

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche

Direttrice: Ch.ma Prof.ssa Patrizia Burra

U.O.C. Gastroenterologia

Direttrice: Ch.ma Prof.ssa Patrizia Burra

TESI DI LAUREA

IL RUOLO DELLA PH-IMPEDENZIOMETRIA NELLA DIAGNOSI DI OSTRUZIONE DELLA GIUNZIONE ESOFAGO- GASTRICA SECONDO LA CLASSIFICAZIONE DI CHICAGO

Relatore: **Prof. Edoardo Vincenzo Savarino**

Correlatore: **Dr. Matteo Ghisa**

Laureando: **Gabriele Ferrarese**

Anno accademico: 2022\2023

*Amor vincit omnia,
Et nos cedamos Amori.*

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	5
INTRODUZIONE	7
1 OSTRUZIONE DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA.....	7
1.1 <i>Cenni di anatomia e fisiologia</i>	7
1.2 <i>Definizione ed epidemiologia</i>	10
1.3 <i>Classificazione</i>	11
1.4 <i>Sintomatologia</i>	14
1.5 <i>Decorso</i>	15
1.6 <i>Terapia</i>	15
1.7 <i>Classificazione di Chicago IV (CCv4.0)</i>	18
1.8 <i>Criteri diagnostici di EGJOO</i>	19
2. MANOMETRIA AD ALTA RISOLUZIONE (HRM)	21
2.1 <i>Generalità</i>	21
2.2 <i>Lo strumento</i>	22
2.3 <i>Modalità di esecuzione</i>	23
2.4 <i>Parametri raccolti</i>	24
2.5 <i>Impiego e limiti della HRM nella diagnosi di EGJOO</i>	26
3. PH-IMPEDENZIOMETRIA	27
3.1 <i>Generalità</i>	27
3.3 <i>Modalità di esecuzione</i>	28
3.4 <i>Parametri raccolti</i>	29
3.5 <i>In che ambiti è impiegata</i>	30
3.6 <i>Perché può essere utile nella diagnosi di EGJ-OO</i>	30
3.7 <i>Perché può sostituire i test aggiuntivi</i>	32
SCOPO DELLO STUDIO	35
MATERIALI E METODI	37
1 DATABASE	37
2 CAMPIONE DI POPOLAZIONE	38
3 MODELLI STATISTICI	40
RISULTATI	41
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	51
Tabelle	55
Bibliografia	

RIASSUNTO

Introduzione

La diagnosi di ostruzione al deflusso esofago gastrico (esophagogastric outflow obstruction EGJOO) è un quadro manometrico patologico. Viene riscontrato tra il 5 e il 24% dei pazienti che svolgono una manometria esofagea ad alta risoluzione, ma pur essendo un quadro relativamente frequente, la maggior parte dei pazienti non necessita di terapia. Al fine di identificare i quadri clinicamente significativi, la recente Classificazione di Chicago v4.0 ha reso più rigorosi i criteri diagnostici, integrando i dati dell'esofagogramma e/o dell'endoFLIP, per la diagnosi. Queste metodiche, tuttavia, presentano diversi limiti, La pH impedenziometria esofagea, routinariamente utilizzata per la diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo, può fornire informazioni sul ristagno endoluminale in esofago distale e sul rilassamento dell'EGJ, che verosimilmente si riflette sulla quantità di reflussi gastro-esofagei e sulla quota di acido in esofago distale.

Scopo dello studio

Lo scopo principale di questo studio osservazionale retrospettivo è di valutare la capacità della pH-impedenziometria esofagea di identificare i pazienti con EGJOO e, nello specifico di poter essere utilizzata come test aggiuntivo per il riconoscimento dei quadri clinicamente significativi. La diffusione della metodica in aggiunta ai bassi costi e alla facile disponibilità negli ambulatori di fisiopatologia rendono questa metodica potenzialmente adatta a questa applicazione. Un *aim* secondario di questo studio è legato alla possibilità di intercettare tra la popolazione di pazienti affetti da EGJOO, quegli individui che negli anni avrebbero sviluppato un quadro manometrico di Acalasia.

