



UNIVERSITÀ DI PISA

**DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E DELLE NUOVE  
TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Direttore Prof. Giulio Guido**

**CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN  
MEDICINA E CHIRURGIA**

**Presidente Prof. Corrado Blandizzi**

**Tesi di laurea**

***“DIAGNOSI DI MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO CON  
pH-IMPEDENZOMETRIA:  
PROPOSTA DI NUOVI PARAMETRI DIAGNOSTICI”***

**RELATORE**

**Chiar.mo Prof. Santino Marchi**

**TUTOR**

**Dr. Nicola de Bortoli**

**CANDIDATA**

**Vanina Vani**

**ANNO ACCADEMICO 2013/2014**

# Indice

<i>Introduzione</i> .....	4
<i>Malattia da reflusso gastroesofageo</i> .....	6
Definizione .....	6
Epidemiologia .....	6
Eziologia e fisiopatologia.....	8
Struttura della Barriera Gastro-esofagea.....	9
Funzione della barriera gastroesofagea.....	11
Elementi che possono favorire il reflusso gastroesofageo .....	14
Meccanismi di compenso in caso di reflusso gastro-esofageo .....	17
Malattia da reflusso di grado lieve .....	17
Malattia da reflusso di grado severo .....	18
Ruolo dell'ernia iatale nella malattia da reflusso.....	18
Clinica .....	19
Sottotipi di GERD .....	21
Percezione del reflusso gastro-esofageo .....	25
Classificazione delle manifestazioni della GERD .....	33
Complicanze della GERD .....	36
Diagnosi.....	38

Endoscopia .....	40
Test di inibizione delle pompe protoniche (PPI test).....	40
Manometria .....	41
Analisi istologica.....	41
PH-metria .....	42
Impedanzometria esofagea.....	44
PH-impedanzometria.....	46
Livello basale di impedenza e GERD .....	49
<b><i>Lo studio clinico</i></b> .....	<b>51</b>
Obbiettivi dello studio.....	51
Pazienti e Metodi.....	52
Manometria Esofagea.....	54
pH-Impedanzometria Multicanale delle 24 ore .....	54
Calcolo dell'Impedenza Basale.....	56
Suddivisione in Sottogruppi.....	57
Analisi Statistica.....	58
Risultati .....	58
Discussione.....	64
Conclusioni.....	67

BIBLIOGRAFIA..... 68

RINGRAZIAMENTI ..... 71

## ***Introduzione***

La malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) è uno dei disturbi più comuni del tratto gastrointestinale e negli ultimi decenni è stata interpretata in modo diverso in relazione ai mezzi diagnostici a disposizione. Al tempo in cui la radiologia era l'unico strumento diagnostico, tale patologia era considerata sinonimo di ernia iatale; dopo l'avvento dell'endoscopio flessibile, la malattia da reflusso fu, per un periodo, equiparata alle esofagiti. L'introduzione del monitoraggio del pH esofageo ha portato a pensare che la malattia da reflusso potesse essere dovuta a un lungo lasso di tempo in cui il pH esofageo fosse inferiore a 4. Con l'introduzione dell'impedenzometria è diventato possibile studiare non solo la composizione chimica del reflusso gastroesofageo ma anche quella fisica. Pertanto la pH-impedenzometria delle 24 ore è al momento considerato l'esame "gold standard" per la diagnosi della MRGE.

Il presente studio di tesi valuta l'idea di un nuovo parametro diagnostico che conferisca maggiore sensibilità e specificità al test pH-impedenzometrico attualmente in uso e che sia in grado di fare diagnosi di MRGE in tempi molto più brevi rispetto alle 24 ore necessarie alla pH-impedenzometria classica. Il parametro diagnostico in questione è l'impedenza basale esofagea e, dai dati raccolti, sembra che il valore basale dell'impedenza esofagea calcolata nei primi 30 minuti sia in correlazione con i valori medi dell'impedenza basale nelle 24 ore e con i valori attualmente diagnostici per la MRGE. Questo fa sperare che in

futuro ci sia la possibilità di realizzare un device che permetta un campionamento più rapido, immediato e meno dispendioso per la diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo.

La prima parte di questo lavoro di tesi si occuperà di descrivere brevemente la malattia da reflusso gastroesofageo riassumendone i caratteri principali di epidemiologia, fisiopatologia, clinica e diagnosi. La seconda parte svilupperà i dettagli dello studio clinico in oggetto.

# *Malattia da reflusso gastroesofageo*

## **Definizione**

La malattia da reflusso gastro-esofageo è una condizione che si sviluppa quando il reflusso dei contenuti gastrici causa sintomi fastidiosi e/o complicazioni.

Tale definizione è stata condivisa dai maggiori esperti mondiali sul tema ed è stata suggerita dalla Consensus Conference di Montreal<sup>3</sup>. I termini sono stati accuratamente scelti così da comprendere ogni aspetto delle svariate manifestazioni che possono caratterizzare la malattia da reflusso gastro-esofageo. Con il termine “fastidiosi” si intendono quei sintomi da reflusso gastro-esofageo di grado lieve (secondo la percezione del paziente) e che si presentano con una frequenza di due o più giorni a settimana e quei sintomi di grado moderato-severo con frequenza di più di un giorno a settimana<sup>2</sup>; le complicanze possono essere l'esofagite erosiva, l'esofago di Barret o stenosi .

## **Epidemiologia**

La prevalenza della malattia da reflusso gastro esofageo, detta anche GERD (gastroesophageal reflux disease), cambia nelle varie parti del mondo ma non è certa la causa eziologica, anche se si suppone sia legato a differenze genetiche ed a fattori legati allo stile di vita. La prevalenza è più bassa nell'Asia

dell'est (2.5-9.4%), seguita dall'Asia centrale (7.6-19.4%) e dall'Asia occidentale (12.5-27.6%) , mentre è più alta in Europa (23.7%) e negli USA (28,8%).<sup>2</sup>

La GERD è una patologia molto comune, con una grossa spesa economica per la comunità e con un impatto negativo sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL: health related quality of life), come è emerso da studi basati sulla popolazione in generale e su pazienti<sup>2</sup>. In particolare le caratteristiche dei sintomi sembrano avere un ruolo importante nell'influenzare la vita del paziente; infatti, secondo alcuni studi, la qualità della vita, il sonno e la produttività lavorativa sono risultati significativamente peggiorati nei pazienti con sintomi notturni (es. pirosi) in confronto a pazienti senza sintomi notturni. Le alterazioni visibili all'endoscopia invece, di per sé, non sono risultati particolarmente rilevanti nell'influenzare l'HRQoL.

Si pensa che lo stile di vita abbia favorito l'aumento dell'incidenza della GERD in Europa, Usa e in Asia e inoltre sia causa di maggior sofferenza in chi ha già la malattia. In questi paesi, ad esempio, c'è un'obesità crescente che facilita l'insorgenza del reflusso gastro-esofageo, poiché il peso eccessivo porta ad un aumento della pressione intra-addominale con conseguente aumento dell'incidenza di ernia iatale e quindi di reflusso gastro-esofageo; invece, nonostante non sia coinvolta nell'eziopatogenesi, l'infezione cronica da *H. pylori*, può provocare cronicamente una riduzione dell'acidità gastrica, questo



fattore sembra, di conseguenza, ridurre l'incidenza della GERD. Altri fattori come cibo grasso, cioccolata, pasti abbondanti o assunti troppo velocemente e fumo di tabacco potrebbero facilitare l'insorgenza della patologia, ma gli unici fattori che hanno una evidenza scientifica abbastanza forte sono l'obesità e il fumo di tabacco. Comunque non c'è una dimostrazione soddisfacente che la riduzione del peso o lo smettere di fumare portino benefici rilevanti ai pazienti con GERD.

## **Eziologia e fisiopatologia**

L'epitelio colonnare della mucosa gastrica è in grado di sopportare l'acidità dei succhi gastrici senza danneggiarsi, al contrario, l'epitelio squamocellulare dell'esofago non è in grado di difendersi adeguatamente dall'acidità gastrica, quindi è più vulnerabile all'esposizione acida. La giunzione gastroesofagea (detta anche giunzione squamo-colonnare) è costituita in modo tale da assicurare che le secrezioni acide dello stomaco scorrano solo verso lo stomaco stesso e non risalgano verso l'esofago così da non danneggiare la mucosa di quest'ultimo. Tale funzione è svolta principalmente dallo sfintere esofageo inferiore (LES: lower esophageal sphincter) situato a livello della giunzione gastroesofagea. Il LES cerca di contrastare i meccanismi che favorirebbero il reflusso gastroesofageo. Durante l'inspirazione, ad esempio, la pressione intraaddominale aumenta notevolmente rispetto a quella intra-toracica creando un

gradiente pressorio che spingerebbe il contenuto gastrico verso l'esofago, ma il LES impedisce questo reflusso<sup>1,4</sup>.

Un altro ruolo del LES è quello di permettere la fuoriuscita di aria dallo stomaco verso l'esofago senza che ci sia anche passaggio di succhi gastrici o cibo in tale direzione. L'uscita dei gas gastrici normalmente avviene durante un rilassamento transitorio del LES (TLESR: transient lower esophageal sphincter relaxation), tramite un riflesso vagale innescato dalla distensione gastrica<sup>1</sup>. Inoltre il LES, grazie al suo effetto di valvola a senso unico, rilassandosi per breve tempo, permette che, dopo la deglutizione, il bolo alimentare e la saliva vadano dall'esofago allo stomaco e mai in direzione opposta.

Possiamo quindi considerare la giunzione gastro-esofagea come una barriera gastro-esofagea anti reflusso.

### *Struttura della Barriera Gastro-esofagea*

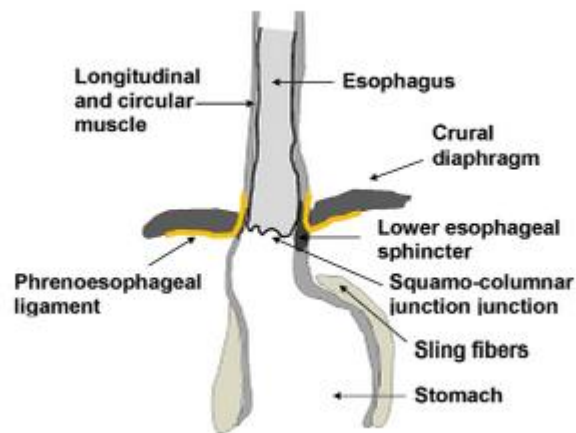
La barriera gastro-esofagea è quel complesso strutturale, corrispondente alla giunzione gastro-esofagea, che si oppone al reflusso gastro-esofageo . Gli elementi che la costituiscono sono lo sfintere esofageo inferiore (LES) e la “flap valve” creata da fibre muscolari gastriche. Questo complesso forma una zona ad alta pressione che impedisce ai contenuti gastrici di refluire nell'esofago nonostante la pressione intra-addominale sia maggiore di quella intratoracica.

Il LES è composto da due elementi. Il primo è rappresentato da uno sfintere intrinseco, che comprende un segmento costituito da muscolatura circolare liscia e che si estende per 3-4 cm sopra la giunzione gastro-esofagea. Tale sfintere è tonicamente contratto e si rilassa solo durante la deglutizione o durante una peristalsi secondaria oppure in corso di un TLESR. Nelle persone sane il tono a riposo di questo muscolo può variare da 10mmHg a 35mmHg, in relazione alla pressione intragastrica. Inoltre ci possono essere variazioni temporanee con fluttuazioni correlate ai pasti, sonno e attività varie.

Il secondo componente della zona ad alta pressione oltre al LES è il diaframma crurale che con il pilastro destro avvolge l'esofago distale creando lo iato esofageo, attraverso il quale l'esofago entra in cavità toracica. Il diaframma crurale fa da sfintere esterno, rafforzando la zona ad alta pressione della giunzione gastro-esofagea.

Un altro elemento anatomico che contribuisce a prevenire il reflusso è la flap valve, situata nello stomaco prossimale e quindi formata da fibre muscolari gastriche<sup>4</sup>.

Figura 1: anatomia della giunzione gastro-esofagea.



### *Funzione della barriera gastroesofagea*

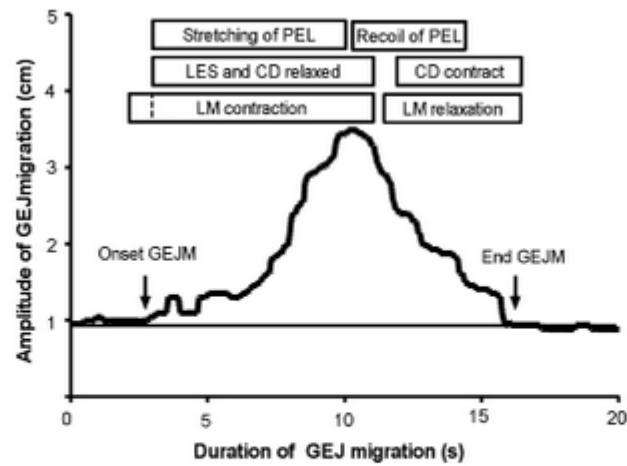
Le funzioni della barriera gastroesofagea sono:

1. *Impedire lo scorrimento delle secrezioni acide della mucosa gastrica dalla porzione più prossimale dello stomaco alla porzione più distale dell'esofago.* Entrambe queste porzioni sono contenute nella zona del LES ad alta pressione ed il punto di massima pressione del LES è adiacente alla parte più prossimale dello stomaco.
2. *Impedire il reflusso durante variazioni del gradiente pressorio gastro-esofageo.* Questo gradiente aumenta durante l'inspirazione o durante un aumento improvviso della pressione intra-addominale, ma grazie alla contrazione del diaframma crurale aumenta la

pressione dello sfintere esterno non permettendo il reflusso. Anche la “flap valve” gastrica si chiude per impedire il reflusso ogni volta che c’è un aumento della pressione intragastrica.

