig. 5: Dispositivo Restech sonda orofaringea e device portatile.

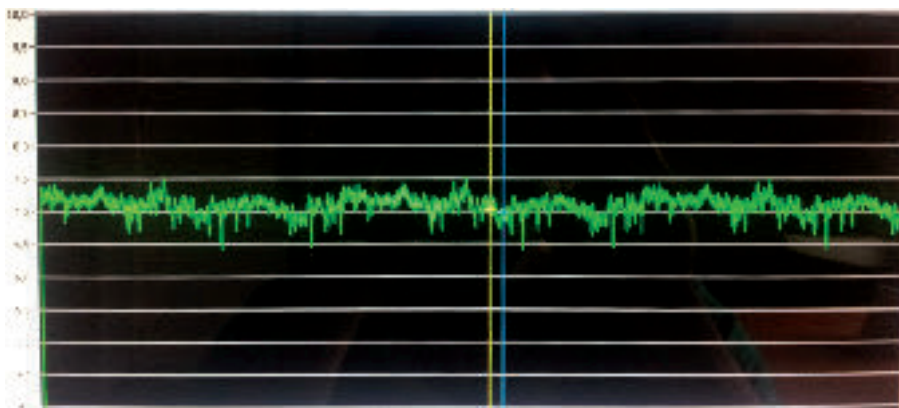


Fig. 6. Grafico: registrazione del pH orofaringeo nelle 24 ore mediante sistema Restech. Tracciato in paziente senza reflusso faringolaringeo.

ore. I valori del pH e le informazioni fornite dal paziente (posizione eretta o supina, presenza del brucio o tosse, inizio dell'alimentazione) vengono riportate su grafico e il software esegue il calcolo dei reflussi (Fig. 6-7).

Lo strumento, mediante la valutazione della percentuale del tempo di esposizione a pH inferiore a un valore di base (5.5 nella posizione eretta e 5 in quella sdraiata), del numero degli episodi di reflusso e della durata dell'episodio più lungo nella posizione eretta e in quella sdraiata, consente di ottenere, con l'applicazione di una formula matematica, lo score di RYAN²³.

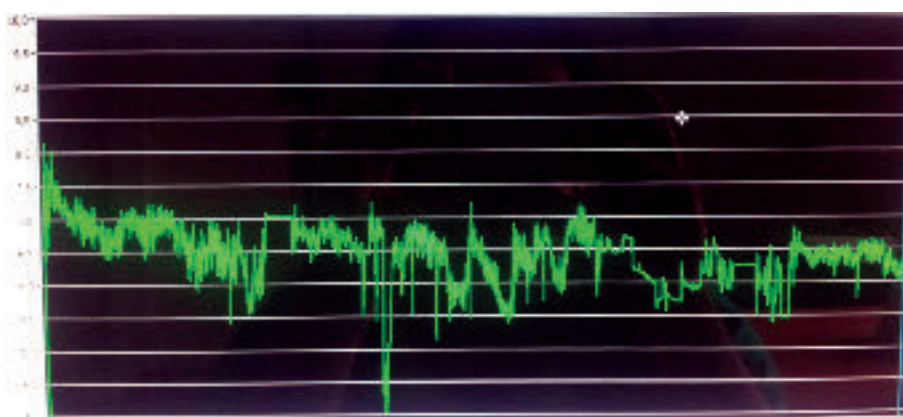


Fig. 7: Grafico: registrazione del pH orofaringeo nelle 24 ore mediante sistema Restech. Tracciato in paziente con reflusso faringolaringeo.

	Upright pH<5.5	Supine pH<5.0
% Time	0.13 min (8 s)	5.15 min (309 s)
No. of episodes	1	4
Longest episode (min)	0.71	18.97
RYANa Score	9.41	6.79
aComposite pH score for pharyngeal acid		

Tab VI: Valori normali (calcolati al 95° percentile) dei vari componenti del RYAN score, da Ayazi23 S.2009 mod.

Nella tabella VI sono riportati i valori normali (calcolati al 95° percentile) dei vari componenti del RYAN score.

A dimostrazione del fatto che la pH metria orofaringea è più sensibile rispetto a quella tradizionale, nella identificazione dei pazienti con LPR, Yuksel, in uno studio caso-controllo, ha riscontrato in pazienti con laringite cronica, livelli significativamente più alti di esposizione orofaringea acida a pH inferiore a 4, a 5 e 6 rispettivamente, nella posizione eretta rispetto ai pazienti con GERD o ai controlli ($P < .001$)²⁴. Per contro in volontari sani, sottoposti a Restech, il reflusso orofaringeo acido è risultato infrequente²⁵.

Vailati²⁶ in uno studio recentissimo ha vagliato la validità del Restech nel predire la risposta alla terapia medica (PPI 40mg 3 mesi), in pazienti con segni e sintomi correlati all'LPR. Il 40.9% dei pazienti con positività al Restech per LPR ha risposto positivamente alla terapia medica, il 40.9% dei casi Restech negativi è risultato non responsivo alla terapia e il restante 18.2%, invece, responsivo alla terapia, benchè Restech negativi. Nei soggetti con risposta terapeutica è stata riscontrata una maggior esposizione orofaringea al reflusso acido in posizione ortostatica, nonchè un maggior indice di RYAN rispetto ai non responsivi ($p=0.002$). Considerando la buona risposta alla terapia medica gold standard nella diagnosi di LPR, il Restech mostra una sensibilità del 69% ed una specificità del 100%.

PH-impedenziometria esofagea multicanale (MII)

La *PH-impedenziometria esofagea multicanale (MII)* delle 24 ore per il monitoraggio del pH e della funzione sfinteriale consente di misurare anche il reflusso gassoso e quello liquido non acido²⁷. Questa indagine si esegue con sondino a doppio sensore: uno per la zona del LES ed uno per la zona del UES. Consente di valutare contemporaneamente sia il reflusso gastroesofageo che quello laringofaringeo, riducendo i falsi negativi.

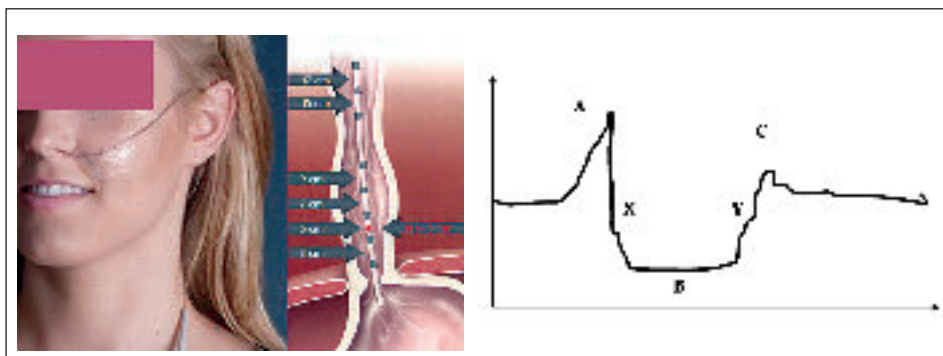


Fig. 8: pH impedenzometria: posizione del sondino

La MII supera alcune delle limitazioni presentate dalla pHmetria delle 24 ore in quanto:

1. fornisce informazioni sulla presenza di qualunque tipo di bolo che refluisce in esofago (gassoso, liquido o misto liquido-gassoso);
2. fornisce informazioni circa la natura acida (valori di pH intraesofageo inferiori a 4), debolmente acida (se il pH è compreso tra 4-0 e 7.0) o debolmente alcalina (se il pH è superiore a 7.0). La determinazione di questi parametri assume rilievo clinico poichè i reflussi debolmente acidi svolgono un ruolo importante in pazienti che hanno un esame endoscopico normale, ma non rispondono alla terapia antisecretiva mentre i reflussi debolmente alcalini, si associano ad una scarsa risposta terapeutica ai farmaci antisecretivi nei pazienti reflussori con o senza lesioni della mucosa.
3. identifica la direzione (oro-aborale o distale-prossimale) del contenuto esofageo;
4. riconosce il grado di estensione prossimale del reflusso gastroesofageo, importante nei pazienti con LPRD.

L'esame viene eseguito ambulatorialmente a digiuno dopo sospensione dei farmaci in grado di interferire con l'acidità gastrica da almeno 15 giorni. L'indagine viene effettuata mediante il posizionamento di un sondino di 2 mm circa per via trans-nasale (Fig. 8) previa anestesia locale della mucosa nasale con anestetico da contatto. Tale sondino viene collegato ad un piccolo computer portatile, affidato al paziente, mediante il quale si effettua una registrazione prolungata dell'acidità del contenuto in esofago per 24 ore. Il registratore è munito di tasti: (1) posizione eretta/supina, (2) inizio/fine pasto, (3) sintomi²⁸.

In uno studio recente²⁹ è stato effettuato un confronto tra pH metria orofaringea (Restech) e pH/impedenzometria intraluminale multicanale (MII)

English/Italian translation of GERD: Asthma, chronic cough, and laryngitis
1. GERD can be considered as a potential cofactor in patients with asthma, chronic cough, or laryngitis. Careful evaluation for non-GERD causes should be undertaken in all of these patients. (Strong recommendation, moderate level of evidence)
2. A diagnosis of reflux laryngitis should not be made based solely upon laryngoscopy findings. (Strong recommendation, moderate level of evidence)
3. A PPI trial is recommended to treat extraesophageal symptoms in patients who also have typical symptoms of GERD. (Strong recommendation, low level of evidence)
4. Upper endoscopy is not recommended as a means to establish a diagnosis of GERD-related asthma, chronic cough, or laryngitis. (Strong recommendation, low level of evidence)
5. Reflux monitoring should be considered before PPI trial in patients with extraesophageal symptoms who do not have typical symptoms of GERD. (Conditional recommendation, low level of evidence)
6. If nonresponders to a PPI trial should be considered for further diagnostic testing and are addressed in the refractory GERD section below. (Conditional recommendation, low level of evidence)
7. Surgery should generally not be performed to treat extraesophageal symptoms of GERD in patients who do not respond to acid suppression with a PPI. (Strong recommendation, moderate level of evidence)

Fig. 9: Linee guida per la diagnosi ed il trattamento del reflusso extraesofageo dell' "American Journal of Gastroenterology", da Philip O Katz MD et al³⁰, 2013

nella valutazione di reflusso faringeo in 10 pazienti affetti da tosse cronica.

Il Restech consente di individuare meno episodi di reflusso rispetto alla MII e non permette di stabilire una correlazione cronologica tra tosse e reflusso, ma è meno invasivo e quindi meglio tollerato dal paziente rispetto alla MII.

Conclusioni

La diagnosi del LPR può avvalersi di un ampio ventaglio di metodiche strumentali, ad alta tecnologia. Tuttavia nessuna di queste può prescindere una corretta valutazione clinica ed anamnestica.

In conclusione riportiamo le linee guida³⁰ per la diagnosi ed il trattamento del reflusso extraesofageo dell' "American Journal of Gastroenterology" (Fig. 9).

Bibliografia

1. Koufman JA. Gastroesophageal reflux and voice disorders. In: Rubin, Sataloff, Gould, eds. *Diagnosis and Treatment of Voice Disorders*. New York-Tokyo: Igaku-Shoin Publishers, 1995:161–175
2. Vaezi MF. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 ;10(3):271-7. Review
3. Tutuian R, Castell DO. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 ;12(3):174-9
4. Watson M.G. Review article: laryngopharyngeal reflux – the ear, nose and throat patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33 (Suppl. 1): 1–71
5. Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J*. 2002 ;81:7-9.
6. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002 ;16(2):274-7
7. Schindler A, Mozzanica F, Ginocchio D, Peri A, Bottero A, Ottaviani F. Reliability and clinical validity of the Italian Reflux Symptom Index. *J Voice*. 2010 ;24(3):354-8.
8. Leone CA, Mosca F. Multicentric study: statistical correlation between clinical data and instrumental findings in laryngo-pharyngeal reflux: proposal for a new ENT classification of reflux. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006 ;26(5):264-70.
9. Remacle Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:143-9
10. Kłopocka M, Sinkiewicz A, Budzyński J, Pulkowski G, Swiatkowski M. Improvement in clinical course and laryngeal appearance in selected patients with chronic laryngitis after eight weeks of therapy with rabeprazole. *Med Sci Monit*. 2004 ;10(10):PI115-8.
11. Kim JH, Sung IK, Hong SN, Lee SY, Park HS, Shim CS. Is the Proton Pump Inhibitor Test Helpful in Patients with Laryngeal Symptoms? *Dig Dis Sci*. 2013, 27.
12. Li X, Wu T, Wang L, Liu X, Zeng F . Evaluation of efficacy of esomeprazole treatment in patients with laryngopharyngeal reflux. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2011 ;25(9):388-91.
13. Pace F, Pace M. The proton pump inhibitor test and the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 ;4(4):423-7.
14. Cho YK, Choi MG, Lim CH, Nam KW, Chang JH, Park JM, Lee IS, Kim SW, Choi KY, Chung IS. Diagnostic value of the PPI test for detection of GERD in Korean patients and factors associated with PPI responsiveness. *Scand J Gastroenterol*. 2010 ;45(5):533-9.
15. Pearson JP, Parikh S, Orlando RC, Johnston N, Allen J, Tinling SP, Johnston N, Belafsky P, Arevalo LF, Sharma N, Castell DO, Fox M, Harding SM, Morice AH, Watson MG, Shields MD, Bateman N, McCallion WA, van Wijk MP, Wenzl TG, Karkos PD, Belafsky PC. Review article: reflux and its consequences—the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 ;33 Suppl 1:1-71.

16. Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope*. 2005 ;115(12):2256-61.
17. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001;111:1313-7.
18. Powell J, Cocks HC. Mucosal changes in laryngopharyngeal reflux-prevalence, sensitivity, specificity and assessment. *Laryngoscope*. 2013 ;123(4):985-91
19. Pribuisiene R, Uloza V, Kupcinskas L. Diagnostic sensitivity and specificity of laryngoscopic signs of reflux laryngitis. *Medicina (Kaunas)*. 2008;44(4):280-7.
20. Vardar R, Varis A, Bayrakci B, Akyildiz S, Kirazli T, Bor S. Relationship between history, laryngoscopy and esophagogastroduodenoscopy for diagnosis of laryngopharyngeal reflux in patients with typical GERD. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 ;269(1):187-91..
21. Wang L, Liu X, Liu YL, Zeng FF, Wu T, Yang CL, Shen HY, Li XP. Correlation of pepsin-measured laryngopharyngeal reflux disease with symptoms and signs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 ;143(6):765-71.
22. Jecker P, Orloff LA, Mann WJ Extraesophageal reflux and upper aerodigestive tract diseases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2005;67(4):185-91.
23. Ayazi S, Hagen JA, Zehetner J, Oezcelik A, Abate E, Kohn GP, Sohn HJ, Lipham JC, Demeester SR, Demeester TR. Proximal esophageal pH monitoring: improved definition of normal values and determination of a composite pH score. *J Am Coll Surg*. 2010 ;210(3):345-50..
24. Yuksel ES An oropharyngeal pH monitoring device to evaluate patients with chronic laryngitis. *Neurogastroenterol Motil*. 2013,18.
25. Sun G. A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: Normal values. *Laryngoscope*. 2009 ;119(8):1639-43.)
26. Vailati C, Mazzoleni G, Bondi S, Bussi M, Testoni PA, Passaretti S. Oropharyngeal pH monitoring for laryngopharyngeal reflux: is it a reliable test before therapy? *J Voice*. 2013 ;27(1):84-9
27. Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA*. 2005 28;294(12):1534-40.
28. P. Zentilin et al: *Digestive and Liver Disease* 38 (2006) 226–232G. E. Boeckxstaens, *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 334–343
29. Ummarino D, Vandermeulen L, Roosens B, Urbain D, Hauser B, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux evaluation in patients affected by chronic cough: Restech versus multichannel intraluminal impedance/pH metry. *Laryngoscope*. 2013,123(4):980-4..
30. Philip O Katz MD, Lauren B Gerson MD, MSc and Marcelo F Vela MD, MSCR. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308–328;

**LA “CURRENT THERAPY” DELLA MRGE
NELL'ADULTO E NEL BAMBINO**

G. Ferrari, A. Tombolini, A. Ferrari, E. Delehayé

Le linee guida per la corretta gestione terapeutica del LPR più o meno associato a GERD prendono origine dai presupposti fisiopatogenetici descritti fino ad ora nel presente volume.

Possiamo quindi schematicamente parlare di terapia medica comportamentale e farmacologia in senso stretto.

La terapia della Sindrome da reflusso faringo-laringeo non associata a GERD

La sindrome da reflusso faringo-laringeo, come altre manifestazioni extraesofagee di reflusso, viene inizialmente trattata con una combinazione di cambiamenti di dieta e modifiche del comportamento. Il ruolo del farmaco è più controverso (vedi sotto “La terapia farmacologica”).