Materiali e metodi

Il database da cui abbiamo preso il campione di riferimento è formato di n. 1817 individui, raccoglie dati dal 2013 al 2023 tra i pazienti che si sono sottoposti ad HRM o pH-impedenziometria presso la nostra struttura. Sono state quindi prese in analisi le caratteristiche demografiche della popolazione, collezionati i dati ottenuti dalle analisi di HRM e pH impedenziometria esofagea. Venivano inoltre collezionati dati da indagini endoscopiche, radiologiche dell'esofago, e sulla sintomatologia. Sono quindi state identificati 4 diversi gruppi di pazienti: i pazienti con diagnosi manometrica di EGJOO e sintomatologia tipica (disfagia e/o dolore toracico) (popolazione 1), i pazienti con diagnosi di EGJOO senza sintomatologia tipica (popolazione 2), i soggetti normali (HRM e pH-imp nella norma) e i pazienti con diagnosi di acalasia (popolazione 4). I parametri principali presi in analisi sono legati all'esposizione all'acido esofageo (aet) e il numero di reflussi. I test statistici utilizzati per l'analisi dei dati sono stati Anova per le variabili continue e Chi Quadrato per le variabili categoriche, tramite R.

Risultati

Dei 1817 pazienti presenti nel database, 113 hanno ricevuto diagnosi manometrica di EGJOO, di cui 35 pazienti con sintomatologia tipica (popolazione 1) e 13 con diagnosi manometrica non supportata da sintomatologia specifica (*popolazione 2*). 160 individui presentano diagnosi manometrica e pH-impedenziometrica normale (*popolazione normale*). Di 117 soggetti con diagnosi manometrica di acalasia, 10 pazienti presentavano i dati pH-impedenziometrici (*popolazione 4*).

L'analisi delle variabili presenti nel database e della loro distribuzione ha evidenziato un significativo aumento dell'aet nei pazienti con EGJOO rispetto ai controlli sani ($p=0.02$). Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra soggetti con EGJOO con e senza sintomatologia tipica e nei confronti dei soggetti con acalasia.

Conclusioni

I dati ottenuti in questo lavoro preliminare non hanno portato a risultati univoci riguardo un potenziale utilizzo della pH-impedenziometria come test aggiuntivo per l'identificazione dei quadri di EGJOO clinicamente rilevanti. È tuttavia possibile che il bolo ritenuto venga percepito come contenuto acido, ma ulteriori valutazioni sono necessarie per confermare questa ipotesi. Ulteriori studi e l'esplorazione di nuovi parametri (*i.e. post prandial impedance*) sono necessari per valutare l'effettiva utilità di questa metodica in questo ambito di applicazione.

ABSTRACT

Background

The diagnosis of esophagogastric outflow obstruction (EGJOO) is a pathological manometric condition. It is observed in 5 to 24% of patients undergoing high-resolution esophageal manometry. Although relatively common, most patients do not require therapy. In order to identify clinically significant cases, the recent Chicago Classification v4.0 has refined diagnostic criteria by integrating data from esophagography and/or endoFLIP. However, these methods have several limitations. Esophageal pH impedance monitoring, routinely used for diagnosing gastroesophageal reflux disease, can provide information on luminal stasis in the distal esophagus and EGJ relaxation, likely reflecting the quantity of gastroesophageal reflux and the acid content in the distal esophagus.

Purpose of study

The main objective of this retrospective observational study is to evaluate the capability of esophageal pH impedance monitoring to identify patients with EGJOO, specifically as an additional test for recognizing clinically significant cases. The widespread use of this method, along with its low cost and easy availability in physiopathology clinics, makes it potentially suitable for this application. A secondary aim of this study is related to the possibility of identifying, among the EGJOO patient population, those individuals who over the years would develop a manometric pattern of achalasia.

Methods and Materials

The database used for the reference sample consists of 1817 individuals, collecting data from 2013 to 2023 from patients who underwent high-resolution manometry (HRM) or esophageal pH impedance monitoring at our hospital. Demographic characteristics, data from HRM and esophageal pH impedance analysis, as well as information from endoscopic and radiological esophageal investigations, and symptomatology were analyzed. Four different patient groups were identified: patients with a manometric diagnosis of EGJOO and typical symptoms (dysphagia and/or

chest pain) (population 1), patients with a diagnosis of EGJOO without typical symptoms (population 2), normal subjects (normal HRM and pH impedance), and patients with a diagnosis of achalasia (population 4). The main parameters analyzed were related to esophageal acid exposure (aet) and the number of reflux episodes. Statistical tests used for data analysis were ANOVA for continuous variables and Chi-square for categorical variables, using R.

