

Approccio multidisciplinare Reflusso Gastroesofageo e disturbi ORL

IL REFLUSSO GASTROESOFAGEO È UNA PATOLOGIA NOTA, ULTIMAMENTE SI È OSSERVATA UNA CORRISPONDENZA TRA REFLUSSO E PROBLEMATICHE OTORINOLARINGOIATRICHE, CORRELAZIONE SPESSO SOTTOVALUTATA. L'UTILIZZO DI SOSTANZE DI ORIGINE NATURALE PUÒ DARE UN CONTRIBUTO A QUESTI DISTURBI CHE RICHIEDONO PERIODI LUNGHİ DI TRATTAMENTO.

La Sindrome del Reflusso Gastroesofageo (Gastro-Esophageal Reflux Disease o GERD) è una patologia nota ormai da molti anni ed è caratterizzata dal reflusso del contenuto gastrico nell'esofago e successivamente nelle prime vie aeree con conseguente azione irritativa sulla mucosa⁽¹⁾. È una malattia che raggiunge considerevoli percentuali nei paesi industrializzati e statisticamente sta crescendo nei paesi in via di sviluppo. Si è osservato che il 20-40% delle persone di età compresa tra i 45-64 anni soffre di GERD, questa percentuale aumenta tra i 64-74 anni; il 50% dei bambini tra i 0-3 anni ha almeno un episodio di rigurgito giornaliero che diminuisce drasticamente con la crescita, fino al 5% nei ragazzi di 10-12 anni dove il problema sembra sia legato allo sviluppo della coordinazione neuromuscolare e posturale. Fra i diversi fattori causali che possono concorrere a questa problematica, sono stati individuati, oltre al rilassamento de-

gli sfinteri esofagei, il fumo, le abitudini dietetiche (pasti abbondanti, cibi ricchi di grassi, caffeina) e alcuni farmaci; altri invece come gravidanza e obesità, possono esacerbarla. Fino a qualche anno fa il concetto di malattia da reflusso gastroesofageo coincideva con quello di esofagite; non che non si conoscesse già la potenziale lesività dei succhi gastrici su strutture diverse dalla mucosa esofagea, ma l'attenzione clinica era concentrata quasi esclusivamente sui danni prodotti all'esofago. Talvolta infatti le manifestazioni extraesofagee rappresentano l'unica modalità di presentazione del GERD e spesso sono sottovalutate o non prese in considerazione in quanto i sintomi più noti del reflusso (esofagite, bruciore o senso di peso retrosternale, rigurgito acido) possono mancare completamente. Il GERD si manifesta con un complesso quadro sintomatologico che è caratterizzato dalla presenza di sintomi gastrointestinali, odontostomatologici, pneumologici e otorinolaringoiatrici. Ben documentata ad esempio è l'associazione tra il reflusso gastroesofageo e l'insorgenza di patologie laringee⁽²⁾, si parla in questo caso di reflusso gastro-faringo-laringeo. Nel caso del reflusso faringo-laringeo (Laryngopharyngeal Reflux o LPR), il termine reflusso è riferito al flusso retrogrado del contenuto gastrico, ed in particolare dei succhi gastrici, nei distretti faringo-laringei. Può verificarsi durante il giorno o durante il sonno anche se il soggetto che soffre di LPR è a stomaco vuoto. Non tutte le persone che soffrono di reflusso faringo-laringeo lamentano disturbi di acidità o digestivi: in questi casi si parla di "reflusso silente" in quanto i succhi gastrici che refluiscono, attraversano molto velocemente l'esofago per cui non determinano la meglio conosciuta sindrome da



reflusso gastro-esofageo (GERD) accompagnata da sensazione di bruciore retrosternale. Per questo la maggior parte dei reflussi faringo-laringei si manifesta con una sintomatologia che difficilmente viene messa in relazione con il reflusso stesso⁽³⁾. Il "mal di gola" cronico, la necessità di "schiarirsi" la voce e la gola, la tosse cronica (di durata maggiore di tre settimane), la sensazione di "qualcosa fermo" in gola, il cosiddetto bolo faringeo e l'afonia sono tutti sintomi che possono accompagnarsi al LPR. Già nel 1903 sono state menzionate le problematiche dei disordini otorinolaringoiatrici correlati al GERD, quando Coffin ipotizzò che il "reflusso di gas dallo stomaco" e l'iperacidità fossero responsabili dei sintomi laringei e nasali in pazienti che presentavano raucedine e rinorrea posteriore⁽⁴⁾. A partire dal quel momento altri autori hanno indicato il reflusso come una possibile causa di laringomalacia, stenosi della subglottide, laringospasmo, apnea riflessa, bronco costrizione, otiti e rinosinusiti⁽⁵⁾. Ma fu negli