Non è chiaro se i pazienti che sono asintomatici per GERD e vengono incidentalmente riconosciuti portatori di LPR richiedono un trattamento. Ci sono preoccupazioni teoriche che LPR potrebbero aumentare il rischio di lesioni maligne, ma questo non è stato dimostrato. Dai dati della letteratura si evince, talora, che in alcuni casi si consiglia di gestire la forma asintomatica di LPR con modificazioni della dieta e del comportamento, ma non con i farmaci.

Nelle forme a sintomatologia conclamata gli obiettivi di una terapia ideale dovrebbero essere.

- cicatrizzazione delle lesioni mucose, se presenti
- efficace sollievo sintomatologico
- prevenzione delle recidive e delle complicanze
- migliorare la qualità di vita del paziente.

La terapia ideale dovrebbe consentire il raggiungimento di tutti questi obiettivi senza provocare effetti indesiderati.

Prima di iniziare una terapia farmacologica è buona regola spiegare al paziente di cambiare alcune abitudini di vita:

- sollevare la testiera del letto, per favorire, sfruttando la gravità, la clearance esofagea, specie in pazienti con disturbi notturni

- evitare pasti molto tardi la sera, e comunque vicino al momento di coricarsi
- riduzione del peso corporeo
- smettere di fumare
- evitare cibi grassi, cioccolato, menta, caffè, alcool, (che possono ridurre la tenuta dello sfintere esofageo inferiore), e qualsiasi altro alimento che il paziente riconosce come scatenante il sintomo, (bevande e cibi acidi o gassati); evitare di indossare indumenti stretti. (Tabella 1: elenco alimenti).
- favorire la salivazione con gomma da masticare o pastiglie nelle fasi di acuzie.
- qualche beneficio può derivare da esercizi di respirazione addominale che possono rinforzare la barriera antireflusso dello sfintere esofageo inferiore.

La terapia farmacologica per il LPR in genere comporta la soppressione della secrezione acida con inibitori della pompa protonica (PPI). Anti-H₂ e gli antiacidi possono fornire benefici aggiuntivi.

C'è polemica sul ruolo di inibizione della secrezione acida nel trattamento di pazienti con sintomi che indirizzano verso un quadro di LPR, in assenza di irritazione esofagea. Le prove per l'efficacia della terapia farmacologica, al di là dell'effetto placebo, sono relativamente deboli. Le linee guida della American Gastroenterological Association consigliano di "non usare gli inibitori della pompa protonica (PPI) o bloccanti H₂ in assenza di una concomitante sindrome esofagea o malattia da reflusso gastroesofageo". Al contrario, le linee guida della American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery consigliano due volte al giorno PPI per non meno di sei mesi "per la maggior parte dei pazienti con LPR".

Inibitori della pompa protonica

Gli inibitori della pompa protonica, (PPI), sono così detti perchè, dopo l'assorbimento intestinale, (vengono somministrati in compresse gastro-resistenti per evitare che si inattivino nello stomaco), entrano in circolo, (ove hanno una emivita plasmatica breve di non oltre 2 ore), e raggiungono le cellule parietali gastriche, e lì determinano il blocco irreversibile dell'enzima H⁺/K⁺ ATPasi, (cosiddetta pompa protonica). Tale evento blocca la via finale per la produzione dell'acido cloridrico, indipendentemente da ogni altro stimolo (istaminico, colinergico, gastrinico), sul quale invece agiscono le altre categorie di farmaci per la terapia della sindrome da reflusso di cui faremo menzione più avanti (il meccanismo d'azione

dei farmaci H₂-antagonisti, ad esempio, consiste nel blocco recettoriale del solo recettore istaminico). Nell'ambiente acido intracellulare, ove si attivano a partire da una forma di pro-farmaco, bloccano la pompa H⁺/K⁺ delle cellule parietali dello stomaco, legando irreversibilmente una sua cisteina con un ponte disolfuro. La loro lunga durata di azione, (fino a 48 ore per alcuni), deriva dal fatto che per ripristinare la secrezione acida la cellula parietale gastrica deve produrre nuove pompe protoniche o attivare pompe inattive.

Sono generalmente ben tollerati ed i loro effetti collaterali sono sovrapponibili a quelli degli H₂-antagonisti, non superano il 5% dei casi e non sono in genere dose-correlati. I più frequenti sono: cefalea, diarrea, nausea, dolore addominale. Non interferiscono in genere con l'assorbimento di nutrienti o minerali, ad eccezione dei complessi vitaminici, mentre molto si discute sul fatto che la prolungata soppressione dell'acidità gastrica provoca ipergastrinemia e ciò in linea teorica potrebbe favorire fenomeni di cancerogenesi gastrica. In gravidanza non sembra che possano indurre aumento significativo del rischio di malformazioni. Vanno usati con cautela in caso di epatopatia grave.

Gli inibitori della pompa protonica, (PPI), sono spesso utilizzati per il trattamento di LPR, ma non ci sono prove decisive circa la loro efficacia e le dimostrazioni clinico-sperimentali sono ancora relativamente deboli:

- nessuna differenza significativa nei risultati sui sintomi tra placebo e PPI è stata trovata in studi clinici randomizzati che vanno da due a quattro mesi utilizzando il lansoprazolo, il rabeprazolo, l'esomeprazolo, o il pantoprazolo in pazienti con quadro lieve e sfumato di LPR.
- al contrario, diversi studi hanno dimostrato un miglioramento dei sintomi con la terapia con PPI nelle forme clinicamente significative. In uno studio randomizzato condotto su 89 pazienti con LPR per 12 settimane, confrontando rabeprazolo versus placebo, è emerso che i pazienti trattati con rabeprazolo avevano più probabilità di avere miglioramento dell'indice dei sintomi da reflusso (RSI) durante il trattamento ed i sintomi si ripresentavano entro sei settimane dalla sospensione del trattamento. I pazienti hanno riferito un significativo miglioramento di alcuni sintomi nel LPR, (tra cui bruciore di stomaco), ma non altrettanto di altri (tra cui raucedine). Un altro studio di 62 pazienti con LPR ha trovato un miglioramento significativamente maggiore rispetto al placebo con un ciclo di tre mesi di esomeprazolo ed un altro studio con lansoprazolo rispetto al placebo in 122 pazienti affetti da laringite cronica idiopatica ha dimostrato un risultato migliore rispetto a quello di pazienti trattati con lansoprazolo, avendo una risoluzione completa dei sintomi (50 contro 10 per cento), dopo tre mesi di terapia.

Uno studio con omeprazolo ha dimostrato un cambiamento significativo nell'aspetto laringoscopico e nei sintomi clinici, quali lo schiarirsi la gola, rispetto al gruppo placebo.

Due studi hanno trovato che i sintomi del LPR avevano più probabilità di risposta al trattamento nei pazienti che sono risultati positivi nel siero per l'antigene *H. pylori*.

Questi dati suggeriscono che i PPI dovrebbero essere usati con riserva nei pazienti che presentano sintomi di LPR e che non hanno GERD sintomatica.

Quando il trattamento è indicato, si consiglia l'utilizzo di alte dosi di inibitori della pompa protonica (ad esempio omeprazolo 40 mg due volte al giorno). I sintomi dovrebbero iniziare a migliorare entro sei-otto settimane di utilizzo. Tuttavia, nel trattamento di LPR con PPI si consigliano almeno sei mesi di terapia. Questo si basa sui risultati di studi endoscopici che mostrano il tempo necessario per ridurre l'edema laringeo e documentano la reiterazione dei sintomi se il trattamento con PPI è interrotto solo dopo tre mesi. Tuttavia, ci sono pochi dati basati su studi clinici di affidabile spessore per guidare la durata del trattamento.

Per ottenere i migliori risultati, l'IPP deve essere assunto a stomaco vuoto, mezz'ora prima dei pasti. La dose più efficace è la dose mattutina, perché lo stomaco è relativamente vuoto. L'assunzione di cibo è necessario da 30 a 45 minuti dopo l'assunzione della pillola, o il farmaco non funziona altrettanto bene. Il PPI funziona solo su pompe protoniche attivate. Mangiare 30 minuti dopo l'assunzione della pillola assicura che non ci siano livelli terapeutici del farmaco nel sangue e che il numero massimo di pompe protoniche sono state attivate (mangiare stimola fortemente l'attivazione della secrezione acida).

Anti-H2, antiacidi, procinetici ed inibitori del reflusso

Di queste categorie di farmaci si parlerà in dettaglio nei capitoli dedicati al trattamento del LPR con GERD. Per il sottogruppo di pazienti che necessitano di terapia farmacologica per la LPR, un farmaco istamina bloccante di tipo 2 può essere aggiunto ad un regime PPI, prima di coricarsi, per aiutare a ridurre la produzione di acido durante la notte.

Antiacidi, come quelli contenenti calcio, magnesio, o composti di alluminio, possono essere utilizzati 30 minuti dopo il pasto, specie se molto acido. Essi possono essere utilizzati anche in previsione di eventi di reflusso per neutralizzare l'acido che è già presente nello stomaco, come prima di impegnarsi con sforzi fisici, prestazioni sportive o situazioni stressanti.

Farmaci come la metoclopramide, il domperidone e la cisapride hanno il compito di contrastare il trasporto retrogrado del contenuto gastrico in esofago, mentre gli inibitori del reflusso derivati dall’acido gamma-amino-butirrico di tipo B inibiscono il rilassamento transitorio dello sfintere esofageo inferiore. Il loro preminente “effetto antiacido” giustifica una trattazione dettagliata nel capitolo del LPR associato a GERD, anche se diffuso è il loro utilizzo nella terapia dei sintomi faringo-laringei da reflusso, specie in situazioni di medicazione empirica o automedicazione.

Avvio e interruzione della terapia

Quando si tenta di interrompere il trattamento con farmaci, il criterio si basa su una diminuzione graduale nel corso di sei-otto settimane con controllo per il ritorno dei sintomi. Un effetto di rimbalzo si può verificare in caso di una brusca interruzione dei farmaci. Dopo sei mesi, è consigliabile che il paziente sia invitato a sospendere dapprima il farmaco anti-H₂ e ridurre la dose di PPI per una volta al giorno, al mattino, per otto settimane e quindi ad interrompere ogni terapia, valutandone il risultato dopo otto settimane.

I pazienti i cui sintomi rimangono controllati possono sospendere definitivamente la terapia. Molti pazienti riferiscono una ripresa dei sintomi a sei-otto settimane. In questi casi si riparte con un trattamento ridotto, (PPI solo al mattino), e se non efficace in sei-otto settimane si ripristina il trattamento completo per altri 6 mesi.

La terapia della Sindrome da Reflusso Faringo-Laringeo associata a GERD

Nelle forme in cui si decide di intraprendere una terapia medica, poichè il LPR è associato a GERD, le linee guida prevedono una terapia di attacco necessaria per la guarigione delle lesioni mucose acute ed una terapia di mantenimento utile per la prevenzione delle recidive.

Terapia a breve termine

Si basa oggi sull’uso pressoché esclusivo di due gruppi di farmaci:

- farmaci antisecretivi: antagonisti recettori H₂ e inibitori pompa protonica (PPI)
- farmaci procinetici: metoclopramide, domperidone, cisapride

Un problema ancora aperto è rappresentato dall'uso di antiacidi ed alginati. Studi clinici hanno evidenziato che questi tipi di farmaci sono lievemente superiori al placebo nella terapia a breve termine, mentre vi sono risultati contrastanti sugli alginati. Non vi sono evidenze convincenti del fatto che gli antiacidi e gli alginati siano di qualche beneficio nel trattamento dell'esofagite, ma molti pazienti li utilizzano anche senza consultare il medico, evidentemente perchè ne traggono una sufficiente remissione sintomatologica.

Terapia antisecretiva

La GERD deve essere considerata una malattia acido-correlata, come dimostrano gli eccellenti risultati terapeutici ottenuti con gli antisecretivi, (nonostante il ruolo altrettanto fondamentale svolto dalla anomalia motoria nella patogenesi della malattia).

Esiste una correlazione diretta tra la durata e il grado dell'inibizione acida da parte dei diversi farmaci antisecretivi e la cicatrizzazione dell'esofagite. È molto importante raggiungere e mantenere un pH intragastrico relativamente elevato, poichè il pepsinogeno non viene attivato a $\text{pH} > 4$ e quindi il reflusso risulta meno lesivo nei confronti della mucosa esofagea.

La misurazione del pattern circadiano, (mediante pHmetrie prolungate), della secrezione gastrica in corso di GERD ha fatto emergere numerose differenze nei confronti di altre patologie acido-correlate, con importanti riflessi dal punto di vista terapeutico. I pazienti con GERD sembrano avere una maggiore sensibilità all'acido (sia in termini di sintomi che di capacità lesiva) rispetto ai pazienti con ulcera duodenale e di conseguenza l'entità dell'inibizione acida richiesta per ottenere percentuali di guarigione soddisfacenti, (dell'ordine dell'80-90%) è mediamente superiore a quella di pazienti con ulcera duodenale. Ciò sembra suggerire che anche piccole quantità di secrezione gastrica residua esercitano un ruolo patogenetico rilevante nel mantenimento del danno mucoso.

Un secondo aspetto riguarda la durata dell'inibizione acida. Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'importanza dell'inibizione della secrezione acida notturna nell'indurre la cicatrizzazione dell'ulcera gastrica e duodenale, per cui è ormai validata la pratica clinica di somministrare gli H₂ antagonisti in una singola dose serale nel trattamento di queste patologie. L'esofagite da reflusso richiede un approccio terapeutico differente. Infatti, anche se gli episodi di reflusso g.e. tendono ad essere più frequenti durante le ore notturne, almeno in una categoria di pazienti

con esofagite definiti secondo i parametri di Johnson e De Meester “supine refluxers”, è ormai ampiamente dimostrato che il reflusso acido avviene anche nelle ore diurne (cosiddetti “upright refluxers” o “combined refluxers”).

La finalità della terapia pertanto deve essere quella di ridurre il numero e la durata degli episodi di reflusso nel corso dell’intera giornata, cercando di inibire nel modo più efficace possibile la secrezione acida delle 24 h.

Molti studi hanno dimostrato l’efficacia dei vari inibitori della pompa protonica e H2 antagonisti nel trattamento dei sintomi del reflusso. Tuttavia, verificare l’efficacia relativa di questi farmaci è complicato dal fatto che esiste un continuum di gravità del quadro clinico, e la comparabilità delle popolazioni di studio tra le prove non può essere assoluta.

Un modo utilizzato per valutare l’efficacia dei farmaci in molti studi è il tasso di guarigione placebo. Il tasso di guarigione placebo è molto basso in pazienti con GERD grave e relativamente elevata in forme lievi. Gli antagonisti del recettore H2 offrono nelle forme lievi un guadagno terapeutico fino al 24 per cento superiore rispetto al placebo ed il beneficio è in genere indipendente dalla velocità di guarigione e non presentano una curva dose-risposta per il trattamento di GERD grave. Gli inibitori della pompa protonica sono complessivamente più efficaci nella guarigione di GERD rispetto agli antagonisti del recettore H2, con un guadagno terapeutico fino al 74 per cento rispetto al placebo. Inoltre, gli inibitori della pompa protonica consentono una guarigione più rapida ed un sollievo dai sintomi maggiore rispetto agli antagonisti dei recettori H2. In una meta-analisi, completo sollievo dal bruciore di stomaco si è verificato ad un tasso del 11,5 per cento a settimana con un inibitore della pompa protonica rispetto al 6,4 per cento a settimana con un antagonista del recettore H2. Inoltre, gli inibitori della pompa protonica mostrano una curva dose-risposta per la guarigione ben più alta, come evidenziato dai tassi di guarigione superiori con dosi più elevate e/o composti più potenti.

Antagonisti recettori H2

Sono farmaci dotati di moderata efficacia terapeutica nei pazienti con GERD, tuttavia nella valutazione della loro efficacia occorre tener presente che la dose di farmaco utilizzata ha un ruolo critico. Nell’ultimo decennio, da quando sono state utilizzate dosi più elevate di anti-H2 (ad es. ranitidina 300 mg b.i.d. o q.i.d.), sono state descritte percentuali di guarigione dell’esofagite di II e III grado di circa il 70%, prolungando la terapia a 12 settimane.

Pertanto possiamo affermare che i farmaci antagonisti dei recettori H2:

- eliminano i sintomi nel 32-82% a dosaggi b.i.d.
- nell'esofagite I-II grado si osservano percentuali di guarigione del 70-80%, ma la esofagite di III IV grado guarisce solo nel 30-50%.
- a dosi più elevate e frazionate nel corso delle 24 ore sono efficaci come gli IPP ma risultano più costosi.

Inibitori pompa protonica (IPP)

A dosi standard (Omeprazolo 20 mg – Lansoprazolo 30 mg – Rabeprazolo 20 mg – Pantoprazolo 40 mg) si osserva:

- scomparsa dei sintomi nel 70 – 90%
- guarigione dell'esofagite nel 62 – 94%

Risultano pertanto più efficaci degli anti H2 nella guarigione e nel controllo dei sintomi della GERD.