Results

Out of the 1817 patients in the database, 113 received a manometric diagnosis of EGJOO, including 35 patients with typical symptoms (population 1) and 13 with a manometric diagnosis unsupported by specific symptoms (population 2). 160 individuals had a normal manometric and pH impedance diagnosis (normal population). Among the 117 subjects with a manometric diagnosis of achalasia, 10 patients had pH impedance data (population 4). Analysis of variables in the database and their distribution revealed a significant increase in aet in patients with EGJOO compared to healthy controls ($p=0.02$). No statistically significant difference was found between subjects with EGJOO with and without typical symptoms, in comparison to subjects with achalasia.

Conclusions

The data obtained in this preliminary work did not lead to unequivocal results regarding the potential use of pH impedance monitoring as an additional test for identifying clinically relevant EGJOO cases. However, it is possible that the retained bolus is perceived as acidic content, but further evaluations are needed to confirm this hypothesis. Additional studies and exploration of new parameters (e.g., postprandial impedance) are necessary to assess the actual utility of this method in this application.

INTRODUZIONE

1 OSTRUZIONE DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA

1.1 Cenni di anatomia e fisiologia

Prima di cominciare la trattazione di EGJOO, inquadrriamo la topografia e l'istologia delle strutture che la riguardano.

Giunzione esofago-gastrica (EGJ)

La giunzione esofago-gastrica (EGJ) (Figura 1) è una regione posta in addome, appena al di sotto del diaframma, che corrisponde al punto di transizione tra esofago e stomaco. L'EGJ è una struttura complessa, la quale può essere definita in maniera diversa da chirurgo, anatomista, radiologo ed endoscopista. Il chirurgo identifica l'EGJ come una zona posta caudalmente al diaframma, posta sul margine superiore della riflessione peritoneale tra lo stomaco e la porzione distale dell'esofago. L'anatomista riconosce macroscopicamente l'EGJ come il punto terminale dell'esofago tubulare e l'inizio dello stomaco sacciforme, microscopicamente invece identifica l'EGJ come la porzione in cui la mucosa gastrica va a sostituire l'epitelio squamoso dell'esofago. L'EGJ è costituita in esofago da due strati muscolari, uno circolare e uno longitudinale ed acquisisce un terzo strato obliquo al passaggio nello stomaco. Per il radiologo invece l'EGJ coincide con la linea immaginaria che va dall'angolo di His al punto in cui le pieghe mucose longitudinali dell'esofago si fanno trasversali in stomaco. L'endoscopista, infine, definisce l'EGJ come la giunzione tra la mucosa esofagea di colore rosa pallido e la mucosa gastrica di colore rosso vivo (linea Z), ma considera anche il margine distale delle vene longitudinali della mucosa esofagea e la terminazione prossimale delle pieghe mucose gastriche.

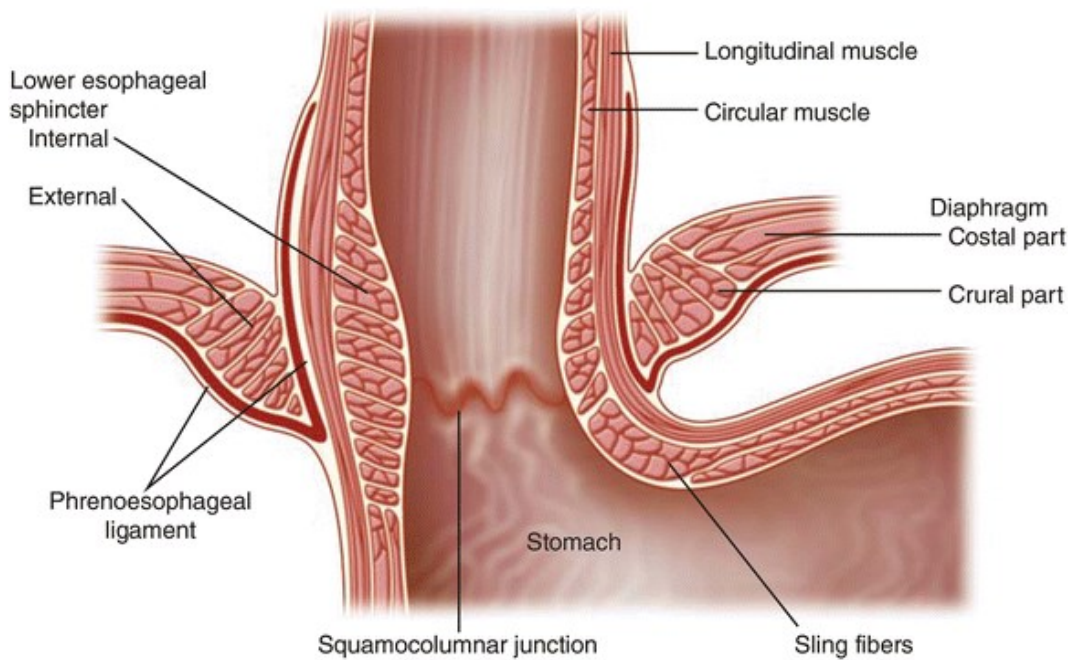


Figura 1, rappresentazione schematica della EGJ.