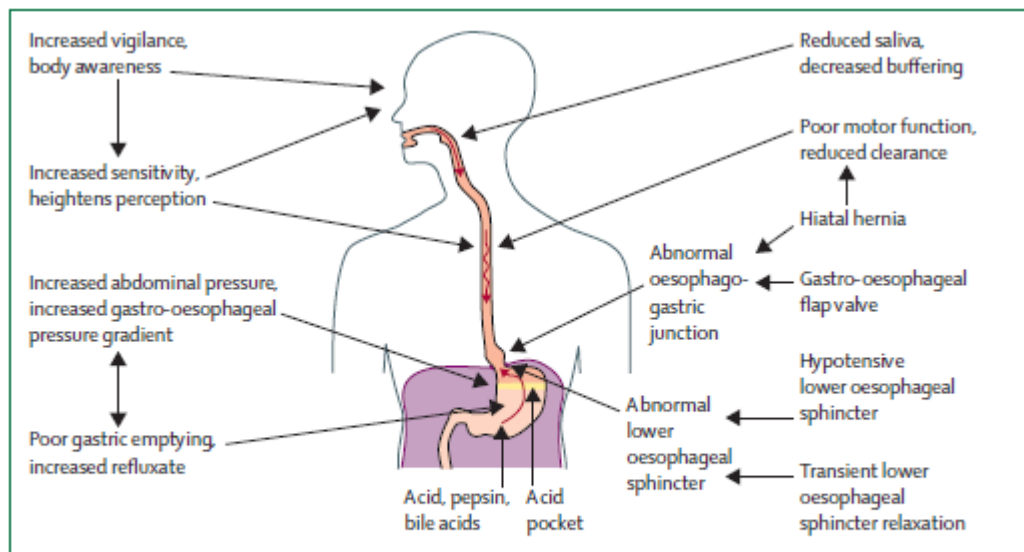
3. *Funzione di valvola a senso unico durante la deglutizione.* Quando il materiale deglutito scende lungo l’esofago, il LES si rilassa permettendo al contenuto esofageo di entrare nello stomaco. Nonostante il LES sia rilassato non c’è reflusso grazie alla peristalsi esofagea e all’aumento della pressione nell’esofago.
4. *Permettere la fuoriuscita di aria ma non di fluidi durante un TLESR.* Durante un TLESR c’è un rilassamento completo del LES seguito da una contrazione della muscolatura liscia longitudinale dell’esofago che tira la giunzione gastro-esofagea di 2-8 cm in direzione craniale all’interno della cavità intratoracica. Questa migrazione forma un’ernia iatale transitoria e causa un’inibizione della “flap valve” così da permettere l’apertura del LES e la fuoriuscita dei gas gastrici. Dopo pochi secondi la muscolatura longitudinale dell’esofago si rilassa e si ristabilizza la posizione di base della giunzione gastro-esofagea. Non è ancora chiaro come mai durante un TLESR passi solo aria e non fluidi ma sembra che in questo processo abbiano un certo ruolo la peristalsi secondaria e la deglutizione che seguono il TLESR.

Figura 2: successione di eventi durante un TLESR<sup>4</sup>.



A summary of physiological processes occurring during proximal movement and return of the gastroesophageal junction (GEJ) associated with a transient lower oesophageal sphincter relaxation [17]. The longitudinal muscle (LM) contraction may have its onset before the start of GEJ migration (GEJM) and lower oesophageal sphincter (LES) relaxation (dotted line). PEL; phrenoesophageal ligament, CD; crura diaphragm.

## *Elementi che possono favorire il reflusso gastroesofageo*



### **Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease**

Dysfunction of the antireflux barrier, increased oesophageal sensitivity, poor motor function of the oesophageal body, and gastric factors (such as raised intragastric pressure and the acid pocket) all play a part.

Oltre alla disfunzione della barriera gastro-esofagea si riconoscono altri elementi che possono contribuire a determinare la malattia da reflusso gastro-esofageo quali:

- *Disfunzione della parete esofagea.*

Normalmente la peristalsi esofagea permette la clearance di eventuale materiale acido nell'esofago, se dopo questa clearance è rimasto ancora del contenuto acido questo viene tamponato dalla saliva deglutita.

E' stata ipotizzata l'esistenza di un legame tra la disfunzione peristaltica e la malattia da reflusso in quanto, le onde peristaltiche inefficaci associate a contrazioni deboli (pressione < 30 mmHg)

sembrano colpevoli di uno scorretto svuotamento del contenuto esofageo, quindi siano responsabili della scorretta clearance esofagea .

- *Rallentamento dello svuotamento gastrico.*

Nei soggetti con malattia da reflusso è stato rilevato nella fase post-prandiale un rilassamento più accentuato, in intensità o durata, dello stomaco prossimale. Questa alterazione sembra sia dovuta ad una permanenza prolungata del cibo nello stomaco prossimale. Si pensa che ci sia una correlazione tra l'esposizione acida dell'esofago e il rallentamento dello svuotamento dello stomaco prossimale ma non di quello distale né di quello totale.

- *Aumento della pressione intragastrica.*

Affinché ci sia reflusso gastro-esofageo bisogna che la pressione dello stomaco prossimale sia maggiore della pressione nell'esofago.

Il gradiente pressorio gastro-esofageo aumenta transitoriamente durante le attività che innalzano la pressione intra-addominale, come ad esempio la tosse o uno sforzo fisico. Nelle persone sovrappeso, obese o in gravidanza questo gradiente pressorio subisce un incremento cronico. Vari studi hanno evidenziato che l'obesità aumenta il rischio di avere sintomi da reflusso, esposizione acida dell'esofago prolungata, esofagite e esofago di Barret . Il meccanismo alla base del danno è legato proprio



all'aumento della pressione intra-addominale dovuto al peso eccessivo.

- *Ipersensibilità esofagea.*

In un sottogruppo di pazienti con malattia da reflusso i sintomi sono percepiti nonostante l'esposizione acida dell'esofago sia nei limiti dei valori di normalità. Quindi questi individui sono ipersensibili all'acidità in presenza di una mucosa esofagea macroscopicamente normale. I fattori che contribuiscono ad aumentare la sensibilità esofagea sono: alterazione della funzione di barriera della mucosa esofagea, up-regulation dei nocicettori periferici e sensibilizzazione centrale.

- *Tasca acida e reflusso post-prandiale.*

Il pasto, normalmente, ha un effetto di tamponamento che riduce l'acidità gastrica nella fase post-prandiale, ma il reflusso acido (valutato monitorando il pH) sembra essere comunque molto frequente in questa fase. Nel periodo post prandiale in cavità gastrica, in regione sotto-giunzionale si viene a trovare uno strato di succo gastrico acido. Questo fenomeno è indicato come tasca acida.

## *Meccanismi di compenso in caso di reflusso gastro-esofageo*

Ci sono numerosi meccanismi per far fronte ad un eventuale passaggio di contenuto acido dallo stomaco all'esofago.

La presenza di reflusso dentro l'esofago innesca un'onda peristaltica che ripulisce la mucosa esofagea riportando il reflusso nello stomaco. Questo meccanismo di compenso è importante soprattutto durante il sonno, quando la deglutizione è soppressa. Altro meccanismo compensatorio è la deglutizione, questa conduce la saliva lungo l'esofago e grazie ai bicarbonati contenuti nella saliva stessa (pH saliva: 7.8-8.00) neutralizza l'acidità del reflusso. Inoltre l'esofago contiene ghiandole in grado di secernere bicarbonato, quindi anche queste aiutano a neutralizzare un eventuale reflusso.

## *Malattia da reflusso di grado lieve*

Data la complessa fisiologia della giunzione gastro-esofagea non sorprende che possa andare spesso incontro a malfunzionamento con vari gradi di severità.

Si parla di malattia da reflusso di grado lieve quando la mucosa dell'esofago distale è a contatto con un contenuto acido il cui pH < 4 per un tempo che varia tra 4 e 15 ore. Può essere associato a sintomatologia e/o a lieve esofagite erosiva visibile con l'indagine endoscopica. Questo lieve reflusso si presenta quasi sempre dopo un TLOS, quindi si pensa che la malattia da

reflusso potrebbe essere dovuta ad un difetto del complesso processo con cui avviene il TLOSР.

Il rilassamento transitorio del LES avviene principalmente dopo i pasti e durante la stazione eretta. Poiché durante il rilassamento del LES c'è un lieve reflusso, nella malattia da reflusso di grado lieve il reflusso acido si verifica dopo i pasti e durante il giorno, quasi mai durante la notte.

### *Malattia da reflusso di grado severo*

La fisiopatologia della malattia da reflusso di grado severo è legata ad una esposizione della mucosa esofagea a succhi gastrici acidi più prolungata nel tempo e può essere spesso accompagnata da esofagite erosiva o esofago di Barret<sup>4</sup>. Il reflusso può compiersi durante il rilassamento del LES innescato dalla deglutizione oppure durante lievi incrementi della pressione intra-addominale in cui il LES è debolmente contratto e permette al contenuto gastrico di refluire. La malattia da reflusso di grado severo, è spesso associata a marcati reflussi notturni poiché è causata da reflussi che avvengono al di fuori del TLESР, a differenza della malattia di grado lieve.

### *Ruolo dell'ernia iatale nella malattia da reflusso*

Molti pazienti con malattia da reflusso severa e alcuni con malattia lieve presentano ernia iatale<sup>4</sup>. Si pensa che l'ernia iatale possa favorire il reflusso gastro-esofageo con diversi meccanismi:

1. Alterazione della clearance esofagea
2. Alterazione dello svuotamento acido
3. Reflusso in seguito all'onda peristaltica
4. Intrappolamento del materiale acido dentro il sacco erniario
5. Perdita della "flap valve"
6. Incremento del diametro dello iato esofageo
7. Riduzione della pressione sfinteriale
8. Possibile aumento della frequenza dei TLESRs e quindi del reflusso acido che ne può conseguire.

Vari studi hanno cercato di capire se possa esistere un'ernia iatale parziale o intermittente, non rilevabile con gli attuali strumenti diagnostici, in grado di favorire il reflusso gastro-esofageo. Dagli studi è emerso che la separazione tra sfintere esofageo intrinseco e quello esterno può essere di varia entità ma con gli strumenti a nostra disposizione riusciamo a vedere solo le separazioni severe che portano a una franca ernia iatale. Servono strumenti più raffinati per visualizzare separazioni di minore entità e quindi valutare se tali separazioni possano rientrare nell'eziologia di una malattia da reflusso di grado lieve.

## **Clinica**

Il reflusso dei contenuti gastrici nell'esofago è un evento fisiologico quindi una persona sana ha normalmente episodi di reflusso. La malattia da reflusso gastro-esofageo è definita come reflusso che causa fastidiosi sintomi,

danni alla mucosa esofagea o entrambe le cose. Secondo questa definizione le lesioni esofagee (erosioni, ulcere, metaplasia intestinale) non sono necessarie per fare diagnosi della malattia. Infatti, molti pazienti con malattia da reflusso gastro-esofageo non mostrano alterazioni all'esame endoscopico. Per questo sottogruppo si parla generalmente di malattia da reflusso non erosiva (NERD: non erosive reflux disease).

I due sintomi tipici della GERD sono la *pirosi* e il *rigurgito*.

La *pirosi* è caratterizzata da un dolore retrosternale urente e di breve durata (alcuni minuti). Il monitoraggio del pH esofageo ha dimostrato che questo sintomo è certamente generato dall'arrivo dei succhi gastrici nell'esofago distale; l'intervallo tra l'evento reflusso e comparsa dei sintomi è generalmente minore di 1 minuto. Il reflusso gastro-esofageo è la causa più comune di *pirosi*, infatti, la soppressione acida è il trattamento più efficace nell'alleviare la *pirosi*.

Alcuni pazienti possono percepire il reflusso anche come dolore al petto simil-anginoso (sintomo definito atipico).

Il *rigurgito* è definito come reflusso del contenuto gastrico in cavità orale, non associato a nausea o conato di vomito.