In seguito a Linee Guida uscite dal “Consensus statement for management of GERD- 2007 – University Yale”, si raccomandava:

- Omeprazolo 20 mg o Pantoprazolo 20 mg come dose standard nella GERD lieve
- Omeprazolo 40 mg o Pantoprazolo 40 mg nelle forme di GERD moderata-severa.

Anche a dosaggi più elevati, gli IPP sono estremamente ben tollerati e sicuri, sia nella terapia di attacco che di mantenimento. Rappresentano inoltre il trattamento economicamente più vantaggioso nella gestione dei pazienti con GERD e questo grazie ad un più rapido processo di cicatrizzazione delle lesioni mucose e ad un maggior sollievo sintomatologico rispetto alla altre classi di farmaci.

Terapia aggiuntiva

PROCINETICI

Altro componente importante nella fisiopatologia della GERD è il disordine motorio che determina il trasporto retrogrado del contenuto gastrico ed il contatto prolungato tra il reflusso gastrico lesivo e la mucosa esofagea.

I procinetici dovrebbero, pertanto, rappresentare il trattamento ideale; sfortunatamente i risultati clinici non sono così positivi come ci si aspetterebbe.

In questa categoria di farmaci ricordiamo **la metoclopramide, il domperidone e la cisapride.**

Studi condotti con metoclopramide dimostrano che il farmaco è efficace come gli anti H2 nel migliorare i sintomi, ma non c’è alcuna evidenza a sostegno del ruolo terapeutico sulla cicatrizzazione delle lesioni della mucosa; inoltre l’uso di tale farmaco è gravato da effetti collaterali anti-dopaminergici sul SNC (sonnolenza e disturbi extrapiramidali).

La Cisapride, secondo i vari studi riportati in letteratura, ha dato migliori risultati poiché:

1. accelera lo svuotamento gastrico,
2. aumenta la pressione del LES,
3. migliora la clearance esofagea, stimolando le contrazioni peristaltiche nel corpo esofageo distale.

In studi controllati è risultata superiore al Placebo nella scomparsa dei sintomi, presentando effetti collaterali simili; sono state osservate percentuali di guarigione dell’esofagite del 40-80%; l’efficacia è risultata simile a quella di dosi standard di anti H2.

L’uso della cisapride è controindicato in pazienti trattati con macrolidi, antifungini ed antidepressivi poiché questi tipi di farmaci inibiscono il citocromo P 450, il quale è necessario per il metabolismo del procinetico; il farmaco è inoltre controindicato nei pazienti predisposti allo sviluppo di aritmie cardiache.

La terapia concomitante di procinetico ed antisecretivo potrebbe essere la più indicata nel trattamento della GERD, ma essa risulta costosa e pertanto viene riservata a casi selezionati che non rispondono ai soli IPP, soprattutto in presenza di rigurgito o sintomatologia respiratoria o notturna di particolare rilevanza.

In Italia l’uso della Cisapride è stato limitato a partire dal 7 Dicembre 2000.

Inibitori del reflusso

I farmaci che inibiscono il rilassamento transitorio dello sfintere esofageo inferiore sono stati considerati per il trattamento aggiuntivo di LPR con GERD.

I composti di ac. gamma-aminobutirrico di tipo B, (baclofen e lesogaberran), hanno dimostrato l’efficacia nel ridurre episodi di reflusso nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo. Dosi di baclofen utilizzati in questi studi sono tipicamente usati nel trattamento dei disturbi spastici. Baclofen, tuttavia, non è stato utilizzato come opzione di trattamento per GERD causa del suo profilo di effetti collaterali avversi (sedazione, vertigini) alle dosi che sarebbero necessarie per un efficace trattamento.

In un doppio-cieco, placebo-controllato, randomizzato di fase II, il trattamento con lesogaberan, un nuovo ac.gamma-aminobutirrico agonista del recettore di tipo B, ha provocato in alcuni casi bruciore di stomaco, ma ha migliorato significativamente i sintomi, specie il rigurgito, rispetto al placebo; tuttavia, la percentuale di responder era piccola. Lesogaberan è stato ben tollerato, con eventi avversi per lo più da lieve a moderata intensità che erano paragonabili al gruppo placebo. Il ruolo di lesogaberan come terapia aggiuntiva nei pazienti che hanno parzialmente risposto al PPI deve ancora essere determinato.

Tensioattivi

Si tratta di farmaci volti a creare una barriera che impedisca lesioni peptiche alle superfici mucose. Tra essi, ricordiamo:

- Alginato di sodio o di magnesio (derivato dalle alghe): forma un gel di superficie e crea una barriera fisica contro il rigurgito del contenuto gastrico ed un film protettivo e persistente sulla mucosa faringo-esofago-gastrica. Studi clinici hanno fornito risultati non univoci circa la sua efficacia nel trattamento dei sintomi faringo-esofagei, in caso di reflusso di entità moderata. Attualmente è raramente utilizzato in età pediatrica, mentre significativo è il suo utilizzo nell'adulto. Nelle diverse preparazioni disponibili contiene spesso in associazione un antiacido o un procinetico ed è usato diffusamente nel trattamento anche empirico dei sintomi faringo-esofagei del reflusso;
- Sucralfato (saccarosio solfato di Alluminio): aderisce alla superficie della mucosa, proteggendola da lesioni peptiche e promuovendone la guarigione. La presenza dell'Alluminio, anche in questo preparato, ne rende minimo l'utilizzo in età pediatrica.

Malattia da reflusso gastroesofageo non erosiva (NERD)

La maggior parte dei pazienti con sintomi tipici di LPR associato alla malattia da reflusso gastroesofageo non hanno esofagite; tali pazienti sono stati indicati come avere la malattia da reflusso non erosiva (NERD). Alcuni di questi pazienti hanno sintomi, pur avendo normali livelli di esposizione acida esofagea, valutata con 24 ore di studio di monitoraggio del pH. Tali pazienti possono avere ipersensibilità esofagea a gradi fisiologici di reflusso acido. Altri pazienti NERD hanno un'esposizione anormale all'acido, ma non hanno sviluppato palesi lesioni della mucosa. Altri

ancora hanno bruciore di stomaco non imputabile al reflusso acido, a volte indicato come “bruciore di stomaco funzionale”. I primi due gruppi, ma non il terzo gruppo di pazienti, possono rispondere alla terapia anti secretoria. Almeno tre studi controllati e una meta-analisi suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica sono stati dimostrati in grado di dare più sollievo dai sintomi rispetto al placebo ed agli antagonisti dei recettori H2 in questi pazienti.

Terapia di mantenimento

La GERD e di conseguenza il LPR sono delle entità cliniche recidivanti, con un tasso del 75-90% di recidiva dopo interruzione di una efficace terapia antisecretiva, quindi la terapia acido-soppressiva di mantenimento è spesso necessaria. La riduzione della dose di farmaco o il tentativo di manutenzione con un agente meno potente rispetto a quello utilizzato per la guarigione spesso si traduce in un alto tasso di ricorrenza. Le seguenti conclusioni sono state fatte in una revisione sistematica della letteratura.

I fattori clinico-endoscopici predittivi di recidiva sono rappresentati da:

- esofagite iniziale di grado elevato
- persistenza dei sintomi dopo guarigione endoscopica
- lenta regressione dei sintomi durante il trattamento acuto
- presenza di sintomi severi prima del trattamento acuto
- presenza di gravi malattie concomitanti.

Gli inibitori della pompa protonica (PPI) ad una dose standard (come suggerito da informazioni di prescrizione della casa farmaceutica produttrice) o una dose più bassa (di solito la metà della dose standard), sono risultati più efficaci nel mantenimento rispetto altri tipi di farmaci. La necessità di terapia medica di mantenimento può essere giudicata dalla rapidità di recidiva alla sospensione dei farmaci antisecretori. Sintomi ricorrenti in meno di tre mesi suggeriscono la necessità di una terapia continua, mentre la remissione superiore a tre mesi può essere adeguatamente gestita da cicli ripetuti di terapia acuta, se necessario. Il termine di tre mesi è derivato da osservazioni di pazienti randomizzati a placebo in studi di mantenimento con inibitori della pompa protonica. Da uno studio policentrico eseguito in Inghilterra negli anni 2005-2010 è emerso che se la recidiva si verifica entro un anno, nel 76 per cento dei casi avviene entro i primi tre mesi e nel 55 per cento nel primo mese. Nella terapia di mantenimento può essere intrapreso un trattamento continuo o un trattamento intermittente.

Linee guida per il trattamento a lungo termine intermittente

- Età inferiore a 60 aa.
- Numero di recidive < 3/anno
- Sintomi di grado lieve o moderato
- Assenza di gravi patologie concomitanti
- Esofagite I-II grado

Linee guida per il trattamento a lungo termine continuativo

- Età superiore a 60 aa.
- Numero di recidive > 3/anno
- Sintomi grado severo o intrattabili
- Presenza di patologie concomitanti (sclerodermia, diabete, m. cardio-polmonari)
- Esofagite III-IV grado, ulcere esofagee, esofago di Barrett, stenosi.

Nella letteratura internazionale è ormai acquisito che nella GERD la terapia più efficace dall'inizio è anche la più conveniente in termini di costi/benefici. Ciò vale anche per il quadro di LPR ad essa associata. Si consiglia pertanto di iniziare la terapia nel paziente con esofagite con IPP; nella terapia di mantenimento, la dose deve essere ridotta alla dose più bassa in grado di controllare i sintomi.

La terapia medica nel reflusso faringo-laringo-esofago-gastrico in età pediatrica

La gamma di sintomi e complicanze della malattia dal reflusso gastro-esofageo è variabile a seconda dell'età del bambino e difficile è la valutazione degli effetti di questa a livello faringo-laringeo in età pediatrica. Non dissimile dall'adulto, tuttavia risulta il comportamento terapeutico che vede al primo posto l'adeguamento delle abitudini di vita, con particolare riferimento alla normalizzazione del peso e alla cura della posizione notturna a letto.

Nell'ambito delle abitudini alimentari è prioritario nel bambino con sintomi da reflusso eliminare quegli alimenti, quali il cioccolato e la menta piperita, e quelle bevande, quali il succo di agrumi e la Coca Cola, che possono determinare un aumento dei fenomeni del reflusso gastro-esofageo. Anche la riduzione di alimenti ricchi di grassi sembra nei bambini dare beneficio; utile a volte è la promozione della sali-

vazione con l’uso di gomma da masticare e distribuire il cibo in più pasti di piccole dimensioni, evitando la posizione supina subito dopo mangiato.

Il trattamento farmacologico, in analogia a quanto già descritto per gli adulti è riservato ai casi a sintomatologia marcata, in cui ai disturbi faringolaringei si associano quelli tipici della malattia da reflusso gastroesofageo. Anche in età pediatrica l’elenco dei farmaci utilizzati ricalca quello già presentato per gli adulti.

Inibitori di pompa protonica

Omeprazolo e lansoprazolo sono stati più ampiamente studiati per l’uso pediatrico e sono approvati dalla US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). La loro efficacia è dimostrato essere superiore a quella degli antagonisti del recettore per istamina tipo 2, hanno una lunga durata d’azione e sono in genere ben tollerati. Nei neonati con irrtabilità o rigurgito, tuttavia, studi controllati con placebo sembrano dimostrare che i PPI non sono più efficaci dello stesso placebo nel migliorare sintomi lievi e quindi confermano l’indicazione di tali farmaci in presenza di sintomi marcati e con evidenza istologica di lesioni esofagee. D’altro canto uno studio randomizzato con un’alta casistica di bambini di età tra i 6 mesi ed i 13 anni, ha mostrato che la capacità di controllare con omeprazolo (40 ml/die per 1,73 mq di superficie) i sintomi è pressoché sovrapponibile con quella ottenuta da alte dosi di ranitidina, (20 mg/kg/die). Ne deriva, quindi, che l’omeprazolo non sembra offrire alcun vantaggio rispetto ad alte dosi di ranitidina e, comunque, entrambi sono in grado di produrre significativo miglioramento del quadro clinico. Lo stesso studio ha mostrato che ciascuno di questi trattamenti è altamente efficace anche nel mantenimento della remissione. Attualmente, comunque, si è propensi a privilegiare nei bambini per il trattamento di GERD e delle manifestazioni extraesofagee di questa, come i sintomi faringo- laringei e l’asma, la terapia con PPI, il cui dosaggio varia considerevolmente in funzione dell’età. I neonati e i bambini più piccoli metabolizzano questi farmaci più rapidamente degli adulti e quindi il dosaggio complessivo è più alto di quello indicato nella seconda infanzia e negli adulti, variando da 0,3 a 3,5 mg/kg/die, con dose massima di 80 mg/die. Usando il lansoprazolo i dosaggi oscillano da 0,73 a 1,66 mg/kg/die, con un massimo di 30 mg/die. Molti di questi farmaci sono formulati sottoforma di capsule contenenti granuli con rivestimento gastroresistente, che possono essere mescolati con cibi morbidi e così somministrati ai bambini. Lansopra-

zolo e omeoprazolo sono anche disponibili come polveri aromatizzate per preparare una sospensione.

Pochi sono, ad oggi, gli studi in grado di valutare gli effetti dell'uso cronico del PPI in età pediatrica. In uno di questi è stato documentato un aumento della suscettibilità di questi pazienti, dopo un trattamento di almeno 3 anni, alle infezioni enteriche, al malassorbimento di B₁₂ e alla nefrite interstiziale acuta. Non ci sono dati in merito al rischio di gastrite atrofica o ad aspetti di cancerogenesi.

Inibitori dell'istamina tipo 2

Questi antagonisti dei recettori dell'istamina di tipo 2, che inibiscono la secrezione acida, bloccando i recettori dell'istamina di tipo 2 sulla cellula parietale, hanno mostrato effetti sovrapponibili rispetto ai PPI e indubbio beneficio rispetto al placebo, ma in età pediatrica il loro utilizzo è ritenuto di non prima scelta, riservato a casi con sintomatologia lieve, limitato prevalentemente all'uso di ranitidina o cimetidina. Anche per questi farmaci, l'uso prolungato ha mostrato un aumento di rischio per infezioni enteriche.

Antiacidi

Lavorano neutralizzando il PH gastrico e, quindi, diminuendo la predisposizione della mucosa faringo-laringo-esofagea alla acidità gastrica. Varie preparazioni sono commercialmente disponibili e contengono la combinazione di Magnesio e Idrossido di Alluminio e Carbonato di Calcio. Uno studio clinico dimostra che il trattamento con antiacidi e cimetidina è risultato efficace in un cospicuo numero di bambini affetti da sintomi di reflusso di entità moderata. L'uso degli antiacidi contenenti Alluminio può aumentare significativamente nei bambini i livelli plasmatici di quest'ultimo: sono state, infatti, ipotizzate complicanze quali osteopenia, anemia microcitica e neurotossicità. Di conseguenza il loro uso è limitato a brevi trattamenti sintomatici nella seconda infanzia e nella adolescenza.

Procinetici

Questi farmaci migliorano la peristalsi esofagea e accelerano lo svuotamento gastrico; è tuttavia, riconosciuta loro una serie di effetti collaterali

che ne limita l’uso in genere a bambini effetti da vomito ricorrente e rigurgito invalidante. Tra essi ricordiamo la cisapride che è un agente serotonergico che facilita il rilascio di acetilcolina nel plesso mioenterico. Ne è stato dimostrato un effetto inducente aritmie cardiache, per cui il suo utilizzo è vietato sia negli USA, sia in Europa.

Anche la metoclopramide, che agisce come antagonista della dopamina e stimola i recettori colinergici delle cellule muscolari lisce gastriche, aumentando, quindi, il rilascio dell’acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare, a causa dell’efficacia incerta e degli effetti collaterali frequenti, non è indicata nell’uso pediatrico, ad esclusione del caso di vomito frequente e abbondante. Inoltre, dal momento che attraversa la barriera emato-encefalica, ci possono essere effetti collaterali a carico del SNC, quali la sedazione, la reazione extrapiramidale e la discinesia tardiva. In questo gruppo ricordiamo:

- Baclofen: è un agonista del recettore per l’acido gamma-amminobutirrico B (GABA- B), che inibisce il rilassamento dello sfintere isofageo inferiore. Negli adulti riduce i sintomi da reflusso; può essere usato sia per manifestazioni acute, sia cronicamente. Nei bambini, sono incoraggianti alcuni studi per il trattamento di forme da reflusso intenso; tuttavia è ancora necessario un approfondimento, visti effetti importanti a carattere di dispepsia, sonnolenza e soglia convulsiva abbassata.
- Domperidone: è un D2-bloccante selettivo, con attività marginale nel tratto gastrointestinale superiore. Sono conosciuti effetti collaterali neurologici, di frequenza minore rispetto a quelli riportati per la metoclopramide, e cardiologici, specie sottoforma di aritmie. L’utilizzo nei bambini è limitato per lo più a controllare acutamente nausea, vomito e rigurgiti.