Talvolta le manifestazioni extraesofagee rappresentano l'unica modalità di presentazione del GERD

anni ottanta che accanto alla “vecchia” conoscenza del reflusso gastro-esofageo (GERD) nacque il nuovo concetto di reflusso faringo-laringeo nel quale la sostanza acida dello stomaco entra in contatto con le strutture anatomiche delle vie respiratorie superiori ed inferiori: laringe, ipofaringe, tracheobronchiali, talvolta raggiunge anche le aree rinossinali e auricolari con possibili faringiti, laringiti, sinusiti, riniti e otiti^(6,7,8,9). Anche se in gran parte dei pazienti con sintomi extraesofagei, mancano i sintomi classici del reflusso e molto spesso anche i rilievi endoscopici della esofago-gastrosopia e la pH-metria risultano nella norma⁽¹⁰⁾. Recentemente l’attenzione di chi soffre di GERD si è rivolta anche al possibile impatto della malattia sulla qualità del sonno: il 79% dei pazienti con pirosi, ha una sintomatologia che si presenta nelle ore notturne, compromettendo la qualità del sonno nel 75% dei pazienti e le attività giornaliere nel 40%⁽¹¹⁾. È stato confermato inoltre che le manifestazioni extraesofagee come broncospasmo e laringospasmo coinvolgono una microaspirazione di acido nella laringe e faringe e/o possono essere vago-mediate⁽¹²⁾. In ogni caso, nel GERD, il principale momento patogenetico è costituito dall’esposizione della mucosa esofagea o sovraesofagea al materiale di provenienza gastrica, con conseguente danno della mucosa e insorgenza di sintomi. L’esofago è in grado di tollerare, seppure in modo limitato, il reflusso di materiale gastrico grazie all’epitelio pluristratificato e alle giunzioni strette intercellulari. Il ruolo dell’acido come agente lesivo è attualmente ben documentato e confermato in numerosi studi, e avviene tramite un effetto diretto sulla mucosa e con l’attivazione di enzimi proteolitici quali il pepsinogeno, che a pH inferiore a 4 raggiunge la sua forma biologicamente attiva: la pepsina. Ripetute esposizioni all’acido cloridrico e alla pepsina inducono infiammazione locale, edema della mucosa e ulcerazioni nella mucosa del tratto respiratorio⁽⁵⁾.

Trattamento

Il trattamento della persona affetta da GERD e/o LPR ha come obiettivo la scomparsa della sintomatologia, delle lesioni, se presenti, e prevenzione della

recidiva. Il risultato è un miglioramento della qualità di vita. Il primo approccio è di tipo igienico-dietetico finalizzato a ridurre il reflusso acido-peptico: è importante che i pazienti evitino cibi che possono aumentare l’acidità gastrica come caffè, the, cioccolato, agrumi e pomodoro o cibi che possono favorire il rilassamento degli sfinteri esofagei quali bevande gassate, alcolici, cibi grassi, menta, alcune spezie e erbe aromatiche, ecc. Inoltre non fare pasti troppo abbondanti, ridurre o meglio eliminare il fumo da sigaretta e dormire con almeno un cuscino dietro la testa. Tuttavia solo in una minoranza dei pazienti si ottengono miglioramenti esclusivamente con questi accorgimenti e per quanto riguarda i sintomi extraesofagei i dati disponibili in letteratura sono talora controversi. In alcune persone modificare le abitudini alimentari, come e quando si mangia, e utilizzare antiacidi può essere risolutivo, ma non è sufficiente nella maggior parte dei casi. I trattamenti del reflusso gastroesofageo e quello faringo-laringeo richiedono in genere tempi lunghi, con uno schema terapeutico/posologico correlato alle caratteristiche della malattia. Finora le evidenze cliniche riportano gli effetti positivi riscontrati con gli antiacidi nel dare sollievo ai sintomi, non a caso gli antiacidi sono comunemente utilizzati come automedicazione⁽¹³⁾. Consistono prevalentemente in formulazioni a base di calcio carbonato ed il loro effetto è dato da una parziale neutralizzazione dell’acido cloridrico gastrico e nell’inibizione di enzimi proteolitici, come la pepsina.