Sebbene *pirosi* e *rigurgito* si presentino prevalentemente di giorno, in particolare nel periodo postprandiale, entrambi possono verificarsi anche durante il sonno. Il reflusso notturno può essere associato a severa esofagite e

metaplasia intestinale (esofago di Barret) incrementando, di conseguenza i disturbi del sonno. Alcuni studi hanno suggerito che la terapia con PPI o la chirurgia antireflusso potrebbero alleviare i disturbi del sonno nei pazienti con GERD.

C'è un gruppo di pazienti che pur lamentando pirosi non hanno GERD, hanno piuttosto una sindrome chiamata *pirosi funzionale*.

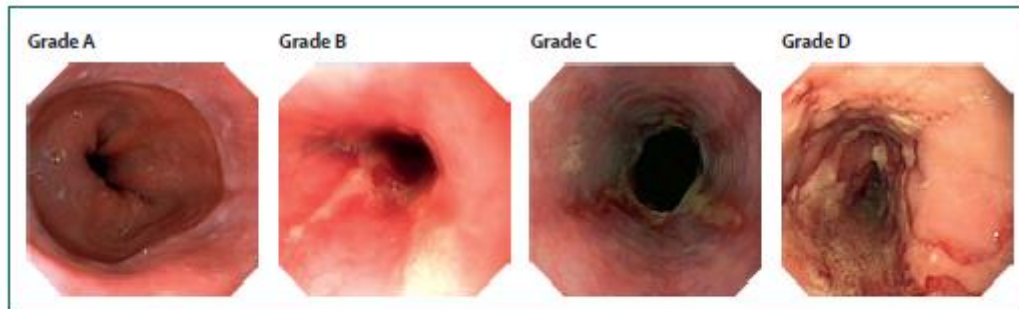
In aggiunta ai sintomi esofagei della GERD possono verificarsi anche sintomi extra-esofagei quali *raucedine, laringite cronica, tosse cronica, asma ed erosioni dentali*. Non è facile dimostrare che un singolo sintomo extra-esofageo sia causato dal reflusso. Inoltre non è certo se si può o meno attribuire al reflusso gastro-esofageo patologie quali faringiti, sinusiti, fibrosi polmonare, otite media ricorrente e apnee notturne.

### *Sottotipi di GERD*

La malattia da reflusso gastro-esofageo comprende diversi sottotipi che sono distinti in base alla severità del danno alla mucosa esofagea, al grado di esposizione acida esofagea e alla relazione tra eventi reflusso e sintomi<sup>6</sup>.

Attraverso l'endoscopia possiamo distinguere i pazienti con *esofagite da reflusso e/o con esofago di Barret* da quelli senza danno macroscopico alla mucosa esofagea ovvero pazienti con *NERD (non-erosive reflux disease)*.

L'esofagite da reflusso è stata suddivisa a sua volta in 4 gradi secondo la Classificazione di Los Angeles, dal grado A con danno alla mucosa lieve , al grado D, con severe ulcere circonferenziali<sup>1</sup>.



**Los Angeles classification of reflux oesophagitis**

In grade A oesophagitis, endoscopic abnormalities are restricted to one or more mucosal lesions with a maximum length of 5 mm. In grade B, one or more mucosal breaks are present, with a maximum length of more than 5 mm but non-continuous across mucosal folds. In grade C oesophagitis, mucosal breaks are continuous between at least two mucosal folds, but less than 75% of oesophageal circumference is involved. In grade D, mucosal breaks encompass more than 75% of oesophageal circumference.

Il reflusso gastro-esofageo può recare alla mucosa un danno macroscopico come l'esofagite da reflusso visibile all'endoscopia ma può recare anche un danno microscopico visibile solo all'esame istologico. Le lesioni microscopiche presentano infiltrazione linfocitaria, allungamento delle papille, iperplasia delle cellule basali e spazi intracellulari dilatati.

La severità del reflusso gastro-esofageo può essere espressa come numero totale degli episodi di reflusso o come tempo totale di esposizione acida. Questi parametri sono valutati attraverso la pH-impedenzometria delle 24 ore. La gravità del reflusso è direttamente proporzionale al danno mucosale visibile all'endoscopia; infatti pazienti con esofagite di grado C o D hanno sia un alto

numero di reflussi acidi (o debolmente acidi) sia un lungo tempo di esposizione acida rispetto ai pazienti con NERD.

È importante sottolineare che la diagnosi di NERD si stabilisce solo se non si visualizzano anomalie durante una gastroscopia e se c'è un'evidenza obbiettiva che il reflusso sia il responsabile della sintomatologia, dato ottenibile solo con esami di fisiopatologia come la pH-metria o la pH-impedenzometria delle 24 ore<sup>6</sup>. Quindi con il termine NERD ci si riferisce a quella condizione dove il reflusso del contenuto gastrico nell'esofago causa sintomi fastidiosi in assenza di danno visibile sulla mucosa esofagea.

Il reflusso è considerato come causa dei sintomi quando c'è una esposizione acida esofagea patologica o quando, durante il monitoraggio con pH-impedenzometria, c'è una associazione positiva tra comparsa dell'evento reflusso e comparsa dei sintomi, come mostrato nel grafico sottostante:

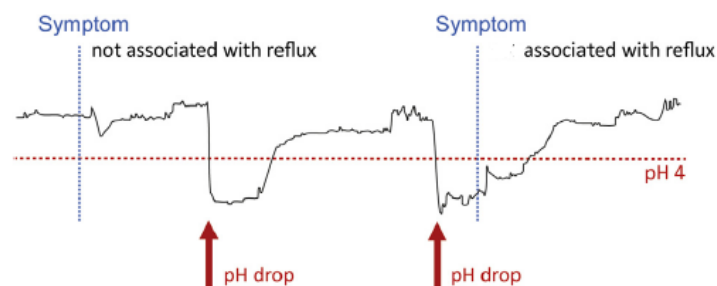


Fig. 1. 24-hour pH recording demonstrating the temporal association between acid reflux events and symptoms. The first symptom precedes the typical pH drop and is therefore not related to the reflux episode. The second symptom occurs directly after the pH drop and is related to the reflux episode.

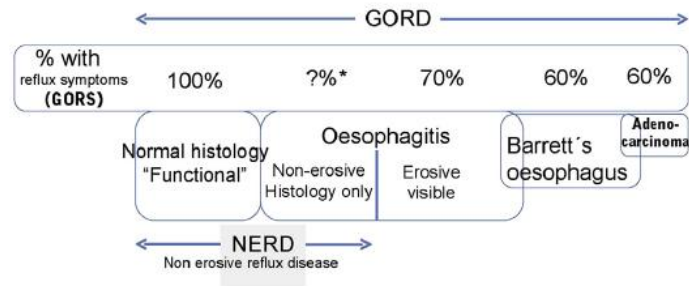


Sono definiti con *esofago ipersensibile* quei pazienti che hanno un'esposizione acida nei limiti di normalità ma mostrano, durante il monitoraggio ph-metrico/impedenziometrico, una chiara associazione tra eventi reflusso e comparsa dei sintomi . Questi pazienti sono un sottotipo di GERD e possono trarre beneficio dalla chirurgia anti-reflusso in modo simile ai pazienti con esposizione acida patologica.

Nel caso di pazienti con pirosi retrosternale che non evidenziano erosioni all'endoscopia, nei quali l'esposizione acida è nella norma, e dove non c'è associazione tra l'evento reflusso e il sintomo oltre che totale assenza di risposta alla soppressione dell'acidità gastrica allora si parla di *pirosi funzionale* (criteri di Roma-III ).

La malattia da reflusso gastro-esofageo comprende un ampio spettro di condizioni che vanno dalla malattia da reflusso non-erosiva (NERD) con o senza alterazioni istologiche, all'esofagite da reflusso, o può progredire verso un esofago di Barret o piuttosto verso un adenocarcinoma<sup>2</sup>.

È interessante notare che tra i sottotipi della GERD con mucosa danneggiata (ad esempio pazienti con esofagiti o con esofago di Barret) c'è una percentuale di soggetti che non ha sintomi da reflusso gastroesofageo (GERS: gastro-oesophageal reflux symptom), come mostra lo schema che segue.



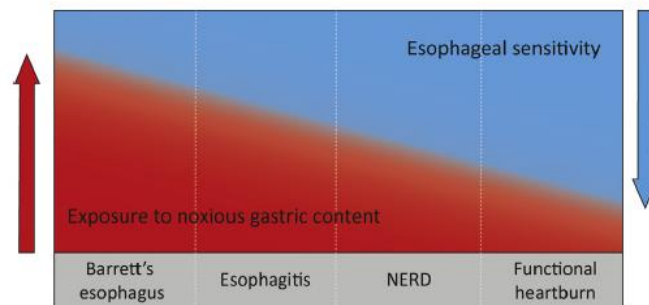
A sketch of the spectrum of GORD with approximate estimations of the proportion of GORS and (non-proportional) the eventual overlap of the diseases. \*No data available in the literature.

### *Percezione del reflusso gastro-esofageo*

Normalmente il reflusso del contenuto gastrico nell'esofago si verifica più volte al giorno senza causare sintomi. In alcuni individui tale reflusso causa sintomi fastidiosi quali pirosi e rigurgito ma c'è spesso una discrepanza tra il tempo di esposizione esofagea al contenuto gastrico e la gravità dei sintomi, quindi pazienti con tempo di esposizione acida relativamente breve possono avere sintomi severi e, viceversa, pazienti con tempo di esposizione acida relativamente lungo possono avere sintomatologia lieve<sup>6</sup>.

Dal punto di vista anatomopatologico maggiore è il tempo di esposizione acida e maggiore è la probabilità di avere un danno a carico della mucosa esofagea, caratterizzando così i vari sottogruppi della GERD. L'intensità dei sintomi nei diversi sottotipi di GERD invece non ha questa correlazione lineare con la gravità del danno alla mucosa o con il tempo di esposizione acida; infatti da vari studi è emerso che pazienti con NERD sono più sensibili all'esposizione acida rispetto a pazienti con esofagite, al contrario alcuni pazienti con

metaplasia di Barret hanno riferito sintomi relativamente lievi e qualcuno addirittura nessun sintomo nonostante una severa esposizione acida concomitante.



Schematic representation of the combination of esophageal sensitivity and esophageal exposure to noxious gastric content leading to reflux symptoms in different subtypes of gastroesophageal reflux disease. NERD, non-erosive reflux disease.

Non è ben chiaro a cosa sia dovuta la riduzione di sensibilità in alcuni pazienti con esofago di Barret, qualche autore suggerisce che le terminazioni nervose dell'esofago potrebbero subire danno dall'esposizione acida cronica che caratterizza i pazienti con esofago di Barret .

Diversi studi hanno suggerito che pazienti con esofagite hanno una percezione amplificata dell'esposizione acida esofagea rispetto a individui sani e che l'acidità è percepita più rapidamente e più intensamente nei pazienti con GERD (indipendentemente dalla presenza di esofagite) rispetto agli individui sani.

La differenza di percezione del reflusso e quindi della sintomatologia tra i diversi soggetti può dipendere da molti fattori quali:

- *sensibilizzazione periferica delle afferenze primarie e sensibilizzazione centrale dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale.*

Stimoli chimici, meccanici e termici sono percepiti da recettori periferici della parete esofagea e successivamente trasmessi alle fibre nervose afferenti. Quando c'è una stimolazione eccessiva dei recettori periferici, come può succedere in caso di esposizione acida, si liberano cellule infiammatorie che sensibilizzano tali recettori abbassandone la soglia di trasduzione del segnale. Si instaura in questo modo una ipersensibilità sul sito del danno.

La frequente stimolazione delle afferenze periferiche comporta cambiamenti intracellulari a livello dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale, abbassando la loro soglia di attivazione e quindi portando ad una sensibilizzazione centrale. In questi pazienti c'è una amplificata percezione di uno stimolo doloroso (iperalgia) e si percepiscono come dolorosi stimoli che normalmente non sarebbero nocivi (allodinia).

- *Alterazioni della funzione di barriera della mucosa esofagea.*

Nelle persone con esofago sano i nocicettori periferici sono separati dalle sostanze nocive attraverso una sottile barriera di epitelio squamoso. Vari studi indicano che la sensibilità all'esposizione

acida è correlata all'alterazione dell'integrità di questa sottile barriera, sia nei pazienti con esofagite che nei pazienti NERD.

I pazienti che hanno esofagite hanno una breccia sulla barriera epiteliale per cui è ben comprensibile che il contenuto refluito è a diretto contatto con i nocicettori della lamina propria e questo provoca dolore.

Molti studi suggeriscono che nel sottogruppo NERD, che per definizione hanno una mucosa macroscopicamente intatta, esiste un'alterazione microscopica della mucosa che permette anche a questi pazienti di percepire il contenuto luminale e quindi di avere sintomi.

- *Contrazioni esofagee persistenti.*

Le contrazioni esofagee persistenti sono contrazioni della muscolatura longitudinale dell'esofago e sono rappresentate da intermittenti ispessimenti della parete esofagea. Studi fatti su pazienti con GERD hanno mostrato che alcuni di questi presentavano pirosi in associazione ad una contrazione esofagea persistente. Il motivo sembra legato ad una transitoria ischemia della parete esofagea indotta dalla contrazione.