Tensioattivi

Come già si è detto si tratta di farmaci volti a creare una barriera che impedisca lesioni peptiche alle superfici mucose. Tra essi, anche nel paziente pediatrico ricordiamo:

Alginato di sodio o di magnesio: crea un film di superficie che produce una barriera fisica contro il rigurgito del contenuto gastrico ed un effetto riparativo sulla mucosa faringo-esofago-gastrica. Nel paziente pediatrico studi clinici hanno fornito risultati non univoci circa la sua efficacia sui sintomi faringo-esofagei e viene in genere utilizzata in caso di reflusso di entità moderata o di sindromi con intenso rigurgito o vomito ricorrente, in genere in associazione con procinetici o antiacidi.

Sucralfato (saccarosio solfato di Alluminio): aderisce alla superficie della mucosa, proteggendola da lesioni peptiche e promuovendone la guarigione. La presenza dell'Alluminio, anche in questo preparato, ne rende minimo l'utilizzo in età pediatrica.

TABELLA RIASSUNTIVA DEI PRINCIPALI MEDICINALI DIMOSTRATISI EFFICACI NELLA TERAPIA DEL REFLUSSO FARINGO-LARINGO-ESOFAGO-GASTRICO NEI BAMBINI E NEGLI ADULTI			
Medicinale	Dose orale raccomandata	Effetti collaterali/ precauzioni*	Formato utilizzabile anche per la terapia dei bambini
Inibitori della pompa protonica			
	<ul style="list-style-type: none"> - 1.0 mg/kg/die distribuito in una o due dosi giornaliere - Dose per adulto: 20 mg una o due volte al giorno 	<ul style="list-style-type: none"> - Mal di testa, diarrea, dolori addominali, nausea, dermatite, stitichezza, mancanza di B12 ° 	<ul style="list-style-type: none"> - Le pastiglie possono essere aperte e il loro contenuto sparso nel cibo
- Esomeprazolo	<ul style="list-style-type: none"> - Da 1 mese ad un 1 anno: - 3-5 kg: 2.5 mg - 5-7.5 kg: 5 mg - 7.5-12 kg: 10mg - Da uno a 11 anni: - peso < 20 kg: 10 mg - peso > 20 kg : 10 mg o 20 mg - Dosaggio per adulti: 20 mg o 40 mg giornalieri 	<ul style="list-style-type: none"> - Come sopra ° - Nei bambini il sintomo è la esofagite acuta 	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibile in granuli per sospensioni orali in scatole da 2.5, 5, 10,20 e 40mg
- Lansoprazolo	<ul style="list-style-type: none"> - 0.75 - 1.5 mg/kg/ die - Dose per adulti: 15-30 mg una o due volte al giorno 	<ul style="list-style-type: none"> - Mal di testa, diarrea, dolore addominale, elevate transaminasi, mancanza di proteine, angina, ipotensione ° 	<ul style="list-style-type: none"> - Granuli per sospensione orale - Compresa solubile - Le pastiglie possono essere aperte e il loro contenuto sparso nel cibo
- Pantoprazolo	<ul style="list-style-type: none"> - Non uso pediatrico - Dose per adulti: 40 mg una o due volte al giorno 	<ul style="list-style-type: none"> - Mal di testa, diarrea, dolori addominali, nausea ° 	<ul style="list-style-type: none"> - Compresa orale
- Rabeprazolo	<ul style="list-style-type: none"> - Non uso pediatrico - Dose per adulti: 20 mg una volta al giorno 	<ul style="list-style-type: none"> - Simile agli altri PPI 	<ul style="list-style-type: none"> - Compresa orale
- Omeprazolo e bicarbonato di sodio	<ul style="list-style-type: none"> - Simile all'omeprazolo 	<ul style="list-style-type: none"> - Simile agli altri PPI, evita inoltre ai pazienti diete povere di sodio, a causa dell'elevato contenuto di bicarbonato di sodio 	<ul style="list-style-type: none"> - Pastiglie orali - che non dovrebbero essere aperte; polvere per sospensione orale che dovrebbe essere sciolta in acqua
Antagonisti dei recettori dell'istamina2			
- Cimetidina	<ul style="list-style-type: none"> - 40 mg/kg/die distribuiti in tre o quattro dosi giornaliere - Dose per adulti: 800-1200 mg /dose per due o tre volte al giorno 	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatite, bradicardia, giramenti di testa, nausea, vomito, ipotensione, ginecomastia, rallentamento del metabolismo epatico della teofilina ed altri medicinali 	<ul style="list-style-type: none"> - Liquida

TABELLA RIASSUNTIVA DEI PRINCIPALI MEDICINALI DIMOSTRATISI EFFICACI NELLA TERAPIA DEL REFLUSSO FARINGO-LARINGO-ESOFAGO-GASTRICO NEI BAMBINI E NEGLI ADULTI			
Medicinale	Dose orale raccomandata	Effetti collaterali/ precauzioni*	Formato utilizzabile anche per la terapia dei bambini
- Nizatidina	- 10 mg / kg/ die distribuiti in due dosi giornaliere - Dosi per adulti: 150 mg/dose due volte al giorno o 300 mg una volta al giorno prima di andare a letto	- Mal di testa, giramenti di testa, stitichezza, diarrea, nausea, anemia, orticaria; le dosi dovrebbero essere ridotte per l'insufficienza renale - Mal di testa, giramenti di testa, affaticamento, irascibilità, dermatite, stitichezza, diarrea, piastriropenia, elevata transaminasi; le dosi dovrebbero essere ridotte per insufficienza renale	- Soluzione
- Ranitidina	- Da 5 a 10 mg/kg/die distribuiti in tre dosi giornaliere - Dosi per adulti: 300 mg/dose per due volte al giorno	- Mal di testa, giramenti di testa, stitichezza, diarrea, nausea; le dosi dovrebbero essere ridotte per insufficienza renale	- Liquida
- Famotidina	- 1 mg/ kg/die distribuito in due dosi giornaliere - Dosi per adulti: 20 mg/dose per due volte al giorno	- Mal di testa, giramenti di testa, stitichezza, diarrea, nausea; le dosi dovrebbero essere ridotte per insufficienza renale	- Polvere per sospensione - Compresa masticabile
Procinetici			
		- Rari casi di serie aritmie cardiache (FDA raccomanda un ECG prima dell'assunzione) - Attenzione alle interferenze dei medicinali (antibiotici macrolidi, imidazolo, inibitori protonici) - Non somministrare a pazienti con anomalie epatiche, cardiache, (FDA raccomanda il controllo di K+, Ca++ e della creatinina prima dell'assunzione)	- Assunzioni molto limitate negli USA
- Cisapride •	- 0.8 mg/kg/die distribuiti in quattro dosi giornaliere - Dosi per adulti: 10-20 mg/dose per quattro volte al giorno		

QD: una volta al giorno; BID: due volte al giorno; TID: tre volte al giorno; QID: quattro volte al giorno; QHS: una volta prima di andare a dormire.

Note

- * Consulta i singoli saggi sui medicinali per una completa analisi degli effetti collaterali
 - o Rischio probabilmente aumentato di poco per la polmonite acquisita in comunità e infezioni enteriche.
- Non disponibile in molti paesi a causa di quanto riguarda la sua sicurezza. Informazioni tratte da:
 1. Rudolf CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendation on the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 32 Supp. 2: S1.
 2. Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. Paediatr Drug 2003; 5: 25

Bibliografia

- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127:32.
- Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005; 294:1534.
- Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101:1.
- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1392.
- Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, et al. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 2002; 16:564.
- Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114:177.
- Ozturk O, Oz F, Karakullukcu B, et al. Hoarseness and laryngopharyngeal reflux: a cause and effect relationship or coincidence? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263:935.
- Aviv JE, Liu H, Parides M, et al. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:1000.
- Altman KW, Haines GK 3rd, Hammer ND, Radosevich JA. The H⁺/K⁺-ATPase (proton) pump is expressed in human laryngeal submucosal glands. *Laryngoscope* 2003; 113:1927.
- Roussa E, Thévenod F. Distribution of V-ATPase in rat salivary glands. *Eur J Morphol* 1998; 36 Suppl:147.
- Roussa E, Thévenod F, Sabolic I, et al. Immunolocalization of vacuolar-type H⁺-ATPase in rat submandibular gland and adaptive changes induced by acid-base disturbances. *J Histochem Cytochem* 1998; 46:91.
- Sivarao DV, Goyal RK. Functional anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med* 2000; 108 Suppl 4a:27S.
- Wiener GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1503.
- Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110:1099.
- Johnston N, Bulmer D, Gill GA, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112:481.
- Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J* 2002; 81:7.

- Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 1968; 78:1937.
- Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968; 78:1941.
- Chodosh PL. Gastro-esophago-pharyngeal reflux. *Laryngoscope* 1977; 87:1418.
- Bortolotti M. Laryngospasm and reflex central apnoea caused by aspiration of refluxed gastric content in adults. *Gut* 1989; 30:233.
- Chung JH, Tae K, Lee YS, et al. The significance of laryngopharyngeal reflux in benign vocal mucosal lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141:369.
- Bain WM, Harrington JW, Thomas LE, Schaefer SD. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1983; 93:175.
- Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94:516.
- Jindal JR, Milbrath MM, Shaker R, et al. Gastroesophageal reflux disease as a likely cause of "idiopathic" subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:186.
- Ward PH, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 1988; 98:1195.
- Morrison MD. Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 99:370.
- Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001; 111:1742.
- Qadeer MA, Swoger J, Milstein C, et al. Correlation between symptoms and laryngeal signs in laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2005; 115:1947.
- Book DT, Rhee JS, Toohill RJ, Smith TL. Perspectives in laryngopharyngeal reflux: an international survey. *Laryngoscope* 2002; 112:1399.
- Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112:1019.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111:1313.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001; 111:979.
- Reichel O, Dressel H, Wiederänders K, Issing WJ. Double-blind, placebo-controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139:414.
- Lien HC, Wang CC, Hsu JY, et al. Classical reflux symptoms, hiatus hernia and overweight independently predict pharyngeal acid exposure in patients with suspected reflux laryngitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:89.
- Noordzij JP, Khidr A, Desper E, et al. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope* 2002; 112:2192.
- Reichel O, Keller J, Rasp G, et al. Efficacy of once-daily esomeprazole treatment in patients with laryngopharyngeal reflux evaluated by 24-hour pH monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136:205.

- Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:825.
- Reichel O, Issing WJ. Impact of different pH thresholds for 24-hour dual probe pH monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol* 2008; 122:485.
- Muderris T, Gokcan MK, Yorulmaz I. The clinical value of pharyngeal pH monitoring using a double-probe, triple-sensor catheter in patients with laryngopharyngeal reflux. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135:163.
- Golub JS, Johns MM 3rd, Lim JH, et al. Comparison of an oropharyngeal pH probe and a standard dual pH probe for diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118:1.
- Eckley CA, Michelsohn N, Rizzo LV, et al. Salivary epidermal growth factor concentration in adults with reflux laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:401.
- Birchall MA, Bailey M, Gutowska-Owsiak D, et al. Immunologic response of the laryngeal mucosa to extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117:891.
- Ylitalo R, Thibeault SL. Relationship between time of exposure of laryngopharyngeal reflux and gene expression in laryngeal fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115:775.
- Thibeault SL, Smith ME, Peterson K, Ylitalo-Moller R. Gene expression changes of inflammatory mediators in posterior laryngitis due to laryngopharyngeal reflux and evolution with PPI treatment: a preliminary study. *Laryngoscope* 2007; 117:2050.
- Reichel O, Issing WJ. Should patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux routinely undergo oesophagogastroduodenoscopy? A retrospective analysis. *J Laryngol Otol* 2007; 121:1165.
- <http://www.fda.gov/Food/FoodSafety/Foodbornellness/FoodbornellnessFoodborne-PathogensNaturalToxins/BadBugBook/ucm122561.htm> (Accessed on February 29, 2012).
- Havas T, Huang S, Levy M, et al. Posterior pharyngolaryngitis: double-blind randomised placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy. *Aust J Otolaryngol* 1999; 3:243.
- Steward DL, Wilson KM, Kelly DH, et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngo-pharyngitis: a randomized placebo-control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:342.
- Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006; 116:254.
- Wo JM, Koopman J, Harrell SP, et al. Double-blind, placebo-controlled trial with single-dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1972.
- Lam PK, Ng ML, Cheung TK, et al. Rabeprazole is effective in treating laryngopharyngeal reflux in a randomized placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:770.
- El-Serag HB, Lee P, Buchner A, et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:979.
- Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, et al. Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope* 2001; 111:2147.
- Oridate N, Takeda H, Yamamoto J, et al. Helicobacter pylori seropositivity predicts outcomes of acid suppression therapy for laryngopharyngeal reflux symptoms. *Laryngoscope* 2006; 116:547.

Youssef TF, Ahmed MR. Treatment of clinically diagnosed laryngopharyngeal reflux disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136:1089.

Swoger J, Ponsky J, Hicks DM, et al. Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:433.

Catania RA, Kavic SM, Roth JS, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication effectively relieves symptoms in patients with laryngopharyngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:1579.

Ogut F, Ersin S, Engin EZ, et al. The effect of laparoscopic Nissen fundoplication on laryngeal findings and voice quality. *Surg Endosc* 2007; 21:549.

LA TERAPIA DIETETICA E COMPORTAMENTALE NEL REFLUSSO LARINGO-FARINGEO

L. Leone

Lo scopo principale della terapia del reflusso è quello di alleviarne i sintomi. Il primo approccio terapeutico consiste nel modificare le abitudini alimentari e comportamentali del paziente; esistono, infatti, comportamenti e alimenti che sembrano favorire o peggiorare gli attacchi di reflusso.

Di primaria importanza è la valutazione soggettiva del paziente affrontando le varie cause che portano al problema, con l'analisi degli aspetti comportamentali ed una attenta valutazione delle abitudini alimentari. Alla luce di queste indagini viene elaborata una terapia dietetico-comportamentale personalizzata, facendo in modo che il paziente stesso acquisisca il significato dell'importanza di un corretto stile di vita e di un'alimentazione più sana ed equilibrata, compatibilmente a quelle che sono le sue esigenze ed i suoi gusti.





Il ruolo della dieta e dello stile di vita

TERAPIA DIETETICA

Le informazioni riguardanti il ruolo della dieta nella malattia da reflusso derivanti dalla ricerca scientifica clinica ed epidemiologica, sono contraddittorie, discutibili e non sempre valutabili concretamente.
















Alcune deduzioni culturali o tradizionali infatti, sono la conseguenza delle sensazioni percepite ed elaborate dal paziente o di riferimenti anamnestici, e non sembrano perciò corrispondere alla realtà della ricerca scientifica, oltre che scarsamente obiettivabili. Pertanto, alla luce di quanto emerge dalle informazioni esistenti, non è agevole fornire uno schema dietoterapico ragionevole e convincente nella malattia da reflusso. Alcune raccomandazioni possono essere appropriate: tra queste la più importante è sicuramente quella di ripristinare una dieta equilibrata e normocalorica.

