



Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Direttore Prof. Mario Petrini

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area  
Critica  
Direttore Prof. Riccardo Zucchi

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in  
Medicina e Chirurgia Direttore Prof. Giulio Guido

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

**Tesi di Laurea**

**DEGLUTIZIONI MULTIPLE RIPETUTE COME  
TEST PER LA DEFINIZIONE DELLA RISERVA  
FUNZIONALE ESOFAGEA:  
STUDIO PROSPETTICO CON HRM**

**RELATORE**

*Chiar.mo Prof. Santino MARCHI*

**CORERELATORE**

*Dott. Nicola DE BORTOLI*

**CANDIDATA**

*Edda PARRINELLO*

**ANNO ACCADEMICO 2015/2016**

## INDICE

<b>Introduzione</b>	<b>Pag 3</b>
<b>1. Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)</b>	<b>Pag 4</b>
1.1 Definizione	Pag 4
1.2 Epidemiologia	Pag 7
1.3 Struttura e funzione della giunzione esofago-gastrica	Pag 9
1.4 Fisiopatologia	Pag 12
1.5 Clinica e patogenesi dei sintomi	Pag 17
1.6 Diagnosi	Pag 24
<b>2. Ineffective esophageal motility (IEM)</b>	<b>Pag 29</b>
2.1 Definizione	Pag 29
2.2 Epidemiologia	Pag 32
2.3 Patogenesi	Pag 34
2.4 Clinica	Pag 36
2.5 Diagnosi	Pag 38
<b>3. Manometria ad alta risoluzione e test provocativi</b>	<b>Pag 42</b>
3.1 Manometria esofagea convenzionale e ad alta risoluzione	Pag 42
3.2 Deglutizioni multiple ripetute (MRS)	Pag 51
<b>4. Studio clinico</b>	<b>Pag 59</b>
4.1 Scopo dello studio	Pag 59
4.2 Materiali e metodi	Pag 59
4.3 Risultati	Pag 64
4.4 Discussione	Pag 67
<b>Bibliografia</b>	<b>Pag 70</b>

## INTRODUZIONE

Nello sviluppo della malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) è fortemente implicata la presenza di disfunzioni della motilità esofagea, quali contrazioni peristaltiche fallite o deboli, che si traducono in un incompleto svuotamento esofageo<sup>1</sup>. Recentemente l'introduzione della manometria ad alta risoluzione (HRM) nella pratica clinica e nell'ambito della ricerca ha rappresentato un importante passo avanti nel definire e caratterizzare le anomalie motorie esofagee nei pazienti con MRGE<sup>2</sup>. In questo contesto la versione v.3 della classificazione di Chicago definisce l'ineffective esophageal motility (IEM) come un disordine caratterizzato da almeno il 50% delle deglutizioni di acqua ("wet swallows", WS) fallite (distal contractile integral, DCI,  $<100 \text{ mmHg*s*cm}$ ) o deboli (DCI  $<450 \text{ mmHg*s*cm}$ ) durante il protocollo standard della HRM<sup>3</sup>. Dati emergenti suggeriscono che l'utilizzo di test provocativi durante lo studio con manometria ad alta risoluzione, come l'effettuazione di deglutizioni multiple ripetute ("multiple rapid swallow", MRS), possa aumentare la sensibilità nell'individuazione delle anomalie della motilità esofagea<sup>3,4</sup>. Precedenti studi hanno dimostrato che il MRS è un test provocativo semplice che valuta la riserva peristaltica della muscolatura liscia esofagea<sup>5-7</sup>. In particolare un recente studio di Mello e collaboratori<sup>8</sup> ha riportato l'esistenza di diversi fenotipi di IEM all'interno dello spettro della MRGE (ad esempio comparsa, persistenza o ripresa di IEM post-chirurgia anti-reflusso). L'utilizzo di MRS prima dell'intervento chirurgico può essere molto utile nel predire l'incidenza di tali disturbi.

# 1. MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO (MRGE)

## 1.1 Definizione

La malattia da reflusso gastro-esofageo viene definita nel 2006 dal Working Team di Montreal come una condizione clinica patologica che si sviluppa nel momento in cui in un quadro di reflusso gastro-esofageo compare la presenza di sintomi fastidiosi e/o complicanze<sup>9</sup>. Per sintomi fastidiosi si intende sintomi che incidono negativamente sullo stato di benessere della persona. Secondo ampi studi effettuati sulla popolazione il sintomo sarebbe considerato “fastidioso” quando lieve con frequenza superiore a due volte a settimana o severo con frequenza superiore a una volta a settimana. Nella pratica clinica di fatto è il paziente stesso a definire quanto il sintomo interferisca negativamente sulla qualità di vita.

Stando ai criteri di questa definizione all'interno della MRGE rientrano anche quadri totalmente asintomatici in cui si sono sviluppate delle complicanze del reflusso.

D'altra parte, in quadri asintomatici o poco sintomatici, episodi sporadici di reflusso di materiale acido dallo stomaco in esofago inferiore possono essere definiti “fisiologici” e non rientrare nella definizione di MRGE fino a quando i sintomi non intaccano la qualità di vita del paziente.

La definizione di Montreal inoltre distingue le manifestazioni cliniche in due grandi gruppi: le sindromi esofagee e le sindromi extraesofagee. Le sindromi esofagee possono a loro volta essere divise in due sottogruppi in base alla presenza o meno di danno a carico della mucosa dell'esofago. All'interno delle sindromi sintomatiche esofagee in assenza di lesioni mucose vengono considerate separatamente le forme che presentano come sintomo predominante il dolore toracico, che può essere di entità tale da far passare in secondo piano i sintomi tipici del reflusso oppure in assenza di

questi ultimi. Vengono considerati sintomi tipici del reflusso piroso e rigurgito (i più frequenti).

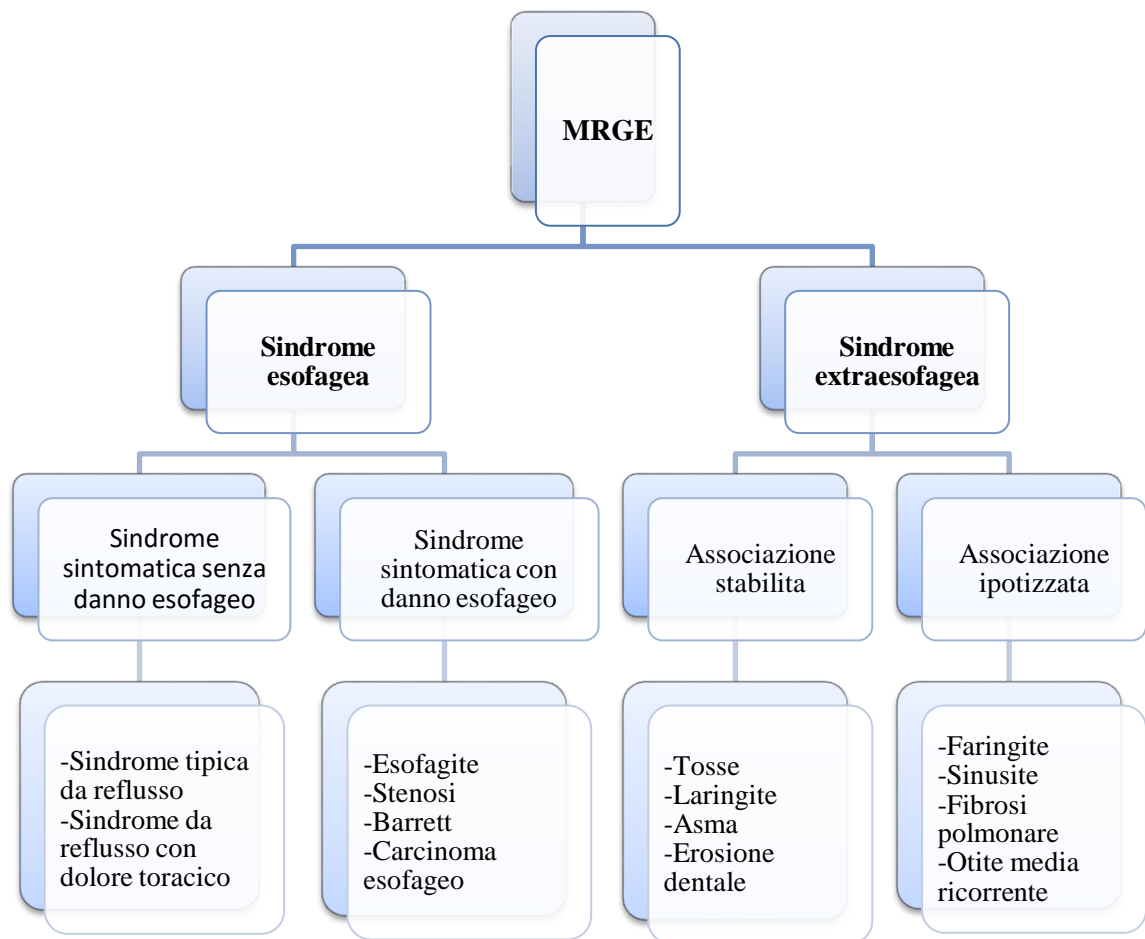
I termini ENRD (endoscopy negative reflux disease) e NERD (non erosive reflux disease) non vengono menzionati nella classificazione di Montreal, essendo basati interamente su un esame strumentale endoscopico che non rientra nella definizione.

All'interno delle forme con danno mucosale invece ritroviamo l'esofagite da reflusso (il termine esofagite erosiva è stato abbandonato, essendo l'erosione un reperto che dipende dall'accuratezza dello strumento diagnostico utilizzato), la stenosi, l'esofago di Barrett e l'adenocarcinoma esofageo. Anche in quadri apparentemente senza danno di mucosa è possibile ritrovare delle alterazioni all'esame istologico con microscopia elettronica, come dilatazioni degli spazi intercellulari, infiltrato eosinofilo/neutrofilo, iperplasia delle cellule basali.

Le sindromi extraesofagee invece vengono distinte nelle forme in cui l'associazione è provata e stabilita e in quelle che in cui invece l'associazione è solo ipotizzata (vedi Fig.1.1).

I criteri di Roma III distinguono anche quadri funzionali che non rientrano nel quadro della malattia da reflusso gastroesofageo. In particolare si parla di "pirosi funzionale" in caso di presenza di sintomi tipici ma assenza di reflusso acido documentabile e di lesioni alla mucosa esofagea visibili endoscopicamente o riscontrabili istologicamente.<sup>10</sup>

Diversi studi dimostrano come la tendenza della malattia sia quella di evolvere dalla forma non erosiva a quella erosiva nel 10-12% dei casi<sup>11</sup>, pur in corso di terapia antisecretiva. La MRGE presenta infatti una scarsa tendenza alla remissione spontanea di sintomi e lesioni e più frequentemente tende a cronicizzare, dando in più del 75% dei casi recidive sintomatiche alla sospensione della terapia.



**Fig.1.1:** Classificazione della MRGE secondo il Working Team di Montreal (2006).

## 1.2 Epidemiologia

La MRGE è una patologia comune e la sua prevalenza varia in base all'area geografica. È infatti più comune in Occidente che in Oriente e la sua prevalenza in Europa è del 23.7%<sup>12</sup>, in Nord America oscilla tra il 17.6% ed il 28.8%<sup>13</sup>, in Sud America si aggira intorno al 10% con variabilità legata alla zona, in Turchia dell'11.9%<sup>14</sup>. In Asia la malattia è rara, con diverse percentuali di prevalenza in base alla zona: in Asia orientale varia dal 2.5% al 9.4%, al centro oscilla tra 7.6% e 19.4% e nella parte occidentale riscontriamo valori superiori che si aggirano tra i 12.5% ed i 27.6%<sup>12</sup>. Anche in Africa sembra essere una patologia rara, tuttavia non sono presenti studi sufficienti per dare delle percentuali precise, se non in Tunisia, in cui la prevalenza è del 24%<sup>15</sup>.

La variabilità della prevalenza per area geografica è dovuta a fattori genetici, alla differente distribuzione dell'*Helicobacter pylori*, a fattori ambientali legati allo stile di vita come fumo o abitudini che possono favorire lo sviluppo di obesità (questo spiegherebbe la maggiore prevalenza nelle aree occidentali). L'incidenza sembra aumentare nella popolazione generale adulta sia nel mondo occidentale che in quello asiatico. In uno studio norvegese<sup>16</sup> effettuato su 23610 soggetti emerge come in 11 anni (dal 1996 al 2007) la prevalenza della MRGE con sintomi severi sia aumentata dal 5.4% al 6.4% e con sintomi lievi dall'11.6% al 17.1%, con un'incidenza annuale stimata del 2.3%. Emerge inoltre un aumento dell'incidenza con l'età nel sesso femminile.

Oltre a costituire un danno economico per la comunità<sup>10</sup>, la MRGE, presentando una rilevante associazione con esofago di Barrett e adenocarcinoma esofageo, sta determinando un aumento della prevalenza anche di queste patologie<sup>17,18</sup>. L'adenocarcinoma esofageo, pur essendo ancora una patologia rara, sta infatti manifestando un cospicuo aumento di

incidenza negli ultimi 15 anni, in conseguenza dell'aumento della prevalenza della MRGE<sup>11</sup>.

Negli USA si stima che una percentuale compresa tra il 12% e il 36% dei soggetti con malattia da reflusso sia affetta da esofago di Barrett e l'evoluzione in senso neoplastico di tale complicanza viene a sua volta stimata in circa lo 0.5% per anno, evoluzione favorita da fattori quali lunga durata della malattia, estensione della metaplasia (segmenti superiori a 6 cm), presenza di displasia (il rischio supera il 50%)<sup>11</sup>. La prevalenza di esofago di Barrett è risultata 1.6% nei pazienti con MRGE (contro 0.8% in quelli senza) nello studio di Kalixanda, mentre nello studio di Loiano-Monghidoro è risultata del 2.4%<sup>19</sup>.

Per quanto riguarda la prevalenza delle forme con esofagite erosiva sono stati effettuati diversi studi. Lo studio di Loiano-Monghidoro riscontra una esofagite erosiva nell'11.8% dei pazienti con MRGE, di cui l'11.3% con lesioni erosive non circonferenziali e lo 0.5% con lesioni circonferenziali. In coloro che riportavano sintomi severi (almeno due volte a settimana) la prevalenza di EE saliva al 21.2%, contro gli 8.9% con sintomatologia più debole<sup>12</sup>. Nello studio di Silk invece la percentuale di forme erosive ritrovate è del 12.5% nei pazienti con MRGE e del 6.1% di quelli senza.



### **1.3 Struttura e funzione della giunzione esofago-gastrica**

La struttura del LES è costituita da due componenti: una componente intrinseca ed una estrinseca. La prima è rappresentata da un segmento di muscolatura circolare liscia che si estende per 3-4 cm nella porzione distale dell'esofago a livello della giunzione squamo-colonnare<sup>20</sup>. Tale porzione è in genere tonicamente contratta e si rilascia solo in seguito alle deglutizioni, a onde peristaltiche secondarie (onde riflesse generate dalla dilatazione esofagea secondaria a ritenzione di materiale) o a rilasciamenti transitori e inappropriati (cioè non post-deglutitori) del LES (TLESRs)<sup>20</sup>.

La componente estrinseca è costituita dalle fibre muscolari del diaframma crurale, orientate circolarmente nella porzione mediale ed in senso obliquo lateralmente. La corretta posizione della giunzione esofago-gastrica all'interno dello iatus esofageo è mantenuta dai legamenti freno-esofagei, strutture elastiche che si estendono dalle superfici superiore e inferiore del diaframma e si inseriscono a livello della giunzione<sup>21,22</sup>.

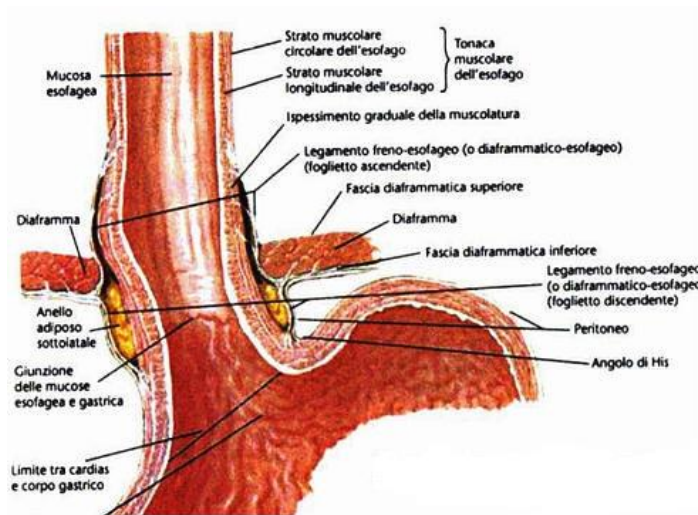
Per quanto riguarda la giunzione squamo-colonnare questa segna il passaggio tra l'epitelio squamoso stratificato dell'esofago, facilmente danneggiato e digerito quando esposto allo stimolo chimico acido<sup>23</sup>, e la mucosa gastrica, composta da epitelio colonnare e strutturata per resistere al pH acido e all'elevata attività proteolitica di acido gastrico e pepsina. I libri di testo anatomici in genere affermano che a livello del cardias sia presente una porzione di mucosa gastrica che non secerne acido<sup>24</sup>. In realtà recenti studi istologici hanno dimostrato che tale porzione si estende distalmente alla giunzione gastroesofagea solo per circa un millimetro, lasciando le cellule secernenti acido gastrico quasi adiacenti alla mucosa esofagea distale. La presenza di una mucosa cardiaca più lunga può essere, in molti individui, conseguenza di una metaplasia della porzione distale

dell'esofago (secondaria al danno da parte dell'acido) che produce un'estensione prossimale dell'aspetto colonnare della mucosa cardiaca<sup>25</sup>.

La principale funzione della giunzione esofago gastrica è quella di agire come una "valvola" unidirezionale che permetta il passaggio del bolo al termine della deglutizione ma impedisca la risalita di materiale gastrico in esofago ed il contatto dell'acido gastrico (soprattutto quello secreto dalle cellule della mucosa gastrica prossimale) con la mucosa esofagea (epitelio squamoso stratificato)<sup>26</sup>. Il LES quindi impedisce, in seguito all'assunzione di un pasto, il reflusso di grandi quantità di contenuto gastrico e acido in esofago, evento che potrebbe causare lesioni alla mucosa esofagea oltre che rischio di aspirazione nelle vie aeree superiori. Uno dei compiti più complessi della giunzione gastroesofagea è inoltre quello di consentire lo sfiato d'aria dallo stomaco senza determinare il contemporaneo reflusso di materiale acido gastrico o cibo, una sfida che si verifica soprattutto durante i rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore (TLESRs)<sup>26</sup>.

I meccanismi che permettono a questa complessa struttura di svolgere la sua funzione sono diversi. In primo luogo la deglutizione, permettendo il transito di saliva (pH di 7.8 - 8.8)<sup>27</sup>, è in grado di neutralizzare l'acidità del refluito. Durante la deglutizione, inoltre, è il meccanismo peristaltico stesso ad impedire episodi di reflusso, determinando la contrazione della porzione esofagea prossimale allo sfintere al momento del suo rilasciamento in modo da spingere il materiale in senso cranio-caudale ed impedirne la risalita. Anche le onde peristaltiche secondarie svolgono un ruolo fondamentale, soprattutto durante il sonno in cui la deglutizione è parzialmente soppressa<sup>28,29</sup>. Inoltre lo strato sottomucoso dell'esofago contiene delle ghiandole secernenti bicarbonato che forniscono un'ulteriore difesa al reflusso acido<sup>30</sup>. Un ruolo principale nell'impedire lo sviluppo del reflusso è dato anche dall'esistenza di un angolo acuto tra esofago e stomaco che svolge la funzione di "valvola a cerniera", la cui chiusura è

favorita dall'aumento della pressione intragastrica dopo i pasti attraverso un meccanismo passivo<sup>31</sup>.



**Fig.1.2:** Anatomia della giunzione esofago-gastrica.

Il compito del LES nel prevenire il reflusso è reso difficile da una serie di fattori. Durante la fase inspiratoria, ad esempio, aumenta la pressione addominale ed è prodotto un gradiente pressorio gastro-esofageo che tende a spingere il contenuto gastrico in esofago. Tuttavia l'inspirazione determina anche una contrazione della muscolatura diaframmatica e quindi un aumento pressorio da parte della componente estrinseca sfinteriale<sup>32</sup>. Il gradiente pressorio gastro-esofageo cresce in concomitanza di manovre che aumentano ulteriormente o in maniera improvvisa la pressione addominale (manovra di Valsalva, sforzi, defecazione...)<sup>33</sup>. A contrastare tali situazioni un ulteriore meccanismo antireflusso è la contrazione riflessa del diaframma crurale in seguito alle condizioni di aumento della pressione addominale<sup>34</sup>.

Durante un TLESRs si assiste ad un completo rilasciamento dello sfintere nelle sue due componenti, a cui segue una contrazione della

muscolatura longitudinale esofagea che determina una risalita di circa 5-8 cm della giunzione esofagogastrica in cavità toracica<sup>35</sup>. Tale risalita determina la formazione di un'ernia jatale transitoria che abolisce la valvola a cerniera e permette il transito retrogrado di gas dallo stomaco in esofago<sup>36</sup>. Il meccanismo preciso con cui un TLESRs permetta la risalita di aria ma non di contenuto solido o liquido non è ancora ben chiaro, ma si pensa che possa avere un ruolo importante la formazione di una deglutizione o di un'onda peristaltica secondaria al termine del rilasciamento<sup>37</sup>.