- *Distensione dell'esofago.*

L'esofago è capace di percepire stimoli meccanici come la distensione, oltre agli stimoli chimici come l'acidità. In alcuni studi

su pazienti con GERD sono stati introdotti nell'esofago palloni distensivi ed è stato dimostrato che la sensibilità alla distensione era maggiore nei pazienti con GERD. È chiaro che maggiore è il volume del materiale refluito, maggiore è la distensione dell'esofago, quindi maggiore è la percezione del dolore, indipendentemente dal grado di acidità del reflusso.

- *Fattori psicologici.*

Nel 60% dei pazienti con pirosi ed assenza di esposizione patologica all'acido si può osservare, da studi osservazionali, l'incremento dei livelli di ansia generalizzata (dato ottenuto mediante utilizzo di questionari come HADS; hospital anxiety and depression scale).

- *Fattori genetici.*

Studi epidemiologici mostrano che i sintomi da reflusso sono più frequenti nei familiari dei pazienti con GERD rispetto alla popolazione generale.

La sensazione causata dal reflusso dipende anche dalle caratteristiche intrinseche del reflusso stesso:

- *grado di acidità.*

Uno dei principali fattori che predispone allo sviluppo dei sintomi da reflusso è la severità del reflusso acido, valutata in base al

numero degli episodi di reflusso acido o in base al tempo di esposizione acida (i reflussi acidi presi in considerazione sono quelli che espongono l'esofago ad un'acidità con  $\text{pH}<4$ ).

Con la pH-metria delle 24h è stato dimostrato che i pazienti con sintomi tipici da reflusso hanno un numero di episodi di reflusso più alto rispetto agli individui sani.

Studi che utilizzano test di perfusione acida mostrano una stretta relazione tra il grado di acidità del contenuto luminale e il tempo impiegato dal paziente ad avvertire i sintomi: maggiore è l'acidità del contenuto luminale e minore è il tempo che il pz impiega a percepirlo e quindi ad avere i sintomi. Inoltre circa il 50% dei pazienti sentiva dolore anche dopo una perfusione con soluzioni debolmente acide ( $\text{pH}>4$ ).

Monitorando i pazienti con la pH-metria delle 24h combinata alla impedenzometria è stato visto che la maggior parte dei reflussi sono di tipo acido ( $\text{pH}<4$ ) ma che al contempo esiste una quota di reflussi di tipo debolmente-acido ( $4<\text{pH}<7$ ) che possono essere comunque associati a presenza di sintomi da reflusso. La frequenza dei reflussi debolmente-acidi è bassa e può aumentare nei pazienti con GERD che fanno uso di inibitori di pompa protonica (ON-PPI).

- *Estensione prossimale del reflusso.*

La pH-impedenzometria ha dimostrato che nei pazienti con GERD gli episodi di reflusso si estendono lungo l'esofago per un tratto più lungo rispetto ai soggetti senza reflusso, quindi raggiungono l'esofago prossimale più frequentemente rispetto ai soggetti sani. L'estensione prossimale del reflusso risulta maggiore nei pazienti con esofagite severa, è minore nei pazienti con esofagite lieve ed è ancora più ridotta nei pazienti NERD.

Con l'aumentare del volume del reflusso aumenta anche l'estensione prossimale del reflusso stesso.

Maggiore è l'estensione prossimale maggiore sarà la percezione da parte del paziente quindi la comparsa di sintomatologia. I sintomi da reflusso infatti sono associati più frequentemente agli episodi di reflusso con estensione prossimale rispetto a quelli con estensione distale.

- *Presenza nel reflusso di acidi biliari e gas.*

Il reflusso gastro-esofageo può contenere oltre alle sostanze acide anche altre sostanze quali pepsina, e, se c'è un reflusso duodeno-gastroesofageo può contenere acidi biliari e tripsina. Acidi biliari e pepsina sono capaci di causare soluzioni di continuo alla mucosa esofagea in vitro. È stato quindi supposto che queste componenti



del reflusso potrebbero avere un ruolo nella generazione dei sintomi da reflusso.

Studi hanno mostrato che i sintomi da reflusso refrattari alla terapia con PPI erano più spesso associati con il reflusso acido o con il reflusso misto acido e duodenale e solo una minoranza dei sintomi era associata al reflusso duodeno-gastro-esofageo.

Uno studio recente ha dimostrato che l'uso dei PPI riduce significativamente il numero degli episodi di reflusso duodeno-gastro-esofageo nei pazienti responsivi ai PPI, mentre nei pazienti non responsivi ai PPI il numero di tali reflussi non varia con la terapia.

La presenza della pepsina nel reflusso gastro-esofageo potrebbe danneggiare la mucosa esofagea in quanto è un enzima proteolitico che si attiva quando il pH è 2-3. La pepsina quindi potrebbe contribuire nell'insorgenza dei sintomi da reflusso.

Un episodio da reflusso è più probabile che dia sintomi da reflusso quando oltre ai liquidi refluiscono anche gas. Questo è importante nei pazienti con GERD refrattari ai PPI in quanto, recentemente è stato mostrato che questi pazienti deglutiscono più aria durante i pasti e hanno un incrementato reflusso post-prandiale misto di liquidi e gas. Inoltre anche il reflusso costituito solo da gas può dare piroisi. Tutto questo suggerisce che il gas altera la percezione

degli episodi di reflusso e può contribuire alla generazione dei sintomi nei pazienti refrattari ai PPI. Si pensa che il reflusso di gas possa generare sintomi perché distendendo l'esofago stimola i meccanoceettori della parete esofagea.

Alcuni studi indicano che l'esercizio fisico (es. corsa) potrebbe indurre sintomi da reflusso in pazienti che normalmente non hanno sintomi o hanno sintomi lievi. Comunque questo aspetto non ha una rilevanza clinica importante a meno che l'esercizio fisico non induca dolore al petto per cui è necessario fare diagnosi differenziale con la cardiopatia ischemica.

### *Classificazione delle manifestazioni della GERD*

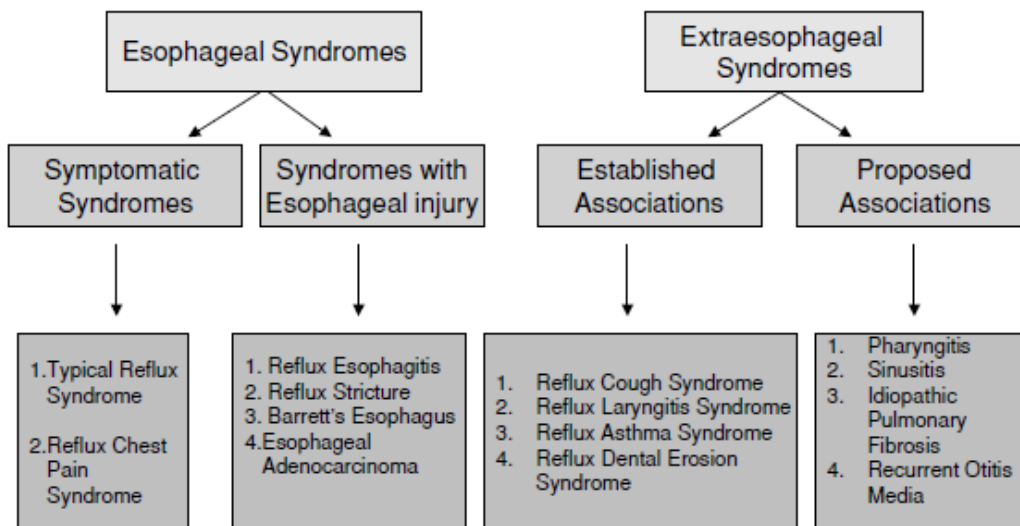


Fig. 10.1 The overall definition of GERD and its constituent syndromes.

I maggiori esperti mondiali sulla GERD sono stati riuniti dall'International Consensus Group<sup>3</sup> per definire insieme i vari aspetti della malattia da reflusso gastro-esofageo così da avere una visione uniforme della malattia nelle varie parti del mondo e facilitare la sua gestione.

Durante questo evento sono state classificate le manifestazioni della GERD. Tale classificazione si presenta come un set di sindromi dove per sindrome si intende un insieme di segni e sintomi associati ad un processo morboso e che costituiscono l'immagine della malattia.

Come mostra lo schema precedente le manifestazioni della GERD sono state suddivise in due grossi gruppi: le *sindromi esofagee* e le *sindromi extraesofagee*. Il primo gruppo comprende le *sindromi sintomatiche*, rappresentate dalla sindrome tipica da reflusso e dalla sindrome da reflusso con dolore al petto, e le *sindromi con danno esofageo*, rappresentate dalla esofagite, dalla stenosi, dall'esofago di Barret e dall'adenocarcinoma esofageo, quindi dai vari aspetti di danno mucosale.

Il secondo gruppo è suddiviso anch'esso in due blocchi: il primo è rappresentato dalle *associazioni consolidate* quali tosse, laringite, asma e erosioni dentali; il secondo blocco è rappresentato dalle *associazioni proposte* quali faringiti, esofagiti, fibrosi polmonare idiopatica e otite media ricorrente.

Questa classificazione permette di definire la malattia anche solo in base ai sintomi e se si evidenzia un danno alla mucosa esofagea si ottiene un'ulteriore

caratterizzazione del paziente . In questo modo i clinici possono inquadrare il paziente basandosi su diversi tipi di informazioni: cliniche e strumentali. Nelle cure primarie, ad esempio, si può sospettare fortemente una GERD sulla base dei sintomi, senza il bisogno di sottoporre il paziente all'endoscopia.

I pazienti NERD rientrano nella sindrome tipica da reflusso senza danno all'esofago mentre i pazienti con esofagite da reflusso rientrano nel gruppo delle sindromi con danno esofageo.

È stato preferito utilizzare il termine “esofagite da reflusso” invece che “esofagite erosiva”. La dimostrazione di una esofagite erosiva può variare a seconda dello strumento diagnostico utilizzato. Può essere, ad esempio, non visibile all'endoscopia classica ma visibile all'endoscopia magnificata o all'esame istologico. Per svincolare la classificazione dal tipo di tecnica diagnostica utilizzata si preferisce parlare di esofagite da reflusso, che è dimostrabile con ogni tipo di endoscopia.

Nella categoria delle sindromi sintomatiche esofagee c'è un gruppo a parte rappresentato dai pazienti con dolore al petto. Il disturbo può manifestarsi come unico sintomo o come sintomo predominante, quindi che mette all'ombra i sintomi tipici da reflusso.

Il dolore al petto causato dalla GERD può essere indistinguibile da quello della cardiopatia ischemica dando un dolore simil-anginoso. È difficile fare

diagnosi differenziale soprattutto se insorge come unico sintomo senza essere accompagnato da sintomi tipici da reflusso quali pirosi e rigurgito.

Il reflusso gastroesofageo è la causa più comune di dolore al petto simil-anginoso ma non è l'unica causa. Infatti, il dolore al petto può essere causato da disturbi della motilità esofagea anche in assenza di reflusso.

### *Complicanze della GERD*

Le complicanze della malattia da reflusso gastro-esofageo sono l'esofagite da reflusso, l'emorragia, la stenosi, l'esofago di Barret e l'adenocarcinoma<sup>3</sup>.

L'esofagite da reflusso può essere intesa sia come manifestazione della malattia che come complicanza della malattia.

Se in un paziente con GERD il reflusso danneggia la mucosa, nella maggior parte dei casi tale danno si esprime con un'esofagite. Questa esofagite si vede all'endoscopia come una soluzione di continuo sulla mucosa dell'esofago distale. In questi pazienti non è detto che l'esofagite sia sempre presente, può essere anche intermittente.

In generale è raro che il reflusso dia sanguinamento, è una complicanza che può presentarsi più che altro nei pazienti con ulcera esofagea.

Il reflusso gastro-esofageo può portare a stenosi del lume esofageo e si manifesta con una fastidiosa disfagia ovvero sensazione di ostacolo al passaggio

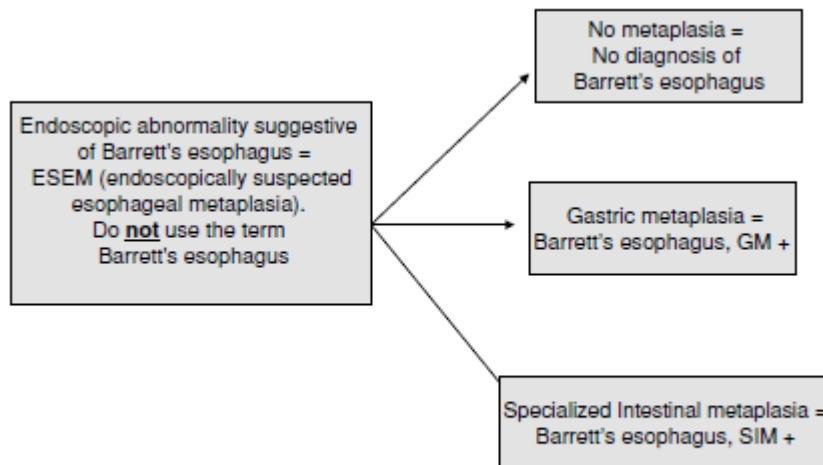
di cibo lungo l'esofago. È una complicanza che riguarda una minoranza di pazienti ma quando il sintomo disfagia persiste ed è progressivo bisogna indagare meglio sulla sua causa, perché potrebbe trattarsi di un carcinoma esofageo.