Il controllo dell'apporto calorico appare il primo provvedimento dietetico essenziale nel paziente con malattia da reflusso. La riduzione del peso tende sensibilmente a ridurre la sintomatologia nella maggioranza dei casi. Se il problema quantitativo della dieta è indubbiamente di grande importanza nell'approccio dietoterapico della malattia da reflusso, le caratteristiche qualitative della dieta, e quindi le raccomandazioni sul

Farinacei 			
Pane di farina di segale	+ 4,0	Cipolle	- 1,5
Pane di segale	+ 4,1	Peperoni	- 1,4
Pane di farina di grano duro	+ 3,8	Patate	- 4,0
Pane bianco	+ 3,7	Rape	- 3,7
Corn-flakes	+ 6,0	Sinaci	- 14,0
Pane croccante di segale	+ 3,3	Salsa di pomodoro	- 2,8
Pasta all'uovo	+ 6,4	Pomodori	- 3,1
Finochi di avena	+ 10,4	Zucchine	- 4,6
Riso	+ 12,5	Legumi 	
Riso grezzo	+ 4,6	Piselli	- 3,1
Riso parboiled	+ 1,7	Lenticchie secche	+ 3,5
Farina integrale di segale	+ 5,9	Fagioli	+ 1,2
Spaghetti	+ 6,5	Frutta, noci e succhi di frutta 	
Spaghetti integrali	+ 7,3	Succo di mela, non zuccherato	- 2,2
Farina di grano duro	+ 6,9	Mela con la buccia	- 2,2
Farina di grano duro integrale	+ 8,2	Albicocche	- 4,8
Verdura 		Banane	- 5,5
Asparagi	- 0,4	Mirilli	- 6,5
Broccoli	- 1,2	Ciliegie	- 3,6
Carote fresche	- 4,9	Succo di pompelmo	- 1,0
Cavoli fiari	- 4,0	Nocciole	- 2,8
Sedano	- 5,2	Kiwi	- 4,1
Cicoria	- 2,0	Succo di limone	- 2,5
Cetrioli	- 0,8	Succo di arancia	- 2,9
Melanzane	- 3,4	Arance	- 2,7
Porri	- 1,8	Pesche	- 2,4
Lattuga	- 2,5	Arachidi, non trattate	+ 8,3
Insalata iceberg	- 1,6	Pere con buccia	- 2,9
Funghi	- 1,4	Ananas	- 2,7

Tab. 1a: Alimenti acidificanti e alcalinizzanti. Gli alimenti con effetto acidificante hanno un segno positivo (+). Gli alimenti con effetto alcalinizzante hanno un segno negativo (-).

tipo di alimento da evitare, sono oggetto di controversie e perplessità. Diventa comunque doveroso affermare che se un paziente con malattia da reflusso presenta costantemente disturbi assumendo determinati alimenti è legittimo che li debba limitare o evitare del tutto, anche se le

Uva	- 21,0				
Fragole	- 2,2				
Noci	+ 6,8				
Anguria	- 1,9				
Bevande					
Birra (una bottiglia)	- 0,2				
Birra a basso contenuto alcolico (una bottiglia)	+ 0,9				
Birra scura a basso contenuto alcolico (una bottiglia)	- 0,1				
Coca Cola	+ 0,4				
Cioccolata calda con latte scremato (3,5%)	- 0,4				
Caffè, infusione, 5 min.	- 1,4				
Vino rosso	- 2,4				
Tisana	- 0,3				
Vino bianco secco	- 1,2				
Grassi e oli					
Burro	+ 0,6				
Margarina	- 0,5				
Olio di oliva	+ 0,0				
Olio di girasole	+ 0,0				
Pesce					
Filetto di merluzzo	+ 7,1				
Acciughe	+ 7,0				
Trota, bollita/arrostata	+ 10,8				
Carne e salumi					
Manzo magro	+ 7,8				
Pollo	+ 8,7				
Carne in scatola di manzo	+ 13,2				
Salsicce	+ 6,7				
Salsiccia di fegato	+ 10,6				
Carne pressata, in scatola	+ 10,2				
Zucchero, conserve, dolciumi					
Cioccolato al latte	+ 2,4				
Miele	- 0,3				
Zuppa inglese	+ 3,7				
Marmellata	- 1,5				
Zucchero	- 0,1				
Maiale magro	+ 7,9				
Bistecca, magra o mista	+ 8,8				
Salame	+ 11,6				
Tacchino	+ 9,9				
Vitello	+ 9,0				
Latte, prodotti caseari e uova					
Camembert	+ 14,6				
Cheedar, con contenuto di grassi controllato	+ 26,4				
Formaggio Gouda	+ 18,6				
Formaggio di balla	+ 8,7				
Panna fresca ed acida	+ 1,2				
Uova di gallina	+ 8,2				
Albumi	+ 1,1				
Tuorlo	+ 23,4				
Formaggio molle grasso	+ 4,3				
Formaggio a pasta dura	+ 19,2				
Gelato alla vaniglia	+ 0,6				
Latte condensato	+ 1,1				
Latte intero pastorizzato	+ 0,7				
Formaggio Grana	+ 34,2				
Latticini	+ 28,7				
Yogurt di frutta intero	+ 1,2				
Yogurt magro naturale	+ 1,5				

Tab. 1b: Alimenti acidificanti e alcalinizzanti. Gli alimenti con effetto acidificante hanno un segno positivo (+). Gli alimenti con effetto alcalinizzante hanno un segno negativo (-).

conoscenze attuali non sembrano autorizzare la prescrizione di norme dietetiche esageratamente proibitive. Proibizioni qualitative rigorose sono in grado di determinare disturbi nutrizionali o pericolose disaffezioni al cibo, quindi ciò che appare importante è un'informazione dietetica appropriata e personalizzata.

Per quanto riguarda i nutrienti fondamentali i grassi se da un lato prolungano il tempo di permanenza del cibo nello stomaco, rallentandone lo svuotamento, dall'altro riducono il tono dello sfintere esofageo inferiore, bisognerebbe quindi evitare gli alimenti che ne sono ricchi. Le proteine aumentano la pressione dello sfintere esofageo inferiore, mentre i glucidi non esplicano azioni significative.

In considerazione della patogenesi della malattia da reflusso, che individua nell'inefficiacia dello sfintere esofageo inferiore il meccanismo fisiopatologico essenziale per cui si verifica una particolare sintomatologia con talora associate manifestazioni anatomiche, diventa chiaro che qualsiasi cibo che abbia potere "reflussogeno" debba essere limitato e/o evitato (Tab. 1).

Inoltre partendo dal presupposto che l'obiettivo della dietoterapia nella malattia da reflusso è seguire una dieta corretta e bilanciata, nelle *tabelle 2 e 3* vengono mostrate le corrette indicazioni alimentari e gli alimenti consigliati e non.

TERAPIA COMPORTAMENTALE

La terapia comportamentale è finalizzata all'eliminazione di quelle condizioni che facilitano la malattia da reflusso. Tale approccio è risolutivo in un numero limitato di soggetti; tuttavia, deve essere adottato anche dai pazienti più gravi, poiché ottimizza l'efficacia degli altri trattamenti (Tab. 4).

Il reflusso nelle prime epoche della vita

Il reflusso è di comune riscontro anche nel bambino; interessa per lo più la fascia d'età compresa tra 1 e 4 mesi e si risolve, nella maggior parte dei casi, entro il 12°-18° mese, ma può comparire anche nei bambini più grandi.

Nella maggior parte dei casi, i sintomi (rigurgito o vomito) rappresentano più un motivo d'ansia per i genitori che un reale pericolo per la salute e la crescita del bambino. Ed infatti, pur essendo il reflusso di comune riscontro nel bambino, solo in pochi casi è richiesta una terapia farmacologica. L'approccio iniziale al trattamento prevede la correzione delle abitudini alimentari e di vita.

ALIMENTO	INDICAZIONE
Carne	più indicate le carni bianche (tacchino, pollo) e quelle magre (vitello e coniglio). Sono invece da evitare le carni grasse (maiale), quelle affumicate e gli insaccati.
Pesce	vanno bene tutti i tipi di pesce (sia fresco che surgelato).
Formaggi	preferire quelli freschi (come ricotta o mozzarella). Evitare di mangiare quelli molto grassi o fermentati (gorgonzola, taleggio, mascarpone e brie).
Latte	il latte non è controindicato. È meglio bere quello parzialmente o totalmente scremato.
Uova	meglio evitare quelle sode o fritte. Preferire quelle alla coque.
Dolci	è sempre meglio mangiarne pochi. Evitare quelli farciti con creme o cioccolato. Preferire i biscotti secchi.
Condimenti	eliminare burro, margarina, strutto e dado. Condire solo con olio d'oliva (meglio se extra-vergine). Evitare l'uso di spezie.
Bevande	evitare il consumo di alcolici e super alcolici, vino bianco, aceto, tè, caffè, bibite contenenti caffeina e succhi di frutta (arancio, pompelmo, limone, ananas, pomodoro). Preferire l'acqua naturale a quella gasata.
Limitare il consumo di cioccolato, pomodoro, aglio, cipolla, menta, anice, alimenti speziati, acidi o piccanti	Preferire gli alimenti integrali, e consumare almeno cinque porzioni al giorno tra frutta e verdura.
Introdurre non meno di 1 litro e mezzo di liquidi (acqua, tisane, minestre) al giorno	I liquidi per dissetarsi vanno sorseggiati nel corso della giornata, evitando l'assunzione di abbondanti quantità degli stessi durante i pasti.
Evitare i pasti troppo abbondanti	L'eccesso di calorie è un fattore di rischio per il reflusso.
Mangiare poco e spesso ed evitare di assumere cibi troppo freddi o troppo caldi	preferire 4 o 5 piccoli pasti nell'arco di una giornata, masticare lentamente. Consumare cene leggere.
Scegliere metodi di cottura più leggeri	Preferire la cottura alla griglia, al vapore, al microonde, al forno o al cartoccio, che consentono di cuocere gli alimenti con quantità contenute di grassi. Evitare la frittura.

Tab. 2: Corrette indicazioni alimentari

Nel lattante, così come nel bambino in età prescolare, il reflusso si manifesta sotto forma di episodi di vomito, in genere ricorrenti nel primo caso ed intermittenti nel secondo. Nei bambini più grandi, al contrario, il quadro è più simile a quello che si ritrova nell'adulto, essendo presenti cronicamente pirosi e rigurgito.

Si possono consigliare ai genitori alcune misure dietetiche e comportamentali che riducano la frequenza degli episodi di rigurgito.

Durante l'allattamento al seno. È utile prestare attenzione al fatto che il bambino svuoti almeno un seno ad ogni poppata: alternare i seni (uno ad ogni poppata) oppure iniziare sempre la poppata successiva dall'ultimo seno utilizzato nella precedente. Questo è importante poiché la con-

FRUTTA	VERDURA	CEREALI E DERIVATI	LATTE E DERIVATI
 <ul style="list-style-type: none"> Arancia/succo d'arancia Limone Limonata Pompelmo/succo di pompelmo Mirtillo Sidro di mela Pesca Lampone Uva Mela /succo di mela Mela essiccata Banana 	 <ul style="list-style-type: none"> Pomodoro Purea di patate Patate fritte Cipolla cruda Patate all'insalata Aglio Cipolla cotta Porri Crauti Scalogno Carote Cavolo Piselli Broccoli Fagioli verdi Patate bollite Patate al forno 	 <ul style="list-style-type: none"> Pasta con formaggio Pane all'aglio Muesli Pane multi cereali Pane bianco Pane di segale Riso integrale Riso raffinato Cous cous Craker dolci Craker salati Dolci di riso Cereali all'avena Cereali alla crusca 	 <ul style="list-style-type: none"> Panna acida Milk shake Gelato Formaggio fermentato Mascarpone Yogurt Latte scremato Ricotta Mozzarella Feta Formaggi di capra Formaggi di soia
CARNE, UOVA, PESCE	DOLCI E ALIMENTI GRASSI	BEVANDE	LEGENDA
 <ul style="list-style-type: none"> Spalla di manzo trita Lombo di manzo Pollo fritto Insaccati Carne trita magra Insalata di pollo Uova strapazzate Uova fritte Pesce fritto Insalata di tonno Prosciutto Bistecca Petto di pollo Carne trita magra Bianco d'uovo Pesce fresco 	 <ul style="list-style-type: none"> Cioccolato Caramelle Patatine Biscotti al burro Biscotti al cioccolato Frittelle Burro Strutto Margarine Maionese Biscotti secchi Ketchup Liquirizia 	 <ul style="list-style-type: none"> Liquori Vino Caffè The Coca cola Aceto Birra Acqua gasata Acqua naturale 	 <ul style="list-style-type: none"> Alimenti che andrebbero evitati Alimenti da consumare con moderazione Alimenti che tendenzialmente non provocano o non aggravano il reflusso

Tab. 3: Alimenti consigliati e non (Fonte: www.reflusso.it)

sistenza del latte cambia durante la poppata, divenendo più grasso e denso alla fine della stessa. Il latte più denso, ovviamente, ha minore facilità a risalire. Se il seno è molto pieno, può essere utile svuotarlo parzialmente prima dell'inizio della poppata.

COMPORAMENTO	INDICAZIONE
Tenere sotto controllo il peso	in presenza di sovrappeso/obesità: ridurre gradualmente peso e la circonferenza addominale, attraverso un'alimentazione ipocalorica equilibrata, adeguata alle esigenze nutrizionali individuali ed associata ad esercizio fisico. L'aumento della pressione intraddominale, premendo contro le pareti dello stomaco, favorisce la risalita del contenuto gastrico.
Evitare di indossare vestiti scomodi	i vestiti stretti, specie sulla vita, aumentano la pressione sull'addome. Questo facilita il reflusso. Meglio indossare sempre abiti comodi che non stringano.
Evitare di sdraiarsi subito dopo i pasti	dopo aver mangiato bisogna aspettare almeno due o tre ore prima di andare a dormire;
Evitare di compiere sforzi fisici a stomaco pieno	è meglio aspettare due o tre ore dopo aver mangiato prima di compiere attività fisica. Subito dopo mangiato è bene anche evitare movimenti bruschi e improvvisi (per esempio piegarsi per raccogliere qualcosa).
Elevare la spalliera del letto di 15-20 cm	favorisce la clearance esofagea: aiuta a mantenere l'esofago in posizione verticale anche quando si è sdraiati e impedisce la risalita di materiale acido dallo stomaco. È meglio non usare pile di cuscini perché potrebbero avere l'effetto opposto e aumentare la pressione sull'addome.
Smettere di fumare	il fumo è dannoso per la salute in generale, inoltre la nicotina delle sigarette fa rilasciare la valvola che si trova tra stomaco ed esofago e favorisce il reflusso.
Evitare i farmaci che contribuiscono all'insorgenza del reflusso	nitriti, teofillina, calcioantagonisti, eccetera riducono la pressione dello sfintere esofageo inferiore mentre FANS, sali di ferro, aledronato, eccetera danneggiano la mucosa esofagea.

Tab. 4: Corrette indicazioni comportamentali

Se allattati con il biberon. Un'abitudine diffusa è di utilizzare lattini "inspessiti" che prevedono la presenza di addensanti nella formulazione, anche se l'utilità di tale misura rimane, ad oggi, controversa. Durante la poppata bisogna cercare di evitare che il bambino ingerisca aria e tenerlo sollevato dopo il pasto.

La postura. Nel lattante, può essere utile cambiare la posizione assunta durante il riposo che segue il pasto. Mantenere il lattante in posizione eretta per il maggior tempo possibile (almeno 30 minuti) dopo il pasto, riduce notevolmente la probabilità che si verifichi reflusso. Secondo alcuni autori, è utile coricarlo per il riposo in posizione prona o adagiato sul fianco sinistro; tuttavia, la posizione prona durante il riposo, è associata ad un rischio più elevato di sindrome della morte improvvisa, rispetto alla posizione supina, pertanto non è in genere consigliata.

Altri accorgimenti. Evitare il ciuccio e le bevande non necessarie, soprattutto quelle zuccherate. L'acqua andrebbe somministrata pochi cucchiaini per volta. Evitare giochi che favoriscono la risalita dei liquidi. Evitare di esporre il bambino al fumo passivo. Una volta iniziato lo svezzamento, preferire pappe più dense che facilitano meno la risalita del cibo, evitando la sovralimentazione.

Modifiche dietetiche e comportamentali	Effetto sulla malattia	Raccomandazione	Evidenza scientifica
Evitare cioccolata, caffeina, cibi piccanti, bevande gassate e agrumi, dolci	Scarsi studi sull'argomento	L'eliminazione dell'alimento può essere presa in considerazione se il paziente riferisce una correlazione tra l'eliminazione dell'alimento e la risoluzione della sintomatologia	Scarsa evidenza
Perdita di peso	Migliora la sintomatologia e il pH esofageo	Si, nei pazienti in sovrappeso o obesi	Studi caso-controllo
Evitare di cenare troppo tardi la sera	Migliora l'acidità gastrica durante la notte ma non migliora i sintomi	Si, evitare pasti ricchi in grassi e aspettare almeno due o tre ore prima di sdraiarsi	Studi caso-controllo
Smettere di fumare e bere alcool	Nessun effetto sulla sintomatologia e sul pH esofageo	Non è raccomandato per migliorare i sintomi legati al reflusso	Studi caso-controllo
Elevare la spalliera del letto	Migliora la sintomatologia e il pH esofageo	Si, nei pazienti con reflusso notturno	Trial randomizzati controllati

Tab. 5: Modifiche dietetiche e comportamentali nella terapia della malattia da reflusso

Le modifiche dello stile di vita nei bambini più grandi e negli adolescenti sono più simili alle raccomandazioni per i pazienti adulti. Il bambino dovrebbe consumare la cena 2-3 ore prima di andare a letto. I cibi fritti e ricchi di grassi dovrebbero essere evitati perché allungano i tempi di svuotamento gastrico. Da evitare anche cioccolata, alimenti speziati, piccanti e cibi con elevato contenuto di acidi, come gli agrumi e i pomodori; le bevande che contengono caffeina, come il tè e la CocaCola, e la menta (la caffeina e la menta provocano il rilassamento dello sfintere esofageo inferiore). Quando il bambino dorme è da preferire la posizione sdraiata sul fianco sinistro (riduce la pressione sullo stomaco), con la testa rialzata (alzare la testiera del letto). Se il bambino è obeso, dieta ed attività fisica possono essere utili a ridurre il peso corporeo ed il rischio associato di reflusso. La terapia farmacologica è indicata ogni volta che si configura un quadro clinico di reflusso patologico, sebbene debba essere sempre accompagnata da modifiche dietetiche comportamentali.