#### **1.4 Fisiopatologia**

Si parla di reflusso lieve quando il numero di reflussi acidi nell'esofago distale determina la presenza di  $\text{pH} < 4$  a contatto con la mucosa esofagea per una percentuale di tempo compresa tra il 4% ed il 15% del tempo totale di registrazione. Il reflusso lieve è la forma più comune di reflusso e si verifica quasi esclusivamente durante i TLESRs<sup>38</sup>. Si dice spesso che i TLESRs siano la principale causa di reflusso gastroesofageo, tuttavia è stato dimostrato che non è presente un'importante differenza nel numero di tali rilasciamenti tra i pazienti affetti da reflusso e quelli sani<sup>39</sup>. Non sappiamo quindi se sia esclusivamente la numerosità dei TLESRs a determinare il reflusso o se nei soggetti affetti da MRGE gli stessi TLESRs presentino complessivamente una durata superiore. Questi rilasciamenti si verificano soprattutto dopo i pasti anche in posizione eretta; quindi il reflusso lieve si verifica principalmente nel periodo post-prandiale e solo raramente o mai nel periodo notturno.

La forma severa della malattia da reflusso è invece caratterizzata da un'esposizione esofagea all'acido di durata superiore ed è spesso gravata da complicanze come esofagite erosiva grave o Barrett. In questa forma

una quota maggiore di reflusso si verifica al di fuori degli episodi di TLESRs, durante le deglutizioni o in conseguenza di periodi di bassa pressione del LES che permettono il reflusso soprattutto quando non si sviluppa un sufficiente aumento della pressione intragastrica<sup>40</sup>. Potendo verificarsi al di fuori dei TLESRs, il reflusso si sviluppa spesso anche di notte. I reflussi notturni sono particolarmente pericolosi e lesivi in quanto la posizione corporea non consente l'effetto di *clearing* legato alla gravità ed inoltre manca la componente volontaria di attivazione del riflesso della deglutizione.

In quasi tutti i pazienti con malattia da reflusso severa è possibile riscontrare la presenza di ernia jatale, mentre nella maggior parte dei pazienti con malattia di entità medio-lieve non si evidenzia la presenza di ernia, fatto che potrebbe essere dovuto alla presenza di ernia intermittente o parziale. Un recente studio che utilizza la manometria ad alta risoluzione ha infatti dimostrato che un doppio profilo pressorio distanziato da almeno 2 cm a livello della giunzione gastroesofagea (reperto che indica la presenza di ernia jatale) possa essere intermittente<sup>41</sup>. È stato inoltre osservato che tali episodi di ernia jatale intermittente sono più frequenti dopo i pasti<sup>42</sup>. Numerosi ricercatori hanno inoltre dimostrato una associazione tra il reflusso e la perdita della valvola a cerniera anche in assenza di ernia jatale<sup>43</sup>.

La presenza di ernia jatale determina un sollevamento della giunzione esofagogastrica, che viene a spostarsi prossimalmente rispetto al diaframma crurale. Di conseguenza una porzione prossimale dello stomaco risale in cavità toracica, formando un sacco erniario. Si pensa che lo sviluppo dell'ernia sia favorito dalla rottura dei legamenti freno-esofagei. Studi autoptici dimostrano come nell'età avanzata questi ultimi siano soggetti a cambiamenti degenerativi, perdita delle fibre elastiche e sostituzione con tessuto adiposo<sup>44</sup>. Il danneggiamento dei legamenti potrebbe inoltre essere

dovuto a fattori che aumentano la pressione addominale ed il gradiente pressorio gastro-esofageo.

Alcuni autori suggeriscono che il reflusso stesso possa aggravare l'ernia jatale attraverso un meccanismo di danno della parete esofagea che ne determina retrazione verso l'alto. È stato infatti dimostrato che la presenza di acido nel lume esofageo determina contrazione della muscolatura longitudinale<sup>45</sup>. Tuttavia è improbabile che questo sia il principale meccanismo di formazione dell'ernia e ad oggi non ci sono prove che tale meccanismo di danno possa costituire il *primum movens* nella patogenesi dell'ernia. È possibile che nelle fasi iniziali della malattia da reflusso la flogosi della parete esofagea possa determinare una riduzione della validità della peristalsi e del tono sfinteriale, creando un circolo vizioso che alimenta l'evolversi della malattia attraverso un accorciamento prima solo funzionale e poi anche anatomico (fibrosi) dell'esofago che facilita lo sviluppo di ernia jatale.

L'ernia jatale può causare reflusso gastroesofageo attraverso una serie di meccanismi: difettosa *clearence* esofagea; ri-reflusso acido (due eventi di reflusso liquido all'interno della stessa caduta di pH al di sotto del valore 4); formazione di una tasca acida all'interno del sacco erniario; perdita della valvola a cerniera; aumento del diametro del diaframma crurale; disaccoppiamento dei due sfinteri interno ed esterno e conseguente diminuzione della pressione sfinterica; aumento della frequenza dei TLESRs.

Uno dei paradossi del reflusso gastroesofageo è il fatto che questo sia più frequente nel periodo post-prandiale, periodo in cui l'acidità gastrica è meno elevata. Infatti il pH gastrico raggiunge valori minori durante il digiuno (fino a 1) mentre dopo i pasti l'effetto tampone del cibo determina una salita del pH a valori di 3-5<sup>46</sup>. Alcuni studi indicano come il pH in zona cardiaca rimanga molto acido anche dopo i pasti e non venga tamponato dal

bolo. Sembra infatti che, rispetto al digiuno, la regione cardiale diventi più acida dopo il pasto, a differenza di ciò che succede nel resto dello stomaco<sup>47</sup>. Il meccanismo con cui questo avvenga non è ancora del tutto chiaro. Tale zona distale alla giunzione gastroesofagea in cui l'acidità gastrica non viene tamponata è stata definita tasca acida ("acid pocket"). Quest'ultima risulta allargata in pazienti con ernia jatale<sup>48</sup> e fornisce un serbatoio di acido disponibile al reflusso quando la funzionalità dello sfintere gastroesofageo viene meno<sup>49</sup>. Infatti in seguito al pasto il bolo viene trasportato nel lume gastrico principale e non a livello del sacco erniario, la cui mucosa secerne acido che non viene tamponato dal bolo. In seguito a un episodio di reflusso acido la peristalsi tende a riportare nello stomaco il liquido refluito e la *clearance* dell'acido viene completata attraverso il tamponamento dell'acido residuo da parte del bicarbonato contenuto nella saliva deglutita. Di conseguenza, altre possibili cause di reflusso o condizioni ad esso associate sono la peristalsi inadeguata e la ridotta salivazione.

Anche la capacità secretoria di acido gastrico (variabile in individui diversi) svolge un ruolo importante nella patogenesi della malattia da reflusso<sup>50</sup>. Questa fornisce infatti la componente nociva del reflusso (direttamente e attraverso l'attivazione della pepsina a valori di pH di 2-3) e determina la gravità del danno. L'importanza dell'acido è dimostrata dall'efficacia della terapia con IPP nei pazienti con malattia da reflusso. È stata inoltre dimostrata un'associazione negativa tra l'infezione da *H. pylori* e la MRGE e le sue complicanze. La presenza di MRGE è infatti mediamente minore nei pazienti affetti da infezione da *H. pylori*. Tuttavia l'eradicazione dell'infezione non sembra avere alcun ruolo nell'esacerbazione della malattia. L'associazione negativa è spiegabile attraverso il fatto che l'infezione determina una diminuzione della secrezione acida gastrica, con progressione fino a quadri cronici di gastrite

atrofica<sup>51</sup>. Al contrario, nei pazienti non affetti da infezione è stato osservato che la secrezione acida tende a rimanere stabile o aumentare con l'età. Studi hanno dimostrato che l'associazione negativa è particolarmente forte nei casi di infezione della regione cardiaca<sup>52</sup>. Inoltre la maggiore diffusione dell'infezione in Oriente potrebbe spiegare la minore prevalenza di MRGE in queste aree geografiche.

Ancora dubbio è il ruolo del ritardato svuotamento gastrico e gli studi che cercano di stabilire una correlazione tra quest'ultimo e il reflusso danno risultati discordanti. Allo stesso modo l'utilizzo di procinetici per accelerare lo svuotamento gastrico è controverso nella patologia da reflusso, dimostrandosi utile solo in alcuni studi<sup>53</sup>.

L'evidente aumento della prevalenza della patologia in diverse parti del mondo lascia pensare che potrebbero esserci delle associazioni tra questa e le modificazioni dello stile di vita. Fattori correlati allo stile di vita possono infatti interagire sia con l'evoluzione della MRGE che con la severità dei sintomi e con la compromissione della qualità di vita.

I fattori relativi allo stile di vita associati maggiormente allo sviluppo della malattia da reflusso sono il sovrappeso/obesità ed il fumo, pur non essendoci per entrambi evidenze di miglioramento della patologia successive alla sospensione dell'abitudine al fumo o alla diminuzione di peso<sup>54</sup>.

L'obesità centrale determina un aumento del rischio di sviluppare reflusso attraverso l'aumento del gradiente pressorio gastro-esofageo e della pressione addominale e aumenta inoltre la velocità di flusso del reflusso stesso. L'associazione tra obesità centrale ed ernia jatale è stata ampiamente dimostrata da Pandolfino anche attraverso la manometria ad alta risoluzione<sup>55</sup>. Il sovrappeso e l'obesità sono fattori di rischio oltre che per la MRGE, anche per le sue complicanze quali esofagite erosiva,



esofago di Barrett e adenocarcinoma esofageo<sup>56</sup>. È stato dimostrato che la perdita di peso ridurrebbe la sintomatologia legata a reflusso<sup>57,58</sup>.

Si pensa che anche alcuni cibi e farmaci possano influenzare il rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore, aumentando così il rischio di reflusso acido. In particolare i cibi grassi ed il cioccolato possono indebolire il tono del LES, mentre le proteine ne aumentano il tono<sup>59,60</sup>.

Soggetti affetti da MRGE sono inoltre sensibili all'assunzione di succhi acidi (come succo d'arancia o succo di pomodoro), caffè e alcool (i dati su questi ultimi non sono ancora del tutto chiari). Pasti abbondanti distendono lo stomaco, aumentando la pressione intragastrica e facilitano lo sviluppo di reflusso. Anche un'ingestione del pasto troppo veloce può aggravare un quadro di reflusso<sup>61</sup>.

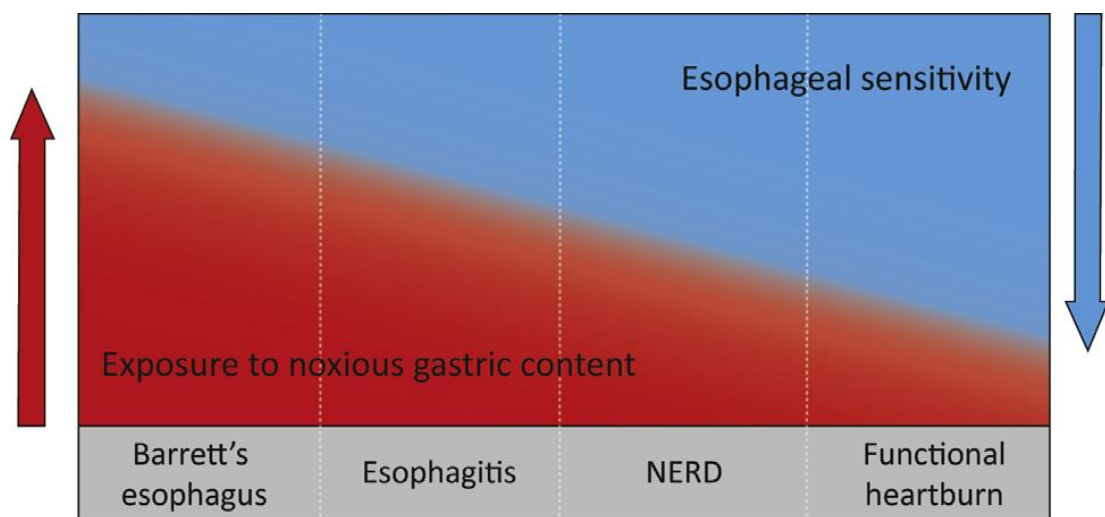
Tra i farmaci in grado di promuovere il reflusso troviamo calcio antagonisti ed altri miorilassanti.

### **1.5 Clinica e patogenesi dei sintomi**

Il reflusso durante la giornata si verifica più volte e la maggior parte degli episodi rimangono spesso asintomatici. Tuttavia in alcuni casi gli episodi di reflusso si manifestano clinicamente dando sintomi tipici quali pirosi e rigurgito. In genere non è presente una correlazione tra la gravità del quadro clinico e la severità della malattia. Solitamente invece è presente una discrepanza tra la gravità dell'esposizione esofagea al contenuto gastrico e la gravità dei sintomi. Non è raro infatti incontrare soggetti affetti da forme severe, con alterazioni morfologiche, Barrett, anche totalmente asintomatici e viceversa<sup>62,63</sup>(Fig.1.3). La relazione tra danno acido e manifestazione dei sintomi è quindi complessa e implica la presenza di modificazioni della sensibilità esofagea. Numerosi studi hanno dimostrato

che i pazienti affetti da MRGE percepiscono in maniera più intensa il contatto dell'acido con la mucosa esofagea rispetto a quelli sani, indipendentemente dalla presenza di lesioni di tipo erosivo<sup>64-66</sup>. Tale ipersensibilità è caratteristica anche dei soggetti con NERD, che sono risultati più sensibili rispetto a quelli con esofagite<sup>67,68</sup> al punto da sviluppare sintomi anche in seguito ad infusione di soluzione fisiologica<sup>69</sup>.

Alcuni studi hanno dimostrato come tra i pazienti affetti da MRGE quelli con esofago di Barrett siano meno sensibili alla perfusione con soluzione acida rispetto a quelli senza metaplasia<sup>70</sup>. Il meccanismo alla base di tale perdita di sensibilità non è ancora del tutto chiaro, ma è stato ipotizzato che l'esposizione cronica all'insulto acido possa aver causato un danno alle terminazioni nervose<sup>71</sup>.



**Fig.1.3:** Relazione tra sensibilità esofagea ed esposizione all'acido in diversi quadri di reflusso.

L'esofago è anche in grado di percepire stimoli meccanici come la distensione della parete. Un grande volume di refluito potrebbe infatti distendere il lume esofageo ed attivare i meccanoceettori, causando dolore o piroosi, indipendentemente dalla natura chimica del refluito. Le terminazioni nervose afferenti arrivano a livello della lamina propria della parete esofagea e talvolta anche all'epitelio. A questo livello troviamo chemocettori, meccanoceettori e termocettori. Le vie nervose afferenti sono quella viscerale spinale (che si porta al talamo e poi alla corteccia sensoriale) e quella vagale (che raggiunge il nucleo del tratto solitario). Le afferenze spinali sembrano le principali responsabili della percezione nocicettiva<sup>72</sup>. In seguito ad una stimolazione eccessiva i recettori periferici possono essere up-regolati o sensibilizzati attraverso mediatori infiammatori intracellulari che riducono la soglia di trasduzione, con ipersensibilità nel sito di lesione<sup>73</sup>. Diversi studi hanno dimostrato che l'espressione del recettore vanilloide TRPV1 (canale cationico presente sulle terminazioni nervose libere, responsivo a ioni idrogeno, capsaicina e calore) è aumentata nei soggetti con uno stato infiammatorio della mucosa esofagea o con NERD<sup>74-76</sup>. Tale iperespressione sembra stimolata direttamente dalla presenza di acido cloridrico (HCl)<sup>77</sup>. Un secondo gruppo di recettori probabilmente coinvolti nella percezione viscerale sono i canali ionici sensibili agli acidi (ASICs), che sarebbero anche responsivi alla distensione meccanica. Infine, i recettori purinergici (P2X) sono canali cationici espressi sulle terminazioni afferenti vagali e spinali sensibili a ATP e a cambiamenti di pH<sup>78</sup>. Il loro ruolo nella nocicezione esofagea nell'uomo non è ancora stato provato, ma sicuramente il sottotipo P2X3 risulta iperespresso nelle patologie infiammatorie del colon<sup>79</sup> e si pensa che potrebbe esserlo anche per l'esofago.

Anche la sensibilizzazione centrale ha dimostrato di avere un ruolo importante nello sviluppo dell'ipersensibilità esofagea. L'attivazione

ripetitiva dei neuroni spinali del corno dorsale determinerebbe infatti uno stato di iperalgesia e allodinia (percezione dolorosa anche per stimoli innocui)<sup>80</sup>. Inoltre, la stimolazione ripetuta dei neuroni dei corni dorsali determina un'attivazione dei neuroni adiacenti che causa manifestazioni dolorifiche riferite anche a zone lontane dallo stimolo lesivo. Studi su volontari sani hanno dimostrato che l'iperalgesia sarebbe mediata dai recettori EP-1 per la prostaglandina E2 e dai recettori NDMA, entrambi presenti sui neuroni del corno dorsale. Sia il trattamento con EP-1 antagonisti che con ketamina (NDMA-antagonista) ridurrebbe infatti la soglia del dolore sia per la stimolazione acida che per quella elettrica<sup>81,82</sup>.

Nell'esofago sano le terminazioni nervose della lamina propria sono separate dal contenuto luminale per mezzo dell'epitelio squamoso. Nei pazienti con esofagite la presenza di erosioni permette all'acido e agli altri componenti del refluito di entrare direttamente a contatto con la lamina propria. Tuttavia i pazienti con NERD hanno per definizione una mucosa macroscopicamente integra. In questi soggetti possiamo però ritrovare alterazioni microscopiche della mucosa (ad esempio spazi intercellulari dilatati) che suggeriscono una violazione della barriera da parte del contenuto esofageo e un conseguente stato di iperpercezione<sup>83</sup>.

Un meccanismo del tutto diverso proposto come fattore patogenetico della pirosi è la presenza di contrazioni esofagee sostenute, ovvero contrazioni intermittenti della muscolatura esofagea longitudinale. Uno studio effettuato su pazienti con MRGE dimostra come gli episodi di reflusso (più o meno associati a pirosi) siano nella maggior parte dei casi accompagnati da contrazioni esofagee sostenute. Anche la comparsa di pirosi in seguito a infusione di acido è stata associata alla comparsa di tali contrazioni<sup>84</sup>. Un interessante studio effettuato su cavie suggerisce che l'instaurarsi di un'ischemia transitoria secondaria alla contrazione esofagea potrebbe avere un ruolo nella patogenesi del dolore<sup>85</sup>.

È stata anche supposta una correlazione tra la percezione del dolore e fattori psicologici, in particolare ansia e depressione, ma al riguardo diversi studi danno ancora risultati contrastanti<sup>86</sup>.

È possibile che sia presente anche una variabilità individuale della percezione viscerale, con possibilità di individui predisposti geneticamente all'ipersensibilità viscerale<sup>87</sup>.

Un ruolo fondamentale nella percezione del refluito è dato sicuramente dalle sue caratteristiche chimiche e fisiche<sup>88</sup>.

La gravità del reflusso acido (espressa come numero degli episodi di reflusso o tempo di esposizione totale a un  $\text{pH} < 4$ ) è un importante fattore predisponente lo sviluppo dei sintomi da reflusso. Alla pH-impedenziometria, confrontando gli episodi di reflusso sintomatici con quelli asintomatici, si può notare come quelli sintomatici siano caratterizzati da una caduta maggiore del pH, nadir del pH più basso e maggiore tempo cumulativo di esposizione all'acido<sup>89</sup>. È anche presente una forte correlazione tra l'acidità del contenuto luminale e la velocità di percezione del sintomo: soluzioni a pH inferiore risultano infatti percepite più rapidamente<sup>90</sup>. Anche i reflussi debolmente acidi ( $\text{pH} > 4$ ) possono essere percepiti e causare dolore nel 50% dei casi<sup>90</sup>. I reflussi debolmente acidi stimati nei pazienti con MRGE sono il 37% off-therapy e l'80% nei pazienti in terapia con IPP<sup>91</sup>.

Il reflusso può contenere diverse altre sostanze nocive oltre all'acido, come pepsina (attività massima a pH di 2-3), acidi biliari o tripsina pancreatico (gli ultimi due in caso di reflusso duodenogastroesofageo). Queste sostanze sono in grado di produrre danno della barriera mucosa e quindi generare sintomatologia, in particolare in pazienti poco responsivi a terapia con IPP<sup>92</sup>.

È stato dimostrato che pazienti con MRGE con sintomi refrattari a terapia con IPP presentano un aumento della deglutizione di aria durante il

pasto ed una quota elevata di reflussi postprandiali misti gas-liquido<sup>93</sup>. Inoltre anche il reflusso di sola aria (senza la componente liquida) può essere percepito come bruciore retrosternale<sup>89</sup>. Quindi anche l'aria potrebbe essere uno stimolo importante nella genesi dei sintomi nei pazienti non responsivi a IPP, a causa dell'attivazione di meccanicettori secondaria alla distensione esofagea.

All'interno dello spettro della MRGE l'estensione prossimale del reflusso aumenta con la gravità del danno mucosale. L'estensione media prossimale è infatti maggiore nei pazienti con esofagite di grado D (secondo i criteri endoscopici di Los Angeles) rispetto a quelli con esofagite di grado A, che a loro volta presentano un'estensione superiore rispetto ai NERD<sup>94</sup>. Uno studio in pazienti NERD ha dimostrato che la percentuale di eventi di reflusso sintomatici aumenta con l'estensione prossimale del reflusso stesso, indipendentemente dal suo grado di acidità<sup>89,95,96</sup>. L'estensione prossimale può essere considerata come una misura del volume di refluito (un maggiore volume provoca una maggiore risalita), quindi una maggiore percezione potrebbe essere giustificata dall'attivazione della componente meccanicettiva dovuta alla maggiore distensione. Un'altra spiegazione potrebbe essere quella di una maggiore sensibilità all'acido della componente prossimale dell'esofago rispetto a quella distale<sup>96</sup>.