L'esofago di Barret è una possibile complicanza della malattia da reflusso gastro-esofageo . L'esposizione acida stimola l'epitelio della mucosa esofagea ad andare incontro ad una metaplasia intestinale che consiste in una sostituzione dell'epitelio esofageo squamocellulare con un epitelio colonnare. L'organismo cerca in questo modo di proteggere la mucosa esofagea con un epitelio più adatto a sopportare l'acidità, ma il risultato è che si genera una lesione che aumenta il rischio di un adenocarcinoma esofageo.

La frequenza o la severità della pirosi non sono indicative della presenza o dell'estensione di una metaplasia colonnare.

Quando si parla di "sospetto endoscopico di metaplasia di Barret" (ESEM: endoscopically suspected esophageal metaplasia) si intende quei ritrovamenti endoscopici compatibili con l'esofago di Barret ma che sono in attesa di una conferma istologica. Il ricorso alla terminologia ESEM nasce dal bisogno di confermare un sospetto di esofago di Barret con l'esame istologico, poiché vari studi mostrano che non sempre il sospetto endoscopico trova conferma all'esame istologico. C'è quindi il rischio di diagnosticare erroneamente un esofago di Barret.

Lo schema di seguito mostra la terminologia che ha avuto più consensi tra i maggiori esperti sull'argomento:



Consensus terminology for Barrett's esophagus.

Secondo studi recenti c'è stato un incremento dell'incidenza del adenocarcinoma esofageo, in linea con un' aumentata incidenza della GERD e dell'esofago di Barret.

## Diagnosi

In molti casi la diagnosi viene posta sulla base della sola anamnesi. Un tentativo terapeutico con un PPI come l'omeprazolo (40mg due volte al giorno per una settimana) può avvalorare la diagnosi di malattia da reflusso gastro-esofageo.<sup>8</sup>

Studi diagnostici di approfondimento sono indicati in pazienti con sintomi refrattari alla terapia o in presenza di complicanze.

In generale l'approccio diagnostico alla malattia da reflusso gastroesofageo comprende diverse categorie:

1. Accertamento del danno mucosale mediante endoscopia e/o biopsia.
2. Accertamento e quantificazione del reflusso mediante pH-metria/impedenzometria o combinazione delle due tecniche. La documentazione del reflusso è necessaria solo quando il ruolo del reflusso nel corteo sintomatologico non è chiaro, in particolare quando si valutano i sintomi sovraesofagei, in caso di paziente NERD e di dolore retrosternale non cardiaco.
3. Definizione dei meccanismi fisiopatologici che è talvolta necessaria per prendere decisioni terapeutiche, ad esempio per un'eventuale chirurgia anti-reflusso. Si tratta principalmente di studi della motilità esofagea.



## *Endoscopia*

L'endoscopia è un tipo di indagine diagnostica che nella GERD ha alta specificità ma bassa sensibilità<sup>1</sup>, in quanto la maggior parte dei pazienti con malattia da reflusso non hanno erosioni esofagee visibili. Può essere utile come indagine di conferma in caso di esofagite da reflusso e quindi per classificare il grado di severità dell'esofagite.

Nei pazienti che presentano sintomi di allarme (disfagia, ematemesi, perdita di peso) è necessario eseguire l'endoscopia per escludere complicanze gravi della GERD.

## *Test di inibizione delle pompe protoniche (PPI test)*

Questo test consiste nel fare un breve trattamento con inibitori di pompa protonica, quindi con inibitori dell'acidità gastrica e vedere se i sintomi da reflusso scompaiono o si riducono. Generalmente il test è considerato positivo quando c'è una riduzione del 50% della severità dei sintomi<sup>1</sup>. Purtroppo il test ha una bassa specificità in quanto può risultare positivo, oltre che nella GERD, anche nell'ulcera peptica e nella dispepsia funzionale. Inoltre gli inibitori di pompa protonica possono avere un effetto placebo.

Nell'assistenza primaria il PPI test è ritenuto comunque utile perché se risulta positivo e non ci sono sintomi di allarme, allora non è necessario proseguire con ulteriori test diagnostici.

### *Manometria*

La manometria esofagea non è indicata per fare diagnosi di GERD ma può essere utile per posizionare bene gli elettrodi della pH-impedenzometria o per escludere patologie come l'acalasia prima di un intervento chirurgico anti-reflusso<sup>1</sup>. Può aiutare anche nella diagnosi differenziale tra patologie della motilità esofagea e la GERD (l'acalasia, ad esempio, può manifestarsi con sintomi tipici da reflusso come pirosi e rigurgito).

La manometria può, inoltre, aiutare la diagnosi in pazienti che hanno come sintomo principale il rigurgito perché facilita la distinzione tra la sindrome da ruminazione e la GERD.

### *Analisi istologica*

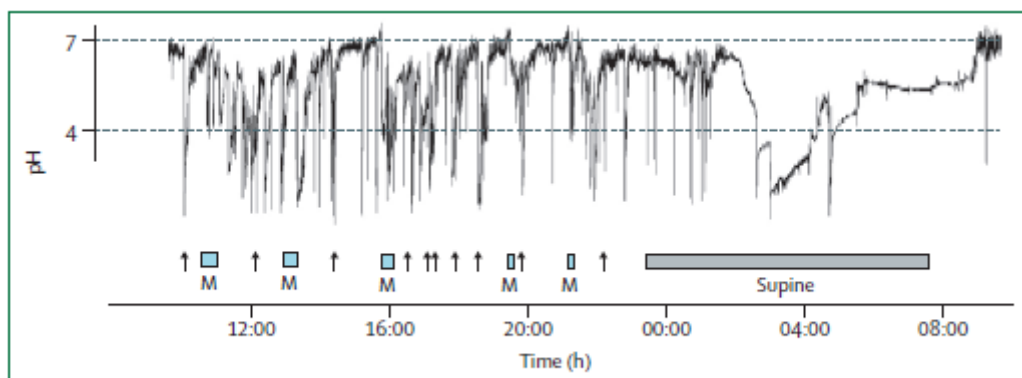
L'analisi istologica ha una bassa specificità e sensibilità nei confronti della GERD per cui la biopsia viene richiesta solo quando si sospettano altre cause di esofagite oltre la GERD.

## *pH-metria*

Nel 1975 Johnson e DeMeester introdussero la pH-metria per studiare gli episodi di reflusso e, da allora, tale tecnica diventò la più utilizzata per la valutazione di pazienti con sintomi suggestivi di GERD<sup>7</sup>.

La pH-metria delle 24 ore permette di monitorare l'esposizione acida dell'esofago nel tempo e di valutare se c'è o meno una relazione temporale tra gli eventi reflusso e i sintomi che il paziente avverte.

Il monitoraggio del pH esofageo viene fatto attraverso un catetere trans-nasale dotato di sensori del pH. Questo catetere è collegato ad un registratore di dati portatile che registra ogni calo del pH nel contenuto luminale. I dati vengono solitamente registrati per 24 ore. L'apparecchio viene montato in ambulatorio e poi tenuto a domicilio fino al termine delle 24 ore.



Nella figura sopra vediamo il grafico di una pH-metria delle 24 ore. Ogni episodio in cui il  $\text{pH} < 4$  viene registrato e interpretato come un reflusso gastro-esofageo. Nel grafico viene indicato anche il periodo del pasto (M: meal) e il

tempo in cui il paziente è supino. Le piccole frecce verticali indicano un momento in cui il paziente ha avvertito un sintomo. In questo grafico, preso come esempio, ci sono stati 87 episodi di reflusso e l'esposizione acida totale è stata del 15.2% ( ben maggiore rispetto al valore di normalità 6%)<sup>1</sup>. Il paziente ha registrato 10 episodi sintomatologici di cui 8 sono preceduti da un episodio di reflusso, per cui possiamo dedurre una correlazione tra reflussi e sintomatologia (SAP: symptom association probability).

Oggigiorno esistono delle capsule che vengono impiantate nella parete esofagea. Queste misurano il pH del reflusso e trasmettono i dati per via wireless senza il bisogno del catetere trans-nasale. Il paziente tollera meglio queste capsule rispetto al catetere trans-nasale ma il costo è troppo elevato per utilizzarlo su tutti i pazienti.

Il monitoraggio del pH esofageo viene fatto generalmente dopo 5 giorni dalla soppressione di un eventuale trattamento con farmaci inibitori dell'acidità gastrica (solitamente si tratta dei PPI). Quando il monitoraggio viene fatto durante la terapia circa i 2/3 dei reflussi non sono acidi ma sono comunque capaci di generare sintomi<sup>1</sup>. Serve perciò una tecnica diagnostica che studia anche i reflussi non acidi ovvero che studia l'episodio reflusso anche dal punto di vista fisico indipendentemente dal pH. Tale compito può essere svolto dall'impedenzometria esofagea.

## *Impedenzometria esofagea*

Nel 1991 fu introdotta l'impedenzometria come tecnica per lo studio del passaggio di fluidi e gas nei visceri cavi. Ad oggi l'impedenzometria è diventata l'indagine "gold standard" nell'iter diagnostico dei sintomi da reflusso gastroesofageo<sup>7</sup>.

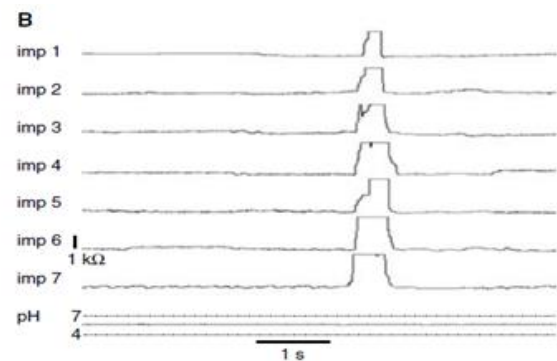
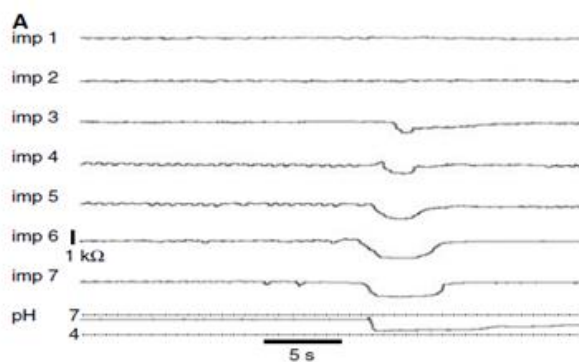
Il monitoraggio dell'impedenza esofagea misura la resistenza/impedenza al passaggio di una corrente elettrica alternata che è generata da due elettrodi, montati su di un catetere non conduttivo.

Quando l'esofago è vuoto, il catetere è in contatto con la parete esofagea collassata, quindi la parete dell'esofago forma il mezzo di conduzione elettrica tra gli elettrodi. Il valore di impedenza in un esofago vuoto è quello della parete esofagea collassata e prende il nome di *livello basale di impedenza*.

L'impedenza è inversamente proporzionale alla conduttività del mezzo che circonda i due elettrodi. I fluidi, come liquidi salini o succhi gastrici, hanno un'alta conduttività quindi una bassa impedenza, mentre l'aria al contrario ha una bassissima conduttività quindi un'elevata impedenza. Quindi nel caso in cui il mezzo che attraversa l'esofago sia fluido l'impedenza subirà un calo rispetto al valore basale, se invece il mezzo è l'aria l'impedenza subirà un incremento rispetto al valore basale.

Lungo il catetere, ovvero lungo l'asse longitudinale dell'esofago, c'è una serie di elettrodi in modo da valutare anche la velocità e la direzione del mezzo che attraversa l'esofago.

Il monitoraggio dell'impedenza esofagea rende possibile capire sia la natura di un reflusso gastro-esofageo (liquido, gas, misto liquido-gas) che la sua estensione lungo l'esofago.



Nel grafico a sinistra (A) è registrato un decremento retrogrado dell'impedenza, dal segmento più distale (imp7) fino al segmento 3. Poiché c'è una riduzione dell'impedenza significa che c'è stato passaggio di liquido e poiché il decremento è retrogrado significa che si tratta di un reflusso gastro-esofageo. In questo grafico il pH non scende sotto 4, significa che si tratta di un reflusso debolmente acido.

Il grafico a destra (B) mostra invece un incremento retrogrado dell'impedenza, il che è indicativo di un reflusso costituito solo da gas.

Le indicazioni per fare un monitoraggio dell'impedenza esofagea sono:

- Sintomi da reflusso refrattari alla terapia di inibizione acida
- Tosse cronica di causa sconosciuta
- Sospetto di ruminazione
- Eccessiva eruttazione
- Sintomi da reflusso in acloridria (ad esempio l'acloridria da gastrite cronica atrofica).

