

# Casi clinici



## REFLUSSO GASTRO ESOFAGEO *Valutazioni endoscopiche*

Lorenzo Mirabile

[l.mirabile@meyer.it](mailto:l.mirabile@meyer.it)

**G.I.E.R.P.I.** **IV CONVEGNO NAZIONALE G.I.E.R.P.I.**  
Gruppo Interdisciplinare di Endoscopia Respiratoria Pediatrica Interventistica

**ESPERIENZE A CONFRONTO NELLA DIAGNOSI E CURA DELLE PATOLOGIE RESPIRATORIE IN ETÀ NEONATALE E PEDIATRICA**

**apoli**  
18-19-20 novembre 2010

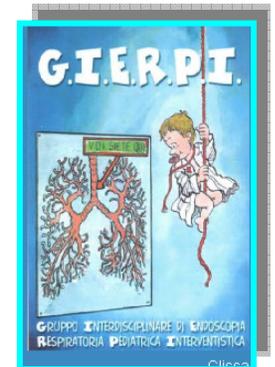
Presidente onorario  
Vincenzo Carpio

Presidente del convegno  
Claudio Orlando

Presidente G.I.E.R.P.I.  
Fabio Midulla

Hotel Parker's C.so Vittorio Emanuele, 135 - Napoli

con il patrocinio di:



Koufman et al. hanno descritto lesioni laringee in occasione del RGE, permettendo di introdurre il termine di reflusso faringolaringeo

*Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. J Voice 1996;10:215-6.*

*Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. Laryngoscope 1991;101:1-78.*

I sintomi extradigestivi del RGE sono:  
polmonari, otorinolaringoiatrici(ORL), stomatologici  
e/o cardiaci.

Sono descritti disturbi del sonno con microrisvegli  
notturni che frammentano il sonno.

Queste manifestazioni extradigestive possono  
essere associate o meno ai sintomi digestivi del  
RGE.

Sarà descritta la lesione ORL del RGE, con  
la nozione di reflusso faringolaringeo (RFL) di cui  
fisiopatologia,quadro clinico, strategia degli esami di  
laboratorio e terapia sono diversi dal RGE a  
espressione digestiva

## **Azione dell'acidità**

**Il RGE e il RFL sono entrambi dovuti a un'aggressione della mucosa laringea e faringea da parte dell'acido e della pepsina. L'epitelio laringofaringeo è più sensibile dell'epitelio esofageo.**

**L'esofago ha dei meccanismi di difesa antireflusso (produzione di bicarbonati e funzione motoria dell'esofago che aumenta la clearance degli acidi)**

*Axford SE, Sharp N, Ross PE. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110:1099-108.*

# Azione dell'acidità

La peristalsi esofagea e la secrezione salivare garantiscono una clearance rapida del materiale di reflusso a livello faringolaringeo.

Un'alterazione della peristalsi aumenta la tossicità dell'acido.

L'epitelio esofageo contiene anche dell'anidrasi carbonica I o IV, la quale produce dei bicarbonati che proteggono la mucosa.

L'epitelio laringeo, dal canto suo, esprime l'anidrasi carbonica III che, sfortunatamente, è ridotta in caso di reflusso acido

Johnston N, Knight J, DettmarPW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2004;**114**:2129-34.

# Azione dell'acidità

Il valore esatto del pH tossico per l'esofago inferiore è di 4;

questo valore resta ad oggi oggetto di speculazioni a livello faringeo (pH 5 o pH 6)

Johnston N, Bulmer D, Gill GA. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies.  
*Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;**112**:481-91..

# Azione della pepsina

La pepsina ha una tossicità propria a livello faringo-esofageo.

Può:

- 1) modificare l'espressione delle proteine dello Stress
- 2) diminuire il tasso di anidrasi carbonica III, il che altera le difese antiacide, e di E-caderina [5], che svolge un ruolo nella coesione intercellulare epiteliale

*Reichel O, Mayr D, Durst F, Berghaus A. E-cadherin but not betacatenin expression is decreased in laryngeal biopsies from patients with laryngopharyngeal reflux. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008;265: 937-42.*

**A livello istologico è dimostrata un'inflammatione dell'esofago superiore nei pazienti che presentano un RFL.**

*Wada T, Sasaki M, Kataoka H, Ogasawara N, Kanematsu T, Tanida S, et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux symptoms correlate with histopathologic inflammation of the upper and lower esophagus. J Clin Gastroenterol 2009;43:249-52*