La pH-metria delle 24h mette in evidenza come pazienti con esofagite di grado C o D di Los Angeles presentino un maggior numero di reflussi giornaliero ed una maggiore esposizione totale all'acido rispetto ai pazienti NERD<sup>94,97</sup>. La diagnosi di NERD può essere stabilita solo quando non si riscontrano anomalie all'endoscopia ma dalla pH-metria delle 24 ore o dalla pH-impedenziometria emerge che il reflusso è documentatamente aumentato (sia in termini di reflusso liquido/misto che in termini di esposizione all'acido) e responsabile dei sintomi dei pazienti.

I sintomi tipici della malattia da reflusso gastroesofageo sono pirosi e rigurgito (tra i più frequenti) e dispepsia (dolore, fastidio o senso di peso ricorrente in epigastrio, più o meno associato a senso di pienezza ed anoressia). Molti pazienti sono soliti descrivere una sensazione di bruciore che parte dallo stomaco e risale fino al collo.

Tra i sintomi atipici ricordiamo il dolore toracico non cardiaco (che rientra all'interno delle sindromi sintomatiche esofagee), tosse secca, raucedine, disturbi del sonno, erosione dentale, quadri cronici o ricorrenti di laringite, faringite, sinusite, otite media, asma. Asma e dolore toracico sono i sintomi atipici più frequenti. Alcuni studi hanno dimostrato che la probabilità di presentare almeno un sintomo extraesofageo è circa del 30%, leggermente superiore nei pazienti con esofagite ed in quelli che presentano maggiore durata e severità della sintomatologia tipica<sup>11</sup>. Talvolta i sintomi atipici possono costituire la sola manifestazione della malattia. Si stima correntemente che circa il 10% dei pazienti con problematiche ORL possa avere una MRGE come causa di tali disturbi<sup>11</sup>.

La presenza di sintomi quali raucedine, tosse, asma indica probabilmente un'estensione prossimale del reflusso o addirittura una sua inalazione, mentre il dolore toracico non cardiaco è probabilmente generato dalla stimolazione chimica diretta e dalla stimolazione dei tensocettori della parete esofagea.

## 1.6 Diagnosi

Il primo approccio diagnostico al paziente con sospetta MRGE è sostanzialmente clinico e consiste nel riconoscimento dei sintomi tipici e atipici e nell'esclusione di segni e sintomi di allarme, quali anemizzazione, calo ponderale ingiustificato, disfagia, che richiedono delle indagini strumentali più approfondite. Durante l'anamnesi è importante ricercare una correlazione dei sintomi con il pasto, la posizione corporea ed il sonno.

In base al quadro sintomatologico è da considerare la diagnosi differenziale con altre forme di esofagite come quella da farmaci, quella eosinofila e quella infettiva (che più frequentemente rispetto alla MRGE determina interessamento prossimale con ulcerazioni puntiformi e diffuse), l'ulcera peptica, la colica biliare, i disturbi della motilità esofagea e la patologia coronarica.

L'endoscopia del tratto digestivo superiore è raccomandata in presenza di sintomi d'allarme, nei pazienti di età superiore a 50 anni ed in quelli con sintomi refrattari alla terapia<sup>11</sup>. L'EGDS all'interno di un quadro di MRGE può inoltre essere utile per individuare quadri di esofagite e Barrett.

La classificazione endoscopica di esofagite attualmente più adoperata è quella di Los Angeles, che richiede come lesione minima la presenza di almeno una breve erosione, non riconoscendo anomalie come iperemia o fragilità mucosale, perché poco riproducibili. Tale classificazione distingue quattro gradi di esofagite:

- GRADO A, una o più lesioni mucose di dimensioni  $\leq 5$  mm, separate da pliche mucose;
- GRADO B, una o più lesioni mucose di dimensioni  $\geq 5$  mm confinate tra pliche senza coinvolgerne l'apice;
- GRADO C, una o più lesioni mucose che si estendono lungo due o più pliche, non circonferenziali;
- GRADO D, lesione mucosa circonferenziale.



L'esame endoscopico permette l'effettuazione di prelievi biotici utili per individuare lesioni microscopiche da reflusso o per fare diagnosi di esofagite eosinofila, patologia rara che può presentarsi con sintomi simili alla MRGE, caratterizzata da infiltrazione intraepiteliale di almeno 18-20 eosinofili per campo ottico e endoscopicamente anelli esofagei multipli, solchi lineari ed essudato biancastro puntiforme.

L'esofago di Barrett è facilmente visualizzabile all'esame endoscopico. Si può apprezzare il dislocamento prossimale della giunzione squamocolonnare con lingue di mucosa rossastra che si estendono verso l'alto. È da ricercare in particolare in pazienti che lamentano sintomi di MRGE da più di 10 anni. La conferma di esofago di Barrett si effettua con esame istologico.

L'EGDS può essere utile nella ricerca e individuazione dell'ernia jatale associata a reflusso, ma non è di certo l'esame migliore per lo studio di quest'ultima in quanto la sua presenza e grandezza possono essere sovrastimate a causa dell'insufflazione di aria da parte dello strumento. Strumenti diagnostici più affidabili nella diagnosi dell'ernia jatale sono sicuramente l'esame radiologico e la HRM.

La pH-metria esofagea delle 24 ore è stata considerata per molto tempo il gold standard diagnostico per identificare un'esposizione esofagea all'acido di durata patologica e per correlare gli episodi sintomatici con il reflusso di acido (abbassamento del pH dai valori normali di circa 6 a valori inferiori a 4). Quest'esame però, non potendo individuare episodi di reflusso non acido o debolmente acido, presenta una sensibilità minore, soprattutto in soggetti NERD, negativi all'endoscopia, in cui è particolarmente necessaria la presenza di un esame diagnostico che possa correlare gli episodi di reflusso alla sintomatologia. Tale esame può essere utile nel differenziare, all'interno dei pazienti negativi all'endoscopia, quelli affetti da NERD e quelli con piroisi funzionale.

Nella popolazione italiana i limiti superiori alla norma sono costituiti da una esposizione esofagea all'acido ( $\text{pH} < 4$ ) che supera il 5% del tempo di registrazione (Acid Exposure Time, AET). Viene anche valutato l'indice sintomatico (percentuale di corrispondenza tra i sintomi e gli episodi di reflusso), con un valore considerato patologico se  $> 50\%$ .

La pH-impedenzometria esofagea delle 24 ore è basata sulla misurazione dell'impedenza (o resistenza) elettrica endoluminale e consente di superare i limiti della pH-metria. La metodica è basata sulla relazione quantitativa esistente tra variazione dell'impedenza e movimento di materiale liquido, gassoso o solido all'interno del lume esofageo. L'impedenzometria si basa infatti sulle ripetute variazioni in concentrazioni di ioni che avvengono nell'esofago per il transito d'aria (aumento d'impedenza) o di liquido (calo d'impedenza). Combinando la misurazione dell'impedenza con quella del pH esofageo è possibile ricostruire la natura fisica (liquido, misto o gassoso) e chimica (acido, debolmente-acido, debolmente-alcalino) di ogni episodio di reflusso, misurarne la durata e verificarne la corrispondenza con i sintomi. Gli elettrodi per la rilevazione dell'impedenza sono diversi (6 canali, posizionati a circa 3, 5, 7, 9, 15 e 17 cm dalla giunzione esofagogastrica) ed è presente anche un settimo canale per la misurazione del pH. Vista la presenza di molteplici canali è anche possibile valutare l'estensione prossimale del reflusso, parametro particolarmente importante in pazienti con sintomi extraesofagei, respiratori o ORL<sup>11</sup>. Un episodio di reflusso è definito in presenza di un flusso retrogrado (dall'esofago distale al prossimale) capace di variare, per convenzione, di almeno il 50% il valore basale d'impedenza in 2 canali consecutivi partendo dal basso. La durata dell'episodio (bolus clearance time, o BCT) è determinata, in modo simile, dal tempo necessario al ritorno dell'impedenza al 50% del valore iniziale. Un BCT aumentato è stato recentemente considerato un parametro aggiuntivo nella valutazione della

gravità del reflusso nei soggetti NERD<sup>98</sup>. Si definisce reflusso gassoso l'aumento d'impedenza maggiore di 3000 ohms in 2 canali consecutivi con un picco superiore a 7000 ohms in un punto. Il reflusso viene classificato come acido (pH <4), debolmente acido (pH tra 4 e 7) o debolmente-alcalino (pH >7). Il volume necessario perché la MII-pH possa rilevare l'episodio è di almeno 0,5 ml. La correlazione con i sintomi si studia invece valutando tre indici principali: il SI (symptom index, rapporto in percentuale del numero dei sintomi associati a reflusso sul numero totale dei sintomi nelle 24 ore), il SII (symptom sensitivity index, percentuale dei sintomi associati a reflusso sul numero totale degli episodi di reflusso) e il SAP (symptom association probability, probabilità che i sintomi siano correlati al reflusso, calcolato attraverso una tabella di contingenza 2x2 che considera, per segmenti consecutivi di 2 minuti, la presenza e assenza di reflussi e di sintomi con successiva applicazione del test di Fisher). Per convenzione il SI, SSI e SAP sono positivi, rispettivamente se superiori al 50%, 10% e 95%. La MII-pH è consigliabile nei casi di pazienti sintomatici in cui l'endoscopia è negativa, in pazienti refrattari a terapia antisecretiva (in cui le linee guida raccomandano di non sospendere la terapia durante l'esame), in tutti i soggetti con manifestazioni atipiche, come esame complementare alla manometria nei pazienti con anomalie della motilità esofagea e nella valutazione pre e post-chirurgia antireflusso. Inoltre la MII-pH può rivestire un ruolo importante per la quantificazione oggettiva di efficacia di nuovi interventi terapeutici.

La bilimetria esofagea delle 24 ore è un test basato sulla misurazione endoluminale per via spettrofotometrica della bilirubina presente nel lume gastrico o esofageo. Può rivelarsi utile nello studio del reflusso duodeno-gastro-esofageo ma la sua affidabilità è limitata in quanto è una metodica gravata da artefatti, richiede una dieta ridotta e la sua disponibilità sul mercato è limitata. Infatti, lo spettro di assorbimento della bilirubina in

ambiente acido (e quindi in presenza di reflusso) può variare ed inoltre possono essere presenti altre sostanze che presentano lo stesso spettro di assorbimento della bilirubina, mimando la sua presenza e causando risultati falsi positivi.

Il test all'inibitore di pompa protonica è un test farmacologico empirico che permette la diagnosi *ex-juvantibus* di MRGE. Tuttavia questo test da solo non permette di fare la diagnosi con ragionevole certezza<sup>11</sup>. In genere vengono utilizzati IPP ad alte dosi per 10-14 giorni e il test si considera positivo se si osserva una riduzione della frequenza e severità dei sintomi di almeno il 50%.

L'Rx con pasto baritato può essere utile nel paziente con disfagia, dolore toracico non cardiogeno, sospetto di stenosi e permette l'identificazione di ernia jatale associata a reflusso.

La manometria esofagea (convenzionale e ad alta risoluzione) consente lo studio della peristalsi primaria e secondaria, del tono pressorio basale e post-deglutizione del LES e identifica eventuali episodi di spasmo esofageo diffuso. In particolare la HRM può essere utile nell'associazione della malattia da reflusso con l'eventuale presenza di disordini della motilità esofagea come l'"ineffective esophageal motility" che può essere secondaria al reflusso stesso oppure esserne una causa. Tale metodica è inoltre molto precisa nell'individuazione di ernia jatale, riconosciuta attraverso la presenza a livello della giunzione esofago-gastrica di due picchi pressori (uno corrispondente al LES ed uno al diaframma crurale) separati da almeno 2 cm.

Un test ormai meno utilizzato è la scintigrafia esofagea, effettuata marcando un pasto solido o liquido con isotopi radioattivi. L'esame permette lo studio della la velocità di transito e l'individuazione dell'eventuale presenza di reflusso, valutabile anche quantitativamente.

## **2. INEFFECTIVE ESOPHAGEAL MOTILITY (IEM)**

### **2.1 Definizione**

Per “ineffective esophageal motility” (IEM) si intende una disfunzione motoria dell’esofago le cui caratteristiche sono definibili manometricamente. La prima descrizione delle anomalie della motilità esofagea risale al 1965, periodo nel quale compare il termine “motilità atipica”. Questa espressione viene sostituita nel 1987 dal concetto di “anomalie aspecifiche della motilità esofagea”, utilizzato per definire qualsiasi tipo di disfunzione motoria esofagea che non rientrasse all’interno della definizione di acalasia, spasmo, esofago a schiaccianoci o disfunzione del LES. Nel 1987 Richter e Castell basano il loro studio su 95 volontari sani sottoposti a manometria esofagea convenzionale e definiscono i disordini aspecifici della motilità esofagea come difetti caratterizzati da almeno il 30% delle deglutizioni fallite o di ampiezza debole (<30 mmHg) o almeno una delle seguenti anomalie della contrazione: tripli picchi di contrazione, contrazione retrograda, peristalsi prolungata (di durata superiore a 6 secondi) o isolato incompleto rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore<sup>99</sup>. Il concetto di “anomalie aspecifiche della motilità esofagea” permane fino al 1997, anno in cui Leite e Castell introducono per la prima volta il termine “ineffective esophageal motility” (IEM)<sup>100</sup>. Nel 2001 questa definizione viene inserita all’interno della classificazione dei disordini della motilità esofagea di Spechler e Castell, basata sulla manometria convenzionale<sup>101</sup>. In questa classificazione la IEM viene definita come presenza di almeno 30% deglutizioni inefficaci effettuate con boli di acqua. Vengono considerate deglutizioni inefficaci quelle caratterizzate da una contrazione dell’esofago distale (sensori posizionati 3 o 8 cm al di sopra del LES) di ampiezza inferiore ai 30 mmHg, oppure da

onde simultanee di debole ampiezza ( $<30$  mmHg), onde peristaltiche non completamente propagate alla porzione distale dell'esofago o peristalsi assente<sup>100,101</sup>. La soglia di 30 mmHg per definire una deglutizione inefficace derivava dall'osservazione che ampiezze inferiori a 30 mmHg si associavano spesso a dei difetti di transito del bolo e ad un'inadeguata *clearence* esofagea<sup>102</sup>. Nel 2004 la soglia per poter parlare di IEM viene aumentata ad almeno il 50% delle deglutizioni inefficaci. Tale scelta è suggerita dall'evidenza in questi soggetti di una maggiore associazione con anomalie del transito esofageo e sintomi quali disfagia e pirosi<sup>103,104</sup>. La maggiore rilevanza clinica e funzionale di questa percentuale viene evidenziata anche grazie all'utilizzo dell'impedenziometria in combinazione con l'esame manometrico (Mano-impedenziometria, HRiM)<sup>103,104</sup>.

La recente introduzione della manometria ad alta risoluzione, HRM (con o senza monitoraggio impedenziometrico intraluminale simultaneo), aggiunge sicuramente dei parametri più precisi per la definizione della peristalsi e delle sue anomalie. La recente classificazione di Chicago v.3 (2015), basata sulla HRM, fornisce infatti un quadro più specifico dei disordini della motilità esofagea (Fig.2.1). Questa fa rientrare la IEM all'interno dei disordini minori della motilità e la definisce come presenza di almeno il 50% delle deglutizioni inefficaci, ovvero deglutizioni caratterizzate da DCI (distal contractile integral)  $<450$  mmHg\*s\*cm<sup>3</sup>. Tale definizione non tiene quindi conto della distinzione tra deglutizione debole (in cui il DCI ha un valore compreso tra 100 e 450 mmHg\*s\*cm) e quella fallita (DCI $<100$  mmHg\*s\*cm). La classificazione di Chicago v.3 identifica inoltre il concetto di peristalsi frammentata. Questa rientra, insieme all'IEM, all'interno del gruppo dei disordini minori della peristalsi e viene definita dalla presenza di interruzioni del contorno isobarico a 20 mmHg in almeno il 50% delle deglutizioni efficaci (con DCI $>450$  mmHg\*s\*cm): nel caso in cui l'interruzione sia di lunghezza superiore a 5

cm si parla di ampio difetto e può essere clinicamente rilevante, mentre un difetto lieve è caratterizzato da un'interruzione dell'isobara di lunghezza compresa tra 2 e 5 cm<sup>3</sup>. Anche tale classificazione è basata sulla probabile associazione tra anomalie all'esame manometrico e difetti funzionali come incompleta *clearance* del bolo.

<b>ACALASIA e EGJ OUTFLOW OBSTRUCTION</b>	
Acalasia di tipo 1 (forma classica)	IRP medio >15 mmHg e 100% peristalsi fallite: DCI<100 mmHg*s*cm oppure <450 mmHg con contrazione prematura (DL<4.5s)
Acalasia di tipo 2 (con compressione esofagea)	IRP medio >15 mmHg e 100% peristalsi fallite, con pressurizzazione panesofagea (contrazione uniforme >30 mmHg dall'UES all'EGJ) in almeno il 20% delle deglutizioni
Acalasia di tipo 3 (forma spastica)	IRP medio>15 mmHg, peristalsi prematura con DCI>450 mmHg*s*cm in almeno il 20% delle deglutizioni
EGJ outflow obstruction	IRP medio>15 mmHg con parametri che non soddisfano i criteri per l'acalasia
<b>DISORDINI MAGGIORI DELLA PERISTALSI</b>	
Contrattilità assente	IRP medio normale, 100% delle peristalsi fallite
Spasmo esofageo distale	IRP medio normale, peristalsi prematura con DCI>450 mmHg*s*cm in almeno il 20% delle deglutizioni. Possono essere presenti contrazioni normali.
Ipercontrattilità esofagea ("jackhammer")	Almeno 2 deglutizioni con DCI>8000 mmHg*s*cm
<b>DISORDINI MINORI DELLA PERISTALSI</b>	
Ineffective esophageal motility (IEM)	Almeno 50% deglutizioni inefficaci: fallite o deboli (DCI<450 mmHg*s*cm)
Peristalsi frammentata	Almeno 50% delle contrazioni frammentate con DCI>450 mmHg*s*cm
<b>MOTILITÀ ESOFAGEA NORMALE</b>	Nessuna delle precedenti anomalie

**Fig.2.1:** Classificazione di Chicago v.3 della motilità esofagea<sup>105</sup>.

## 2.2 Epidemiologia

L'IEM è l'anomalia che viene ritrovata più frequentemente alla manometria esofagea, con una prevalenza stimata del 20-30%<sup>106</sup>. Sicuramente l'ipocontrattilità esofagea è il disturbo maggiormente riscontrato negli studi clinici, includendo casi di peristalsi debole, assente o fallita. In particolare, in una serie di 350 pazienti sottoposti a manometria convenzionale per varie indicazioni la IEM è stata riscontrata nel 20.2% dei casi<sup>107</sup>. La IEM è stata osservata nel 27-32% dei pazienti con disfagia non ostruttiva in assenza di malattia da reflusso gastro-esofageo<sup>108,109</sup>. Per quanto riguarda invece i pazienti affetti da MRGE, studi su ampie casistiche hanno confermato che l'ipocontrattilità è il disordine motorio esofageo più diffuso in questi pazienti, essendo stata riscontrata in una percentuale di pazienti compresa tra 21% e 38%. È stata inoltre ritrovata un'importante correlazione del disturbo motorio sia con la severità dell'esposizione all'acido che con la presenza di sintomi legati al reflusso<sup>110,111</sup>. Allo stesso modo, si evidenzia un'associazione con pazienti che presentano sintomi respiratori associati al reflusso: in particolare la IEM compare nel 53% dei pazienti con asma, nel 41% dei pazienti con tosse cronica e nel 31% di quelli affetti da laringite<sup>112</sup>. In più della metà dei soggetti con IEM in presenza di disfagia è inoltre possibile riscontrare difetti del transito del bolo all'impedenziometria esofagea<sup>106</sup>, dato che mette in evidenza la correlazione tra il reperto manometrico e l'alterazione funzionale. In circa la metà dei pazienti con diagnosi manometrica di IEM è stata riscontrata la presenza di MRGE, e tale associazione sembra inoltre particolarmente spiccata nei pazienti affetti da esofago di Barrett<sup>113</sup>. Inoltre l'IEM è stata riscontrata anche in pazienti affetti da diabete mellito, in particolare in presenza di complicanze neurologiche al sistema autonomo. Altre patologie associate sono amiloidosi, neuropatia alcolica, carcinoma



esofageo, esofagite eosinofila, malattie reumatiche, dissezione endoscopica sottomucosa<sup>113-116</sup>.

I valori normali utilizzati come riferimento per la manometria convenzionale sono basati sull'osservazione di 95 soggetti sani di età compresa tra 22 e 79 anni (età media 43 anni)<sup>117</sup>, mentre i due studi riguardanti i cut-off per la manometria ad alta risoluzione prendono in considerazione solo volontari sani di età inferiore a 50 anni<sup>118,119</sup>. I dati raccolti con la manometria convenzionale suggeriscono differenze tra diversi gruppi in base a fattori sessuali, demografici ed etnici: l'ampiezza delle contrazioni esofagee è infatti superiore nel sesso maschile, aumenta con l'età ed è maggiore nella popolazione afro-caraibica rispetto a quelle ispanica e caucasica<sup>99,120</sup>. Queste differenze potrebbero essere dovute a specifici effetti di elementi quali sesso, età, caratteristiche genetiche, oppure a fattori ambientali che stimolano lo sviluppo di un quadro di obesità centrale, che potrebbe correlarsi alle anomalie motorie e di transito.