Tre studi multicentrici<sup>5</sup> hanno riportato i valori normali della pH-impedenzometria delle 24 ore:

Table 1: Published Normal Values of Ambulatory 24-h pH-Impedance Monitoring

	N	Acid (pH <4)	Weakly Acidic (pH 4–7)	Weakly Alkaline (pH <7)	Total
Shay (21)	60	18 (59)	9 (26)	0 (1)	30 (73)
Zerbib (22)	68	22 (50)	11 (33)	3 (15)	44 (75)
Zentilin (23)	25	18 (51)	14 (38)	4 (18)	16 (48)

In the study of Shay *et al.* acid reflux episodes are divided into acid reflux episodes and superimposed acid reflux episodes.

Numbers are presented as median (95th percentile).

### *pH-impedenzometria*

Il monitoraggio dell'impedenza valuta uno scorrimento retrogrado del materiale nell'esofago, mentre il monitoraggio del pH valuta gli eventi reflusso

attraverso il calo del pH del contenuto luminale. È chiaro che l'impedenzometria dà più informazioni rispetto alla pH-metria in quanto, valutando il passaggio di materiale nell'esofago, mette in evidenza qualsiasi tipo di reflusso, sia quello acido con calo del pH, come fa la pH-metria, sia quello debolmente acido.

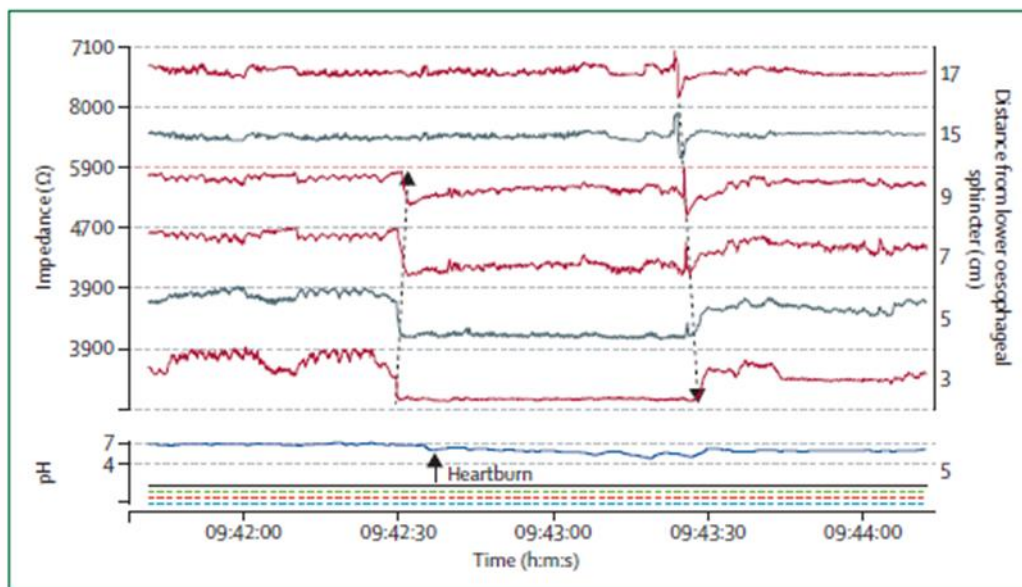
La pH-metria utilizzata da sola può sottostimare i pazienti con GERD e sovrastimare una dispepsia funzionale o una pirosi funzionale, perché non si accorge dei reflussi debolmente acidi che invece possono causare sintomi.

Secondo alcuni studi<sup>7</sup> il miglior modo per valutare la relazione tra eventi reflusso e sintomatologia è eseguire la pH-impedenzometria dopo sospensione dei PPI. È risultato però essere utile non sospendere i PPI laddove bisogna studiare i pazienti con sintomi refrattari alla terapia con PPI. Le ultime linee guida infatti suggeriscono che la scelta di eseguire la pH-impedenzometria in pazienti on-PPI oppure off-PPI dipende da quello che stiamo cercando<sup>7</sup>: si preferisce utilizzarla in off-PPI quando serve per diagnosticare una GERD e in on-PPI quando la diagnosi è già stata fatta, ma bisogna indagare sul perché la terapia non funziona.

È stato dimostrato che la chirurgia anti-reflusso riduce sia il numero dei reflussi acidi che di quelli debolmente acidi. La pH-impedenzometria, che valuta sia i reflussi acidi che quelli debolmente acidi, si dimostra utile nella valutazione pre-operatoria dei pazienti con GERD. Non ha mostrato invece alcun valore predittivo sull'outcome della chirurgia anti-reflusso.



Oggigiorno si ritiene che la combinazione tra pH-metria e impedenzometria sia la miglior tecnica per valutare gli episodi di reflusso gastro-esofageo. Difatti, generalmente, pH-metria e impedenzometria si fanno in combinazione, distinguendo gli episodi di reflusso in acidi (pH<4), debolmente acidi (pH 4-7) e debolmente alcalini (pH >7).



Combined pH and impedance monitoring to identify non-acid reflux

Il grafico sopra mostra un esempio di monitoraggio del pH e dell'impedenza esofagea in combinazione. Il tracciato mostra i valori dell'impedenza lungo l'esofago a 17, 15, 9, 7, 5 e 3 cm dallo sfintere esofageo inferiore. La traccia più in basso mostra il valore del pH a 5 cm sopra lo sfintere esofageo inferiore.

Viene registrata alle 09:42:30 una caduta prossimale e migratoria dell'impedenza intra-luminale e tale caduta può essere interpretata come un reflusso di fluidi. Questo evento reflusso ha un  $\text{pH} > 4$ , quindi non è un reflusso acido, anche se il paziente riferisce pirosi, il che significa che è un reflusso debolmente acido che ha causato un sintomo da reflusso. Utilizzando soltanto la pH-metria non avremmo potuto ottenere questa informazione.

Alle 09:43:30 l'esofago distale viene ripulito dal reflusso attraverso un onda peristaltica, infatti l'impedenza ritorna al suo valore basale.

La combinazione di pH-metria e impedenzometria è migliore rispetto alle due tecniche eseguite separatamente.

### *Livello basale di impedenza e GERD*

In assenza di episodi di reflusso o deglutizione l'esofago è vuoto e le sue pareti sono collassate determinando un certo livello basale di impedenza.

Molti studi<sup>7</sup> hanno ipotizzato che le misure dell'impedenza basale possano essere utilizzate per valutare alterazioni dell'integrità della mucosa esofagea. Difatti in alcuni esperimenti sui ratti si è visto che il valore basale dell'impedenza risultava diminuito, dopo la perfusione dell'esofago con soluzioni acide. Inoltre è stata trovata una correlazione positiva tra resistenza trans-epiteliale della mucosa esofagea e i livelli basali di impedenza. Altri studi

ancora hanno suggerito che maggiore è il tempo di esposizione acida esofagea e minore è il livello basale di impedenza. Per di più è stato verificato che anche quando il tempo di esposizione acida rimaneva nel range di normalità, i pazienti GERD erano caratterizzati da livelli basali di impedenza più bassi rispetto ai casi controllo<sup>7</sup>.

Sulla base degli studi appena descritti possiamo ipotizzare che il valore basale dell'impedenza sia correlato all'esposizione acida esofagea e alle alterazioni della mucosa esofagea indotte dall'acidità. Per avvalorare questa ipotesi sono necessari più studi.

## *Lo studio clinico*

### *Obiettivi dello studio*

Recentemente numerosi studi hanno dimostrato che i valori basali d'impedenza durante la registrazione della MII-pH delle 24 ore (MII:multichannel intraluminal impedance) si modificano sulla base dell'esposizione della mucosa esofagea all'acido. In uno dei primi studi sperimentali su questo tema, Farrè e coll.<sup>9</sup> avevano dimostrato che l'esposizione ad infusione acida della mucosa esofagea provocava la caduta dell'impedenza durante l'infusione ma al contempo un valore di baseline impedance ridotto al termine dell'infusione rispetto al valore iniziale. Un recente lavoro eseguito dal gruppo di Pisa del Prof. Marchi ha confermato che nei soggetti con esposizione all'acidità fisiologica ma sintomatologia correlata alla presenza di reflussi i valori di impedenza basale risultavano più bassi rispetto ai volontari sani.<sup>10</sup>

Un lavoro dello stesso periodo del gruppo olandese di Bredenoord e Smout ha dimostrato che i valori di impedenza basale sono più bassi nei soggetti con esposizione alterata all'acido rispetto a quelli con esposizione normale o piuttosto i volontari sani.<sup>11</sup>

Nello stesso lavoro il gruppo olandese ha dimostrato che i valori di impedenza basale sembrano sufficientemente stabili nelle 24 ore e direttamente correlati alla percentuale di esposizione dell'esofago all'acido.<sup>11</sup>

La pH-MII delle 24 ore è al momento considerato l'esame "gold-standard" per la diagnosi della malattia da reflusso. La nostra recente ipotesi di lavoro sta valutando l'idea che calcolando almeno 30 minuti continuativo di impedenza basale è possibile ottenere un valore sufficientemente stabile e confrontabile con l'analisi delle 24 ore.

Lo scopo del presente studio di tesi è stato quello di valutare e confrontare i valori basali di impedenza calcolati durante i primi 30 minuti con i valori di baseline medi delle 24 ore e con i valori attualmente diagnostici come l'esposizione all'acido delle 24 ore (AET: acid exposure time), il numero complessivo di reflussi (Reflux events), per proporre, sulla base di tali valutazioni e confronti, la possibilità per il futuro di realizzare un device che permetta un campionamento più rapido, immediato e meno dispendioso per la diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo.

### *Pazienti e Metodi*

Nel periodo di 10 mesi durante il 2014, sono stati arruolati 60 pazienti consecutivi con pirosi e/o rigurgito ed esofago-gastro-duodenoscopia negativa. Tutti i pazienti, previa sospensione da almeno 20-30 giorni di eventuale terapia con inibitori di pompa protonica (IPP), sono stati sottoposti a manometria esofagea e pH-impedenzometria delle 24 ore (MII-pH).

Per ogni paziente sono state raccolte le seguenti informazioni: caratteristiche demografiche (età, sesso, BMI); sintomo predominante (definito come il sintomo più fastidioso durante le 24 ore); AET; numero degli episodi di reflusso identificati mediante MII; valore di impedenza basale (BI) a livello del canale posto a 3cm dallo sfintere esofageo inferiore (LES).

I valori basali d'impedenza sono stati calcolati per trenta secondi ogni 2 minuti nella fascia dei primi 30 minuti, eliminando dall'analisi possibili eventi di reflusso, cadute di pH in esofago, deglutizioni (circa 10-15 campionamenti). Sono stati inoltre fatti dei campionamenti di 2 minuti ogni ora (avendo sempre cura di evitare cadute di impedenza associate a deglutizioni o reflussi) per tutta la durata dell'esame (media di circa 18-20 campionamenti).

I criteri d'inclusione prevedevano: età maggiore di 18 anni; presenza di sintomi correlati a GERD da almeno 6 mesi; presenza del sintomo pirosi ed eventualmente di altri sintomi GERD-correlati; presenza di almeno 3 eventi sintomatici durante le 24 ore di registrazione.

I criteri di esclusione sono stati: pazienti con storia di pregressa chirurgia addominale o toracica; presenza di disordini primitivi della motilità esofagea (acalasia o disturbi da ipercontrattilità); pazienti con pregressa diagnosi di neoplasia a carico del tratto gastrointestinale.

### *Manometria Esofagea*

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a manometria esofagea che è stata utilizzata al fine di determinare la distanza del bordo superiore del LES dalle narici e per escludere la presenza di anomalie della peristalsi. L'esame è stato eseguito con sondino del diametro di 4.5 mm ed 8 canali, perfusi con acqua bi-distillata (Dyno 2000® Menfis – Biomedica – Bologna). La presenza della peristalsi esofagea e della fase di rilassamento del LES sono stati valutati mediante 10 deglutizioni di un bolo di 5 cc di acqua. L'ampiezza e la durata delle onde sono state valutate rispettivamente a 5, 10, 15, 20 cm dal LES. Le pressioni massima e media del LES sono state misurate mediante la tecnica del “pull-through”.

### *pH-Impedenzometria Multicanale delle 24 ore*

La pH-impedenzometria multicanale delle 24 ore (MII-pH) è stata effettuata mediante catetere in polivinile (Sandhill Scientific Inc. - Highland Ranch – CO). La misura dell'impedenza è stata eseguita mediante elettrodi adiacenti e accoppiati, definiti come unità di calcolo dell'impedenza. Il catetere per il calcolo dell'impedenza è stato posizionato con il sensore di pH posto a 5 cm dal margine superiore del LES (sensori di MII posti rispettivamente a 3, 5, 7, 9, 15 e 17 cm dal LES).