**A livello immunoistologico Rees et al. hanno dimostrato un'iperespressione di CD1d, con una colocalizzazione di linfociti T NK, su biopsie laringee di soggetti che presentano un RFL.**

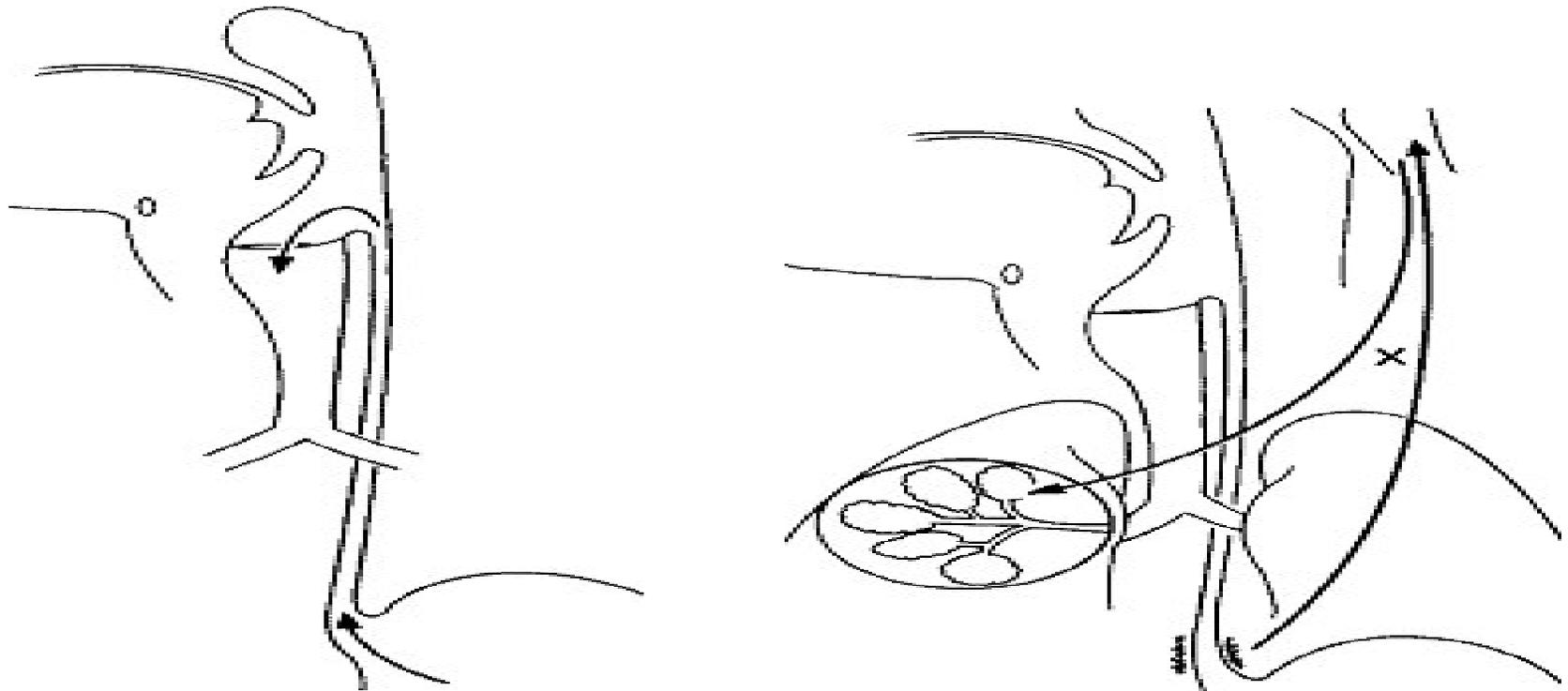
*Rees LE, Pazmany L, Gutowska-Owsiak D. The mucosal immune response to laryngopharyngeal reflux. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:1187-93*

**Su colture di cellule epiteliali ipofaringee, la pepsina a pH 7,4 provoca lesioni intracellulari (apparato di Golgi e mitocondri),**

*Johnston N, Wells CW, Samuels TL, Blumin JH. Pepsin in nonacidic refluxate can damage hypopharyngeal epithelial cells. Ann Otol Rhinol Laryngol 2009;118:677-85.*