**Condizioni associate a IEM:**

- Malattia da reflusso gastro-esofageo, MRGE
- Esofago di Barrett
- Diabete Mellito con disfunzione del sistema nervoso autonomo
- Amiloidosi
- Intossicazione acuta da alcool
- Neuropatia alcolica
- Adenocarcinoma esofageo
- Esofagite eosinofila
- Dissezione endoscopica sottomucosa
- Patologie reumatiche

**Fig.2.2:** Condizioni associate ad ineffective esophageal motility (IEM).

## 2.3 Patogenesi

Per la maggior parte dei casi di peristalsi debole o assente la patogenesi del disordine della motilità esofagea rimane non chiara. Sono risultati carenti anche studi autoptici effettuati sull'eventuale patologia sottostante. Alcune eccezioni sono patologie come la MRGE, la sclerodermia e i disordini del tessuto connettivo, nelle quali la fisiopatologia esofagea è stata ampiamente studiata.

Nel caso della sclerodermia possiamo individuare tre diverse fasi che concorrono allo sviluppo del danno esofageo: la neuropatia, la miopatia e la fibrosi<sup>121</sup>. Il primo stadio è caratterizzato da alterazioni nervose imputabili al danno vascolare a livello dei *vasa nervorum*. Nel secondo stadio si evidenzia la prevalenza di un processo ischemico che determina degenerazione ed atrofia degli strati muscolari. Infine nel terzo stadio il tessuto muscolare viene rimpiazzato dal deposito di collagene e degenera in fibrosi. Queste modificazioni comportano dei severi disturbi della motilità esofagea ed in particolare un danno alla componente muscolare liscia dei 2/3 distali dell'esofago. Nei quadri più avanzati la manometria mostra peristalsi assente, con presenza di sole onde a pressione simultanea a livello delle porzioni media e distale del corpo esofageo e diminuiti valori pressori a livello dello sfintere esofageo inferiore. Queste anomalie comportano una diminuzione della clearance esofagea ed un aumentato rischio di sviluppare reflusso gastroesofageo, in particolare di notte. La conseguenza diretta può essere l'insorgenza di un'esofagite da reflusso e delle sue complicanze (ulcera, stenosi, esofago di Barret), quadri che non di rado si osservano in pazienti con sclerodermia.

Sempre più ricca è anche la conoscenza sulla patogenesi delle anomalie della motilità esofagea associate al quadro di MRGE, tuttavia sono ancora presenti diversi dubbi sul rapporto causale tra le due patologie. Molti studi

mostrano come la prevalenza dei disturbi della motilità esofagea sia maggiore nei pazienti affetti da MRGE rispetto ai soggetti sani, ma anche come all'interno della stessa patologia da reflusso si possano fare delle distinzioni in base alla severità: coloro che presentano una ERD o un esofago di Barrett sono infatti soggetti ad una maggiore prevalenza dell'IEM rispetto ai NERD<sup>122,123</sup>. L'associazione risulta forte anche in presenza di MRGE associata a sintomi respiratori, in cui la IEM è stata riscontrata nel 53% dei pazienti asmatici, nel 41% di quelli con tosse cronica e nel 31% dei pazienti con laringite associata a MRGE<sup>112</sup>. Inducendo sperimentalmente un'esofagite su gatti da laboratorio è stato visto che alcuni mediatori dell'infiammazione, come IL-6 e PAF sono responsabili della riduzione del rilascio di acetilcolina da parte dei neuroni eccitatori dei plessi mienterici esofagei<sup>124</sup>. Non c'è dubbio sul fatto che la mucosa esofagea in pazienti affetti da esofagite da reflusso produce una grande quantità di citochine infiammatorie, di gran lunga superiore rispetto a quella di pazienti sani controllo<sup>125</sup>. In studi effettuati su animali è stato osservato che l'ipomotilità esofagea associata a esofagite tende a scomparire in seguito alla cura. Purtroppo non si può dire lo stesso per l'uomo, in cui in pazienti affetti da MRGE cronica la cura dell'esofagite con terapia medica o chirurgica non è associata a risoluzione completa del problema riguardante la motilità<sup>126,127</sup>. Non è detto infatti che la IEM associata a MRGE debba sempre essere conseguenza di un fenomeno infiammatorio: è possibile che possa trattarsi di un fenomeno primitivamente motorio, dal quale derivi secondariamente una malattia da reflusso gastroesofageo<sup>128</sup>. Nello studio di Ho si riscontra la presenza di una forma primitiva di IEM nel 49.4% dei pazienti esaminati affetti da MRGE<sup>113</sup>.

Infine la IEM può presentarsi in maniera idiopatica in soggetti senza alcuna storia di malattia da reflusso gastroesofageo presente o passata né di

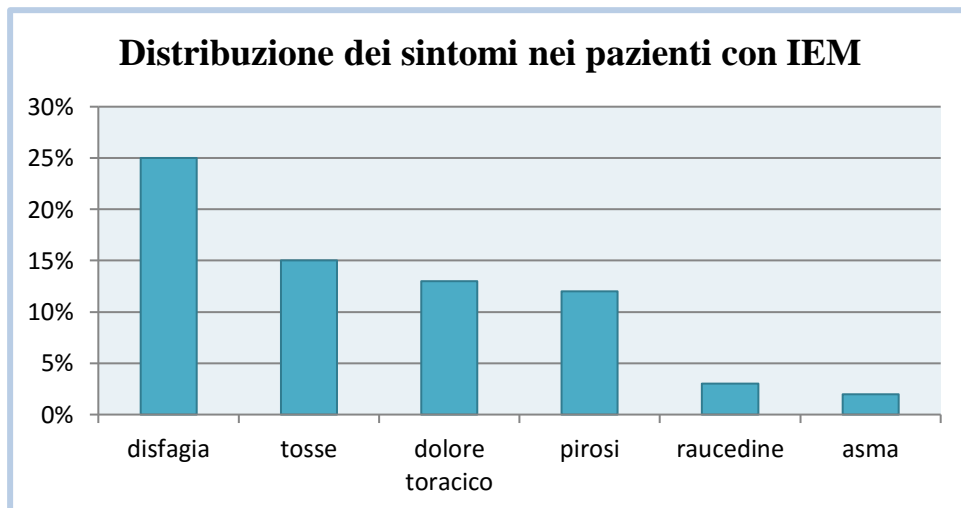
altre patologie che possano giustificare la presenza di alterazioni motorie secondarie. La patogenesi in questo caso è sconosciuta. Kim e suoi collaboratori hanno documentato nella muscolatura esofagea di pazienti affetti da IEM la presenza di evidenti squilibri tra la componente inibitoria, rappresentata fondamentalmente dall'ossido nitrico (NO) e quella eccitatoria, il cui neurotrasmettitore principale è l'acetilcolina (Ach). Lo studio evidenzia infatti un alterato rapporto tra acetilcolintrasferasi (ChAT), implicato nella sintesi di Ach e ossido nitrico sintetasi (NOS), responsabile della produzione di NO<sup>129</sup>.

## 2.4 Clinica

Le manifestazioni cliniche che possono presentarsi nelle alterazioni della peristalsi esofagea includono: disfagia, avvertita in genere come senso di arresto del bolo al giugulo o in sede retrosternale subito dopo l'inizio della deglutizione, può costringere il paziente a effettuare delle manovre, come il sollevamento delle braccia al di sopra della testa, la distensione del dorso, l'assunzione di una posizione eretta o la necessità di bere abbondante acqua per far "scendere il boccone"; odinofagia (dolore alla deglutizione); pirosi (bruciore retrosternale); rigurgito di cibo non digerito, quindi in genere non acido, post-prandiale precoce o tardivo; dolore toracico (frequentemente retrosternale), può essere confuso con un dolore ischemico cardiaco, con cui va in diagnosi differenziale. Il dolore toracico può essere presente anche in assenza di malattia da reflusso gastroesofageo ed avere patogenesi del tutto indipendente da essa. Le principali complicanze di un quadro di rigurgito cronico a livello respiratorio sono polmoniti *ab ingestis*, bronchiectasie, ascessi polmonari. Nelle fasi avanzate di malattia il protrarsi di sintomi quali disfagia o rigurgito può portare il paziente a perdere peso. Non è evidente una importante

correlazione tra la severità dei referti manometrici e la gravità dei sintomi. Infatti è possibile ritrovare casi caratterizzati da assenza completa di peristalsi (ad esempio quadri avanzati di sclerodermia) in cui i sintomi possono essere del tutto assenti. D'altra parte invece possiamo incontrare pazienti che lamentano disfagia severa in presenza di peristalsi esofagea completamente normale, funzione adeguata del LES alla manometria e negatività all'esame radiologico con pasto baritato.

Per quanto riguarda la prevalenza dei sintomi, uno studio effettuato tra il 2010 e il 2013 su 228 pazienti affetti da IEM dall' "esophageal motility center" dell'università del South Carolina mostra la predominanza della disfagia come principale sintomo di presentazione (presente nel 25% dei casi), seguita da tosse (15%), dolore toracico (13%), piroso (12%), rigurgito (12%) e altri sintomi come raucedine e asma<sup>106</sup>. Lo stesso studio evidenzia anche come l'89% dei pazienti con sintomo disfagia presentasse anche un difettoso transito del bolo.



**Fig.2.3:** IEM, distribuzione dei sintomi.

## 2.5 Diagnosi

L'esame endoscopico dell'esofago non si è dimostrato particolarmente utile nella diagnosi delle anomalie della motilità esofagea ed in particolare dell'IEM. Tuttavia una EGDS dovrebbe essere comunque effettuata per escludere lesioni ulcerative, stenotiche o neoplastiche esofagee prima che il paziente venga sottoposto ad ulteriori esami volti a valutare in maniera più specifica la funzione muscolare esofagea. All'EGDS è inoltre possibile apprezzare l'eventuale presenza di dilatazione del corpo esofageo (ad esempio in casi di acalasia) ed eventualmente può anche essere apprezzata la presenza di residui di materiale ingerito. Un cardias particolarmente serrato, invece, (nei casi di acalasia o di EGJ outflow obstruction) può opporre particolare resistenza al passaggio dello strumento, con riscontro del tipico "segno dello scatto" al superamento del LES.

L'esofagogramma con m.d.c. baritato (solfato di bario) è molto efficace nell'individuare difetti ostruttivi, patologie neoplastiche, dilatazioni, diverticoli, esofagite da reflusso, ernia jatale (diagnosi più precisa rispetto a quella endoscopica), ma può anche essere d'aiuto nell'orientare la diagnosi verso quadri di spasmo esofageo diffuso o acalasia. Inoltre l'esofagogramma fornisce importanti indicazioni sul transito esofageo, per studiare il quale è anche possibile, in sostituzione al pasto baritato liquido, far deglutire al paziente un bolo solido durante l'esame.

La scintigrafia non dà grandi indicazioni dal punto di vista della struttura esofagea ma è l'unica tecnica che riesce a quantificare in maniera precisa il tempo di transito esofageo (in individui sani sintomatici è in genere inferiore a 15 secondi). Utilizza un bolo di 20ml di acqua marcata con  $^{99}\text{Tc}$ -solfuro-colloidale.

Mentre l'esofagogramma, la scintigrafia e l'impedenziometria sono esami di scelta per la valutazione del transito esofageo, la manometria è

considerata il gold standard nella diagnosi dei disturbi della motilità esofagea, essendo in grado di rilevare difetti anche molto deboli della peristalsi (in particolare la HRM). Il segno più caratteristico della sclerodermia sono le onde di scarsa ampiezza associate a peristalsi debole o assente e perdita del tono del LES. Tali alterazioni tuttavia e possono essere osservate anche in altri disturbi del tessuto connettivo ed in altre patologie quali diabete mellito, amiloidosi, mixedema, sclerosi multipla, pseudo-obstruzione intestinale cronica idiopatica, MRGE agli stadi più avanzati<sup>130</sup>.

Per quanto riguarda la MRGE, i reperti manometrici maggiormente ritrovati sono ridotta pressione basale all'EGJ, bassa ampiezza dell'onda di contrazione, presenza rotture dell'onda peristaltica e aumentato riscontro di ernia jatale rispetto ai soggetti sani<sup>1,42,122,131-133</sup>.

È importante fare attenzione a tutte le circostanze che possono mimare una IEM alla manometria (sia convenzionale che ad alta risoluzione), come farmaci anticolinergici o bloccanti del calcio, che possono bloccare la motilità esofagea e inibire la peristalsi. Inoltre, in base alla posizione fatta assumere al paziente nel corso dell'esame, devono essere considerate diverse soglie di valori normali, tenendo conto del fatto che i valori pressori che si sviluppano in posizione supina sono superiori rispetto a quelli misurati in posizione eretta<sup>134</sup>. La manometria ad alta risoluzione permette di valutare meglio il vigore e l'integrità della peristalsi esofagea. Durante l'esame è possibile studiare le deglutizioni di diversi tipi di boli: liquidi, viscosi e solidi. Questo può rappresentare un metodo più approfondito di valutazione delle caratteristiche e della severità della patologia.

L'introduzione di un test di deglutizione con pasto solido può aumentare ulteriormente la sensibilità nell'individuazione di disfunzioni motorie e della loro associazione con i sintomi, in particolare nei quadri di disfagia funzionale<sup>135</sup> e di danno della mucosa in presenza di MRGE<sup>136</sup>.

Un'innovazione rilevante nella diagnosi di IEM è sicuramente

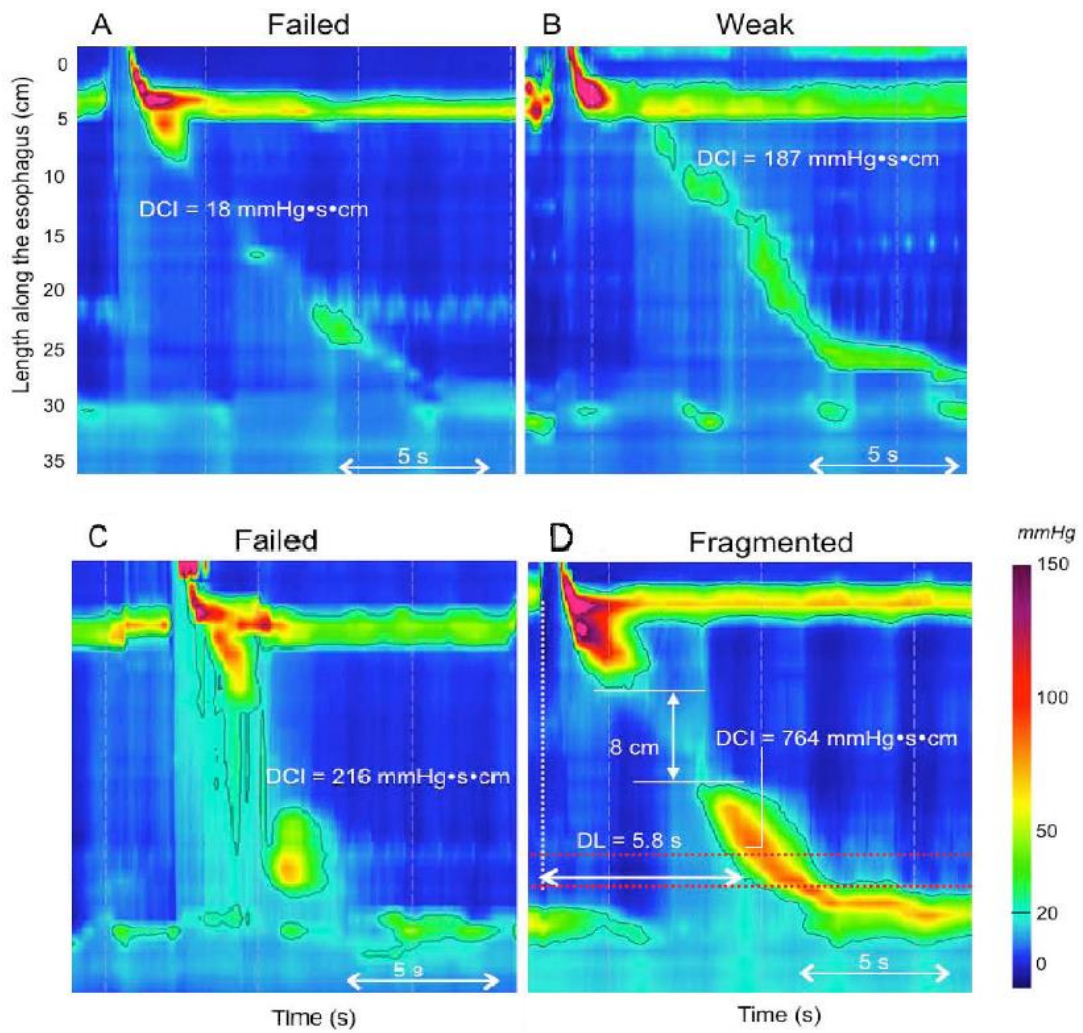
l'introduzione di un test supplementare, il "multiple rapid swallow" (MRS), che consiste nel far effettuare al paziente delle deglutizioni successive veloci da 2 ml l'una, intervallate da un breve tempo di 2 secondi, periodo di tempo troppo breve per consentire la progressione della normale onda peristaltica lungo il corpo esofageo. Il periodo di inibizione esofagea è in genere seguito da un'ultima deglutizione caratterizzata da una contrazione di maggiore ampiezza rispetto alle normali deglutizioni, fenomeno chiamato "riserva peristaltica esofagea". Oltre a valutare la riserva esofagea, in caso di IEM associata a MRGE il test con MRS può essere utile nel predire il rischio disfagia post-operatoria in pazienti sottoposti a chirurgia antireflusso<sup>6,7</sup>.

La combinazione tra manometria e ph-impedenziometria esofagea multicanale nelle 24 ore consente la valutazione dell'impatto funzionale che assume l'eventuale presenza di una patologia da inefficace contrazione esofagea. La manometria ad alta risoluzione combinata all'impedenziometria chiarifica infatti la relazione tra uno stato di dismotilità e l'eventuale presenza di anomalie del transito del bolo, inadeguata clearance esofagea e MRGE, investigando anche sulla presenza di un'eventuale correlazione con un quadro di inadeguato rilasciamento del LES. Uno studio effettuato su 70 pazienti con IEM sottoposti a manometria e pH-impedenziometria evidenzia l'associazione con un anormale transito del bolo che è stato riscontrato nei 2/3 dei pazienti<sup>103</sup>.

Il grande dilemma dell'ipomotilità esofagea è che non tutti i pazienti in cui viene diagnosticata manometricamente una peristalsi debole presentano disfagia o alterazione del transito del bolo. Inoltre un grande limite è anche la mancanza di una terapia medica efficace.

Nonostante i progressi nei test diagnostici la IEM rimane una patologia sottostimata e non sempre riconosciuta e trattata.





**Fig.2.4:** Esempi di peristalsi fallita (A e C), debole (B) e frammentata (D) alla HRM, secondo la classificazione di Chicago v.3.

### **3. MANOMETRIA AD ALTA RISOLUZIONE E TEST PROVOCATIVI**

#### **3.1 Manometria esofagea convenzionale e ad alta risoluzione**

La funzione motoria esofagea può essere valutata attraverso una varietà di tecniche diagnostiche, tra cui la radiografia, la scintigrafia, la manometria e, più di recente, il monitoraggio dell'impedenza elettrica endoluminale. Tra tutte, la manometria esofagea è considerata il gold standard per lo studio dei disturbi motori e permette di definire con precisione la funzione motoria esofagea, valutare la presenza di funzione anormale e delineare un eventuale piano di trattamento. Esistono due tipi di manometrie: quella convenzionale e quella ad alta risoluzione, di più recente introduzione.

La manometria convenzionale utilizza un sondino di 5 mm introdotto per via nasale e perfuso con acqua attraverso una pompa idropneumatica di perfusione. Il sondino è fornito di fori laterali che fungono da sensori di pressione. In genere sono presenti da 3 a 8 sensori, distanziati tra loro da alcuni centimetri (fino a 5 cm nei sondini muniti di 3-4 sensori). La pressione registrata aumenta quando il flusso di acqua attraverso i fori laterali è impedito dalla contrazione della parete esofagea in quella porzione<sup>137</sup>. Viene così studiata la funzione motoria esofagea sia a livello del corpo che a livello degli sfinteri superiore e inferiore. Gli sfinteri vengono individuati attraverso una manovra di trazione manuale oppure con l'utilizzo di un dispositivo a manicotto posto a livello dello sfintere esofageo inferiore che mantenga il catetere in posizione<sup>138</sup>. Nella manometria convenzionale la pressione del LES è considerata normale se compresa nel range di 10-45 mmHg. Il rilasciamento del LES è nei limiti della norma se raggiunge una pressione inferiore agli 8 mmHg. L'ampiezza dell'onda peristaltica distale viene valutata considerando il valore medio di dieci deglutizioni (in due siti di registrazione rispettivamente posti a 3 e 8

cm dal LES). Tale valore si trova nel range di normalità se compreso tra 30 e 180 mmHg. Se risulta inferiore a 30 mmHg la peristalsi è considerata inefficace mentre se è maggiore di 180 mmHg si parla di esofago a schiaccianoci (“nutcracker esophagus”). Nel caso in cui siano presenti episodi di contrazione esofagea simultanea in più di una deglutizione si parla di spasmo esofageo diffuso. La classificazione delle anomalie della motilità esofagea secondo la manometria convenzionale è illustrata in Fig.3.1. La metodica manometrica convenzionale presenta diversi svantaggi: l’apparecchiatura è precaria e necessita di una continua manutenzione ed inoltre lo scarso numero di canali e l’ampia distanza tra

<b>INADEGUATO RILASCIAMENTO DEL LES</b>	
Acalasia	Incompleto rilasciamento del LES in presenza di peristalsi assenti o simultanee;
Disordini atipici del rilasciamento del LES	Inadeguato rilasciamento del LES (incompleto o di breve durata) in presenza di peristalsi normale;
<b>CONTRAZIONE INCOORDINATA</b>	
Spasmo esofageo diffuso	Onde simultanee in più del 10% delle deglutizioni, rilasciamento del LES completo;
<b>IPERCONTRATTILITÀ</b>	
Esofago a schiaccianoci	Onde peristaltiche normali, di ampiezza superiore a 180 mmHg in più del 10% delle deglutizioni, rilasciamento completo del LES;
Ipertonia isolata del LES	Aumento del tono basale del LES in presenza di suo completo rilasciamento, onde peristaltiche normali;
<b>IPOCONTRATTILITÀ</b>	
Ineffective esophageal motility	Onde normali, simultanee o assenti, di diminuita ampiezza in almeno il 30% delle deglutizioni, rilasciamento normale del LES;

**Fig.3.1:** Classificazione dei disordini della motilità esofagea secondo la manometria convenzionale.

loro non permette una valutazione del tutto affidabile della funzione motoria esofagea. Aumentando il numero di canali e diminuendo la distanza tra loro è infatti possibile effettuare una manometria a perfusione ad alta risoluzione<sup>139</sup>.