Dalle alghe: gli alginati

Da più di trent’anni formulazioni a base di alginati sono utilizzate nel trattamento dei bruciori di stomaco e nelle esofagiti, agendo con un meccanismo unico che si differenzia dagli antiacidi. In presenza dell’acido dello stomaco, gli alginati formano un gel che, come una zattera “raft”, galleggia sul succo gastrico impedendone la risalita e proteggendo la mucosa esofagea ed extra⁽¹⁴⁾. Un’azione efficace anche nei sintomi da reflusso dei bambini. Dagli studi randomizzati, nel trattamento del LPR non sempre gli inibitori della pompa protonica portano a benefici di rilievo rispetto al placebo;

mentre l'uso di alginati quattro volte al giorno e al momento di coricarsi, per un periodo fino a 6 mesi, ha dimostrato portare significativi benefici nell'entità dei sintomi⁽¹⁵⁾. L'acido alginico si trova con i suoi sali nelle alghe, in modo particolare nelle alghe brune o *Phaeophyceae*; si tratta di un polisaccaride cioè un polimero ad alto peso molecolare composto da due differenti unità: acido D-mannuronico e L-galuronico. Per la sua struttura è molto simile alla pectina, cioè una fibra alimentare che a contatto con l'acqua forma un gel. Inoltre ha un impatto calorico praticamente nullo, non viene disgregato dagli enzimi digestivi pertanto è da considerarsi a tutti gli effetti una fibra che favorisce il transito intestinale.

Argilla bianca

Esiste una grande varietà di argille, tra le più comuni sono le argille bianche, dette caoliniche dal nome della collina cinese Kao Lin, da cui venne estratto per la prima volta. Ha una granulometria del diametro inferiore a due micron ed ha le seguenti proprietà: si rigonfia in acqua, si trasforma in gelatina collosa (plasticità), assorbe i gas, è in grado di emulsionare varie sostanze eterogenee e di scambiare ioni. I disturbi per i quali è comunemente consigliato l'uso interno dell'argilla sono la gastrite, il meteorismo addominale, l'insufficienza digestiva e l'acidità di stomaco, l'aerofagia, l'ernia iatale, la colite e la stipsi.

In particolare in caso di acidità e bruciore di stomaco, l'argilla oltre a lenire il fastidio esplica la sua azione cicatrizzante ed antinfiammatoria sulla mucosa gastrica.

Fieno greco semi

Studiando gli effetti dei semi di fieno greco sono emersi interessanti risvolti sulla loro attività antisecretoria e di prevenzione del danno mucosale determinato dagli acidi gastrici. Prevengono l'ossidazione lipidica indotta da etanolo grazie all'aumento del potenziale antiossidante della mucosa gastrica, sopperendo così alla diminuita attività del fisiologico potenziale antiossidante in sede di lesione. I semi infatti contengono un'elevata quantità di flavonoidi (>100 mg/100g di semi). L'elemento caratterizzante i semi di fieno greco, tuttavia è dato dai galattomannani che sembrano formare uno strato di gel tipo mucina che si deposita sulla superficie della mucosa creando una barriera nei confronti degli agenti introdotti nello stomaco o contro l'acido e la pepsina stessi. Queste proprietà ne fanno un estratto che può



essere utilizzato in associazione alla terapia farmacologica⁽¹⁶⁾. I galattomannani sono delle fibre solubili in grado di legare grandi quantità d'acqua formando un gel simile alla mucina secreta dalle cellule che rivestono le pareti dello stomaco e che servono a protezione dall'acido e dalla pepsina secreta dallo stomaco stesso.

Camomilla

Questa pianta racchiude nei suoi capolini numerose sostanze attive in particolare un flavonoide, l'apigenina, e l'alfa-bisabololo. Studio sull'ulcera indotta da etanolo in ratti ha messo in luce che i ratti pretrattati con estratto acquoso di *Camomilla recutita* presentavano un decremento dose dipendente di incidenza di ulcera indotta da etanolo. Studi hanno valutato l'azione inibitoria in particolare dell'apigenina-7-O-beta-glucopiranoside (AGC) sull'esofagite da reflusso e sulle gastriti in ratti⁽¹⁷⁾. Questo attivo vegetale diminuiva il volume di succo gastrico, aumentava il pH e diminuiva significativamente la dimensione delle lesioni gastriche indotte dall'esposizione a indometacina ed il contenuto di malondialdeide (MDA) il prodotto finale della perossidazione lipidica.

Questo suggerisce che l'AGC abbia un effetto antiossidante, nei gruppi con esofagite i livelli mucosali di glutatione erano significativamente inferiori rispetto ai gruppi normali, mentre invece venivano preservati dopo somministrazione di AGC.