**È presente una disfunzione ciliare che  
provoca una stasi di muco,  
con una sensazione di parestesia faringea  
e/o di rinorrea posteriore, con ripetuti  
raschiamenti di gola.**

# Effetti respiratori del GER



Sono stati ipotizzati altri due meccanismi fisiopatologici propri del RFL: un riflesso vagale eso-faringo-laringeo secondario al contatto dell'acido con l'esofago, responsabile delle manifestazioni di laringospasmo o di tosse cronica e un aumento delle soglie di sensibilità faringolaringea che può essere esplorato e che facilita le microinalazioni.

*immature*

*infant*

*Duke SG, Postma GN Laryngospasm and diaphragmatic arrest in dogs after laryngeal acid exposure: a possible model for sudden death syndrome. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110:729-33.*

La tossicità non è unicamente legata all'acidità; pertanto, vi è una strategia di indagini di laboratorio proprie del RFL da definire. Analogamente si comprende che la terapia antiacida non può controllare tutti i fattori e che gli alginati o la chirurgia hanno il loro spazio. L'assenza di una risposta terapeutica del RFL al trattamento anti-RGE classico non permette da sola di rimettere in causa un RFL.

**E' ormai riconosciuto che  
2/3 dei pazienti ORL con disturbi  
laringei  
presenta  
malattia da reflusso gastro-esofageo  
(GER o GERD) che rappresenta la  
prima causa e/o il  
cofattore etiologico più importante**

*DESCHNER WK, BENJAMIN SB. Extraesophageal manifestations  
of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol  
2004; 84: 1-5*

## **Comparata all'esofago, la laringe è maggiormente suscettibile ai danni della GERD**

- La laringe non ha meccanismi di clearing dagli acidi
  - la mucosa esofagea si protegge con la produzione di secrezione e con il passaggio della saliva
- La laringe ha una mucosa più sottile
- L'esofago ha una struttura a tubo mioelastico con peristalsi

*La laringoscopia indiretta nella GERD faringolaringea è caratterizzata da edema delle strutture laringee.*

La maggior parte degli Otorinolaringoiatri pone come condizione  
‘sine qua non’ della GERD ORL  
l’ ”eritema della laringe posteriore” (aritenoidi rosse e irregolari superficialmente, ipertrofiche, commissura posteriore granuleggiante):

*HOLINGER LD. Chronic cough in infants and children.  
Laryngoscope 1999; 96: 316-322*

***La diagnosi di GERD è sottostimata per molti falsi negativi dei test utilizzati:***

- **Esofago baritato**
- **Indice lipidico nei macrofagi**
- **Esofagoscopia con biopsia**
  - **Ph impedenzometria**
    - **Milk scan**
    - **Ecografia**

Questi possono essere negativi in pazienti con GERD ORL in quanto i **meccanismi della GERD GI ( gastroenterologica) e della GERD ORL sono differenti**

come possono essere diversi i sintomi rivelatori di patologia.

**Esofagite: presente sempre nella GERD GI,  
può essere assente nella GERD ORL**

## **SINTOMI ASSOCIATI ALLA GERD ORL**

- disfonia cronica e/o intermittente
  - fatica vocale
  - afonia improvvisa
  - cronico schiarimento della gola
- eccessivo muco rino-oro-ipofaringeo e/o gocciolamento retronasale
- tosse cronica ( secca: come tossetta e/o esplosiva sottoglottica)
- senso di corpo estraneo ( sensazione di 'palla ruvida' ipofaringea)

Belafsky ha sviluppato un questionario per valutare la gravità di un RFL (**RSI, reflux symptom index**);

su una scala da 0 a 5, si assegna un punteggio ai seguenti sintomi:

- **disfonia o problemi di voce,**
- **raschiamenti di gola,**
- **Parestesie faringee tipo eccesso di muco,**
- **problemi di deglutizione,**
- **Tosse postprandiale,**
- **Tosse invalidante**
- **problemi respiratori o spasmi laringei,**
- **parestesie faringee tipo corpo estraneo faringeo,**
- **dolori retrosternali o dispepsia o pirosi.**

Nei soggetti controllo il punteggio medio è di 11,6, mentre è di 21,2 nei soggetti con sospetto RFL, e il limite del patologico si situa al di sopra di 13.