Conclusioni

Molte persone con malattia da reflusso tendono a rendere responsabili della sintomatologia accusata gli alimenti assunti o comunque la dieta. Ritengono pertanto che determinate abitudini alimentari siano la causa dei loro disturbi. Probabilmente il tipo di alimentazione è correlabile,

se non certamente all'eziopatogenesi, alle manifestazioni cliniche della malattia da reflusso. Le informazioni derivanti dalla ricerca scientifica clinica ed epidemiologica sono contraddittorie, discutibili e non sempre valutabili concretamente. Le numerose ipotesi concernenti un rapporto diretto tra alimentazione e malattie digestive, etiologico o concasuale nello sviluppo dei sintomi, nel loro mantenimento e nella loro ricorrenza, sono da verificare criticamente e suscettibili pertanto di revisione analitica. Pertanto, alla luce di quanto emerge dalle informazioni esistenti, non è agevole fornire uno schema dietoterapico proibitivo nella malattia da reflusso, soprattutto quando essa è clinicamente sintomatica e diventa quindi difficile una raccomandazione dietetica e razionalmente documentata. Le recenti linee guida dell'American College of Gastroenterology sottolineano l'importanza di una dieta equilibrata associata ad un corretto stile di vita come approccio terapeutico integrante e necessario per la remissione e/o risoluzione della malattia da reflusso (Tab. 5).

Bibliografia

- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 Mar;108(3):308-28; quiz 329. Epub 2013 Feb 19.
- Lightdale JR, Gremse DA; section on Gastroenterology, Hepatology, And Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics.* 2013 May;131(5):e1684-95. Epub 2013 Apr 29.
- Morozov SV. Role of alimentary factor in gastroesophageal reflux disease pathogenesis and treatment. *Vopr Pitan.* 2012;81(4):42-7.
- Close LG. Laryngopharyngeal manifestations of reflux: diagnosis and therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Sep;14 Suppl 1:S23-7. Review.
- Festi D, Scaiola E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, Colecchia A. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2009 Apr 14;15(14):1690-701. Review.
- Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2000 Oct;95(10):2692-7. Review.
- Yamamichi N, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Mikami-Matsuda R, Shimamoto T, Konno-Shimizu M, Takahashi Y, Takeuchi C, Niimi K, Ono S, Kodashima S, Minatsuki C, Fujishiro M, Mitsushima T, Koike K. Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores. *BMC Med.* 2012 May 3;10:45.
- Jung AD. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Am Fam Physician* 2001; 64(11): 1853-60.
- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. Pediatric GE reflux Clinical Practice Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(Suppl. 2): S1-S31.
- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV; American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol.* 2010 Jan-Mar;47(1):99-115.
- Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W; Brazilian Gerd Consensus Group. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jan;100(1):190-200.
- DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jan;100(1):190-200.

LA TERAPIA CHIRURGICA ORL

C.A. Leone, P. Capasso

Il reflusso laringofaringeo è diventato di estremo interesse a partire dalla fine degli anni 90 passando da una media di 10 pubblicazioni all'anno alle oltre 90 degli anni 2000.

Ampio spazio è stato dato nel tentativo di individuare la etiologia di tale manifestazione clinica e il gold standard diagnostico senza tuttavia trovare risposte definitive; unanime invece è il consenso sulla terapia medica che riconosce al trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica a dosaggio pieno in doppia somministrazione una buona efficacia.

L'approccio chirurgico nel reflusso gastroesofageo riguarda prevalentemente le correzioni del difetto gastrico con la funduplicatio secondo Nissen con approccio laparoscopico rivolta a quei pazienti che non hanno ottenuto una remissione dei sintomi con terapia medica.

L'approccio chirurgico dello specialista otorinolaringoiatra è rivolto al trattamento delle lesioni distrettuali legate al reflussato piuttosto che a una chirurgia funzionale.

Nell'ambito della letteratura internazionale meno di trenta pubblicazioni sono state prodotte nell'ultimo decennio; tale scarsità di interesse risiede secondo la nostra analisi nella relativa efficacia della suddetta terapia medica nel controllo delle lesioni da reflusso, nella relativa facilità di esecuzione della tecnica chirurgica e nella scarsa specificità delle stesse, che riduce pertanto il numero di lavori a livello internazionale.

Le lesioni del laringe che si riconducono al reflusso laringofaringeo a possibile trattamento chirurgico sono:

- granuloma del processo vocale dell'aritenoido
- noduli e polipi delle corde vocali vere
- edema di Reinke
- pseudosulcus cordale
- pachidermia delle commessura posteriore

Tra le lesioni a distanza dovute a LPR invece troviamo:

- ipertrofia adenoidea
- ipertrofia tonsilla linguale
- otite media effusiva

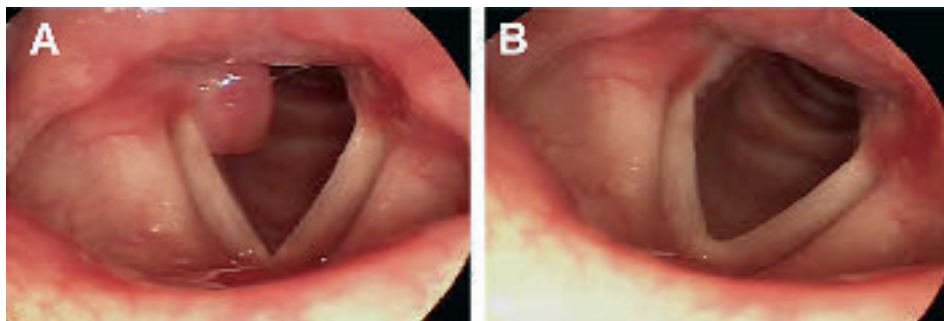


Fig. 1: Granuloma del processo vocale dell'aritenoido

Granuloma del processo vocale dell'aritenoido

Tra le lesioni riconducibili al LPR il granuloma del processo vocale dell'aritenoido (fig.1) è sicuramente quella più caratteristica; tuttavia manca una univocità nel management medico o chirurgico.

Queste lesioni in realtà non rappresentano vere granulomatosi (come la Sarcoidosi o la S. di Wegener) ma piuttosto una reazione di tipo infiammatorio a insulti cronici come il reflusso gastroesofageo, intubazioni prolungate o abuso vocale.

La natura è esclusivamente benigna e nessuna trasformazione maligna in displasia grave o carcinoma in situ è stata riportata

In particolare le forme associate a LPR sono più frequenti nel sesso maschile intorno alla 4-5 decade¹.

Wang et al. nel 2009 in una casistica su 54 pazienti con granuloma unilaterali e bilaterali ad etiologia multipla (reflusso, abuso vocale, intubazioni prolungata) ha osservato una risoluzione spontanea in circa 80% dei casi con un tasso di recidiva maggiore in seguito a trattamento chirurgico.²⁻³

Devaney et al. nel 2004 identificano il trattamento riabilitativo logopedico come lo standard per tali lesioni, comprese quelle forme a comportamento ostruttivo e suggeriscono un trattamento farmacologico concomitante per le forme da LPR⁴.

Il trattamento chirurgico in MLSD con laser o strumenti a freddo è nella nostra esperienza da evitare; il gold standard terapeutico è rappresentato dal trattamento farmacologico con IPP e terapia logopedica.

Pseudosulcus della corda vocale vera

La definizione di pseudosulcus della corda vocale vera (fig. 2) si deve a Koufman ⁵ che nel 1995 identifica così l'edema infraglottico dovuto



Fig. 2: Pseudosulcus della corda vocale vera

a reflusso di acido e pepsina dallo stomaco che si estende alla commissura posteriore differenziandolo da quello vero che è localizzato sul bordo libero della corda vocale vera e termina al processo vocale. Tale lesione è apprezzabile a livello dell'inserzione del legamento vocale sul processo vocale dell'aritenoido, dove è presente un locus minoris resistentiae dello spazio sottomucoso.

Diverse sono le evidenze relative a queste condizione patologica come fattore predittivo, mentre lacunosa si è rivelata la letteratura sulla necessità di trattamento medico o chirurgico.

Hickson et al. nel 2001 hanno analizzato la presenza di pseudosulcus in venti pazienti con sintomi di LPR per valutarne il potenziale valore predittivo diagnostico attribuendo una positività in oltre il 90% del campione⁶.

Befalsky et al. nel 2002 hanno realizzato uno studio caso controllo su 30 pazienti attribuendo un valore predittivo positivo del 77%⁷.

Il lavoro di Carr⁸ del 2005 invece si è dedicato alla valutazione di tale indice nella popolazione pediatrica su una casistica ridotta arrivando all'88%.



Fig. 3: Pachidermia della commessura posteriore

Pachidermia della commessura posteriore

L'ipertrofia della commessura posteriore e/o la pachidermia rappresenta un'altra lesione frequentemente associata ad un insulto diretto di tipo laringofaringeo (fig. 3).

Da un punto di vista istopatologico è la conseguenza di una iperplasia delle cellule basali della mucosa laringea che vanno incontro a una metaplasia di tipo cheratinizzante.

La letteratura si è concentrata pertanto sulla possibilità di regressione della metaplasia e di una necessità di trattamento medico o chirurgico.

Fraser et al. in un lavoro del 2000 hanno stabilito che tali lesioni, in assenza di sintomatologia correlata ad LPR, non richiedono un trattamento specifico poiché rientrano in una variabilità morfologica intraindividuale⁹.

Hill et al. analizzando i reperti video laringoscopici di 17 pazienti, con diagnosi esclusivamente clinica di LPR, sottoposti a trattamento con IPP a dosaggio pieno durante un follow up di venti mesi, non hanno evidenziato differenze statisticamente significative nel grado di pachidermia¹⁰.

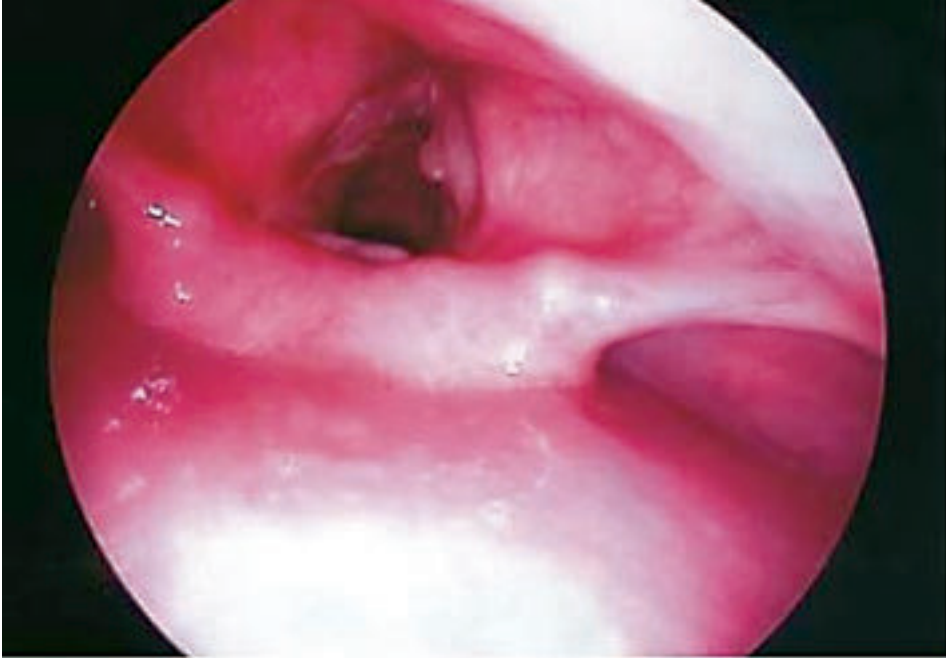


Fig. 4: Polipo corda vocale vera

La gestione chirurgica di tali lesioni è tuttavia lacunoso, pertanto la nostra esperienza prevede un monitoraggio stretto di tali lesioni per il possibile rischio di trasformazione neoplastica (vedi capitolo reflusso gastroesofageo e carcinoma della laringe).

Noduli e polipi corde vocali

Le lesioni benigne del piano glottico, classificate come noduli e polipi vocali riconoscono diversi agenti causali come fumo, abuso vocale e rientrano ormai da tempo in un management chirurgico ormai ben consolidato per lo specialista ORL.

I noduli sono definiti come piccole formazioni di tipo sessile bilaterali e simmetriche di aspetto perlaceo localizzate tra il terzo anteriore e terzo medio delle corde vocali vere che risultano immobili durante la fonazione. I polipi sono invece formazioni spesso unilaterali, sessili o peduncolati, localizzati generalmente al terzo anteriore delle corde vocali (fig. 4).

Le pubblicazioni che mettono in relazione tale patologie con il reflusso faringolaringeo sono pertanto davvero poche: Khun et al. in un lavoro non

recente hanno analizzato una popolazione esigua di 11 pazienti sintomatici per LPR e lesioni polipoidi benigne confrontandola con 11 soggetti sani mediante pH-metria delle 24 a triplo canale; da tale studio è emersa una significatività differenza nei valori dei pH nei soggetti con LPR¹¹. Recentissimo è invece il lavoro di Beltsis et al. che ha selezionato una coorte di 72 pazienti con lesioni cordali misurandone il pH e confrontandolo con 24 soggetti che avevano una sintomatologia evidente di GERD; in particolare nella sottopopolazione con noduli (n° 20) il 60% presentava evidenza di LPR e in quella con polipi (n°32) il 75% e pertanto gli autori concludono affermando che LPR è presente nei soggetti con lesioni cordali benigne in misura maggiore rispetto ai soggetti con diagnosi di GERD¹².

Edema di Reinke

L'edema della parte superficiale della lamina propria della corda vocale è conosciuto come edema di Reinke e risulta come conseguenza di un insulto cronico legato al fumo, abuso vocale o di alcool e attualmente anche al reflusso gastroesofageo. Per queste noxae patogene è stato identificata la terapia logopedia riabilitativa unita alla allontanamento del fattore scatenante come primo step terapeutico e la chirurgia dopo fallimento di questi.

Thibeault¹³ ha dimostrato che i cambiamenti molecolari presenti nella matrice extracellulare in caso di edema sono collegati alla up-regulation del gene del pro collagene 1 e down- regulation del gene delle metallo proteinasi 12.

Il trattamento chirurgico può essere effettuato con strumenti freddi e/o con ausilio di laser a CO₂.

In entrambi i casi il goal della chirurgia risiede nel miglioramento della voce ponendo particolare attenzione al legamento vocale.

Dursun et al, hanno analizzato le performance vocali di 15 pazienti professionisti della voce che presentavano edema di Reinke trattati con una combinazione di strumenti freddi e laser a CO₂, di questi 4 presentavano reflusso laringo faringeo. Gli autori affermano che la combinazione delle due tipologie si associa ad assenza di recidive dopo un anno e miglioramento di tutti gli indici fonatori, raccomandandola pertanto in questa sottopopolazione.¹⁴

Chung et al. hanno arruolato 110 pazienti con lesioni benigne delle corde vocali (n°50 pz. con noduli, n°40 con polipi e n°20 con edema di Reinke) e 200 controlli (pazienti asintomatici e sintomatici per GERD con assenza di lesioni cordali) sottoponendoli a pH- metria con doppia

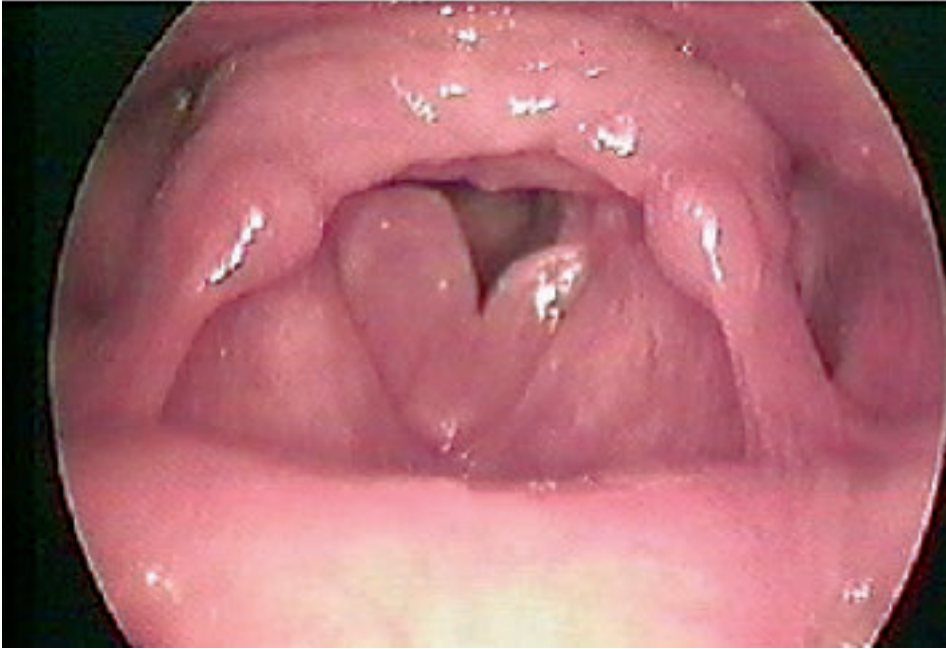


Fig. 5: Edema di Reinke

sonda; i pazienti controllo presentavano positività al test nel 65% mentre tra quelli con lesioni laringee i soggetti affetti da edema di Reinke erano positivi nel 90%; tale valore era statisticamente significativo. Il reflusso laringo-faringeo è secondo gli Autori associato a un elevato rischio di edema di Reinke.¹⁵

Indipendentemente quindi dal trattamento chirurgico scelto risulta indispensabile la correzione dell'insulto acido con la terapia medica adeguata.