A tutti i pazienti è stato indicato di consumare almeno 3 pasti (pranzo alle ore 13, cena alle ore 20 e colazione alle ore 8) secondo uno schema di dieta Mediterranea analogo a quella utilizzata per la registrazione dei dati di normalità,<sup>12</sup> senza consumare alcol e/o caffè durante le 24 ore in modo da ridurre la variabilità inter-paziente secondaria allo stile di vita. Tutti i pazienti sono stati istruiti ad indicare l'inizio e la fine di ogni pasto su un apposito diario e mediante lo specifico tasto di segnalazione sul data logger. Tutti i pazienti dovevano rimanere in posizione ortostatica per la maggior parte del tempo, riposare per non più di 8 ore ed eseguire uno stile di vita più simile possibile a quello usuale. Ogni paziente che ha eseguito l'esame ha segnalato la presenza di sintomi sull'apposito diario e sul data logger i sintomi presenti durante la giornata. Ogni tracciato di MII-pH è stato analizzato manualmente, utilizzando finestre di analisi di 5 minuti. I reflussi sono stati indicati sulla base delle loro caratteristiche chimiche in: reflussi acidi (nadir  $\text{pH} < 4$ ), debolmente-acidi ( $4 < \text{pH} < 7$ ) e debolmente alcalini ( $\text{pH} > 7$ ). Inoltre sono stati classificati sulla base delle loro caratteristiche fisiche in: reflussi liquidi (caduta d'impedenza in almeno 2 canali successivi con andamento retrogrado), reflussi misti (presenza di uno spike gassoso all'interno della caduta di impedenza in 2 canali successivi), reflusso gassoso (presenza di spike positivo dell'impedenza in tutti i canali). Sono stati definiti prossimali i reflussi che raggiungevano gli elettrodi posti a 15 cm dal LES.



La correlazione fra sintomi e reflussi è stata definita sulla base della presenza dell'evento sintomatico all'interno di una finestra di 2 minuti (per il calcolo del Symptom Association Probability; SAP) o di 5 minuti (per il calcolo del Symptom Index; SI) rispetto all'evento reflusso registrato. In ciascun soggetto i sintomi sono stati definiti come correlati agli eventi di reflusso in caso di positività contemporanea sia del valore di SAP che del valore di SI.

### *Calcolo dell'Impedenza Basale*

I livelli basali d'impedenza sono stati calcolati mediante l'utilizzo del segnale derivante dal canale posto a 3 cm dal LES durante i primi trenta minuti dal posizionamento del sondino e durante un campionamento di ogni ora per tutta la durata dell'esame delle 24 ore.

Il valore basale d'impedenza deriva dal flusso di corrente elettrica che i sensori d'impedenza registrano quando l'esofago torna nella condizione di cavità virtuale e favorisce il contatto della mucosa con gli elettrodi stessi. È stato scelto di eseguire la registrazione dei valori durante il periodo di riposo notturno, in quanto tale periodo è meno influenzato dalla presenza di atti deglutitori. In un precedente lavoro il gruppo del Prof. Marchi ha dimostrato che il calcolo eseguito con tre campionamento durante la notte correlava strettamente con il calcolo del valore di impedenza di almeno 6 ore nello stesso periodo notturno ( $p < 0.001$ ; ICC = 0,99; CV = 3,8%).<sup>10</sup> Questo dato è

sicuramente molto più semplice da calcolare poiché non ostacolato da fattori come la deglutizione o il reflusso.

I valori basali d'impedenza sono stati calcolati per trenta secondi ogni 2 minuti nella fascia dei primi 30 minuti eliminando dall'analisi possibili eventi di reflusso, cadute di pH in esofago, deglutizioni (circa 10-15 campionamenti) . Sono stati inoltre fatti dei campionamenti di 2 minuti ogni ora (avendo sempre cura di evitare cadute di impedenza associate a deglutizioni o reflussi) per tutta la durata dell'esame (media di circa 18-20 campionamenti).

### *Suddivisione in Sottogruppi*

I pazienti sono stati suddivisi in due sottogruppi come segue:

- **gruppo NERD** caratterizzato dalla presenza di AET alterato ( $>4,2\%$ ) e/o numero di reflussi alterato ( $>54$ ) indipendentemente dalla positività degli indici di correlazione sintomo-reflusso (SI/SAP);
- **gruppo FH** caratterizzato dalla presenza di AET normale e numero di reflussi normale, totale negatività dei parametri di correlazione sintomatica SI e SAP oltreché dalla presenza di mancato beneficio ad una precedente terapia con IPP (riduzione sintomatica inferiore al 50% durante la fase di trattamento).

## *Analisi Statistica*

Le variabili continue sono espresse come media  $\pm$  DS. Le differenze fra i parametri registrati inerenti le caratteristiche epidemiologiche sono state valutate con il test esatto di Fischer. La differenza tra sottogruppi dei valori di impedenza basale è stata valutata mediante analisi della varianza (ANOVA). Sono stati poi applicati test di correlazione di Spearman per valutare la correlazione fra i parametri di riferimento della MII-pH e il baseline di 30 minuti. È stata poi ricostruita una curva ROC per definire un cut-off diagnostico per la baseline di 30 minuti calcolando di conseguenza i valori di sensibilità e specificità. Per tutti i test eseguiti un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## *Risultati*

Su un gruppo totale di 73 soggetti sono stati arruolati per lo studio in oggetto circa 60 pazienti. Almeno 13 soggetti sono stati esclusi dallo studio in quanto non presentavano le caratteristiche né dell'uno né dell'altro gruppo. Dei 13 soggetti esclusi 8 presentavano correlazione sintomatica fra sintomi e reflussi (SAP e SI positivi), circa 5 pazienti presentavano solo uno dei due indici di correlazione positivi.

Il rapporto maschi/femmine è stato 14/16 nel gruppo NERD e 8/22 nel gruppo FH. L'età media dei pazienti era  $50.3 \pm 11.8$  anni nel gruppo NERD e  $49.6 \pm 10.7$  anni in quello FH. Non vi erano differenze statisticamente

significative inerenti le abitudini voluttuarie, il BMI, o i valori dell'ampiezza media delle onde peristaltiche piuttosto che del tono basale del LES. La prevalenza di ernia iatale era maggiore nel gruppo NERD (25/30; 83.3%) rispetto a quello FH (11/30; 36.6%) ( $p < 0.05$ ).

Il valore medio di AET era più elevato nel gruppo dei pazienti NERD ( $6.3\% \pm 4.8$ ) rispetto al gruppo di pazienti FH ( $0.6\% \pm 0.3$ ) ( $p < 0.05$ ).

Il sottogruppo dei pazienti NERD presentava inoltre un valore più elevato del numero totale di reflussi ( $73.8 \pm 39.8$ ) rispetto a quanto registrato nel gruppo FH ( $22.8 \pm 10.4$ ) ( $p < 0.05$ ) sia a livello distale che a livello di reflussi prossimali.

I primi 30-min BI sono risultati più bassi nei soggetti affetti da NERD ( $1126.9 \pm 144.5$ ) che in quelli con diagnosi di FH ( $3867.5 \pm 486.8$ ) ( $p < 0.001$ ).

Non sono state osservate differenze statisticamente significative nella 24-h BI rispetto alla 30-min BI in entrambi i gruppi in studio ( $1126.9 \pm 144.5$  vs  $1101 \pm 215.4$  in NERD and  $3867.5 \pm 486.8$  vs.  $3624.4 \pm 347.5$  in FH;  $p = n.s.$ ).

Dall'analisi dei dati di correlazione eseguiti con il Test di Spearman abbiamo evidenziato che sia i dati di BI a 24-h che quelli a 30-min correlano inversamente sia con il numero di reflussi (rispettivamente  $-0.732$  e  $-0.722$ ;  $p < 0.001$ ) che con l'esposizione ad un  $pH < 4$  nelle 24 ore (rispettivamente  $-0.459$  e  $-0.457$ ;  $p < 0.001$ ).

Infine dal calcolo della curva ROC abbiamo evidenziato un valore di sensibilità e specificità elevatissimo (rispettivamente 97% e 100%,  $p < 0.001$ ) per un valore di *baseline impedance* inferiore a 2000 Ohms come indicatore di malattia da reflusso gastroesofageo.

**Tabella 1:** caratteristiche epidemiologiche dei gruppi esplorati.

	<b>NERD (30)</b>	<b>FH (30)</b>	<b>P value</b>
<b>M:F</b>	14:16	8:22	0.189
<b>Età media (ds)</b>	50.3±11.8	49.6±10.7	0.816
<b>BMI (ds)</b>	26.3±4.2	24.5±3.8	0.870
<b>Fumo di sigaretta (ds)</b>	11/30	7/30	0.399
<b>Alcol (ds)</b>	16/30	11/30	0.298
<b>Caffè (ds)</b>	21/30	13/30	0.068
<b>Ernia jatale</b>	25/30	11/30	0.0006
<b>Esofagite</b>	0/30	0/30	N/A

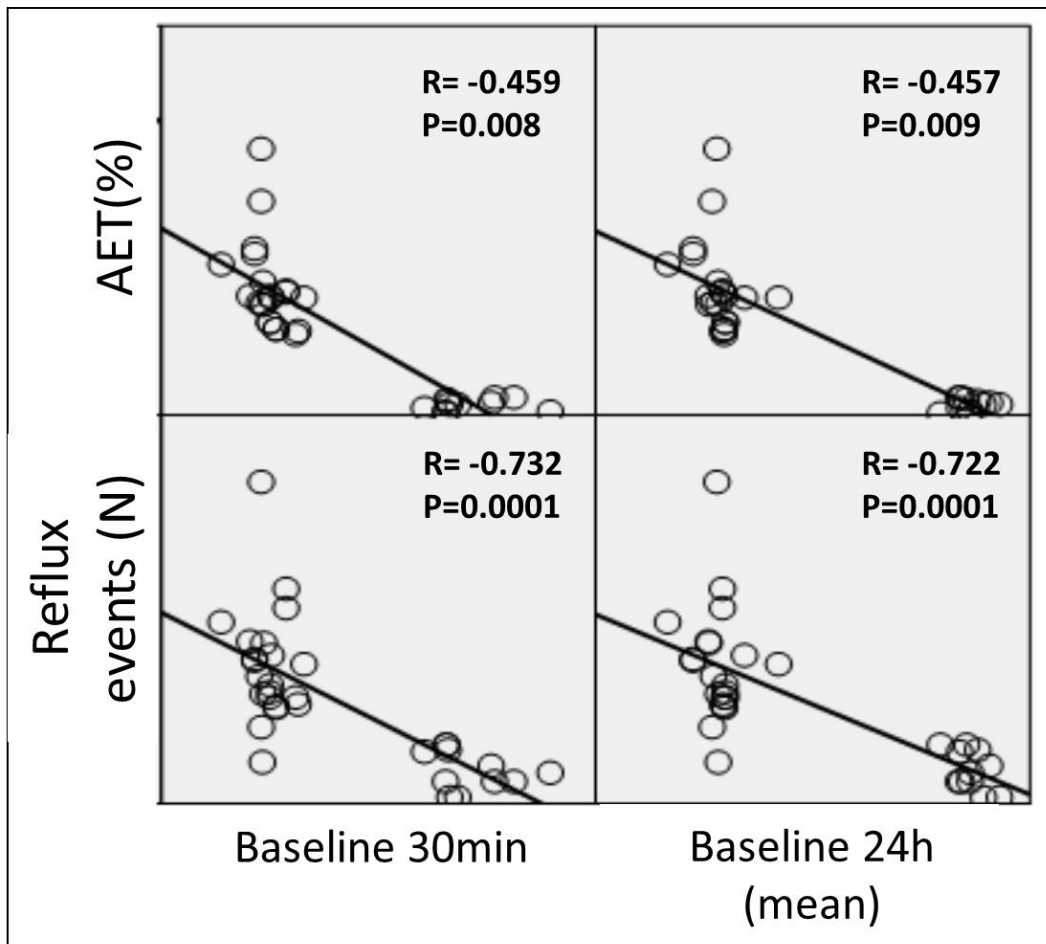
**Tabella 2:** caratteristiche e differenze fisiopatologiche fra NERD ed FH.