Una valida alternativa alla manometria a perfusione è la manometria ad alta risoluzione (high resolution manometry, HRM). Si tratta di un metodo che utilizza sensori estensimetrici miniaturizzati e microtrasduttori elettronici solidi che si interfacciano direttamente con il registratore. Il sistema solido è oggi considerato economicamente conveniente tanto quanto il sistema a perfusione. A differenza del sistema a perfusione, quello solido è però più resistente e necessita di minore manutenzione<sup>140</sup>. Questa metodica è inoltre caratterizzata da un numero elevato di sensori (fino a 36), separati da una distanza minima, superando un altro limite della manometria convenzionale. Un ulteriore vantaggio della HRM nella pratica clinica è che, rispetto alla manometria convenzionale, non è necessario effettuare manovre di trazione del catetere per individuare la posizione degli sfinteri ed inoltre eventuali spostamenti di posizione del catetere non pregiudicano l'affidabilità e la riproducibilità delle registrazioni di pressione. Inoltre, al fine di visualizzare meglio i dati, è stato elaborato ed incorporato un sistema di interpolazione tra sensori che permette di visualizzare anche le informazioni pressorie tra di essi, attraverso un grafico a colori senza interruzioni<sup>140</sup>. Tale grafico mette in relazione pressione, tempo e spazio ed i diversi valori pressori sono espressi da una scala di colori. Il principale limite di tale strumento è l'impossibilità di introduzione in alcuni pazienti, come quelli affetti da diverticolo esofageo, ernia jatale di grandi dimensioni o spasmo esofageo. In questi pazienti in genere l'esame viene preceduto da un'endoscopia allo scopo di posizionare un filo-guida attraverso il quale verrà poi posizionato il catetere per la manometria. Prima di iniziare ogni studio di manometria esofagea lo

strumento deve essere controllato e calibrato. È necessario che il paziente abbia digiunato nelle ore precedenti l'esame (6 ore per i solidi e 2 ore per i liquidi). L'uso di farmaci che potrebbero alterare la motilità esofagea (come domperidone, metoclopramide, eritromicina, anticolinergici, miorilassanti) deve essere attentamente valutato ed eventualmente può esserne indicata la sospensione nei 3 giorni precedenti l'esame. Dopo aver posizionato il catetere può essere osservata la morfologia della giunzione esofago-gastrica (EGJ), che viene classificata in tre diversi tipi: il tipo 1, caratterizzato da una completa sovrapposizione tra il LES ed il diaframma crurale (CD), quindi la presenza di un unico picco pressorio; il tipo 2, caratterizzato da una separazione parziale tra il LES e il CD, con un doppio picco pressorio, senza che la pressione tra i due picchi raggiunga la pressione gastrica; il tipo 3, in cui LES e CD sono nettamente separati, formando due picchi pressori tra i quali la pressione scende raggiungendo quella gastrica<sup>3</sup>. Diversi tipi di EGJ sono stati recentemente associati a MRGE<sup>42,141,142</sup> e la HRM è oggi un metodo efficace e sensibile per stabilire la presenza di ernia jatale ed il suo ruolo nella malattia da reflusso. Durante le deglutizioni il rilasciamento del LES è valutato mediante l'IRP (integrated relaxation pressure), definito come la media dei valori pressori rilevati nei 4 secondi (contigui o non contigui) di massimo rilasciamento del LES all'interno di una finestra di 10 secondi comprendente l'intera deglutizione partendo dal rilasciamento dello sfintere esofageo superiore. Il valore dell'IRP presenta un cut-off di 15 mmHg, sopra il quale si parla di inadeguato rilasciamento del LES. In questo caso si possono distinguere diverse condizioni patologiche come acalasia o EGJ outflow obstruction (vedi classificazione di Chicago Fig.2.1). L'IRP fornisce una sensibilità del 98% e specificità del 96% nella diagnosi di acalasia<sup>143</sup>. I principali parametri per valutare la funzione motoria del corpo esofageo sono invece il DCI (distal contractile integral) e il DL (distance latency). Il DCI è indice

del vigore della contrazione esofagea, è espresso in mmHg\*s\*cm, integrando quindi l'ampiezza, la durata e la lunghezza della contrazione dell'esofago distale.

Il DL invece rappresenta l'intervallo di tempo compreso tra l'inizio della deglutizione (rilasciamento dell'UES) e il CDP (contractile deceleration point), ovvero il punto di inflessione lungo la linea isobarica a 30 mmHg che segna il rallentamento della propagazione dell'onda peristaltica ed il passaggio da esofago tubulare a ampolla frenica. Il DL costituisce una misura indiretta dell'inibizione esofagea durante la deglutizione, componente che permette la propagazione della peristalsi in senso cranio-caudale e quindi la progressione del bolo verso lo stomaco. I valori normali del DL devono mantenersi superiori a 4.5 s, in caso contrario si parla di contrazione prematura. Nella Fig.2.1 è illustrata la recente classificazione di Chicago v.3, che distingue i disordini della motilità esofagea in disordini caratterizzati da ostruzione dell'EGJ (acalasia di tipo 1, 2, e 3 e EGJ outflow obstruction), disordini maggiori della motilità (aperistalsi, spasmo esofageo distale e ipercontrattilità esofagea) e disordini minori della motilità (IEM e peristalsi frammentata), secondo i valori degli indicatori appena descritti.

In Fig.3.2 è rappresentato il protocollo internazionale che regola l'esecuzione dell'esame manometrico sia convenzionale che ad alta risoluzione.

La combinazione dell'impedenziometria con l'esame manometrico può essere molto utile nel valutare la velocità di clearing esofageo, la correlazione tra rilasciamento del LES e transito del bolo, eventuali episodi di ritenzione del bolo e loro correlazione con difetti della peristalsi esofagea, tutto ciò evitando l'esposizione a radiazioni<sup>144</sup>. Uno studio di Savarino e suoi collaboratori dimostra la correlazione tra anomalie della motilità esofagea e anomalie del transito del bolo in diversi sottogruppi di

pazienti affetti da MRGE<sup>122</sup>. In un altro studio Pohl propone un cutt-off di velocità di transito del bolo in pazienti con spasmo esofageo e anomalie del transito del bolo<sup>145</sup>.

AZIONE	ESECUZIONE	INFORMAZIONI
PROCEDURA STANDARD		
Individuazione della pressione basale	Il paziente in posizione supina è invitato a non deglutire per 30 s. Al termine dei 30 s una inspirazione profonda può aiutare l'individuazione del CD.	Localizzazione EGJ e UES e determinazione delle pressioni basali e del PIP (punto di inversione di pressione).
Studio della peristalsi	In posizione supina vengono effettuate 10 deglutizioni da 5 ml di acqua l'una, intervallate da almeno 30 s, in posizione supina.	Vigore e caratteristiche della funzione motoria esofagea.
MRS a basso volume	In posizione supina sono effettuate 5 deglutizioni di 2 ml di acqua ciascuna, in 10 s, da ripetere per almeno 2 o 3 volte a distanza di almeno 30 s.	Valutazione della riserva esofagea e dell'inibizione del corpo esofageo.
MWS (Multiple water swallow) ad elevato volume	Il paziente in posizione eretta è invitato a bere 200 ml di acqua deglutendo ininterrottamente.	Valutazione dell'inibizione del corpo esofageo ed eventuali pressurizzazioni o ostruzioni.
TEST AGGIUNTIVI		
Deglutizioni viscosi	Deglutizioni di 5 ml di salsa di mela (o altre soluzioni viscosi), intervallate da 30 s.	Valutazione del vigore della peristalsi del corpo esofageo, pressurizzazioni o ostruzioni.
Deglutizioni solide	Deglutizioni di 4 cm <sup>2</sup> di pasto solido (torta di yogurt o cracker), intervallate da 30 s.	Valutazione del vigore della peristalsi del corpo esofageo, pressurizzazioni o ostruzioni.

**Fig.3.2:** Protocollo internazionale standard e test aggiuntivi per la manometria convenzionale e ad alta risoluzione.

Oggi l'utilizzo della HRM si è diffuso in tutto il mondo (soprattutto in Europa e negli Stati Uniti) e l'importanza clinica di tale metodica è sicuramente in crescita. Sono presenti in commercio diversi sistemi di strumentazione e sono stati sviluppati nuovi tipi di cateteri. Le differenze nei valori soglia in diverse aree geografiche sembra essere influenzata da diversi elementi, come fattori demografici, diametro del catetere, posizione del paziente durante il test, consistenza del bolo e lunghezza dell'esofago. L'ideale sarebbe quindi definire diversi range di valori normali per ognuna di queste variabili, ma al momento la quantità di dati è ancora limitata<sup>134,146-152</sup>. Un recente studio europeo riporta i valori normali nei pazienti sottoposti a chirurgia anti-reflusso che non hanno sviluppato disfagia in seguito all'intervento<sup>153</sup>. Le misurazioni in seguito a funduplicatio secondo Toupet sono risultate simili a quelle rilevate in soggetti sani. D'altra parte in seguito a funduplicatio secondo Nissen è stata osservata una maggiore pressione dell'EGJ a riposo, con valori di IRP elevati anche in soggetti asintomatici. Non essendo clinicamente rilevante, tale aumento dei valori pressori potrebbe essere considerato normale nel contesto post-operatorio<sup>153</sup>.

Ad oggi le indicazioni cliniche per l'esecuzione di una manometria esofagea sono: disfagia (per diagnosticare quadri di anomalie della motilità oppure supportare l'ipotesi di disfagia funzionale), dolore toracico non cardiaco, sintomi da reflusso, acalasia (diagnosi e valutazione post-trattamento endoscopico o chirurgico), chirurgia bariatrica (prima dell'intervento per escludere disordini maggiori della motilità esofagea). Nei casi di dolore toracico, nella pratica clinica la manometria è indicata nei casi in cui il dolore sia associato a disfagia (previa esclusione endoscopica di quadri ostruttivi organici) o in caso di sintomatologia suggestiva di malattia da reflusso con indicazione alla pH-impedenziometria, per stabilire il posizionamento del dispositivo



endoluminale. La manometria è infatti molto precisa nella definizione dei confini dell'esofago e fondamentale per il corretto posizionamento dei cateteri per pH-metria e pH-impedenziometria. Convenzionalmente questi devono essere posizionati 5 cm al di sopra del margine prossimale del LES. Tra tutti i metodi di posizionamento (cambiamento del pH al passaggio da esofago a stomaco, endoscopia, fluoroscopia, posizionamento in base alla statura del soggetto) la manometria è risultato il più accurato, fatta eccezione per la popolazione pediatrica in cui la lunghezza dell'esofago è fortemente correlata alle misure antropometriche<sup>154-156</sup>. Nel caso invece di pazienti con ipersensibilità e dolore toracico funzionale, la loro identificazione potrebbe essere facilitata da test di provocazione, come la dilatazione con palloncino<sup>157</sup>.

Pur non essendo un esame fondamentale per stabilire la diagnosi di MRGE, in caso di sintomatologia da reflusso la manometria può supportare la diagnosi di piroisi funzionale o di sindrome da ruminazione in pazienti refrattari a IPP o individuare con una certa precisione la presenza di ernia jatale. Diverse indagini effettuate con manometria convenzionale hanno messo in evidenza come nei pazienti con MRGE fossero presenti una ridotta pressione basale del LES, bassa ampiezza dell'onda di contrazione e presenza di ernia jatale con maggiore frequenza rispetto ai soggetti sani<sup>1,158</sup>. Inoltre è stata messa in evidenza la relazione tra le anomalie alla manometria e la severità delle alterazioni mucose quali esofagite, esofago di Barrett<sup>94,159-162</sup>. Le stesse alterazioni manometriche sono poi state dimostrate anche attraverso la HRM che fornisce una maggiore affidabilità<sup>141,142,163,164</sup>. Infatti sono stati rilevati bassi valori pressori all'EGJ, aumento della frequenza di ernia jatale e presenza di rotture nell'onda peristaltica nei pazienti con MRGE rispetto a soggetti sani o con piroisi funzionale<sup>1,42,122,131-133</sup>. Il valore predittivo di questi dati è però scarso sia nel caso della manometria convenzionale che di quella ad alta

risoluzione, per cui ancora questa metodica non è indicata nella diagnosi di MRGE<sup>165</sup>. Il limitato valore diagnostico è probabilmente anche dovuto al fatto che la MRGE presenta altri fattori patogenetici quali l'ipersensibilità della mucosa esofagea ed i TLESRs<sup>166,167</sup>. La manometria ad alta risoluzione ha dimostrato che a differenziare i pazienti con MRGE dai pazienti controllo non è tanto il numero assoluto di TLESRs quanto il numero di TLESRs associati a reflusso (sia acido che non acido). Tali risultati evidenziano ulteriormente il limitato valore diagnostico della HRM nella MRGE<sup>166,168,169</sup>. Inoltre in pazienti con MRGE che devono essere sottoposti a chirurgia anti-reflusso l'utilità della manometria sta nell'escludere disordini maggiori della motilità (come acalasia o ipomotilità severa simil-sclerodermia, spasmo esofageo diffuso o quadri di ipercontrattilità), che costituiscono controindicazioni alla funduplicatio<sup>127,170-172</sup>. Ancora la manometria può dare indicazioni utili per orientare il tipo di operazione; ad esempio in pazienti che presentano peristalsi difettose o IEM con alterazioni all'esame con deglutizioni multiple ripetute è consigliabile eseguire una funduplicatio secondo Toupet (a 270°) piuttosto che una Nissen (a 360°), essendo la prima associata ad una minore probabilità di disfagia post-intervento<sup>173</sup>.

Alterazioni manometriche si ritrovano anche in patologie sistemiche come sclerodermia, patologie del collagene, neuropatia diabetica e più in generale disturbi che interferiscono con la motilità gastrointestinale. In particolare un pattern tipico alla manometria è quello sclerodermico, caratterizzato da ridotta pressione del LES e capacità contrattile gravemente compromessa nei 2/3 distali dell'esofago e mantenuta nel terzo prossimale (muscolatura striata)<sup>174-176</sup>. Clinicamente tali anomalie si traducono in genere in quadri di disfagia e MRGE con le sue complicanze. Anche le alterazioni gastrointestinali nel paziente diabetico di lunga durata sono ben note. In particolare troviamo alterazioni della motilità gastrica con

ritardato svuotamento, ma anche compromissione dell'inibizione esofagea durante i MRS e aumento della pressione intra-bolo<sup>177</sup>. Tuttavia tali alterazioni non sono né sensibili né specifiche per vasculopatie o patologie del collagene e possono essere ritrovate anche in pazienti con MRGE<sup>165</sup>.

Malgrado l'utilità diagnostica della manometria, è da precisare che ancora non è ben chiara la relazione tra le anomalie della motilità esofagea ed i sintomi, correlazione che sicuramente rimarrà oggetto di ricerca nei prossimi anni.

### **3.2 Deglutizioni multiple ripetute (MRS)**

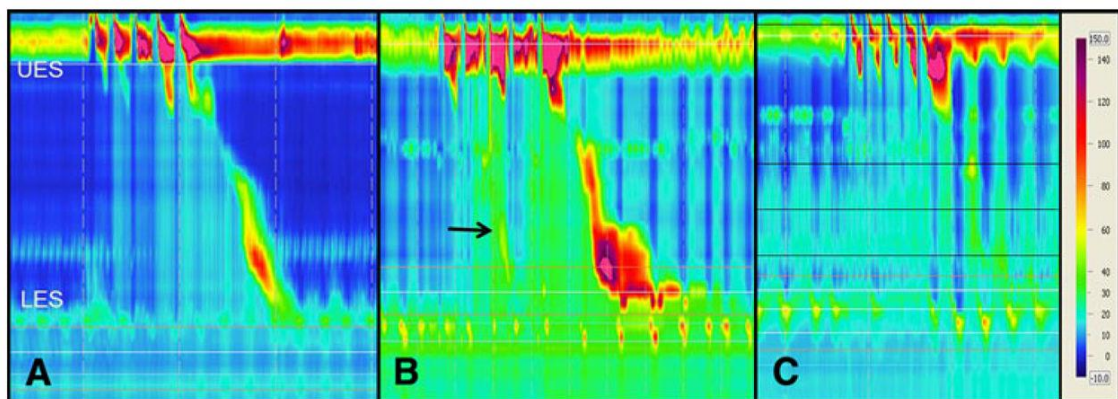
Diversi autori hanno suggerito come l'aumento del carico di lavoro esofageo nel contesto dell'esame manometrico aumenterebbe la sensibilità dell'indagine<sup>178</sup>. Spesso infatti la manometria standard può apparire normale malgrado la presenza di sintomi esofagei ed in questi casi può diventare difficile instaurare un percorso terapeutico idoneo. Così risulta sempre più comune l'utilizzo di test provocativi complementari, in particolare nel contesto della HRM, per determinare la presenza di disturbi della motilità minori o nei casi dubbi. Inizialmente sono stati proposti alcuni test provocativi con edrofonio (agente anticolinesterasico) ma tali test hanno dato risultati deludenti<sup>179</sup>. Alcuni autori hanno proposto la stimolazione della funzione esofagea attraverso l'utilizzo di soluzioni viscosi, come salsa di mela, o di boli solidi, come marshmallow, pane a cubetti, pezzi di torta, crackers<sup>134,136,180</sup>. Molto promettente sembra sicuramente il test complementare che utilizza deglutizioni multiple ripetute (Multiple rapid swallow, MRS). Si tratta di un test aggiuntivo semplice che può essere facilmente incorporato nel protocollo della manometria esofagea ad alta risoluzione (ma può anche essere effettuato

durante la manometria convenzionale). Sono stati proposti due differenti test MRS: a basso volume e ad elevato volume. Il primo, MRS propriamente detto, consiste nell'effettuazione di cinque deglutizioni rapide da 2 ml l'una, da eseguire all'interno di un intervallo temporale inferiore a 10 secondi. Più MRS possono essere eseguiti ad una distanza temporale di almeno 30 secondi per evitare che una sequenza di MRS ricada nel periodo refrattario della deglutizione precedente. Il secondo tipo, ad elevato volume, consiste in una rapida ingestione di 200 ml di acqua attraverso deglutizioni eseguite ininterrottamente. Quest'ultimo tipo prende il nome di "multiple water swallow", MWS.

L'effettuazione di più deglutizioni successive determina un'importante inibizione del corpo esofageo e un pronunciato rilasciamento del LES. In seguito all'ultima deglutizione della serie è prevista un'onda di contrazione peristaltica particolarmente robusta, che esprime il concetto di "riserva peristaltica", ed il ripristino del tono del LES<sup>5</sup>. Vantrappen e Hellemans sono stati i primi ad analizzare ampiamente il fenomeno delle inibizioni deglutitive sia negli animali che negli esseri umani<sup>5</sup>. Tale fenomeno è fisiologicamente essenziale per permettere l'ingestione di liquidi. L'inibizione deglutitoria è regolata da meccanismi centrali e periferici. Il meccanismo centrale coinvolge fibre vagali inibitorie che si portano all'intera lunghezza del corpo esofageo inibendolo al momento della deglutizione. Il meccanismo periferico coinvolge neuroni inibitori mienterici che rilasciano ossido nitrico (NO). La successiva contrazione post-inibizione del corpo esofageo e del LES è data da due componenti: una colinergica (che coinvolge la via vagale eccitatoria e neuroni colinergici post-gangliari del plesso mienterico) ed una non colinergica di rebound post-inibizione, il cui meccanismo non è ancora ben noto<sup>181-184</sup>.

Perché un soggetto presenti un'adeguata risposta allo stimolo con MRS è necessario che l'esofago mantenga integre le strutture nervose inibitorie

ed eccitatorie e le strutture muscolari che devono essere in grado di rispondere alla forte stimolazione nervosa post-MRS. Risposte anomale al MRS possono consistere in un'inibizione incompleta (in cui è possibile individuare frammenti di contrazione durante il periodo di inibizione previsto) oppure in una contrazione subottimale (quando la peristalsi post-MRS non dimostra un aumento di contrazione della muscolatura liscia rispetto alle deglutizioni normali)<sup>5,7</sup>. Alcune possibili risposte al MRS sono illustrate in Fig.3.3. L'inibizione incompleta suggerisce un anormale input neurale di tipo inibitorio mentre la contrazione subottimale potrebbe essere dovuta a mancanza di stimolo adeguato da parte delle fibre nervose eccitatorie oppure a scarsa risposta della muscolatura liscia esofagea<sup>185</sup>.