Patologia extralaringea

IPERTROFIA TONSILLA LINGUALE

Il tessuto della tonsilla linguale (TTL) è presente in grado variabile nella maggior parte degli individui. Tipicamente è più evidente nei bambini e negli adolescenti e tende a regredire con l'età avanzata. Quando aumentato di volume, il TTL è definito "ipertrofico" (ITL), condizione considerata come una concausa dell'ostruzione respiratoria nella sindrome OSAH. Nonostante l'ITL abbia varie cause, solo recentemente è stata correlata al LPR. La ITL è considerata la conseguenza dell'edema e dell'infiamma-

zione causata dall'esposizione della mucosa linguale al materiale acido refluito. Tale condizione può restringere lo spazio respiratorio retrolinguale, incrementando la possibilità che si verifichi un'ostruzione respiratoria o un episodio di apnea.

Tuttavia non c'è accordo circa la sua definizione poiché non esiste un sistema standardizzato di valutazione dell'ipertrofia.

Friedman nel 2010¹⁶ ha proposto la TC come strumento oggettivo di valutazione del grado di ITL, misurando lo spessore della base della lingua in una scansione sagittale senza mdc. I pazienti del gruppo di controllo avevano uno spessore < 2,7 mm a differenza di quelli affetti da LPR, che avevano uno spessore pari a $3,35 \pm 2,13$ mm.

Mamede nel 2000 e nel 2004¹⁷⁻¹⁸ sulla scorta di una valutazione clinica dell'ITL, aveva individuato una forma severa, caratterizzata da marcata ipertrofia dei follicoli linfatici che impediscono all'esaminatore la visione dell'epigottide o da massiva distribuzione faringo-laringea dei follicoli linfatici. La prevalenza di tale condizione in una coorte di 306 pazienti consecutivi sottoposti a videolaringoscopia era l'1,6%, che saliva al 4% tra i pazienti con segni faringo-laringei di RGE, per raggiungere il 7,5% nel sottogruppo di pazienti affetti da GERD.

Il suo trattamento chirurgico viene previsto in caso di mancata regressione dopo trattamento farmacologico e prevede sia la chirurgia laser trans orale che la chirurgia robotica, che trova in questa patologia un'ottima indicazione elettiva consentendo un ottimo controllo in un'area di difficile accesso. La chirurgia open viene utilizzata eccezionalmente.

IPERTROFIA ADENOIDEA

La relazione tra reflusso laringofaringeo e ipertrofia adenoidea con associata otite media effusiva è di recente acquisizione da parte dello specialista ORL ma già supportata da importanti evidenze.

Carr nel 2001¹⁹ ha confrontato la presenza di sintomi correlabili al GERD in una popolazione di 95 piccoli pazienti sottoposti ad adenoidectomia con un'altra di 99 pazienti sottoposti a drenaggio trans timpanico per otite effusiva con adenoidi normali. GERD era presente nel 42% dei sottoposti a chirurgia adenoidea contro solo il 7% del controllo; tale dato era statisticamente significativo, In particolare nella sottopopolazione di pazienti inferiori a un anno il GERD era presente addirittura nel 88%.

Keles nel 2005²⁰ ha studiato 30 bambini affetti da ipertrofia adenoidea sottoponendoli a pH metria delle 24 ore con sonda posta sia a livello distale che prossimale, confrontando i risultati con un gruppo di 12 bambini coetanei sani. I risultati evidenziavano una differenza significativa fra i due gruppi: la frequenza del reflusso faringeo era 46,7% nei piccoli

pazienti mentre nel gruppo di controllo era 8,3%, il reflusso gastroesofageo era stato riscontrato con frequenza del 64,5% nei bambini con ipertrofia adenoidea contro il 25% dei bambini sani

Mandel nel 2007²¹ ha sottoposto a nasofaringolaringoscopia, laringoscopia diretta, tracheobroncoscopia rigida e esofago scopia con biopsia 35 piccoli pazienti di età inferiore a 18 mesi durante intervento di adenoidectomia rilevando edema laringeo in 9 casi, stenosi sottoglottica in 4, laringomalacia in 8 casi. Inoltre nei 32 pazienti sottoposti a biopsia esofagea si rilevava evidenza di reflusso gastroesofageo nel 31%.

Shatz ha osservato che il trattamento medico antireflusso praticato nel preoperatorio non era richiesto in seguito a intervento di adenoidectomia. Gli autori hanno ipotizzato che la correzione chirurgica dell'ostruzione respiratoria determina la scomparsa della pressione negativa intratoracica e di quella positiva addominale fino alla risoluzione della sintomatologia reflussigena.²²

Igbal ha invece analizzato il ruolo della terapia medica con IPP nella riduzione dell'ipertrofia adenoidea mediante uno studio caso – controllo confrontando un gruppo di pazienti tratti farmacologicamente per due mesi con omeprazolo contro un gruppo controllo ai quali veniva data semplice vitamina C per lo stesso periodo. Il grado di riduzione della ipertrofia era rilevato in entrambi i gruppi senza differenze statisticamente significative²³.

Sebbene su ridotte popolazioni possiamo affermare quindi che la terapia medica per il reflusso non ha conseguenze sul grado di ipertrofia adenoidea, tuttavia la correzione chirurgica di quest'ultima determina un miglioramento dei sintomi del reflusso.

Risulta pertanto indispensabile pianificare un approccio chirurgico dell'adenoide in quei pazienti che non rispondono alla terapia medica adeguata.

In conclusione le indicazioni della chirurgia specialistica ORL, a nostro avviso, sono limitate per la buona risposta alle terapie mediche, dietetiche, comportamentali.

Pur tuttavia esse trovano indicazione in:

- Lesioni laringee ad etiologia reflusso-collegate non responder a terapia medica o stenosanti il lume respiratorio con dispnea ostruttiva.
- Patologie extra laringee come OME, ipertrofia tonsilla linguale e rinosinusiti, dopo adeguata osservazione diagnostica e terapeutica

Bibliografia

1. Heller AJ, Wohl DL. Vocal fold granuloma induced by rigid bronchoscopy. *Ear Nose Throat J.* 1999 Mar;78(3):176-8, 180.
2. Wang CP, Ko JY, Wang YH, Hu YL, Hsiao TY. Vocal process granuloma—A result of long-term observation in 53 patients. *Oral Oncol.* 2009 Sep;45(9):821-5.
3. Ylitalo R, Lindestad PA. A retrospective study of contact granuloma. *Laryngoscope.* 1999 Mar;109(3):433-6.
4. Devaney KO, Rinaldo A, Ferlito A. Vocal process granuloma of the larynx—recognition, differential diagnosis and treatment. *Oral Oncol.* 2005 Aug;41(7):666-9
5. Koufman JA. Gastroesophageal reflux and voice disorders. In: Rubin, Sataloff, Gould, eds. *Diagnosis and Treatment of Voice Disorders.* New York-Tokyo: Igaku-Shoin Publishers, 1995:161–175.
6. Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2001 Oct;111(10):1742-5.
7. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jun;126(6):649-5
8. Carr MM, Abu-Shamma U, Brodsky LS. Predictive value of laryngeal pseudosulcus for gastroesophageal reflux in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005 Aug;69(8):1109
9. Fraser AG, Morton RP, Gillibrand J. Presumed laryngopharyngeal reflux: investigate or treat? *J Laryngol Otol* 2000;114:441–447.
10. Hill RK, Simpson CB, Velazquez R, Larson N. Pachydermia is not diagnostic of active laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2004 Sep;114(9):1557-61
11. Kuhn J, Toohill RJ, Ulualp SO, Kulpa J, Hofmann C, Arndorfer R, Shaker R (1998) Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. *Laryngoscope.* 108:1146–1149.
12. Beltsis A, Katsinelos P, Kountouras J, et al. Double probe pH-monitoring findings in patients with benign lesions of the true vocal folds: comparison with typical GERD and the effect of smoking. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 Aug;268(8):1169-74.
13. Thibeault SL. Advances in our understanding of the Reinke space. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Jun;13(3):148-51
14. Dursun G, Ozgursoy OB, Kemal O, Coruh I. One-year follow-up results of combined use of CO2 laser and cold instrumentation for Reinke's edema surgery in professional voice users. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 Sep;264(9):1027-32
15. Chung JH, Tae K, Lee YS, Jeong JH, Cho SH, Kim KR, Park CW, Han DS. The significance of laryngopharyngeal reflux in benign vocal mucosal lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Sep;141(3):369-73.
16. Friedman M, Wilson MN, Pulver TM, Golbin D, Lee GP, Gorelick G, Joseph NJ. Measurements of adult lingual tonsil tissue in health and disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Apr;142(4):520-5.

17. Mamede RC, De Mello-Filho FV, Vigário LC, Dantas RO. Effect of gastroesophageal reflux on hypertrophy of the base of the tongue. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Apr;122(4):607-10
18. Mamede RC, De Mello-Filho FV, Dantas RO. Severe hypertrophy of the base of the tongue in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Oct;131(4):378-82
19. Carr MM, Poje CP, Ehrig D, Brodsky LS. Incidence of reflux in young children undergoing adenoidectomy. *Laryngoscope.* 2001 Dec;111(12):2170-2
20. Karlidag T, Bulut Y, Keles E, Kaygusuz I, Yalcin S, Ozdarendeli A, Dabak H. Detection of *Helicobacter pylori* in children with otitis media with effusion: a preliminary report. *Laryngoscope.* 2005 Jul;115(7):1262-5
21. Mandell DL, Yellon RF. Synchronous airway lesions and esophagitis in young patients undergoing adenoidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Apr;133(4):375-8.
22. Shatz A. Indications and outcomes of adenoidectomy in infancy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004 Oct;113(10):835-8.
23. Iqbal FR, Goh BS, Mazita A. The role of proton pump inhibitors in adenoid hypertrophy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Aug;147(2):329-34
24. Leone CA, Cuda D, L'otite media effusiva nel bambino. *Relazione Ufficiale, XXXVI Convegno Nazionale di Aggiornamento A.O.O.I.2012*

FUNDOPLICATIO LAPAROSCOPICA PER IL TRATTAMENTO DEL REFLUSSO LARINGOFARINGO ESOFAGEO: STATO DELL'ARTE

*F. Corcione, C. Crovella, D. De Rosa,
D. Cuccurullo, F. Pirozzi, G. Ferro*

La chirurgia mini-invasiva rappresenta oggi il gold standard nel trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD) in casi accuratamente selezionati. Quando si parla di GERD, l'attenzione clinica è posta quasi esclusivamente sui danni prodotti all'esofago non considerando la potenziale lesività dei succhi gastrici su strutture diverse dalla mucosa esofagea.

Il reflusso laringofaringeo (LPR) indica i disturbi extra-esofagei indotti dal reflusso.

LPR e GERD condividono la stessa eziopatogenesi, tuttavia i classici sintomi GERD non sono tipici nella malattia da reflusso laringo-faringeo (LPRD). LPRD si presenta per lo più con una sintomatologia aspecifica, in assenza di segni clinici tipici dell'esofagite per cui la diagnosi è spesso difficoltosa.

Il tratto aero-digestivo superiore è particolarmente vulnerabile a lesioni da reflussi gastrici acidi, poiché i meccanismi di protezione presenti in esofago mancano completamente in laringe. Inoltre sia la conformazione anatomica, sia la diversa funzionalità dello sfintere esofageo superiore, fanno sì che nel momento in cui avviene un reflusso lungo, questo persiste oltre lo sfintere superiore mantenendo la sua carica lesiva per un periodo più lungo rispetto a quello che avviene nell'esofago. È quindi possibile che reflussi insufficienti per dare esofagite o comunque sintomi tipici esofagei possano provocare alterazioni a livello di faringe e laringe. Pertanto è possibile una faringite o laringite da reflusso anche in assenza di esofagite.

Da una analisi della letteratura effettuata dal Cathay General Hospital di Taipei, in Taiwan pubblicato sul *World Journal of Gastroenterology* su 167 pazienti con diagnosi strumentale di esofagite e laringite da reflusso, è emersa una correlazione significativa tra LPR e GERD, in associazione ad altri fattori come l'età dei partecipanti, raucedine e la presenza di ernia iatale, obesità. I ricercatori hanno osservato inoltre che lo sviluppo della laringite da reflusso poteva essere non correlato a quello dell'esofagite da reflusso, in particolare nei casi in cui era stata rilevata la presenza di ernia iatale.

In letteratura non esistono trials clinici randomizzati sulle indicazioni al trattamento chirurgico della sola malattia da reflusso laringo-faringeo. I criteri di inclusione e la valutazione preoperatoria presenti non sono stan-

ardizzati, fornendo dei dati eterogenei rispetto a quelli che riguardano il solo trattamento del GERD. L'analisi dei dati dei pazienti sottoposti a chirurgia laparoscopica antireflusso per il trattamento della LPR dimostrano che la chirurgia laparoscopica, nelle molteplici varianti di tecnica chirurgiche proposte in diversi centri, offre un remissione della sintomatologia nei casi trattati non responsivi a terapia medica. I dati ancora insufficienti andrebbero estesi anche a quei pazienti che presentano sintomatologia extra-esofagea come quella respiratoria.

Barry e Vaezi 2010 (Laryngopharyngeal reflux, Clinical journal of medicine), dimostrano come la tecnica laparoscopica abbia risultati sovrapponibili in termini di remissione della sintomatologia anche nel trattamento del reflusso laringo-faringeo.

Peery et al. 2008 hanno dimostrato che i pazienti con LPR hanno lo stesso grado di dilatazione del cardias dei pazienti con GERD sintomatica ed inoltre che l'epitelio della mucosa laringea, che entra in stretto contatto con reflusso acido contenente pepsina, acidi biliari, non beneficia del trattamento medico con inibitori di pPP. Per tale motivo la chirurgia anti-reflusso godrebbe di buoni risultati nel trattamento del LPR.

La valutazione interdisciplinare del reflusso gastro-esofageo e laringo-faringeo

Un approccio interdisciplinare si impone al fine di valutare la malattia da reflusso faringo-laringeo e porre le corrette indicazioni al trattamento chirurgico laparoscopico.

L'iter diagnostico, quindi, deve essere il più completo ed efficace.

Nella nostra esperienza lo studio pre-operatorio della GERD comprende: EGDS, videofluoroscopia, manometria, Ph metria o Ph impedenziometria.

La pH-metria nelle 24 ore è l'unico accertamento in grado di misurare con precisione il reflusso e le sue caratteristiche.

La PH-impedenziometria esofagea multicanale supera alcune delle limitazioni presentate dalla tradizionale pHmetria delle 24 ore perché fornisce informazioni sulla presenza di qualunque tipo di bolo che refluisce in esofago (gassoso, liquido o misto liquido-gassoso), delle caratteristiche del reflusso (acido o alcalino), riconosce il grado di estensione prossimale del reflusso gastro-esofageo, importante nei pazienti con manifestazioni extraesofagee; i rilevatori impedenziometrici posti ad intervalli fissi sulla sonda esofagea consentono di determinare fino a che punto dell'esofago può giungere il materiale refluito. L'applicazione quindi di questa metodica funzionale consente una miglior selezione dei pazienti.

PAZIENTI GIOVANI (<50 ANNI)	ESOFAGITE DI TIPO C
PAZIENTI NON RESPONSIVI A IPP	ESOFAGO DI BARRETT
SINTOMATOLOGIA CORRELATA EXTRA-ESOFAGEA	

Tab. 1: indicazioni al trattamento chirurgici del GERD

La *esofago-gastro-duodeno-scopia* resta l'esame cardine, anche con specificità minore per la diagnosi di malattia da reflusso. L'esecuzione di una gastroscopia è indicata per escludere la presenza di altre malattie che possano dare sintomi simili a quelli da reflusso o che siano ad esso concomitanti, per studiare alcune complicanze (come la stenosi dell'esofago o l'emorragia) e per diagnosticare una esofagite e la sua severità.

La *fluoroscopia* è un esame RX dinamico con uso di mezzo di contrasto (mdc), che valuta l'anatomia e la fisiologia delle alte vie digestive (faringe -esofago-stomaco), la presenza e l'entità della aspirazione del mdc.

Nell'ottica della valutazione del tipo di intervento chirurgico da eseguire, eseguiamo una *manometria esofagea*, per lo studio della peristalsi esofagea e della funzionalità del LES.