*Belafsky PC, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). J Voice 2002;16:274-7.*

**All'esame obiettivo i segni di infiammazione o di irritazione laringea sono classici, ma alcune anomalie sono più specifiche se predominano nella parte posteriore della laringe :**

- Eritema o iperemia delle aritenoidi (97,5%),
  - eritema delle corde vocali (95,7%),
  - edema delle corde vocali (95,7%)
- ipertrofia della commissura posteriore (94,9%)

Le lesioni che colpiscono la totalità delle corde vocali o della laringe sono meno evocatrici.

- La presenza di muco denso e biancastro a livello laringeo è un segno di RFL [26].

Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005;**294**:1534-40.

Oguz H, Tarhan E, Korkmaz M. Acoustic analysis findings in objective laryngopharyngeal reflux patients. *J Voice* 2007;**21**:203-10.

Guerrier B, Giovanni A, Remacle M. *Pathologie de la corde vocale chez l'adulte*. Paris: SFORL; 2004 409p.

## CONDIZIONI ASSOCIATE ALLA GERD ORL

- laringiti posteriori
- stenosi sottoglottica
- carcinoma della laringe
- complicanze da intubazione endo-tracheale
  - ulcere da contatto e/o granulomi
  - stenosi glottica posteriore
- unilaterale o bilaterale fissazione aritenoidea
  - laringospasmo parossistico
    - noduli cordali
  - degenerazione polipoide
    - laringomalacia
  - pachidermia laringea
    - discinesia cordale
    - cordite ipertrofica
- Faringo-tonsillite otite - sinusiti

Belafsky et al. hanno sviluppato una scala di esame clinico (**RFS, reflux finding score**) I seguenti segni clinici ricevono un punteggio da 0 a 4: (patologico se >7)

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

*Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). Laryngoscope 2001;111:1313-7.*

## **Sindrome di Sandifer**

Disturbo del movimento tipo distonia parossistica che compare in associazione con un reflusso gastroesofageo. Insorge nel lattante o nel bambino piccolo.

**Movimenti distonici → rotazione improvvisa della testa e del collo in estensione (torcicollo parossistico) e da un'estensione importante della colonna vertebrale, mentre i gomiti possono essere flessi e le anche iperestese.**

**Durata 1-3 Min in correlazione all'alimentazione**

**Segnalati vomito, difficoltà di alimentazione, anemia, dolore epigastrico, ematemesi e movimenti oculari anomali.**

Chiaramente associata al RGE,

Meccanismo fisiopatologico non ancora ben compreso.

Esame neurologico generalmente normale. Può essere a torto confusa con un'epilessia o con mioclonie. Il trattamento del RGE permette di far scomparire questi disturbi distonici.

*Frankel EA, Shalaby TM, Orenstein SR. Sandifer syndrome posturing: relation to abdominal wall contractions, gastroesophageal reflux, and fundoplication. Dig Dis Sci 2006;51:635-40.*

*[73] Senocak ME, Arda IS, Buyukpamukcu N. Torticollis with hiatus hernia in children. Sandifer syndrome. Turk J Pediatr 1993;35:209-13*

E' completamente errato il vecchio paradigma di unificare GERD ORL con GERD GI:

**I DUE  
TIPI DI PAZIENTI DEVONO ESSERE  
DIFFERENZIATI!!!!!!!!!!**

## *la maggioranza dei pazienti GERD ORL non presenta esofagite.*

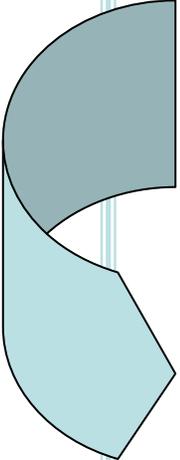
WIENER e AA hanno valutato la **funzionalità esofagea** a livello dello sfintere esofageo inferiore (**LES**) **in pazienti GERD ORL** con raucedine e sintomi laringo tracheali ed hanno riscontrato i seguenti valori percentuali:

- 100% manometria esofagea normale
  - 78 % Anormale PH metria
  - 72% esofagoscopia normale
- 66% normale risposta alla perfusione acida di Bernstein secondo KOUFMANN J.A. :
  - 18% esofagite documentata