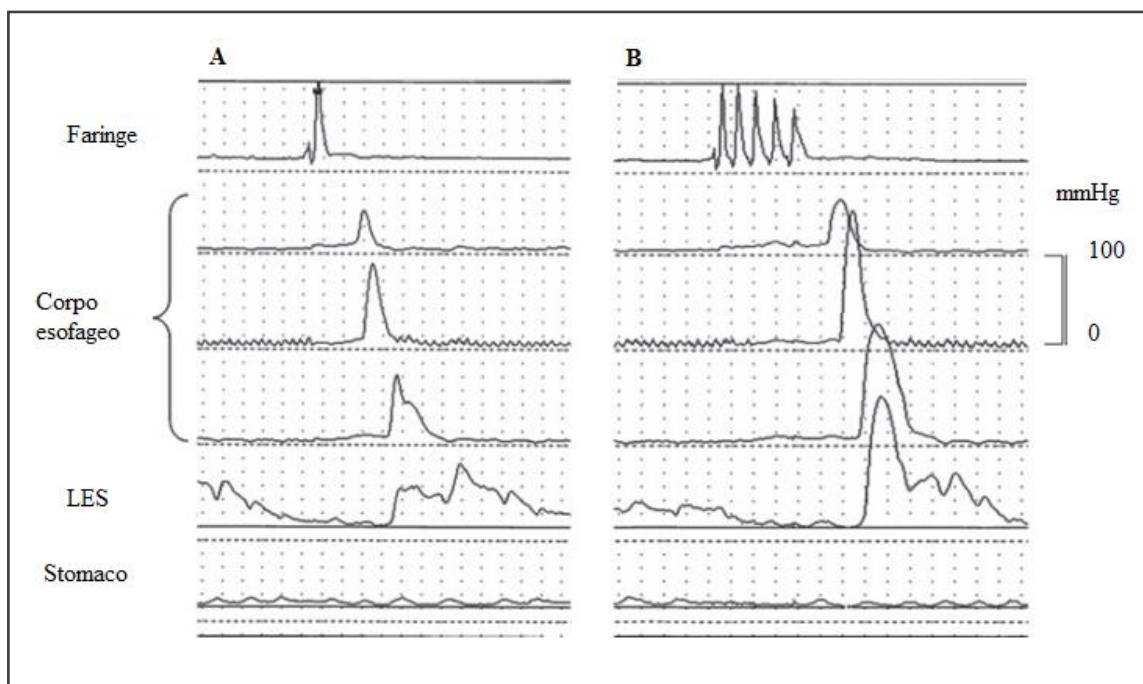


**Fig.3.3:** Risposte del corpo esofageo e del LES a stimolazione con MRS a basso volume. **A:** risposta normale con inibizione del corpo e rilasciamento del LES durante le 5 rapide deglutizioni e successiva contrazione robusta del corpo esofageo con ripristino del tono del LES. **B:** mancata inibizione del corpo esofageo e insufficiente rilasciamento del LES durante le deglutizioni rapide. **C:** peristalsi fallita dopo MRS.

L'utilizzo nella pratica clinica di entrambi i tipi di MRS nello stesso paziente ha dimostrato che questi indagano due diversi aspetti della motilità esofagea. Entrambi sono in grado di studiare il processo di inibizione esofagea ma i MRS a basso volume esaminano la riserva funzionale esofagea, quelli ad elevato volume (MWS) sono più utili nel valutare la capacità di distensione esofagea, le condizioni di aumentata resistenza al deflusso e la presenza di eventuali ostruzioni<sup>186</sup>. Wang e suoi collaboratori hanno valutato e standardizzato il multiple water swallow (MWS) eseguito con 200 ml di acqua e un pasto di prova solido<sup>187</sup>. È risultato che tale test sembra aumentare la resa diagnostica della manometria ad alta risoluzione in pazienti sintomatici sottoposti a fundoplicatio e può essere utilizzato per identificare pazienti con ostruzione che potrebbero giovare di un trattamento con dilatazione endoscopica. In particolare in questo tipo di pazienti può essere utile associare i MWS con deglutizioni di boli solidi e viscosi per identificare meglio quadri ostruttivi o avvolgimenti troppo stretti<sup>187</sup>.

Nello studio di Fornari del 2008 è interessante notare come, tra i soggetti esaminati sottoposti a manometria convenzionale, il 70% di coloro che presentavano sintomi esofagei non mostrava anomalie alla manometria standard mentre all'esame con deglutizioni multiple ripetute a basso volume (MRS) erano presenti anomalie. Le alterazioni ritrovate al MRS sono nella maggior parte dei casi contrazioni subottimali e meno frequentemente sono presenti casi di inibizione incompleta. Tali risultati potrebbero suggerire che alterati meccanismi eccitatori possano essere alla base dei sintomi esofagei. Al contrario la funzione inibitoria in genere sembra essere conservata anche nei pazienti sintomatici. Si può anche notare come i pazienti sintomatici che non riescono ad aumentare l'ampiezza di contrazione post-MRS tendano ad essere più anziani rispetto a quelli con risposta normale. Nello stesso studio si osserva anche come la

quasi metà dei pazienti affetti da IEM sia riuscita ad incrementare la forza di contrazione in seguito a MRS, suggerendo la natura neurogena dell'anomalia e la possibilità che la componente muscolare esofagea possa essere rimasta intatta. I difetti riscontrati nei pazienti con IEM sono prevalentemente contrazioni subottimali post-inibizione, motivo per cui anche in questo caso si potrebbe ipotizzare un difetto della componente eccitatoria<sup>5</sup>.



**Fig.3.4:** Manometria convenzionale a perfusione. **A:** deglutizione semplice. **B:** MRS.

L'International High Resolution Manometry Working Group ha riconosciuto l'utilità dei MRS a basso volume nella valutazione della riserva peristaltica nell'IEM<sup>3</sup>. Martinucci e collaboratori hanno mostrato una correlazione inversa tra la risposta ai MRS a basso volume e il tempo di esposizione all'acido nei pazienti con pirosi in presenza di endoscopia negativa<sup>4</sup>. Recentemente la tecnica dei MRS a basso volume è stata

suggerita come test utile e semplice per valutare la riserva peristaltica in soggetti che devono essere sottoposti a funduplicatio anti-reflusso, allo scopo di prevedere la disfagia post-intervento. L'esecuzione del MRS in fase pre-operatoria può infatti essere utile per identificare soggetti con deficit della riserva peristaltica esofagea che possono non rispondere bene all'ostruzione meccanica relativa conseguente all'intervento di funduplicatio, sviluppando disfagia. In letteratura è riportato che l'incidenza di disfagia in seguito a chirurgia laparoscopica antireflusso si aggira intorno al 15-20%, con un'incidenza del 10% di disfagia cronica<sup>188</sup>.

I fattori che possono contribuire allo sviluppo della disfagia comprendono la natura dell'operazione eseguita, l'abilità dell'operatore e la funzione motoria esofagea preoperatoria. Inoltre una forma acuta di disfagia (che si verifica entro 6 settimane dall'intervento chirurgico) può essere attribuita anche all'edema e al gonfiore che si sviluppa nel sito operatorio. Shaker<sup>6</sup> nel 2013 dimostra che la forza di contrazione della muscolatura liscia esofagea post-MRS aumenta quasi del doppio nei soggetti sani controllo ed è invece debole in soggetti con MRGE che sviluppano disfagia post-operatoria<sup>7</sup>. In questo studio è messo in evidenza come la disfagia post-operatoria possa essere predetta dal rapporto tra la media dei DCI dei MRS e quella dei DCI delle deglutizioni normali<sup>6</sup>. Sono stati selezionati pazienti con MRGE, sottoposti a HRM con MRS in fase pre-operatoria e tenuti a compilare un questionario inerente al quadro sintomatologico (frequenza e gravità dei sintomi, con particolare attenzione al sintomo disfagia) sia in fase pre che in fase post-operatoria. Tutti gli interventi anti-reflusso sono stati effettuati dallo stesso operatore ed in tutti i casi è stata effettuata una funduplicatio a 360° secondo Nissen (infatti i pazienti con aperistalsi esofagea o con peristalsi fallite in più dell' 80% dei casi non sono stati inclusi nello studio per evitare distorsioni dovute all'esecuzione di una funduplicatio parziale). L'aumento della contrazione

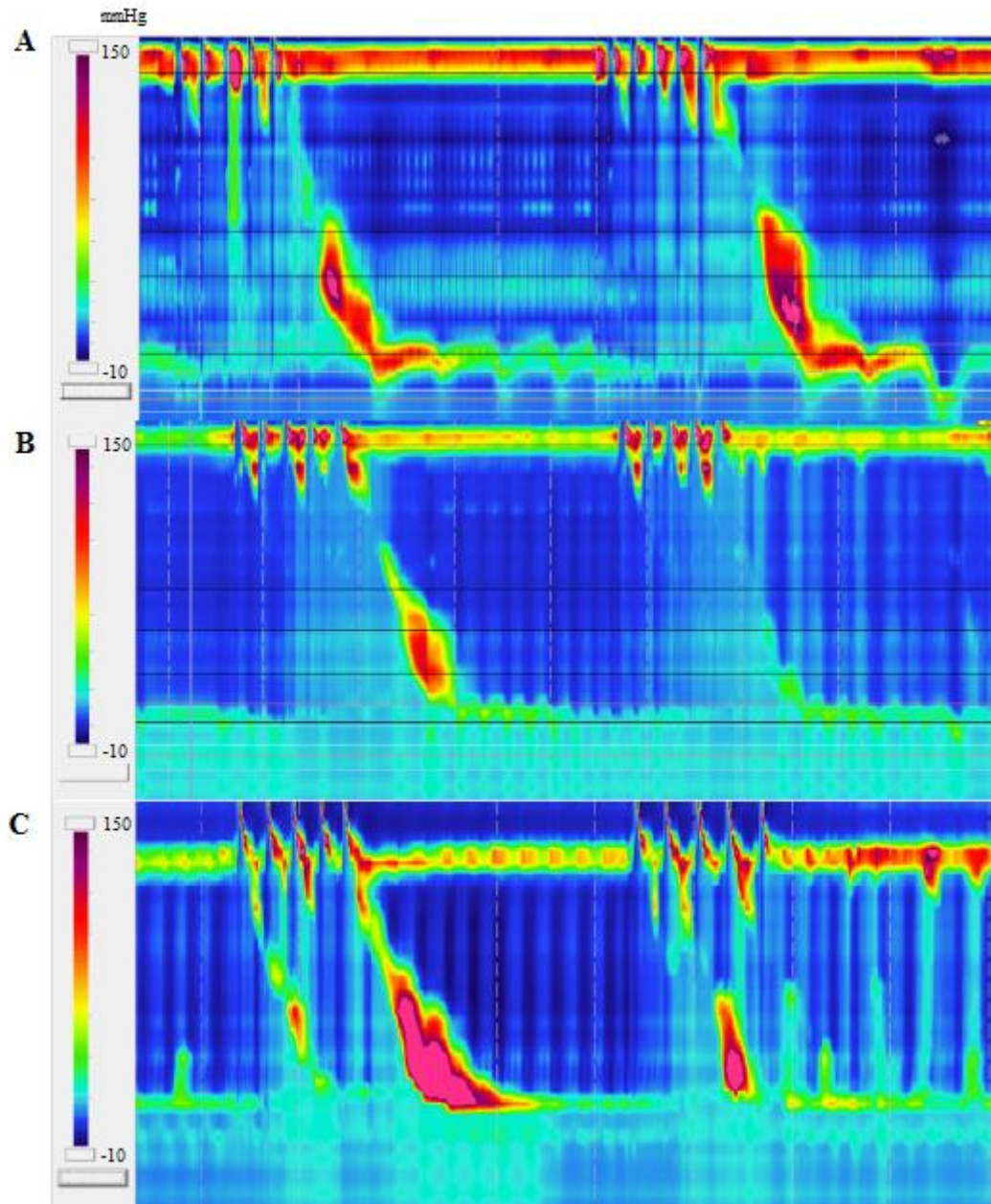


della muscolatura liscia post-MRS, indicato da un rapporto DCI-MRS/DCI-WS  $>1$ , è stato riscontrato solo nell'11% dei soggetti con disfagia post-operatoria, contro il 63.6% dei soggetti senza disfagia e il 78.1% dei soggetti controllo. Gli autori riferiscono inoltre che il valore soglia ottimale di tale rapporto possa essere 0.85, con una sensibilità del 67% e una specificità del 64% nell'individuare i pazienti soggetti a sviluppare disfagia post-operatoria<sup>6</sup>.

Anche lo studio di Stoikes del 2012, effettuato con MRS durante HRM, produce risultati sovrapponibili ai precedenti per quanto riguarda la possibilità di prevedere la disfagia post-operatoria, mettendo in evidenza un valore predittivo negativo dell'86.7% (ovvero pazienti con MRS normali in fase pre-operatoria hanno bassa probabilità di sviluppare disfagia post-operatoria)<sup>7</sup>.

Tuttavia ulteriori dati controllati e standardizzazioni sono necessari prima dell'inclusione di questi test nella pratica clinica, anche per determinare con più precisione quali siano le soglie di valori normali da utilizzare<sup>6,7</sup>.

D'altra parte non c'è alcuna controversia sul fatto che l'esame manometrico post-operatorio combinato all'endoscopia superiore o all'esofagogramma sia un esame molto utile per la valutazione della disfagia post-operatoria, soprattutto se questa persiste per almeno quattro settimane dopo l'intervento<sup>105</sup>.



**Fig.3.5:** Riproducibilità dei MRS. **A:** risposta normale e concordante. **B:** risposta discordante, primo MRS normale e contrazione subottimale al secondo MRS. **C:** risposta discordante, anomalie dell'inibizione in entrambi i MRS ma contrazione subottimale solo al secondo MRS.

## **4. STUDIO CLINICO**

### **4.1 Scopo dello studio**

Lo scopo di questo studio è quello di valutare attraverso HRM pazienti con diversa frequenza di peristalsi debole o fallita, prendendo in considerazione deglutizioni semplici di acqua (SS), deglutizioni multiple ripetute (MRS) ed il rapporto tra le due (MRS/SS ratio) al fine di migliorare l'individuazione dei pazienti con IEM.

### **4.2 Materiali e metodi**

Sono stati arruolati pazienti con sintomi tipici di MRGE che afferivano agli ambulatori di fisiopatologia della Gastroenterologia dell'Università di Pisa. Tali pazienti presentavano pirosi non responsive a farmaci in presenza o meno di associazione con rigurgito e/o altri sintomi di MRGE.

I criteri di inclusione sono stati: età superiore ai 18 anni; presenza di pirosi con o senza rigurgito almeno tre volte a settimana nei sei mesi dell'anno precedente.

I criteri di esclusione sono stati: gravidanza (esclusa con l'esame delle urine) e/o allattamento; disturbi della condotta alimentare; storia di pregressa chirurgia toracica, esofagea o gastrica; neoplasie gastrointestinali; acalasia e disturbi primari della motilità; ostruzioni secondarie a malattie psichiatriche o uso di farmaci psichiatrici; uso di antiinfiammatori non steroidei o aspirina; presenza di ulcera peptica riscontrata ad una precedente endoscopia.

Lo studio è stato progettato e realizzato in conformità con la Dichiarazione di Helsinki (Sesta Revisione, Seoul 2008) ed è stato approvato dal Comitato Etico Locale.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad endoscopia superiore per individuare l'eventuale presenza di esofagite erosiva ed escludere altre anomalie della mucosa esofagea. Tale esame è stato effettuato con almeno sei mesi di anticipo rispetto alla prima visita e "off-therapy", ovvero in assenza di terapia con inibitori di pompa protonica (IPP) o con antagonisti dei recettori istaminici H2 (tali farmaci sono eventualmente stati sospesi 20 giorni prima dell'esame endoscopico).

Un diverso operatore ha sottoposto i pazienti ad una dettagliata intervista, comprendente una anamnesi accurata, la registrazione di peso e altezza ed una particolare attenzione nei confronti di fattori quali assunzione di farmaci, consumo di tabacco, caffè ed alcool. Tutti i pazienti hanno inoltre completato un questionario per la diagnosi di MRGE (GERDQ)<sup>189</sup>. La risposta alla terapia con IPP è stata valutata attraverso una scala analogica visiva (VAS) e registrata come positiva se il sollievo riferito dal paziente era superiore al 50%<sup>190</sup>.

La manometria ad alta risoluzione (HRM) è stata eseguita effettuando 30 secondi di registrazione delle pressioni basali (chiedendo al paziente di non deglutire), 10 deglutizioni singole di acqua da 5 mL ognuna e 5 MRS in posizione supina.

Tutti i pazienti sono stati poi sottoposti a pH-impedenziometria multicanale delle 24 ore (MII-pH) dopo wash-out del farmaco antisecretivo (il test è stato effettuato dopo almeno due settimane di sospensione del farmaco). Ai pazienti è stato permesso di assumere esclusivamente alginato in caso di necessità per il controllo di sintomi quali pirosi<sup>191</sup>. Sia la HRM che la MII-pH sono state effettuate in seguito a digiuno notturno (almeno 6 ore).

### *Manometria ad alta risoluzione e test provocativi*

La manometria ad alta risoluzione è stata effettuata mediante un sondino del diametro esterno di 4.2 mm, assemblato allo stato solido, munito di 36 sensori di pressione circonferenziali, distanziati da 1 cm di distanza (Medtronic Inc, Shoreview, MN, USA).

In accordo con le linee guida italiane, il protocollo della manometria ad alta risoluzione ha incluso 30 secondi di registrazione basale e 10 deglutizioni di 5 mL di acqua ciascuna, intervallate l'un l'altra da 20-30 secondi in posizione supina<sup>105</sup>. Gli studi HRM sono stati analizzati utilizzando Manoview Analysis Software v3.0 (Medtronic).

Sono stati valutati la pressione basale dell'EGJ e la funzione peristaltica. In accordo con la classificazione di Chicago v.3 per ogni deglutizione sono stati calcolati DCI (distal contractile integral), DL (distal latency) e IRP (EGJ integrated relaxation pressure) per valutare la capacità di rilasciamento dell'EGJ.

I MRS sono stati eseguiti per ogni paziente in seguito all'attuazione del protocollo standard della HRM, attraverso la somministrazione di 2 mL di acqua deglutita rapidamente per 5 volte consecutive, per un intervallo totale di tempo non superiore a 10 secondi. Il test è stato ripetuto 5 volte per ridurre la variabilità inter- e intra-paziente<sup>105</sup>. Della sequenza MRS sono state analizzate in particolare la fase inibitoria e la risposta contrattile post-MRS. L'inibizione è stata considerata incompleta in caso di contorno isobarico >20 mmHg di lunghezza >3 cm e DCI >100 mmHg\*s\*cm presenti durante il corso delle deglutizioni multiple ripetute. La risposta contrattile post-MRS è stata definita in base alla presenza o assenza di un'onda peristaltica con DCI >100 mmHg\*s\*cm e per ogni onda è stato misurato il valore del DCI. Per valutare la riserva peristaltica esofagea è

stato inoltre determinato il MRS/SS ratio, ovvero il rapporto tra la media dei valori del DCI per ogni MRS e la media dei valori del DCI per ogni deglutizione semplice di acqua non fallita (con DCI >100 mmHg\*s\*cm). La risposta normale dopo stimolazione con MRS dovrebbe essere caratterizzata da un aumento dell'intensità della contrazione peristaltica rispetto alla contrazione evocata dalla SS, di conseguenza un rapporto <1 è stato considerato anormale.

I pazienti sono stati raggruppati in 5 diversi gruppi in base alla percentuale di peristalsi fallite o deboli all'esame con SS: Gruppo A, peristalsi deboli o fallite  $\leq 30\%$ ; Gruppo B, peristalsi deboli o fallite = 40%; Gruppo C, peristalsi deboli o fallite = 50%; Gruppo D, peristalsi deboli o fallite = 60%; Gruppo E, peristalsi deboli o fallite  $\geq 70\%$ .

#### *pH-impedenziometria multicanale delle 24 ore*

La MII-pH è stata effettuata utilizzando un catetere in polivinile del diametro di 2.3 mm, dotato di un elettrodo di antimonio (Sandhill Scientific Inc. Highland Ranch, CO). Durante le 24 ore di registrazione tutti i pazienti hanno consumato cibo e bevande esclusivamente nel corso di tre pasti standard: pranzo alle 13:00, cena alle 20:00 e colazione alle 8:00 del giorno successivo, basati su una dieta mediterranea<sup>192</sup> priva di caffè e alcool, al fine di ridurre la variabilità dell'esame dovuta alle abitudini alimentari. Tutti i pazienti hanno ricevuto delle istruzioni dettagliate inerenti il periodo di registrazione<sup>190</sup>. Alla fine del periodo di registrazione i dati sono stati elaborati attraverso un programma dedicato (Bioview Analysis, Sandhill Scientific, Highlands Ranch, CO; USA) e analizzati usando Microsoft Excel 2000 (Microsoft Inc., CA, USA).

Dopo essere stati raccolti, i tracciati MII-pH sono stati valutati e refertati manualmente, per garantire un'accurata individuazione e classificazione degli episodi di reflusso. I periodi contemporanei al pasto sono stati esclusi dall'analisi. I dati inerenti all'impedenza e al pH sono stati utilizzati per determinare il numero ed il tipo di episodi di reflusso e per calcolare il tempo di esposizione all'acido (AET) espresso in percentuale in ciascun paziente. Un tempo di esposizione all'acido (pH < 4) inferiore al 4.2% considerando le 24 ore di registrazione è stato considerato normale<sup>133,192</sup>. Reflussi acidi, debolmente acidi e debolmente alcalini sono stati definiti in accordo con la letteratura<sup>193</sup> ed è stato calcolato il numero totale dei reflussi e considerato normale se < 54<sup>94,194</sup>.