Infine una *valutazione otorinolaringoiatrica ed eventuale videoendoscopia delle vie aero-digestive superiori* appare necessaria qualora emergano elementi caratteristici dell'interessamento del distretto faringo-laringeo

Approccio terapeutico alle patologie da reflusso

La chirurgia della malattia da reflusso ha avuto una grossa espansione negli ultimi venti anni con il diffondersi dell'approccio laparoscopico. In termini di risultati ha offerto le stesse complicanze e forse un più alto tasso di re interventi e una morbilità superiore alla chirurgia tradizionale. Per tale motivo, dopo un iniziale entusiasmo per il trattamento di patologie da reflusso con esofagite di tipo A o in pazienti pauci-sintomatici, oggi le indicazioni (Tab. 1) sono più rigorose con una notevole riduzione dell'attività chirurgica.

Da uno studio retrospettivo della nostra casistica, il numero dei pazienti con indicazione chirurgica è diminuito circa del 50% rispetto a dieci anni fa, e contestualmente sono aumentati del 30 % il numero dei re interventi per patologia da reflusso in pazienti operati nella nostra divisione o in altre strutture. È necessario quindi porre le corrette indicazione sia per il trattamento della sola malattia da reflusso gastro-esofageo, che del reflusso laringo-faringeo e selezionare accuratamente i pazienti da

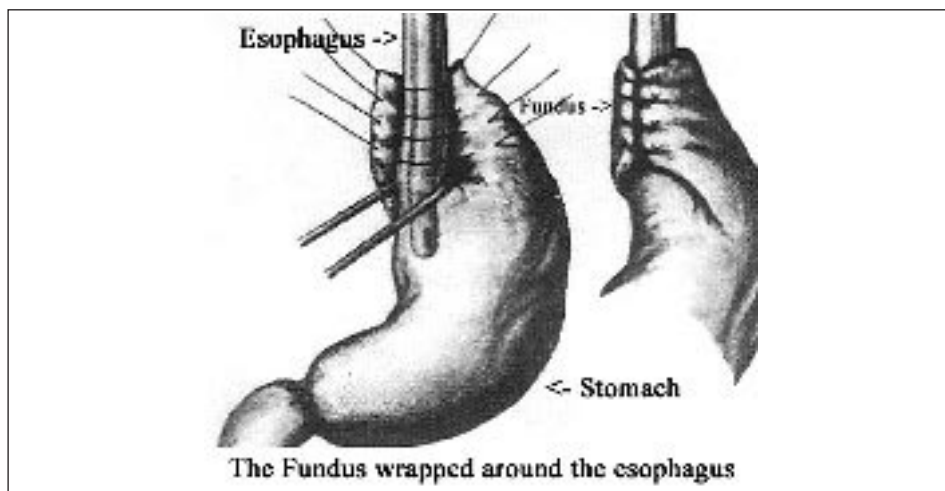


Fig.1: funduplicatio

trattare, che ricordiamo sono pazienti che approcciano tale tecnica chirurgica senza grosse invalidità e soprattutto per una patologia benigna. Le difficoltà tecniche sono legate al fatto che questa chirurgia rappresenta la massima espressione della così detta “chirurgia funzionale”, nella quale il chirurgo non deve demolire ma deve ricostruire, cercando di ridurre da un lato la possibilità di avere morbidità post-operatoria come la disfagia e dall’altro di avere dei reflussi a distanza di tempo dall’intervento.

Da molti anni la plastica antireflusso da noi eseguita rappresenta una variante della Nissen-Rossetti (floppy Nissen-Rossetti) che consiste in una funduplicatio a 360°, senza tensione della stessa, previo, se necessario, preparazione dei vasi brevi (Fig. 1).

Tecnica Chirurgica standardizzata

In anestesia generale, con intubazione oro tracheale e con un sondino naso-gastrico (SNG) in sede, il paziente viene posto in decubito supino in anti-Trendelenburg con gli arti inferiori divaricati, leggermente sollevati e flessi. Vengono introdotti cinque trocars. Il primo (T1), con la tecnica open-Veress assistita, a 5-6 cm dall’ombelico sulla linea xifo-ombelicale, sede dell’ottica (Fig. 2). Successivamente vengono posizionati altri quattro trocars: uno da 5 mm in sotto-xifoideo (T2) dove verrà inserito un retrattore per il lobo sinistro del fegato; uno da 5mm e uno da 10mm sull’emiclavare destra e sinistra che rappresentano le mani del chirurgo



Fig. 2: Primo trocar



Fig. 3: Trocars in situ

(T3 e T4), e infine l'ultimo trocar (T5) in corrispondenza dell'ascellare media sinistra che servirà all'aiuto per la trazione sullo stomaco (Fig. 3). Previa esplorazione della cavità addominale l'intervento ha inizio, secondo la tecnica che abbiamo standardizzato e ampiamente descritto¹, con la preparazione del pilastro sinistro del diaframma (Fig. 4), con la sequenziale mobilizzazione del fondo gastrico e la sezione del legamento gastrofrenico. Questo tempo chiamato da noi tempo "parietale" rappresentano uno step fondamentale, di accurata dissezione e preparazione dei pilastri, del diaframma, con la ampia sezione del legamento gastrofrenico fino ad arrivare alla mobilizzazione del fondo gastrico. Tutta la dissezione deve essere sempre condotta a stretto contatto con le strutture muscolari dello iato, senza quindi dover creare della lesioni dell'esofago e dello stomaco. Una volta preparato il pilastro di sinistra, lo stomaco viene trazione verso sinistra e si espone il piccolo epiploon per accedere, attraverso la pars flaccida, alla retro cavità. Dal basso verso l'alto, incidendo



Fig. 4: Pilastro diaframmatico sinistro



Fig. 5: dissezione periesofagea

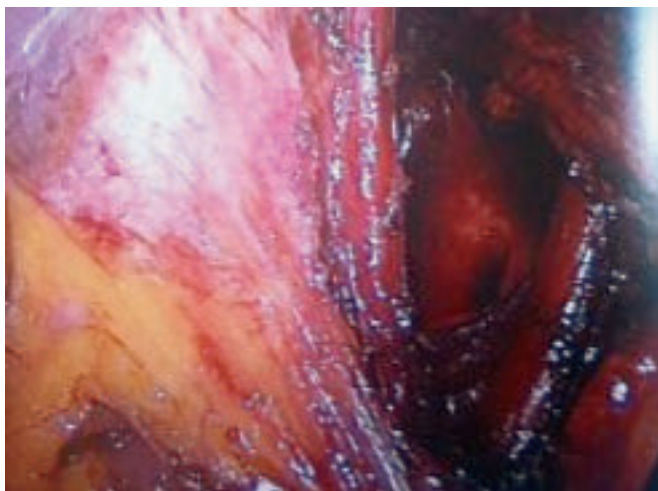


Fig. 6: Pilastri ed esofago liberi

superiormente anche la pars condensa del piccolo epiploon, viene così esposto il pilastro destro nella sua lunghezza. Tra la pars flaccida e la pars condensa, esistono i nervi del Latarjet a destinazione biliare che noi cerchiamo di rispettare sempre avendo notato come sequela post-operatoria, nei pazienti in cui erano stati recisi, la possibilità di sviluppo di calcolosi biliare. Si procede alla preparazione della parete anteriore dell'esofago, sezionando la membrana del Laimer-Bertelli fino a liberare completamente l'esofago nella sua circonferenza (Fig. 5-6).

Completata la preparazione dell'esofago, si introduce una fettuccia intorno alla sua circonferenza per facilitarne l'esposizione e si completa così la mobilizzazione dell'esofago che viene dunque attratto in addome per almeno 10 cm prossimale. Completata questa fase ha inizio la ricostruzione, con la preparazione della valva e la valutazione della tensione del fondo gastrico che ricordiamo deve passare in sede retro esofagea senza tensione (Fig. 7-8). Per valutare questo, il fondo gastrico posizionato da sinistra verso destra, viene lasciato libero e la rotazione dietro la parete posteriore dell'esofago è indicativa di tensione. In questo caso preferiamo sezionare i primi due-tre vasi brevi per dare maggiore mobilità al fondo gastrico e consentire una morbida trasposizione del fondo. Pertanto si espone il fondo gastrico e con l'aiuto dell'ultracision, dal basso verso l'alto, si seziona il legamento gastro-splenico e i primi due vasi gastrici brevi. Questa ulteriore mobilizzazione permette nella maggior parte dei casi di avere una floppy Nissen-Rossetti.

La ricostruzione dello iato avviene con uno due punti non assorbibili, dopo aver introdotto una sonda di grosse dimensioni (60 Fr.) per calibrare



Fig. 7: Fondo gastrico traziionato



Fig. 8: Scorrimento delle emivalve gastriche

la iatoplastica e successivamente la stessa fundoplicatio. La fundoplicatio viene confezionata con l'apposizione di due punti non assorbibili tra le due pareti anteriori del fondo gastrico ruotate intorno all'esofago, e come suggerito da Rossetti, la plastica viene ancorata con un altro punto alla piccola curvatura gastrica per evitare lo scivolamento. Infine per dare maggiore solidità, stabilità e per evitare torsioni alla fundoplicatio la valva viene fissata con un punto non riassorbibile alla parete laterale dell'esofago (Fig. 9-10).

Nella nostra esperienza la tecnica laparoscopica proposta appare un valido approccio in termini di risultati e outcome per paziente selezionati nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo. In letteratura risultati sovrapponibili sono emersi per il trattamento del reflusso laringo-faringeo nei pazienti non responsivi a terapia medica, con ernia iatale. Appare necessario uno studio prospettico al fine di valutare tale metodica nel trattamento del LPR.

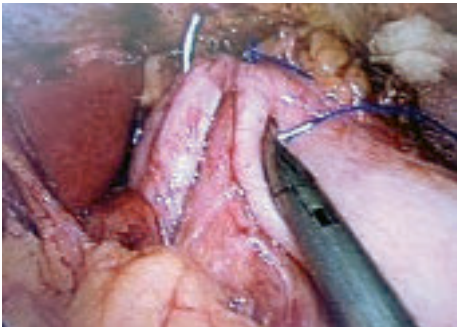


Fig. 9: Punto parete gastrica anterior

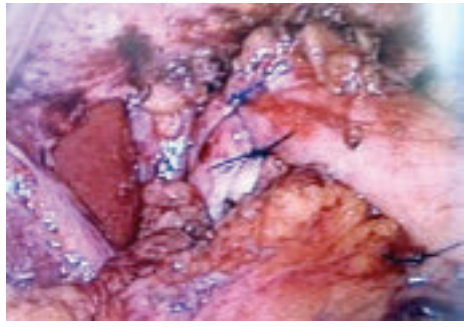


Fig. 10: Fundoplicatio

Bibliografia

1. F. Corcione, F. Pirozzi, D. Cuccurullo Traitement laparoscopique des volumineuses hernies hiatales JCHIR-03-04-2008
2. M. Mazzini, R. Gurski Impact of laparoscopic fundoplication for the treatment of Laryngopharyngeal reflux : review della letteratura International Journal of Otolaryngology V.2012-291472
3. Barry and M. F. Vaezi, "Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers", Cleveland Clinic Journal of Medicine, vol. 77, no. 5, pp. 327-334, 2010

CONCLUSIONI

C.A. Leone, E. Cunsolo

Il reflusso laringofaringeo (LPR) è una delle principali cause di infiammazione della laringe e di altri distretti delle vie aeree superiori e si presenta con una costellazione di sintomi diversi dalla classica malattia da reflusso gastroesofageo (GERD).

Durante il reflusso il contenuto liquido e/o gassoso dello stomaco può vincere le resistenze sfinteriche esofagee così come i meccanismi di protezione disponibili e raggiungere i distretti respiratori. Questi ultimi possono anche essere danneggiati per meccanismi che coinvolgono archi riflessi neurogeni. La prevalenza di pazienti reflussori, spesso non adeguatamente riconosciuti, unita alla durata elevata di malattia, consegnano a questa patologia una rilevanza sociale considerevole. Non vi è alcun sintomo che da solo possa essere considerato patognomonico ma gruppi conosciuti di sintomi e risultati laringoscopici forniscono la base per gli strumenti diagnostici già validati da molti studi.

Nella nostra esperienza il globo faringeo, la disfonia e la tosse, solo quando presenti contemporaneamente correlano fortemente con LPR.

L'Otorinolaringoiatra è attualmente sempre più spesso coinvolto per identificare e trattare per primo nella filiera specialistica questi pazienti. In questi casi una terapia con PPI unita al controllo di uno stile di vita adeguato è particolarmente utile anche come strumento diagnostico di LPR (PPI test). È necessario un trattamento prolungato di 8 settimane a dosaggio adeguato, seguito da un secondo follow-up otorinolaringoiatrico. In questa seconda fase di valutazione clinica è utile il confronto con altri specialisti (il gastroenterologo, lo pneumologo) e l'uso di altri test che sono usciti dalla fase sperimentale (Phmetria faringea, pep-test).

La esofagastroduodenoscopia, la pHmetria a doppia sonda, l'impedenzometria o la ph impedenzometria multicanale o la manometria esofagea sono spesso impiegati per valutare meglio questi pazienti con complicanze gastroenterologiche o con segni tipici di GERD.

La collaborazione con i colleghi gastroenterologi è da ritenere necessaria per inquadrare correttamente i pazienti, per evitare le recidive, per essere certi che altre patologie più severe non si nascondano dietro gli stessi sintomi (esofago di Barrett, atrofie gastriche, cancro gastrico) o per evitare gli effetti collaterali di terapie troppo prolungate.

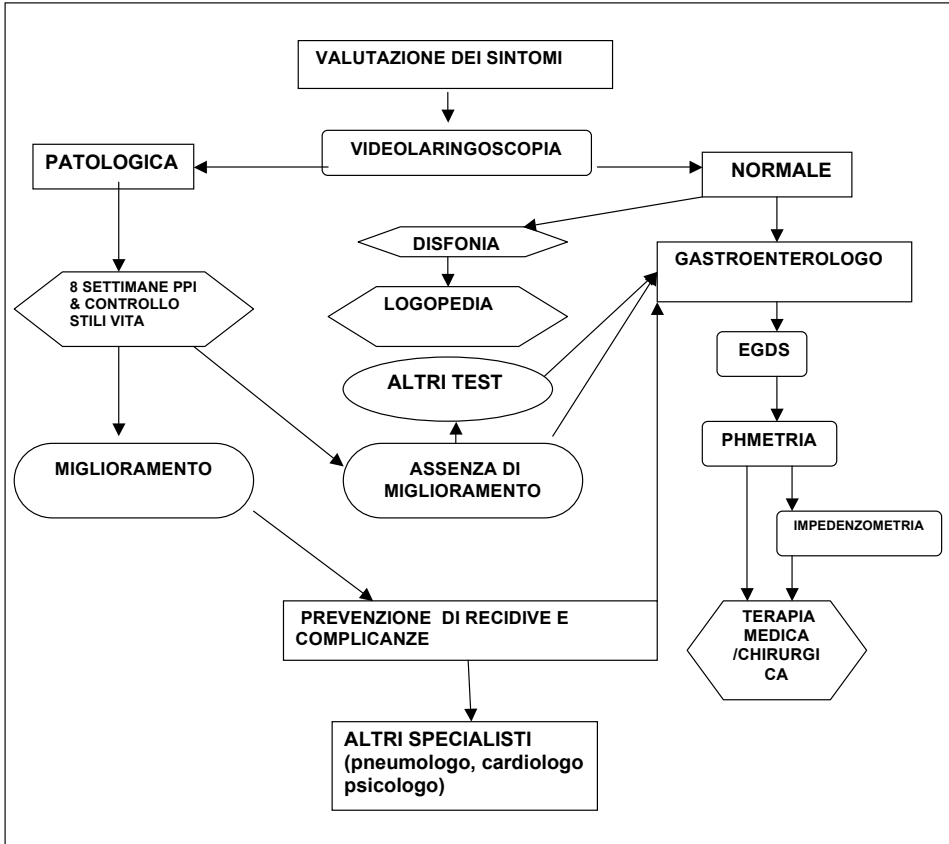


Fig 1: flow chart per la diagnosi e la terapia del LFR

Anche nella popolazione pediatrica molti sintomi frequenti possono riconoscere nel reflusso non fisiologico un momento etiopatogenetico rilevante.

Nei pazienti che non rispondono ai trattamenti medici e comportamentali dopo una attenta valutazione strumentale ed in particolare manometrica possono avere indicazioni ad un intervento chirurgico sia endoscopico che laparoscopico.

Proponiamo la seguente flow chart per la diagnosi ed il trattamento del LPR.

torgraf

Finito di stampare nel mese di Maggio 2013
presso lo stabilimento tipografico della **torgraf**
S.P. 362 km. 15,300 - Zona Industriale - 73013 **GALATINA** (Lecce)
Telefono +39 0836.561417 - Fax +39 0836.569901
e-mail: stampa@torgraf.it