- **Pazienti con GERD GI mostrano una dismotilità esofagea ed una disfunzione dello sfintere esofageo inferiore (LES),  
*reflusso in posizione supina prevalentemente notturna.***
- **Pazienti con GERD ORL mostrano una buona funzione del corpo esofageo e del LES con un difetto dello sfintere esofageo superiore (UES).  
*Il reflusso esofago-laringeo avviene prevalentemente in posizione eretta, diurna.***

**Il difetto dello sfintere esofageo superiore è posto in relazione sia con una ipofunzione sfinteriale vera e propria, sia con un disincronismo di funzione fra LES e UES.**

*DARDARE L, BOBIN S, DRY J. Reflux gastro-oesophagien et symptomatologie ORL atypique [Résumé]. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2001; 31: 65*



**Una dismotilità faringoesofagogastrica**

presente nella maggior parte delle patologie

ORL qui enumerate,

si accompagna a difficoltà della deglutizione

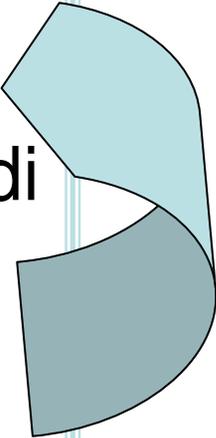
**con ristagno salivare**

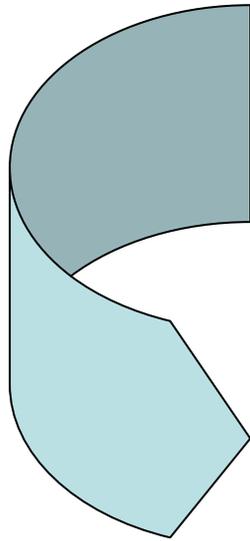
ipofaringeo che potrebbe, anch'esso, essere di

per sé causa di

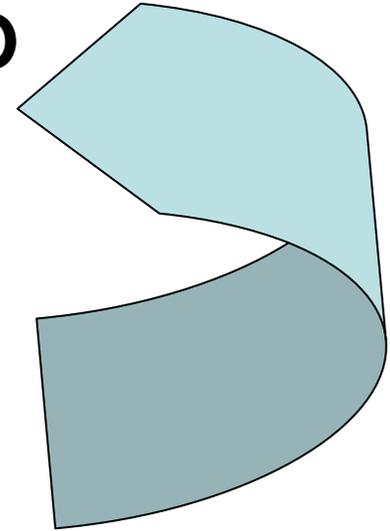
**patologie infiammatorie croniche**

**faringolaringee**





**PATOLOGIA ORL O  
TRACHEO  
BRONCHIALE**



**RGE**

*È stato dimostrato che ogni ostacolo delle vie aeree endo/extratoraciche, con meccanismo diverso, aumenta il RGE..*

## DIAGNOSI STRUMENTALE

- **RINO-FIBRO-LARINGOSCOPIA**

- **PH IMPEDENZOMETRIA delle 24 ore**

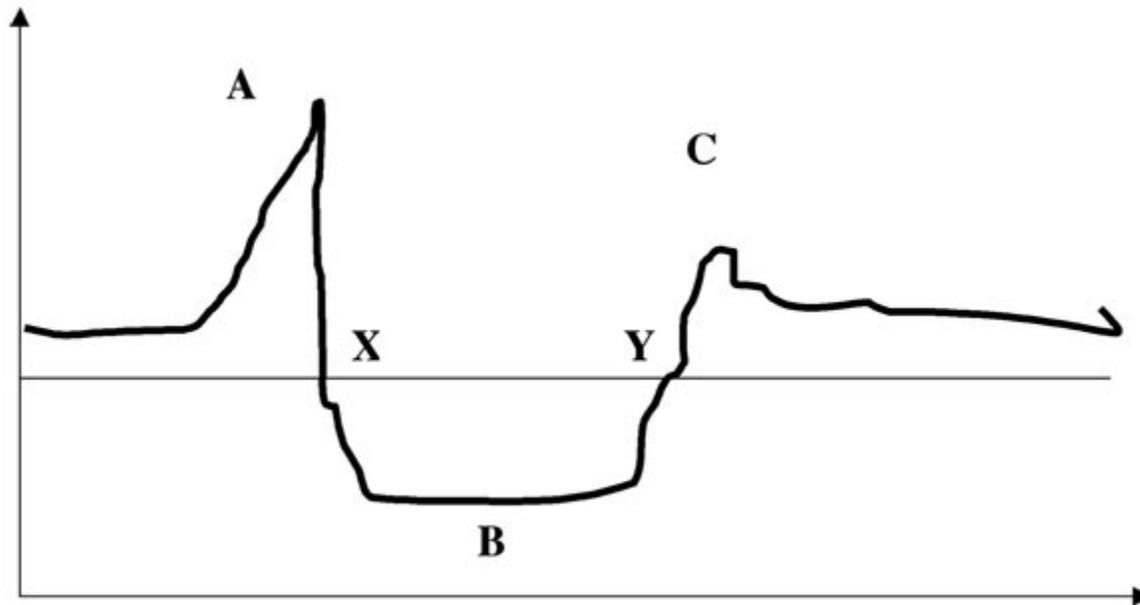
per il monitoraggio del PH e della funzione sfinteriale.  
Indagine da eseguire con sondino a doppio sensore:  
uno per la zona del LES ed uno per la zona del UES.