#### *Analisi statistica*

Tutti i dati sono stati espressi come valore medio e deviazione standard (ds). I valori di DCI, DL, IRP, AET e numero di reflussi sono stati confrontati mediante utilizzo del test t-Student. Per il confronto dei vari sottogruppi è stato utilizzato il test di Bonferroni. La correlazione fra AET e DCI (e MRS/SS ratio) è stata eseguita mediante il test di correlazione di Pearson. I risultati sono stati considerati statisticamente significativi per un valore di p inferiore a 0.05.

### 4.3 Risultati

Sono stati arruolati in totale 230 pazienti, di cui 129 femmine e 101 maschi, di età media 49.1 ( $\pm 16.3$ ).

Tra i pazienti selezionati 230 (100%) presentavano piroisi, 61 (26.5%) rigurgito, 50 (21.7%) dolore toracico e 39 (17%) disfagia.

Tra i soggetti arruolati 111 (48%) erano consumatori abituali di caffè, 89 (38.7%) erano fumatori abituali e 95 (41.3%) consumatori di alcool (almeno un'unità alcolica/die).

Di tutti i pazienti sottoposti ad endoscopia, 201 (87.4%) presentavano negatività dell'esame (NERD) e 29 (12.6%) presentavano una ERD.

Sono stati riscontrati 57 (18M e 39F; età media $\pm$ ds 49.5 $\pm$ 15.5) soggetti appartenenti al Gruppo A, 46 (13M e 33F; età media $\pm$ ds 51.7 $\pm$ 15.7) appartenenti al Gruppo B, 41 (20M e 21F; età media $\pm$ ds 47 $\pm$ 13.7) soggetti appartenenti al Gruppo C, 40 (22M e 18F; età media $\pm$ ds 49.1 $\pm$ 18.4) appartenenti al Gruppo D e 46 (28M e 18F; età media $\pm$ ds 44.3 $\pm$ 16.1) appartenenti al gruppo E. Le differenze statistiche ed i dati basali della manometria sono riportati in tabella 1.

	Gruppi					
	A	B	C	D	E	p
M/F	18/39	13/33	20/21	22/18	28/18	<b>0.003</b>
Età media	49.5 $\pm$ 15.5	51.7 $\pm$ 15.7	47 $\pm$ 13.7	49.1 $\pm$ 18.4	44.3 $\pm$ 16.1	0.571
EGJ	26.1 $\pm$ 15.4	22.7 $\pm$ 13.2	17.4 $\pm$ 10.5	18.1 $\pm$ 12.9	16.9 $\pm$ 11.3	<b>0.041</b>
IRP	11.6 $\pm$ 6.7	7.2 $\pm$ 4.9	7.1 $\pm$ 6.1	8.2 $\pm$ 9.2	7.7 $\pm$ 4.6	0.071
DL	6.4 $\pm$ 0.8	6.5 $\pm$ 0.8	6.5 $\pm$ 0.9	6.3 $\pm$ 0.9	7.2 $\pm$ 1.2	0.924

**Tab.1:** Differenze statistiche e dati basali HRM



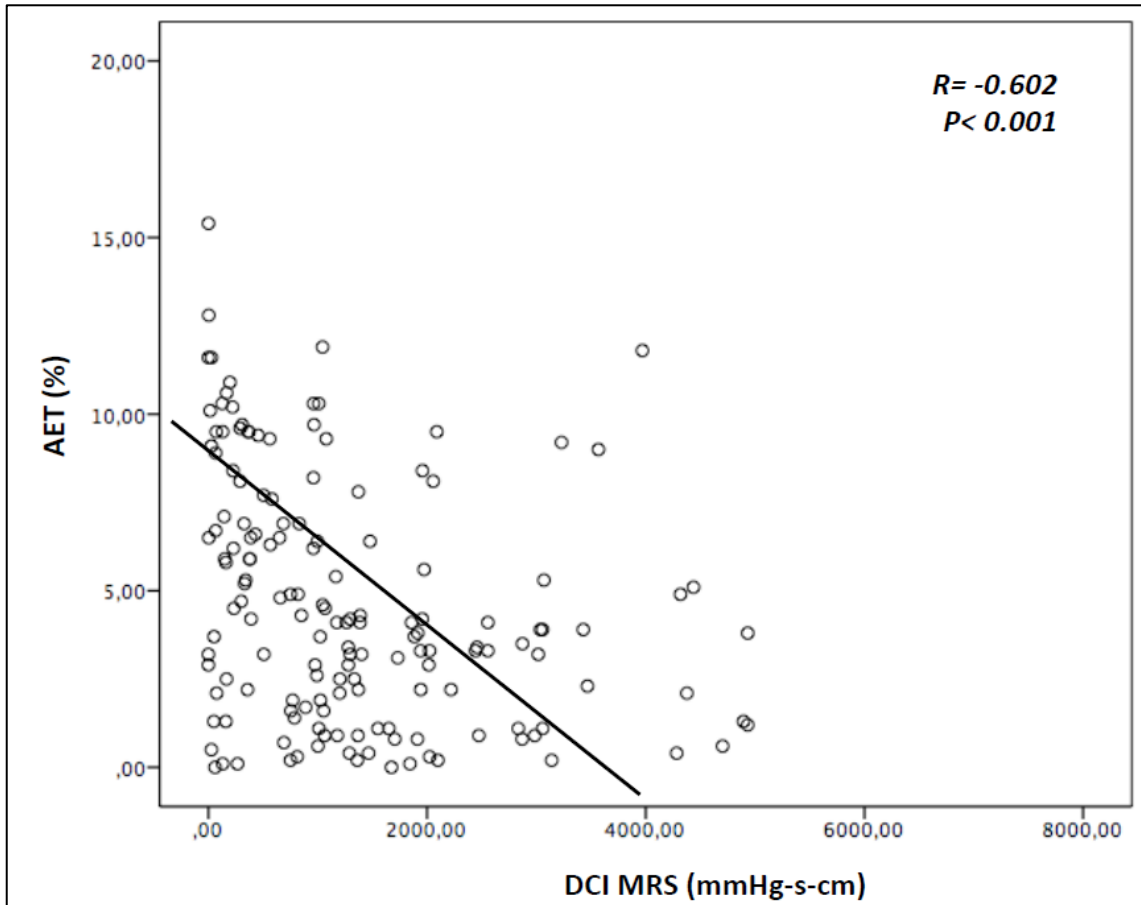
Dall'analisi dei valori di DCI medio ottenute durante le SS si è osservato un progressivo decremento dal gruppo A al gruppo D in correlazione all'aumento del numero di deglutizioni deboli o fallite ( $p < 0.001$ ). Anche il valore medio dei MRS è risultato mediamente più alto rispetto a quello delle SS rispettivamente nei primi 3 gruppi (A, B, C) mentre si è notevolmente ridotto nei gruppi D ed E ( $p < 0.001$ ). Ulteriormente il MRS/SS ratio è risultato  $>1$  nei gruppi A, B e C mentre è risultato  $< 1$  nei gruppi D ed E ( $p < 0.001$ ).

Dai dati di MII-pH è risultato un progressivo aumento del valore di AET con l'aumentare del numero di deglutizioni deboli o fallite ( $p < 0.001$ ). Tutti i dati sono stati riportati dettagliatamente nella tabella 2.

	Gruppi					p
	A	B	C	D	E	
DCI SS (ds)	1756.9±1092.6	1649.5±959.8	754.3±224.7	521.3±262.2	533.9±206.5	<0.001
	<b>P&lt;0.001 nei gruppi AvsD; AvsE; AvsC; BvsC; BvsD; BvsE</b>					
DCI MRS (ds)	2598.5±1970.1	2375.8±1276.6	791±1192.5	471.1±163.3	332.1±448.3	<0.001
	<b>P&lt;0.001 nei gruppi AvsD; AvsE; AvsC; BvsC; BvsD; BvsE; CvsE</b>					
MRS/SS	1.6±0.6	1.5±0.8	1.3±1.1	0.6±0.5	0.5±0.6	<0.001
	<b>P&lt;0.001 nei gruppi AvsD; AvsE; BvsD; BvsE; CvsD; CvsE</b>					
AET% (ds)	4.3±1.8	5.2±2.4	6.3±2.9	8.9±3.1	10.8±3.7	<0.001
	<b>P&lt;0.001 nei gruppi AvsC; AvsD; AvsE; BvsD; BvsE; CvsD; CvsE; DvsE</b>					
N° Reflussi (ds)	55.3±10.7	59.9±13.4	96.5±28.7	57.1±18.4	48.6±21.7	<0.001
	<b>P&lt;0.001 nei gruppi AvsC; BvsC; CvsD; CvsE</b>					

**Tab.2:** Dati HRM e MII-pH

Una correlazione lineare inversa è stata evidenziata fra AET e DCI MRS  
( $r=-0.602$ ;  $p<0.001$ ).



**Fig. 4.1:** Correlazione lineare inversa fra AET e MRS

## 4.4 Discussione

La valutazione della riserva peristaltica attraverso i MRS in pazienti con IEM si è dimostrata molto utile, anche se i criteri ottimali per stabilire una peristalsi inefficace con la tecnica dei MRS devono ancora essere stabiliti. L'utilità clinica dei MRS nella definizione di IEM infatti non viene valutata nella Classificazione di Chicago v3.0. Alla manometria standard senza test provocativi alcuni pazienti potrebbero mostrare una IEM a causa di una stimolazione esofagea relativamente blanda provocata da una semplice deglutizione acquosa (con rischio di sovrastimare la patologia a causa della presenza di falsi positivi). In questi casi manovre provocative come i MRS possono aumentare la resa diagnostica e l'affidabilità dell'esame, mettendo in evidenza la riserva funzionale esofagea<sup>5,187,195</sup>. D'altra parte è anche possibile che alcuni pazienti con sintomi esofagei come dolore toracico o disfagia presentino delle alterazioni motorie intermittenti o blande (frequentemente presenti anche in caso di MRGE<sup>4</sup>), tanto da non essere evidenziabili all'esame manometrico standard, a causa di alterazioni troppo precoci a circuiti nervosi eccitatori o inibitori<sup>5</sup>. Una contrazione debole dopo inibizione con MRS è infatti maggiormente indicativa di perdita dell'integrità neuromuscolare esofagea<sup>196,197</sup>.

La Chicago Classification<sup>3</sup> suggerisce l'utilizzo degli MRS in caso di diagnosi di IEM, al fine di valutare l'eventuale riserva esofagea, senza però dare ulteriori indicazioni sulla tipologia delle risposte che possono derivare dall'utilizzo degli MRS.

Il risultato principale di questo studio di tesi ha permesso di evidenziare che utilizzando gli MRS al termine delle 10 SS è possibile evidenziare la reale riserva esofagea dei pazienti. Eseguendo un numero di 5 MRS al termine dell'esame standard è stato possibile osservare che la riserva

esofagea va progressivamente riducendosi all'aumentare delle deglutizioni deboli o fallite.

Secondo la Chicago Classification<sup>3</sup> un numero pari a 5/10 (50%) deglutizioni deboli o fallite è sufficiente per la diagnosi di IEM. Al momento tale decisione è stata presa sulla base di una *expert opinion* in quanto non ci sono dati che confermino l'utilità di questo cut-off. Dai risultati del nostro lavoro invece sembra che, solamente quando il numero di deglutizioni deboli o fallite passa da 5 a 6 osserviamo una reale modifica nella presenza di riserva esofagea contrattile. Utilizzando in modo particolare il valore di MRS/SS ratio, già precedentemente utilizzato dal gruppo di Gyawali di St. Luis, US, si osserva che solo quando la percentuale di deglutizioni deboli o fallite è superiore a 5 si realizza un inversione del rapporto con un risultato inferiore a 1.

L'importanza e l'utilità degli MRS è stata recentemente sottolineata anche dal gruppo di Pandolfino, che in uno studio condotto utilizzando gli MRS valuta la riserva peristaltica di pazienti affetti da sclerosi sistemica. In questo studio si evince come i pazienti malati presentino alterazioni ai MRS che provano una perdita della riserva peristaltica rispetto ai pazienti sani controllo<sup>175</sup>. Tali risultati sono del tutto in accordo con la natura patogenetica della disfunzione esofagea nella sclerodermia, legata alla miopatia<sup>198</sup>.

Un ulteriore lavoro di Price e Patel evidenzia l'utilità e la riproducibilità dei MRS per capire se una singola sequenza di MRS può essere rappresentativa della risposta esofagea o se è necessaria l'esecuzione di più prove per rendere maggiormente affidabile l'esame<sup>185</sup>. I risultati mettono in evidenza un certo grado di riproducibilità, che risulta più spiccato nei disturbi maggiori della motilità esofagea e nei casi di acalasia ed EGJ outflow obstruction piuttosto che nei disturbi minori della peristalsi (vedi classificazione di Chicago v.3) e nelle anomalie dell'onda di

contrazione (che non rientrano nella classificazione di Chicago)<sup>185</sup>. Tale studio segnala inoltre che la risposta di contrazione successiva a MRS può diminuire leggermente nei pazienti con disturbi di ipermotilità e al contrario può aumentare in quelli con disturbi di ipomotilità.

Ulteriore dato che mette in evidenza questo studio di tesi è la relazione diretta fra la presenza di un valore di AET alterato e la perdita di forza peristaltica (DCI) delle contrazioni oltre che della perdita di efficacia della contrazione dopo MRS. E' stata infatti evidenziata una correlazione inversa fra AET e MRS ( $p < 0.001$ ).

Per concludere, questo lavoro di tesi ha permesso di confermare l'utilità degli MRS nella diagnosi di IEM. Inoltre ha evidenziato una relazione diretta fra la gravità della malattia da reflusso gastroesofageo e la perdita della forza peristaltica esofagea oltre che della sua riserva contrattile.

In ultima analisi questo lavoro vorrebbe suggerire al gruppo internazionale per lo studio della patologia esofagea che ha preso parte alla definizione dei criteri della Chicago Classification per la definizione dei disturbi motori dell'esofago che la diagnosi di IEM potrebbe essere più sostenuta dal punto di vista fisiopatologico quando il numero di deglutizioni fallite è superiore a 5.

## BIBLIOGRAFIA

1. Savarino E, Giacchino M, Savarino V. Dysmotility and reflux disease. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 2013; **21**(6): 548-56.
2. Pandolfino JE, Roman S. High-resolution manometry: an atlas of esophageal motility disorders and findings of GERD using esophageal pressure topography. *Thoracic surgery clinics* 2011; **21**(4): 465-75.
3. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterology and Motility* 2015; **27**(2): 160-74.
4. Martinucci I, Savarino EV, Pandolfino JE, et al. Vigor of peristalsis during multiple rapid swallows is inversely correlated with acid exposure time in patients with NERD. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2016; **28**(2): 243-50.
5. Fornari F, Bravi I, Penagini R, Tack J, Sifrim D. Multiple rapid swallowing: a complementary test during standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2009; **21**(7): 718-e41.
6. Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Brunt LM, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *The American journal of gastroenterology* 2013; **108**(11): 1706-12.
7. Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Shaker A, Brunt LM, Gyawali CP. The value of multiple rapid swallows during preoperative esophageal manometry before laparoscopic antireflux surgery. *Surgical endoscopy* 2012; **26**(12): 3401-7.
8. Mello MD, Shriver AR, Li Y, Patel A, Gyawali CP. Ineffective esophageal motility phenotypes following fundoplication in gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2016; **28**(2): 292-8.
9. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology* 2006; **101**(8): 1900-20; quiz 43.
10. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; **143**(5): 1179-87 e1-3.
11. Pace FD, Maria Pina. Manuale di gastroenterologia. Unigastro: Editrice Gastroenterologica Italiana; 2013.
12. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; **57**(10): 1354-9.
13. Locke Iii GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton Iii LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; **112**(5): 1448-56.
14. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Caymaz-Bor C, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *American Journal of Gastroenterology* 2005; **100**(4): 759-65.
15. Ben Chaabane N, El Jeridi N, Ben Salem K, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in a Tunisian primary care population determined by patient interview. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE* 2012; **25**(1): 4-9.
16. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Changes in prevalence, incidence and spontaneous loss of gastro-oesophageal reflux symptoms: a prospective population-based cohort study, the HUNT study. *Gut* 2012; **61**(10): 1390-7.

17. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni Jr JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; **83**(10): 2049-53.
18. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine* 1999; **340**(11): 825-31.
19. Dent J, Becher A, Sung J, Zou D, Agreus L, Bazzoli F. Systematic review: patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012; **10**(8): 863-73 e3.
20. Boeckxstaens GE. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2005; **17 Suppl 1**: 13-21.
21. Delattre JF, Palot JP, Ducasse A, Flament JB, Hureau J. The crura of the diaphragm and diaphragmatic passage. Applications to gastroesophageal reflux, its investigation and treatment. *Anatomia clinica* 1985; **7**(4): 271-83.
22. Kwok H, Marriz Y, Al-Ali S, Windsor JA. Phrenoesophageal ligament re-visited. *Clinical anatomy* 1999; **12**(3): 164-70.
23. Goldman A, Chen HD, Roesly HB, et al. Characterization of squamous esophageal cells resistant to bile acids at acidic pH: implication for Barrett's esophagus pathogenesis. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2011; **300**(2): G292-302.
24. Hayward J. The lower end of the oesophagus. *Thorax* 1961; **16**: 36-41.
25. Robertson EV, Derakhshan MH, Wirz AA, et al. Central obesity in asymptomatic volunteers is associated with increased intrasphincteric acid reflux and lengthening of the cardiac mucosa. *Gastroenterology* 2013; **145**(4): 730-9.
26. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; **109**(2): 601-10.
27. Sarosiek J, Scheurich CJ, Marcinkiewicz M, McCallum RW. Enhancement of salivary esophagoprotection: rationale for a physiological approach to gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; **110**(3): 675-81.
28. Schoeman MN, Holloway RH. Integrity and characteristics of secondary oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995; **36**(4): 499-504.
29. Holloway RH. Esophageal body motor response to reflux events: secondary peristalsis. *The American journal of medicine* 2000; **108 Suppl 4a**: 20S-6S.
30. Sarosiek J, McCallum RW. Mechanisms of oesophageal mucosal defence. *Bailliere's best practice & research Clinical gastroenterology* 2000; **14**(5): 701-17.
31. Thor KB, Hill LD, Mercer DD, Kozarek RD. Reappraisal of the flap valve mechanism in the gastroesophageal junction. A study of a new valvuloplasty procedure in cadavers. *Acta chirurgica Scandinavica* 1987; **153**(1): 25-8.
32. Holloway RH. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastro-oesophageal reflux. *Bailliere's best practice & research Clinical gastroenterology* 2000; **14**(5): 681-99.
33. Vanderstappen G, Texter EC, Jr. Response of the Physiologic Gastroesophageal Sphincter to Increased Intra-Abdominal Pressure. *The Journal of clinical investigation* 1964; **43**: 1856-68.
34. Shi G, Pandolfino JE, Joehl RJ, Bresseur JG, Kahrilas PJ. Distinct patterns of oesophageal shortening during primary peristalsis, secondary peristalsis and transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2002; **14**(5): 505-12.
35. Lee YY, Whiting JG, Robertson EV, et al. Kinetics of transient hiatus hernia during transient lower esophageal sphincter relaxations and swallows in healthy subjects. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2012; **24**(11): 990-e539.

36. Lee YY, Whiting JG, Robertson EV, Derakhshan MH, Smith D, McColl KE. Measuring movement and location of the gastroesophageal junction: research and clinical implications. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2013; **48**(4): 401-11.
37. Wyman JB, Dent J, Heddle R, Dodds WJ, Toouli J, Downton J. Control of belching by the lower oesophageal sphincter. *Gut* 1990; **31**(6): 639-46.
38. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988; **29**(8): 1020-8.
39. Trudgill NJ, Riley SA. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *The American journal of gastroenterology* 2001; **96**(9): 2569-74.
40. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000; **119**(6): 1439-46.
41. Bredenoord AJ, Weusten BL, Carmagnola S, Smout AJ. Double-peaked high-pressure zone at the esophagogastric junction in controls and in patients with a hiatal hernia: a study using high-resolution manometry. *Digestive diseases and sciences* 2004; **49**(7-8): 1128-35.
42. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux. *Gastroenterology* 2006; **130**(2): 334-40.
43. Kim GH, Kang DH, Song GA, et al. Gastroesophageal flap valve is associated with gastroesophageal and gastropharyngeal reflux. *Journal of gastroenterology* 2006; **41**(7): 654-61.
44. Curci JA, Melman LM, Thompson RW, Soper NJ, Matthews BD. Elastic fiber depletion in the supporting ligaments of the gastroesophageal junction: a structural basis for the development of hiatal hernia. *Journal of the American College of Surgeons* 2008; **207**(2): 191-6.
45. Dunne DP, Paterson WG. Acid-induced esophageal shortening in humans: a cause of hiatus hernia? *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2000; **14**(10): 847-50.
46. McLauchlan G, Fullarton GM, Crean GP, McColl KE. Comparison of gastric body and antral pH: a 24 hour ambulatory study in healthy volunteers. *Gut* 1989; **30**(5): 573-8.
47. Clarke AT, Wirz AA, Seenan JP, Manning JJ, Gillen D, McColl KE. Paradox of gastric cardia: it becomes more acidic following meals while the rest of stomach becomes less acidic. *Gut* 2009; **58**(7): 904-9.
48. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010; **59**(4): 441-51.
49. McColl KE, Clarke A, Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux. *Gut* 2010; **59**(4): 430-1.
50. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997; **40**(2): 167-74.
51. McColl KE. Review article: Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease--the European perspective. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; **20 Suppl 8**: 36-9.
52. Kim DH, Kim GH, Kim JY, et al. Endoscopic grading of atrophic gastritis is inversely associated with gastroesophageal reflux and gastropharyngeal reflux. *The Korean journal of internal medicine* 2007; **22**(4): 231-6.
53. Penagini R, Bravi I. The role of delayed gastric emptying and impaired oesophageal body motility. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2010; **24**(6): 831-45.
54. Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux -- a population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006; **23**(1): 169-74.



55. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006; **130**(3): 639-49.
56. FriedenberG FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *The American journal of gastroenterology* 2008; **103**(8): 2111-22.
57. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA, Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *The New England journal of medicine* 2006; **354**(22): 2340-8.
58. de Bortoli N, Guidi G, Martinucci I, et al. Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE* 2016; **29**(2): 197-204.
59. Nebel OT, Castell DO. Lower esophageal sphincter pressure changes after food ingestion. *Gastroenterology* 1972; **63**(5): 778-83.
60. Nebel OT, Castell DO. Inhibition of the lower oesophageal sphincter by fat--a mechanism for fatty food intolerance. *Gut* 1973; **14**(4): 270-4.
61. Wildi SM, Tutuian R, Castell DO. The influence of rapid food intake on postprandial reflux: studies in healthy volunteers. *The American journal of gastroenterology* 2004; **99**(9): 1645-51.
62. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *The American journal of gastroenterology* 2006; **101**(11): 2470-5.
63. Stein HJ, Hoeft S, DeMeester TR. Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1993; **105**(1): 107-11.
64. Bernstein LM, Baker LA. A clinical test for esophagitis. *Gastroenterology* 1958; **34**(5): 760-81.
65. Fass R, Naliboff B, Higa L, et al. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology* 1998; **115**(6): 1363-73.
66. Hartono JL, Qua CS, Goh KL. Non-erosive reflux disease (NERD), symptomatic and asymptomatic erosive reflux disease (ERD): from hypersensitive to hyposensitive esophagus. *Digestive diseases and sciences* 2011; **56**(1): 90-6.
67. Miwa H, Minoo T, Hojo M, et al. Oesophageal hypersensitivity in Japanese patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; **20 Suppl 1**: 112-7.
68. Thoua NM, Khoo D, Kalantzis C, Emmanuel AV. Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008; **27**(5): 396-403.
69. Nagahara A, Miwa H, Minoo T, et al. Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive gastro-esophageal reflux disease. *Journal of clinical gastroenterology* 2006; **40**(10): 891-5.
70. Fletcher J, Gillen D, Wirz A, McColl KE. Barrett's esophagus evokes a quantitatively and qualitatively altered response to both acid and hypertonic solutions. *The American journal of gastroenterology* 2003; **98**(7): 1480-6.
71. Krarup AL, Olesen SS, Funch-Jensen P, Gregersen H, Drewes AM. Proximal and distal esophageal sensitivity is decreased in patients with Barrett's esophagus. *World journal of gastroenterology* 2011; **17**(4): 514-21.
72. Qin C, Farber JP, Foreman RD. Intraesophageal chemicals enhance responsiveness of upper thoracic spinal neurons to mechanical stimulation of esophagus in rats. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2008; **294**(3): G708-16.
73. Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2008; **57**(5): 674-83.

74. Matthews PJ, Aziz Q, Facer P, Davis JB, Thompson DG, Anand P. Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibres in the inflamed human oesophagus. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2004; **16**(9): 897-902.
75. Shieh KR, Yi CH, Liu TT, et al. Evidence for neurotrophic factors associating with TRPV1 gene expression in the inflamed human esophagus. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2010; **22**(9): 971-7, e252.
76. Guarino MP, Cheng L, Ma J, et al. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2010; **22**(7): 746-51, e219.
77. Ma J, Altomare A, Rieder F, Behar J, Biancani P, Harnett KM. ATP: a mediator for HCl-induced TRPV1 activation in esophageal mucosa. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2011; **301**(6): G1075-82.
78. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiological reviews* 2007; **87**(2): 659-797.
79. Yiangou Y, Facer P, Baecker PA, et al. ATP-gated ion channel P2X(3) is increased in human inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2001; **13**(4): 365-9.
80. Anand P, Aziz Q, Willert R, van Oudenhove L. Peripheral and central mechanisms of visceral sensitization in man. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2007; **19**(1 Suppl): 29-46.
81. Sarkar S, Hobson AR, Hughes A, et al. The prostaglandin E2 receptor-1 (EP-1) mediates acid-induced visceral pain hypersensitivity in humans. *Gastroenterology* 2003; **124**(1): 18-25.
82. Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, Delaney C, Thompson DG, Aziz Q. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Gastroenterology* 2004; **126**(3): 683-92.
83. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux--damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996; **111**(5): 1200-5.
84. Pehlivanov N, Liu J, Mittal RK. Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2001; **281**(3): G743-51.
85. Mittal RK, Bhargava V, Lal H, Jiang Y. Effect of esophageal contraction on esophageal wall blood perfusion. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2011; **301**(6): G1093-8.
86. Weijenberg PW, Bredenoord AJ. How reflux causes symptoms: reflux perception in gastroesophageal reflux disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2013; **27**(3): 353-64.
87. Holtmann G, Siffert W, Haag S, et al. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; **126**(4): 971-9.
88. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. Lower pH values of weakly acidic refluxes as determinants of heartburn perception in gastroesophageal reflux disease patients with normal esophageal acid exposure. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE* 2016; **29**(1): 3-9.
89. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006; **55**(3): 313-8.
90. Smith JL, Opekun AR, Larkai E, Graham DY. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1989; **96**(3): 683-9.
91. Boeckxstaens GE, Smout A. Systematic review: role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010; **32**(3): 334-43.

92. Kunsch S, Neesse A, Linhart T, Nell C, Gress TM, Ellenrieder V. Prospective evaluation of duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Digestion* 2012; **86**(4): 315-22.
93. Bravi I, Woodland P, Gill RS, Al-Zinaty M, Bredenoord AJ, Sifrim D. Increased prandial air swallowing and postprandial gas-liquid reflux among patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; **11**(7): 784-9.
94. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *The American journal of gastroenterology* 2010; **105**(5): 1053-61.
95. Emerenziani S, Ribolsi M, Sifrim D, Blondeau K, Cicala M. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2009; **21**(3): 253-8.
96. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003; **18**(6): 605-13.
97. Bredenoord AJ, Hemmink GJ, Smout AJ. Relationship between gastro-oesophageal reflux pattern and severity of mucosal damage. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2009; **21**(8): 807-12.
98. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino EV, et al. Manually calculated oesophageal bolus clearance time increases in parallel with reflux severity at impedance-pH monitoring. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2015; **47**(12): 1027-32.
99. Richter JE, Wu WC, Johns DN, et al. Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers - Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. *Digestive diseases and sciences* 1987; **32**(6): 583-92.
100. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM) - The primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. *Digestive diseases and sciences* 1997; **42**(9): 1859-65.
101. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001; **49**(1): 145-51.
102. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. EFFECT OF PERISTALTIC DYSFUNCTION ON ESOPHAGEAL VOLUME CLEARANCE. *Gastroenterology* 1988; **94**(1): 73-80.
103. Tutuian R, Castell DO. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2004; **2**(3): 230-6.
104. Blonski W, Vela M, Safder A, Hila A, Castell DO. Revised criterion for diagnosis of ineffective esophageal motility is associated with more frequent dysphagia and greater bolus transit abnormalities. *American Journal of Gastroenterology* 2008; **103**(3): 699-704.
105. Savarino E, de Bortoli N, Bellini M, et al. Practice guidelines on the use of esophageal manometry - A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2016.
106. Abdel Jalil AA, Castell DO. Ineffective Esophageal Motility (IEM): the Old-New Frontier in Esophagology. *Current gastroenterology reports* 2016; **18**(1): 1.
107. Tutuian R, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and manometry clarifies esophageal function abnormalities: study in 350 patients. *The American journal of gastroenterology* 2004; **99**(6): 1011-9.

108. Conchillo JM, Nguyen NQ, Samsom M, Holloway RH, Smout AJPM. Multichannel intraluminal impedance monitoring in the evaluation of patients with non-obstructive dysphagia. *American Journal of Gastroenterology* 2005; **100**(12): 2624-32.
109. Dekel R, Pearson T, Wendel C, De Garmo P, Fennerty MB, Fass R. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain - the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; **18**(11-12): 1083-9.
110. Diener U, Patti MG, Molena D, Fisichella PM, Way LW. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2001; **5**(3): 260-5.
111. Lee J, Anggiansah A, Anggiansah R, Young A, Wong T, Fox M. Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; **5**(12): 1392-8.
112. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: The most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *American Journal of Gastroenterology* 1999; **94**(6): 1464-7.
113. Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences* 2002; **47**(3): 652-6.
114. Ahmed W, Vohra EA. Esophageal motility disorders in diabetics with and without neuropathy. *Journal of the Pakistan Medical Association* 2006; **56**(2): 54-8.
115. Yamada T. Motor disorders of the esophagus. *Handbook of Gastroenterology* 2005: 193-203.
116. Bu BG, Linghu EQ, Li HK, Wang XX, Guo RB, Peng LH. Influence of endoscopic submucosal dissection on esophageal motility. *World journal of gastroenterology* 2013; **19**(29): 4781-5.
117. Richter JE, Wu WC, Johns DN, et al. ESOPHAGEAL MANOMETRY IN 95 HEALTHY ADULT VOLUNTEERS - VARIABILITY OF PRESSURES WITH AGE AND FREQUENCY OF ABNORMAL CONTRACTIONS. *Digestive diseases and sciences* 1987; **32**(6): 583-92.
118. Roman S, Lin Z, Kwiatek MA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Weak Peristalsis in Esophageal Pressure Topography: Classification and Association With Dysphagia. *American Journal of Gastroenterology* 2011; **106**(2): 349-56.
119. Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2006; **290**(5): G988-G997.
120. Vega KJ, Langford-Legg T, Jamal MM. Ethnic variation in lower oesophageal sphincter pressure and length. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008; **28**(5): 655-9.
121. Sallam H, McNearney TA, Chen JDZ. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006; **23**(6): 691-712.
122. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011; **34**(4): 476-86.
123. Wu JCY, Cheung CMY, Wong VWS, Sung JY. Distinct Clinical Characteristics Between Patients With Nonerosive Reflux Disease and Those With Reflux Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; **5**(6): 690-5.
124. Cheng L, Cao WB, Fiocchi C, Behar J, Biancani P, Harnett KM. Platelet-activating factor and prostaglandin E-2 impair esophageal ACh release in experimental esophagitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2005; **289**(3): G418-G28.
125. Rieder F, Cheng L, Harnett KM, et al. Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities. *Gastroenterology* 2007; **132**(1): 154-65.

126. Timmer R, Breumelhof R, Nadorp J, Smout A. ESOPHAGEAL MOTILITY AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX BEFORE AND AFTER HEALING OF REFLUX ESOPHAGITIS - A STUDY USING 24-HOUR AMBULATORY PH AND PRESSURE MONITORING. *Gut* 1994; **35**(11): 1519-22.
127. Fibbe C, Layer P, Keller J, Strate U, Emmermann A, Zornig C. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology* 2001; **121**(1): 5-14.
128. Fox M, Forgacs I. Gastro-oesophageal reflux disease. *Bmj-British Medical Journal* 2006; **332**(7533): 88-93.
129. Kim HS, Park H, Lim JH, et al. Morphometric evaluation of oesophageal wall in patients with nutcracker oesophagus and ineffective oesophageal motility. *Neurogastroenterology and Motility* 2008; **20**(8): 869-76.
130. Smout A, Fox M. Weak and absent peristalsis. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2012; **24 Suppl 1**: 40-7.
131. Pohl D, Ribolsi M, Savarino E, et al. Characteristics of the esophageal low-pressure zone in healthy volunteers and patients with esophageal symptoms: assessment by high-resolution manometry. *The American journal of gastroenterology* 2008; **103**(10): 2544-9.
132. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ. Relationship between esophageal contraction patterns and clearance of swallowed liquid and solid boluses in healthy controls and patients with dysphagia. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2012; **24**(8): e364-72.
133. 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. *The American journal of gastroenterology* 2008; **103**(11): 2685-93.
134. Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Kaufman E, Obrecht S, Fox M. Normative values and inter-observer agreement for liquid and solid bolus swallows in upright and supine positions as assessed by esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterology and Motility* 2011; **23**(6): 509-E198.
135. Fox M, Hebbard G, Janiak P, et al. High-resolution manometry predicts the success of oesophageal bolus transport and identifies clinically important abnormalities not detected by conventional manometry. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2004; **16**(5): 533-42.
136. Daum C, Sweis R, Kaufman E, et al. Failure to respond to physiologic challenge characterizes esophageal motility in erosive gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterology and Motility* 2011; **23**(6): 517-E200.
137. Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds WJ, Linehan JH, Hogan WJ. Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* 1977; **73**(1): 23-7.
138. Dent J. A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology* 1976; **71**(2): 263-7.
139. Herregods TV, Roman S, Kahrilas PJ, Smout AJ, Bredenoord AJ. Normative values in esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2015; **27**(2): 175-87.
140. Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *The American journal of gastroenterology* 2000; **95**(10): 2720-30.
141. Tolone S, De Bortoli N, Marabotto E, et al. Esophagogastric junction contractility for clinical assessment in patients with GERD: a real added value? *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2015; **27**(10): 1423-31.
142. Tolone S, de Cassan C, de Bortoli N, et al. Esophagogastric junction morphology is associated with a positive impedance-pH monitoring in patients with GERD.

*Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2015; **27**(8): 1175-82.

143. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2007; **293**(4): G878-85.

144. Savarino E, Tutuian R. Combined multichannel intraluminal impedance and manometry testing. *Digestive and Liver Disease* 2008; **40**(3): 167-73.

145. Pohl D, Ciolino J, Roberts J, et al. Functional aspects of distal oesophageal spasm: the role of onset velocity and contraction amplitude on bolus transit. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2012; **44**(7): 569-75.

146. Niebisch S, Wilshire CL, Peters JH. Systematic analysis of esophageal pressure topography in high-resolution manometry of 68 normal volunteers. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE* 2013; **26**(7): 651-60.

147. Weijenborg PW, Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Normal values for solid-state esophageal high-resolution manometry in a European population; an overview of all current metrics. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2014; **26**(5): 654-9.

148. Xiao Y, Read A, Nicodeme F, Roman S, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. The effect of a sitting vs supine posture on normative esophageal pressure topography metrics and Chicago Classification diagnosis of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2012; **24**(10): e509-16.

149. Kuribayashi S, Iwakiri K, Kawada A, et al. Variant parameter values-as defined by the Chicago Criteria-produced by ManoScan and a new system with Unisensor catheter. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2015; **27**(2): 188-94.

150. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ. Normal values for esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2013; **25**(9): 762-e579.

151. Shi Y, Xiao Y, Peng S, Lin J, Xiong L, Chen M. Normative data of high-resolution impedance manometry in the Chinese population. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2013; **28**(10): 1611-5.

152. Gao F, Gao Y, Hobson AR, Huang WN, Shang ZM. Normal esophageal high-resolution manometry and impedance values in the supine and sitting positions in the population of Northern China. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE* 2016; **29**(3): 267-72.

153. Weijenborg PW, Savarino E, Kessing BF, et al. Normal values of esophageal motility after antireflux surgery; a study using high-resolution manometry. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2015; **27**(7): 929-35.

154. Mattox HE, 3rd, Richter JE. Manometry vs. pH step-up. *The American journal of gastroenterology* 1991; **86**(9): 1280-2.

155. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Esophageal 24-h pH monitoring: is prior manometry necessary for correct positioning of the electrode? *The American journal of gastroenterology* 1990; **85**(11): 1463-7.

156. Staiano A, Clouse RE. Value of subject height in predicting lower esophageal sphincter location. *American journal of diseases of children* 1991; **145**(12): 1424-7.

157. Farmer AD, Coen SJ, Kano M, et al. Psychophysiological responses to visceral and somatic pain in functional chest pain identify clinically relevant pain clusters.

- Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2014; **26**(1): 139-48.
158. DeVault K, McMahon BP, Celebi A, et al. Defining esophageal landmarks, gastroesophageal reflux disease, and Barrett's esophagus. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2013; **1300**: 278-95.
159. Savarino E, Zentilin P, Frazzoni M, et al. Characteristics of gastro-esophageal reflux episodes in Barrett's esophagus, erosive esophagitis and healthy volunteers. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2010; **22**(10): 1061-e280.
160. Frazzoni M, Savarino E, Manno M, et al. Reflux patterns in patients with short-segment Barrett's oesophagus: a study using impedance-pH monitoring off and on proton pump inhibitor therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009; **30**(5): 508-15.
161. Loughney T, Maydonovitch CL, Wong RK. Esophageal manometry and ambulatory 24-hour pH monitoring in patients with short and long segment Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology* 1998; **93**(6): 916-9.
162. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2013; **10**(6): 371-80.
163. Nicodeme F, Pipa-Muniz M, Khanna K, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2014; **26**(3): 353-60.
164. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986; **91**(4): 897-904.
165. Pandolfino JE, Kahrilas PJ, American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association medical position statement: Clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005; **128**(1): 207-8.
166. Martinucci I, de Bortoli N, Giacchino M, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics* 2014; **5**(2): 86-96.
167. Savarino V, Savarino E, Parodi A, Dulbecco P. Functional heartburn and non-erosive reflux disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 2007; **25**(3): 172-4.
168. 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. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2011; **43**(7): 542-7.
169. Sifrim D, Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? *The American journal of gastroenterology* 2001; **96**(9): 2529-32.
170. Mughal MM, Bancewicz J, Marples M. Oesophageal manometry and pH recording does not predict the bad results of Nissen fundoplication. *The British journal of surgery* 1990; **77**(1): 43-5.
171. Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surgical endoscopy* 2014; **28**(6): 1753-73.
172. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, et al. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *Journal of the American College of Surgeons* 2013; **217**(4): 586-97.
173. Lund RJ, Wetcher GJ, Raiser F, et al. Laparoscopic Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease with poor esophageal body motility. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 1997; **1**(4): 301-8; discussion 8.
174. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse medicale* 2014; **43**(10 Pt 2): e279-91.

175. Carlson DA, Crowell MD, Kimmel JN, et al. Loss of Peristaltic Reserve, Determined by Multiple Rapid Swallows, Is the Most Frequent Esophageal Motility Abnormality in Patients With Systemic Sclerosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2016.
176. Savarino E, Mei F, Parodi A, et al. Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2013; **52**(6): 1095-100.
177. Roman S, Marjoux S, Thivolet C, Mion F. Oesophageal function assessed by high-resolution manometry in patients with diabetes and inadequate glycaemic control. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2014; **31**(11): 1452-9.
178. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut* 2008; **57**(3).
179. Fornari F, Blondeau K, Durand L, et al. Relevance of mild ineffective oesophageal motility (IOM) and potential pharmacological reversibility of severe IOM in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007; **26**(10): 1345-54.
180. Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Brady G, Fox M. Assessment of esophageal dysfunction and symptoms during and after a standardized test meal: development and clinical validation of a new methodology utilizing high-resolution manometry. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2014; **26**(2): 215-28.
181. Crist J, Gidda JS, Goyal RK. Intramural mechanism of esophageal peristalsis: roles of cholinergic and noncholinergic nerves. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1984; **81**(11): 3595-9.
182. Crist J, Gidda JS, Goyal RK. Characteristics of "on" and "off" contractions in esophageal circular muscle in vitro. *The American journal of physiology* 1984; **246**(2 Pt 1): G137-44.
183. Park H, Conklin JL. Neuromuscular control of esophageal peristalsis. *Current gastroenterology reports* 1999; **1**(3): 186-97.
184. Goyal RK, Chaudhury A. Physiology of normal esophageal motility. *Journal of clinical gastroenterology* 2008; **42**(5): 610-9.
185. Price LH, Li Y, Patel A, Gyawali CP. Reproducibility patterns of multiple rapid swallows during high resolution esophageal manometry provide insights into esophageal pathophysiology. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2014; **26**(5): 646-53.
186. Elvevi A, Mauro A, Pugliese D, et al. Usefulness of low- and high-volume multiple rapid swallowing during high-resolution manometry. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2015; **47**(2): 103-7.
187. Wang YT, Tai LF, Yazaki E, et al. Investigation of Dysphagia After Antireflux Surgery by High-resolution Manometry: Impact of Multiple Water Swallows and a Solid Test Meal on Diagnosis, Management, and Clinical Outcome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2015; **13**(9): 1575-83.
188. Rohof WO, Bisschops R, Tack J, Boeckxstaens GE. Postoperative problems 2011: fundoplication and obesity surgery. *Gastroenterology clinics of North America* 2011; **40**(4): 809-21.
189. Jonasson C, Wernersson B, Hoff DA, Hatlebakk JG. Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013; **37**(5): 564-72.
190. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2014; **26**(1): 28-35.



191. Savarino E, de Bortoli N, Zentilin P, et al. Alginate controls heartburn in patients with erosive and nonerosive reflux disease. *World journal of gastroenterology* 2012; **18**(32): 4371-8.
192. 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. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2006; **38**(4): 226-32.
193. 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.
194. 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.
195. Lee EM, Park MI, Moon W, Kim KM, Park SJ, Kim HH. A case of symptomatic diffuse esophageal spasm during multiple rapid swallowing test on high-resolution manometry. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2010; **16**(4): 433-6.
196. Ask P, Tibbling L. Effect of time interval between swallows on esophageal peristalsis. *The American journal of physiology* 1980; **238**(6): G485-90.
197. Meyer GW, Gerhardt DC, Castell DO. Human esophageal response to rapid swallowing: muscle refractory period or neural inhibition? *The American journal of physiology* 1981; **241**(2): G129-36.
198. Treacy WL, Baggenstoss AH, Slocumb CH, Code CF. Scleroderma of the Esophagus. A Correlation of Histologic and Physiologic Findings. *Annals of internal medicine* 1963; **59**: 351-6.