	<b>NERD (30)</b>	<b>FH (30)</b>	<b>P value</b>
<b>AET (sd)</b>	6.3±4.8	0.5±0.6	<0.001
<b>AET orto</b>	7.7±4	0.8±1.1	<0.001
<b>AET clino</b>	4.8±1.2	0.1±0.2	<0.001
<b>Numero di reflussi (ds)</b>	73.8±39.8	22.8±10.4	<0.001
<b>Reflussi prossimali</b>	32.7±22.7	7.6±3.8	<0.001
<b>Symptom Index</b>	23/30	0/30	NA
<b>Symptom Association Probability</b>	20/30	0/30	NA
<b>30 min Baseline</b>	1126.9±144.5	3867.5±486.8	<0.001
<b>Mean Baseline Tot</b>	1101±215.4	3624.4±347.5	<0.001

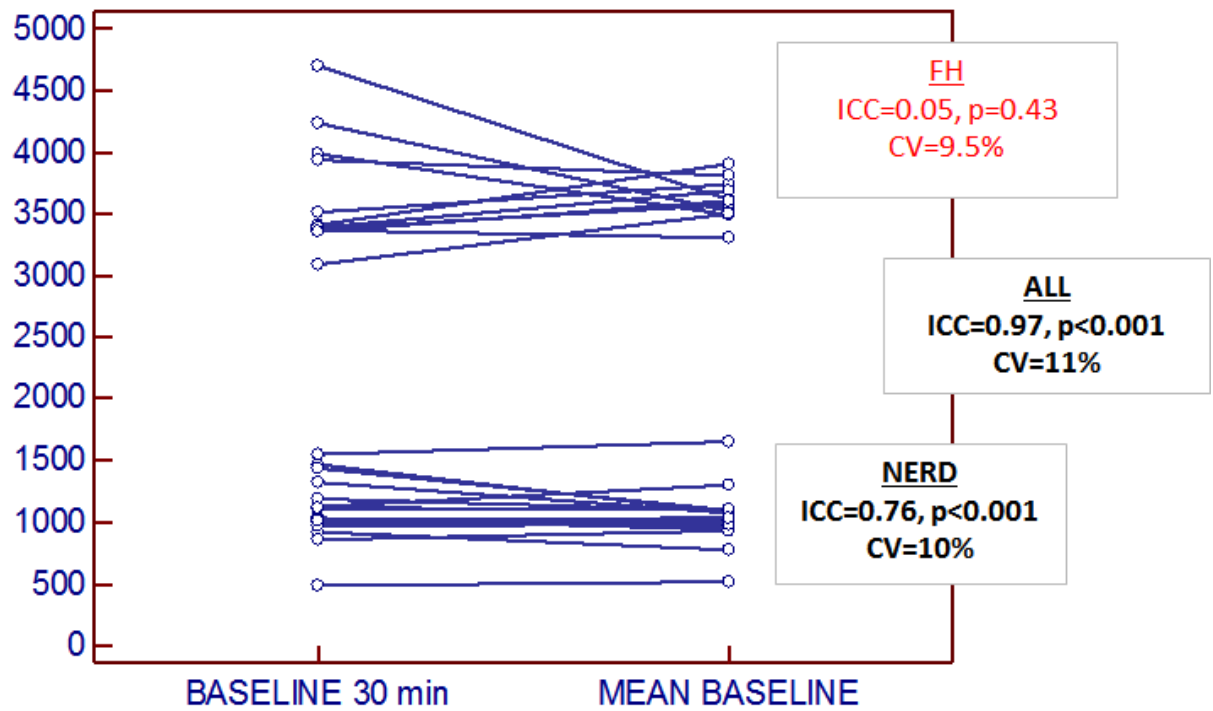
**Tabella 3:** Correlazione di Spearmann fra Baseline 30 min o Baseline mean 24h e rispettivamente AET e numero di reflussi.

<b>Spermann correlation</b>	<b>R</b>	<b>P</b>
AET - Baseline 30'	- 0.459	0.008
AET - Baseline mean	- 0.457	0.009
N. Reflussi - Baseline 30'	- 0.732	0.0001
N. Reflussi - Baseline mean	- 0.722	0.0001

**Figura 1:** rappresentazione grafica delle correlazioni di Spearman fra Baseline 30 min o Baseline mean 24h e rispettivamente AET e numero di reflussi.



**Figura 2:** dati di confronto fra la baseline impedance a 30 minuti e 24 ore nella diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo nei due sottogruppi di NERD ed FH.





## *Discussione*

Questo lavoro, realizzato in occasione della tesi di laurea, è il primo studio scientifico che tenta di valutare la possibilità di ottenere informazioni dai primi trenta minuti di un esame più complesso, che invece ha come finalità lo studio completo delle 24 ore.

La malattia da reflusso gastroesofageo ha la caratteristica di essere una condizione dove la comparsa dei sintomi può essere influenzata da differenti fattori come lo stato d'animo, l'alimentazione, l'attività fisica e molti altri. La pH-MII delle 24 ore è attualmente considerata il "gold standard"<sup>13</sup> in quanto a differenza delle precedenti metodiche studia qualsiasi tipologia di reflusso sia esso acido o non-acido. L'esame è però al contempo affetto da alcune limitazioni che sono associate alla presenza di una "day-to-day variability" causata proprio dai fattori sopra menzionati.<sup>14</sup>

Molti studi sono stati condotti per tentare di limitare l'effetto di questa variabilità.<sup>15,16</sup> Inoltre un altro elemento determinante da considerare è che l'esame di MII-pH è gravato da un tempo notevole dedicato alla refertazione per rendere la risposta estremamente attendibile. Infatti, l'operatore ha il compito di interpretare l'esame con finestre operative di 5 minuti.<sup>17,18</sup>

La recente introduzione nell'analisi della MII-pH del parametro della baseline impedance sembra conferire maggiore sensibilità e specificità al test.<sup>19</sup> In aggiunta, come evidenziato nell'introduzione, la baseline impedance sembra

riuscire ad abbattere gli effetti della “day-to-day variability” in quanto il valore ottenuto può essere espressione di un insulto prolungato nei giorni all’esofago e sembra al contempo correlare molto bene con i valori dell’esposizione esofagea all’acido (AET%) e del numero complessivo di reflussi, diventando, di conseguenza, un parametro che riflette l’integrità della mucosa esofagea.<sup>9-11</sup> A questo proposito, infatti, il gruppo del prof. Marchi ha evidenziato che la baseline impedance incrementa il potere diagnostico della MII-pH e sembra in grado di prevedere la risposta alla terapia con inibitori di pompa protonica.<sup>19</sup>

Sembra sempre maggiore l’esigenza fra gli operatori gastroenterologi che si occupano di malattia da reflusso gastroesofageo di avere un test che possa in 30 minuti o poco più riuscire già a dare delle indicazioni di massima sulla malattia da reflusso gastroesofageo stessa e che possa essere eseguito durante la visita del paziente in modo tale da dare già al paziente una risposta definitiva prima di sottoporlo a test lunghi ed estenuanti. Da questo deriva l’idea di valutare se i dati ottenuti ad oggi sulla baseline impedance durante le ore notturne<sup>10,19</sup> possano essere esportati nei primi 30 minuti di analisi per renderci conto della realizzabilità di un test che potrebbe effettivamente cambiare la gestione sia per i pazienti che per gli operatori del settore.

I dati che derivano da questo lavoro di tesi sembrano a tale proposito estremamente incoraggianti. La baseline impedance studiata nelle 24 ore con campionamenti ogni ora sembra essere un parametro stabile in tutta la durata

dell'esame (de Bortoli, data in submission) e sembra inoltre essere fortemente correlato con i parametri sopra menzionati di AET e di numero di reflussi.

I dati che poi sono stati ottenuti dall'analisi dei primi 30 minuti sembrano di conseguenza estremamente in linea con quanto evidenziato sul periodo di analisi di 24 ore.

In questo lavoro di tesi sono stati comparati pazienti con piroso retrosternale suddivisi sulla base del risultato dell'analisi delle 24 ore in soggetti affetti da NERD e soggetti affetti da piroso funzionale (vedi materiali e metodi). Come si può osservare nella Figura 1 sia i parametri di baseline impedance a 24 ore che quelli a 30 minuti correlano strettamente sia con l'esposizione all'acido in esofago nelle 24 ore che con il numero complessivo dei reflussi. Inoltre nella Figura 2 è possibile osservare che, dal confronto dei dati all'interno delle due categorie (NERD ed FH), tra i dati ottenuti a 30 minuti e a 24 ore esiste una forte corrispondenza che è ancora maggiore per i pazienti affetti da NERD ( $p < 0.001$ ) e leggermente differente nei soggetti affetti da FH ( $p = 0.43$ ), nonostante che la valutazione complessiva sia statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

Infine abbiamo eseguito un'analisi ROC per identificare il valore che permette di ottenere la massima sensibilità e specificità, ed il valore di 2000 Ohms sembra dare un parametro di attendibilità elevatissimo sia per i

pazienti NERD che per i pazienti con pirosi ma non affetti da GERD (FH) con una sensibilità del 97% ed una specificità del 100%.

### *Conclusioni*

Questo lavoro di tesi ha dimostrato che l'analisi della baseline impedance dei primi 30 minuti di tracciato rispetto ai valori medi delle 24 ore correlano in modo lineare e sono completamente sovrapponibili. Inoltre i valori di cut-off determinati con l'analisi ROC danno origine ad un valore che presenta una sensibilità ed una specificità molto elevate.

Al momento non sappiamo se questo studio possa portare a qualcosa di realmente applicabile nella pratica clinica. Lo scopo principale di questo lavoro è stato quello di validare la correlazione fra una short ed una long analisi in modo da poter sensibilizzare anche le aziende che producono device per lo studio della malattia da reflusso gastroesofageo.

Se in futuro le aziende mettessero a disposizione dei device monouso a rapida analisi al solo scopo di una valutazione dei primi 30 minuti di impedenza basale, si potrebbe ottenere un risparmio per i costi nazionali e quindi avere a disposizione un test di screening rapido per l'analisi dei soggetti affetti da malattia da reflusso gastroesofageo.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Albert J Bredenoord, MD, John E Pandolfino, MD, André JPM Smout, ProfMD. Gastro-oesophageal reflux disease. *The Lancet*. Volume 381, Issue 9881, Pages 1933-1942 (June 2013).
2. Jukka Ronkainen, MD, PhD, Head of Education, Associate Professor, Lars Agréus, MD, PhD, Professor. Epidemiology of reflux symptoms and GORD. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 27 (2013) 325–337.
3. Nimish Vakil, M.D., F.A.C.G., Sander V. van Zanten, M.D., Peter Kahrilas, M.D.,<sup>3</sup> John Dent, M.D.,<sup>4</sup>Roger. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus Jones, M.D.,<sup>5</sup> and the Global Consensus Group. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20.
4. Yeong Yeh Lee, MD, Research Fellowa, Kenneth E.L. McColl, MD, Professor. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 27 (2013) 339–351.
5. Albert J. Bredenoord, M.D. Radu Tutuian, M.D. André J.P.M. Smout, M.D. and Donald O. Castell, M.D. Technology Review: Esophageal Impedance Monitoring. *Am J Gastroenterol* 2007;102:187–194.
6. Pim W. Weijenberg, MD, Research Fellow, Albert J. Bredenoord, MD PhD, Gastroenterologist . How reflux causes symptoms: Reflux perception in gastroesophageal reflux disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 27 (2013) 353–364.

7. Boudewijn F. Kessing & André J. P. M. Smout & Albert J. Bredenoord. Clinical Applications of Esophageal Impedance Monitoring and High-Resolution Manometry. *Curr Gastroenterol Rep* (2012) 14:197–205.
8. Fauci Anthony S.; Braunwald Eugene; Kasper Dennis L.; Hauser Stephen L.; Longo Dan L. *Malattia da reflusso gastroesofageo* cap. 286. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17/e (2008).
9. Farre R, Blondeau K, Clement D, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011; 60(7): 885-92.
10. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, et al. Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2014; 26(4): 546-55.
11. Kessing BF, Bredenoord AJ, Weijenborg PW, Hemmink GJ, Loots CM, Smout AJ. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. *The American journal of gastroenterology* 2011; 106(12): 2093-7.
12. Zentilin P, Iiritano E, Dulbecco P, et al. Normal values of 24-h ambulatory intraluminal impedance combined with pH-metry in subjects eating a Mediterranean diet. *Dig Liver Dis* 2006; 38(4): 226-32.
13. Sifrim D. Acid, weakly acidic and non-acid gastro-oesophageal reflux: differences, prevalence and clinical relevance. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2004; 16(9): 823-30.

14. Roman S, Mion F, Zerbib F, Benamouzig R, Letard JC, Bruley des Varannes S. Wireless pH capsule--yield in clinical practice. *Endoscopy* 2012; 44(3): 270-6.
15. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011.
16. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(11): 2685-93.
17. Tutuian R. When asking the right question, conventional pH-monitoring provides the right answer. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18(1): 9-10.
18. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2005; 100(1): 190-200.
19. De Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. Association Between Baseline Impedance Values and Response Proton Pump Inhibitors in Patients with Heartburn. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014.

## **RINGRAZIAMENTI**

Vorrei ringraziare coloro che mi hanno fatto da guida nella realizzazione di questo studio di tesi. In particolare mi riferisco al Professor Santino Marchi per i suoi insegnamenti indispensabili e per la sua disponibilità e gentilezza nel seguire il mio percorso di tesi. Un ringraziamento sentito va al Dr. Nicola De Bortoli per la cura con cui ha seguito il mio lavoro, per i suoi validi consigli e per avermi aiutato con tanta pazienza nel superare le difficoltà affrontate in questi mesi .

Ringrazio gli amici di sempre e quelli incontrati in questo percorso per il loro fondamentale sostegno.

Ringrazio la mia famiglia per avermi sempre aiutata nel raggiungere con serenità i miei obiettivi.