E' importante tale metodica perché il reflusso gastro-esofageo è diverso da quello faringo-laringeo e se non valutati contemporaneamente possono esservi un numero elevato di falsi negativi.

**Con la sonda doppia sono stati recuperati falsi negativi che secondo gli AA vanno dal 39% al 62%**

# Impedenzometria

Sensibile anche per reflussi liquidi o aerei di 1 ml



Complessivamente si rilevano un'assenza di standardizzazione degli esami diagnostici nel RFL e l'impossibilità di usare gli esami del RGE a causa dei meccanismi fisiopatologici propri del RFL.

La pH-metria esofagea delle 24 h ignora l'acidità faringoesofagea.

La pH-metria con doppia sonda faringea ed esofagea per una durata di 24 h, dopo la sospensione di ogni terapia antisecretoria (una settimana per gli inibitori della pompa protonica), permette di misurare l'acidità faringea: Se dell'acido raggiunge la sonda faringea, è presente un RFL. questo metodo ignora due tipi di RFL: i reflussi non acidi contenenti pepsina e i reflussi gassosi

*Inoltre, i criteri diagnostici del RFL in pH-metria non hanno un valore standardizzato di pH da prendere come riferimento (anormale per un pH inferiore a 4 per alcuni e per un pH inferiore a 5 per altri a livello faringeo) né un'indicazione di durata.*

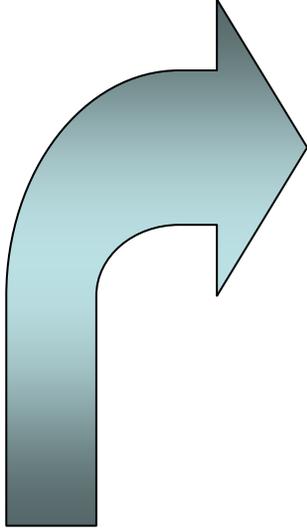
L'impedenziometria esofagea è il solo esame che permette di evidenziare un RGE poco acido o non acido.

# **Algoritmo proposto da Ford basato sul RSI e RFS**

**una rinoscopia permette di guidare la decisione  
terapeutica.**

- pazienti con un RSI superiore a 13 e un RFS al di sopra di 7  
sono trattati in modo empirico con misure igienicodietetiche  
e IPP per 3 mesi.**
  - Se i sintomi scompaiono, →→ disassuefazione.**
  - Se i sintomi migliorano, la terapia è proseguita 6 mesi.**
- Se il trattamento è inefficace, o quando i sintomi non scompaiono dopo 6 mesi di  
IPP, →→ valutazione complementare per intervento  
chirurgico**

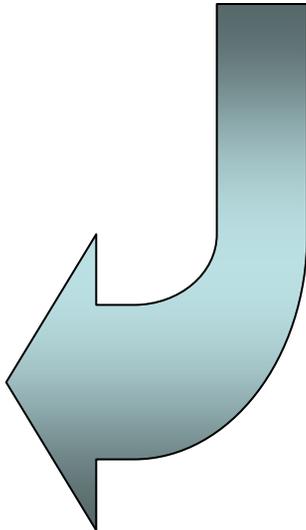
*Ford CN. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux.  
JAMA 2005;294:1534-40.*