Anche l' α -bisabololo, alcool sesquiterpenico che caratterizza l'olio essenziale di Camomilla, è stato studiato per i suoi effetti benefici nei confronti del danno gastrico indotto da etanolo in ratti grazie, almeno in parte, al meccanismo di attivazione dei canali KATPasi⁽¹⁸⁾. Si ritiene che la Camomilla riduca gli spasmi della muscolatura liscia associata a vari disordini infiammatori, il meccanismo d'azione è stato dimostrato in uno studio con apigenina e quercetina che modificano il flusso di calcio attraverso i canali del calcio voltaggio-dipendenti⁽¹⁹⁾.

In presenza dell'acido dello stomaco, gli alginati formano un gel che, come una zattera-“raft”, galleggia sul succo gastrico impedendone la risalita e proteggendo la mucosa esofagea ed extra

Conclusioni

La patogenesi del GERD e del LPR è multifattoriale ed è evidente che esista una stretta correlazione tra reflusso gastroesofageo e patologie otorinolaringoiatriche, soprattutto faringo-laringee, alcune delle quali sono ancora oggetto di studio. La terapia anti-reflusso gioca un ruolo di significativa importanza soprattutto nei pazienti che presentano sintomi solo atipici o un'esofagite totalmente asintomatica⁽¹⁾. In particolare il LPR presenta un complesso quadro fisiopatologico a volte difficilmente ri-

conducibile al GERD, e per questo richiede un approccio multidisciplinare e lunghi periodi di trattamento per migliorare la qualità di vita, compreso il sonno, delle persone che ne sono affette. Certamente la possibilità di utilizzare sostanze di origine naturale che contribuiscano al sollievo dei sintomi principali e a proteggere dal danno alle mucose, può rappresentare uno strumento da prendere in considerazione per il consiglio, tenendo sempre presente la correzione igienico-dietetica.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Bibliografia

1. Grillo C et al, Reflusso gastroesofageo e sintomatologia faringo-laringea. *Acta Medica Mediterranea*, 2004; 20:155.
2. Mora R et al, Patologie laringee associate a reflusso gastroesofageo. *Int. Arch. of Otorhinolaryngology*, 2003; Vol 7(1).
3. Sataloff RT, Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: an overview on disease mechanisms, treatments, and research advances. *Discov. Med.* 2010; 10(52):213-224.
4. Napierkowski J and Wong R, Extraesophageal manifestations of GERD. *Am. J of the Med. Sci.*, 2003;326(5):285-299.
5. De Benedetto M et al, Extra-laryngeal manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Acta Otorhinolaringol Ital.*, 2006; 26(5):256-259.
6. Bozec A et al, Evaluation of rhinologic manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Rev. Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2004; 125(4):243-6.
7. Lieu JE et al, Association of reflux with otitis media in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2005 Sep; 133(3):357-61.
8. Vaezi MF et al, Reflux-induced laryngitis (laryngopharyngeal reflux). *Curr Treat Options in Gastroent.*, 2006 Feb; 9(1):69-74.
9. Weaver EM, Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med* 2003; 115:81S-89S.
10. Frye JW and Vaezi MF, Extraesophageal GERD. *Gastroenterol Clin North Am*, 2008 Dec;37(4):845-58.
11. Berg S et al, Acidification of distal esophagus and sleep-related breathing disturbances. *Chest* 2004;125:2001-2006.
12. Kim GH, Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol*, 2008 Aug; 52(2) 69-79.
13. Maton PN and Burton ME, Antiacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs* 1999; 57(6):855-70.
14. Mandel KG et al, Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):669-90
15. McGlasham JA et al, The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 Feb; 266(2):243-51.
16. Pandian RS et al, Gastroprotective effect of fenugreek seeds (*Trigonella foenum graecum*) on experimental gastric ulcer in rats. *J Ethnopharmacol.* 2002 Aug;81(3):393-7.
17. Min YS et al, The Effects of Apigenin-7-beta-D-glucopyranoside on reflux oesophagitis and gastritis in rats. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2005 Jul; 25(3):85-91.
18. Bezerra SB et al, Bisabolol-induced gastroprotection against acute gastric lesions: role of prostaglandins, nitric oxide, and KATP+ channels. *J Med Food*, 2009 Dec; 12(6):1403-6.
19. Rotondo A et al, Gastric relaxation induced by apigenin and quercetin: analysis of the mechanism of action. *Life Sci.* 2009 Jul 3; 85(1-2):85-90.