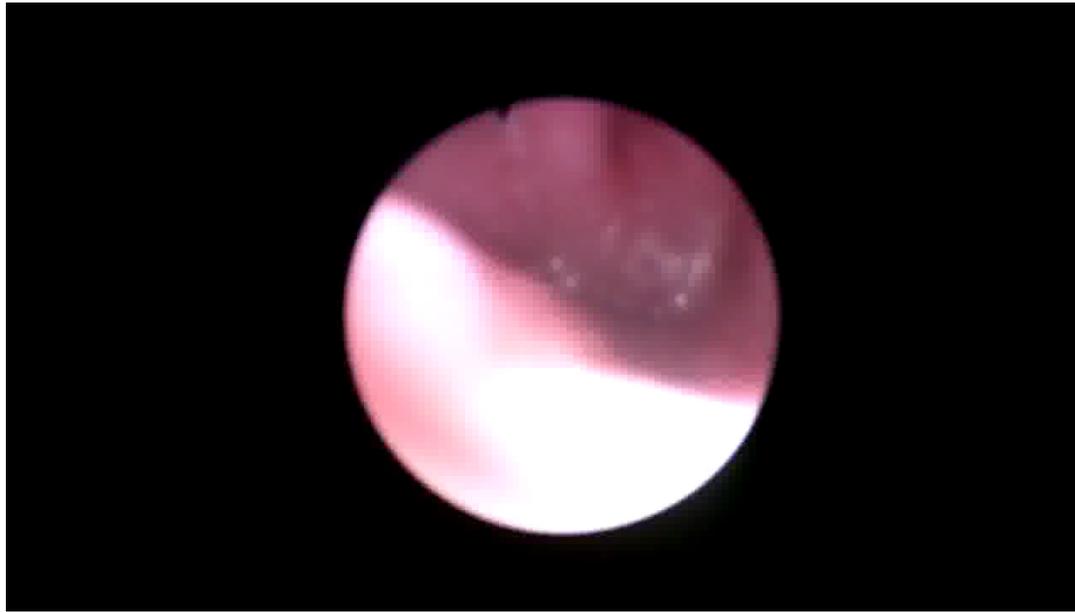
**Epitelio respiratorio  
sano**

**RGE**

**tessuti in via di  
cicatizzazione in  
seguito a chirurgia  
delle vie aeree**



# Caso 1



**Paziente di mesi 2**

**Diagnosi all'ingresso : stridore inspiratorio**

**QUADRO ENDOSCOPICO: laringomalacia posteriore e granuloma retrocricoido**

**Trattamento effettuato: terapia anti reflusso e monitoraggio endoscopico**

# Caso 2 Z.



**Paziente di 1 mese**

**Quadro endoscopico: laringomalacia posteriore, flogosi margino vestibolare posteriore, Granuloma retrocricoideo, granulomi sopracordali bilaterali, cordite ipertrofica**

**Trattamento: sopraglottoplastica, cordotomia posteriore, asportazione di concamerazioni cistiche ipofaringee, tracheostomia chirurgica**

# Caso 3



Prematuro 34w

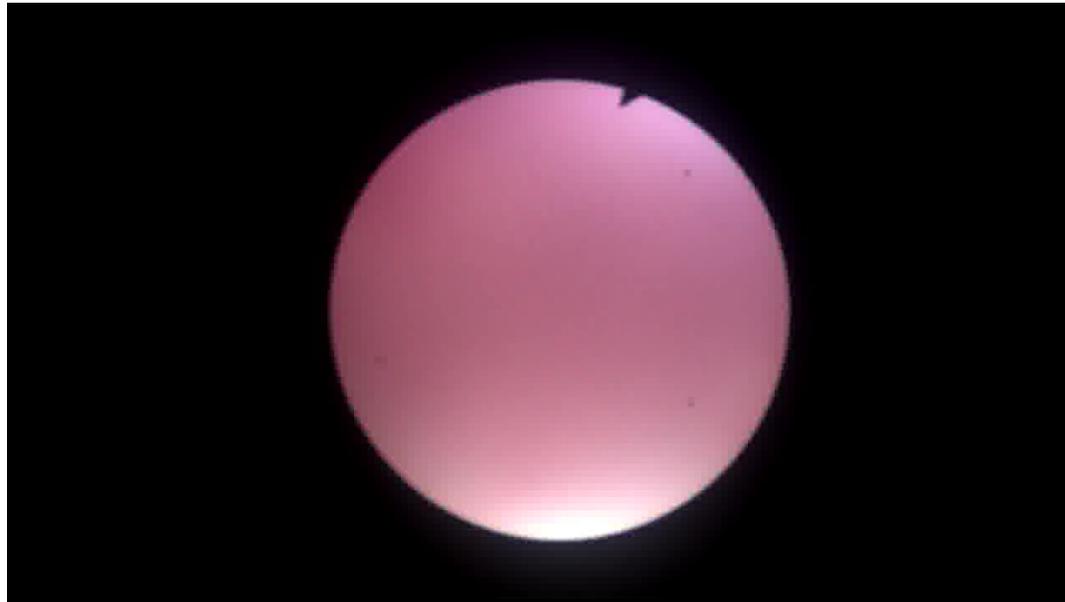
Tirage inspiratorio dalla nascita ed impossibilità di divezzamento dal TET

Quadro endoscopico: laringomalacia globale, flogosi margino vestibolare

Paresi cordale bilaterale in media adduzione.

tracheostomizzato

# Caso 4 P.S



Età 2 mesi, prematurità alla nascita (31 w) , diagnosi genetica di S. DI GEORGE  
QUADRO ENDOSCOPICO: Paresi cordale in adduzione fissa, flogosi  
margino vestibolare, granuloma retrocricoideo  
tracheostomizzato

# Caso 5 B.A

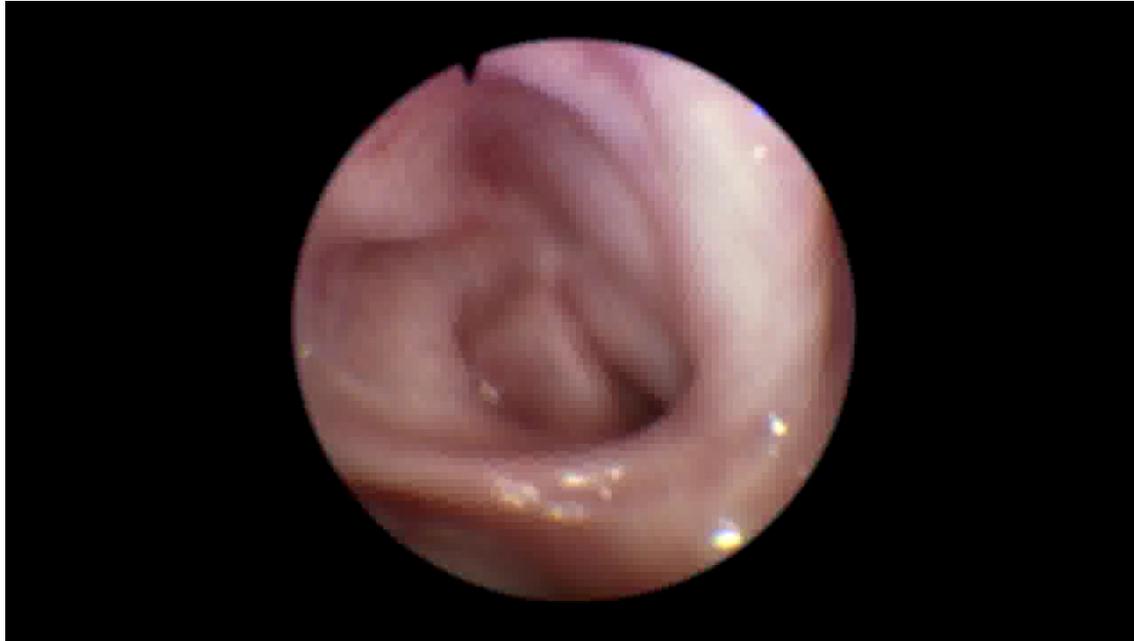


Età 28 gg

Paziente operata di FET in atresia esofagea di tipo 2

QUADRO ENDOSCOPICO: Paresi cordale bilaterale in adduzione con movimento paradossso delle CV In fase inspiratoria

# CASO 6 Z.C



Paziente di 1 anno

Esiti da reflusso gastro esofageo in trattamenti endoscopici  
Quadro endoscopico: cordite ipertrofica bilaterale



**Grazie per l'attenzione**

06/05/2010