Diaframma crurale

Il diaframma crurale è costituito dai pilastri diaframmatici destro e sinistro, composti a loro volta da fibre muscolari che originano come bande tendinee dalla superficie anterolaterale delle vertebre da L1 a L4. Il diaframma crurale forma lo iato esofageo, ossia l'orifizio attraversato dall'esofago al suo ingresso in addome. Le fibre muscolari circolari dell'esofago distale, che formano uno strato più spesso a livello dello sfintere esofageo inferiore (SEI) rispetto al resto dell'esofago, si continuano nello stomaco come fibre che contribuiscono a formare la barriera anti-reflusso; queste fibre sono state identificate nel corso degli anni con diversi nomi, inclusi strato obliquo interno della muscolatura gastrica, collare di Helvitus (1719) e loop di Willis (1674). Lo strato muscolare esofageo del LES e il diaframma crurale sono anatomicamente sovrapposti e strettamente ancorati tra loro grazie al legamento frenoesofageo, costituendo un'unità funzionale. Le fibre muscolari esofagee del LES sono innervate dal nervo vago (parasimpatico o inibitorio) e dai nervi spinali (simpatici o eccitatori) e dai neuroni del plesso mienterico (eccitatori e inibitori); il diaframma crurale è innervato dai due nervi frenici. I neuroni eccitatori e inibitori del plesso mienterico e vari fattori neuromorali partecipano alla modulazione del tono sfinteriale. Attraverso

lo studio manometrico, il LES può essere definito come una regione lunga dai 2 ai 4 cm con una pressione a riposo di 15-20 mmHg. In condizioni di normalità, il LES attraversa lo iato diaframmatico, in modo tale che abbia sia una porzione toracica, di 1-2 cm, sia una porzione addominale, anch'essa di 1-2 cm. L'efficacia della EGJ dipende dall'integrità e dall'interazione di diversi elementi: il LES, il diaframma crurale, la posizione intraddominale del LES, la compliance dell'EGJ, l'integrità del legamento frenoesofageo e il mantenimento di un angolo di His acuto.

Sfintere esofageo inferiore (LES)

La EGJ è quindi composta dal LES (Figura 1), che ha lo scopo anatomico e funzionale di prevenire il passaggio del contenuto gastrico in esofago. Il LES a sua volta è composto di due strutture:

- *Sfintere esofageo intrinseco*: è formato da un segmento di muscolatura liscia circolare che si estende per 2-4 cm a livello della parete esofagea distale; la muscolatura è contratta tonicamente ed esercita una pressione di 15-30 mmHg superiore a quella intragastrica (il 90% della pressione totale a riposo del LES). Durante deglutizioni, peristalsi secondarie e rilasciamenti transitori del LES, lo sfintere intrinseco si rilascia in concomitanza con quello estrinseco. Una riduzione della contrazione può avvenire anche dopo i pasti, durante l'attività fisica e durante il sonno;
- *Muscolatura diaframmatica estrinseca*: è formata dai pilastri del diaframma crurale ed esercita una pressione esterna sullo sfintere intrinseco. Il diaframma crurale presenta un tono muscolare basale che diminuisce durante la distensione esofagea e aumenta durante la distensione gastrica.

I rilasciamenti fisiologici del LES possono essere anche indipendenti dalla deglutizione e dalle peristalsi. La loro funzione, soprattutto in fase postprandiale, è quella di permettere l'uscita di contenuto gassoso dal fondo dello stomaco. Lo stiramento dei recettori nello stomaco attiva, infatti, un riflesso vago-vagale che determina la genesi di un rilassamento dello sfintere esofageo distale (TLESR: *Transient Lower Esophageal Sphincter*

Relaxation) e l'eruttazione. Durante un TLESR vi è un completo rilassamento del LES e una contrazione della muscolatura liscia longitudinale dell'esofago che trae di 2-8 cm la giunzione esofago-gastrica nel torace. Questo movimento prossimale forma un'ernia iatale transitoria, che provoca la perdita di funzionalità della valvola di von Gubaroff e la fuoriuscita dei gas presenti nella porzione prossimale dello stomaco. Pochi secondi dopo, la muscolatura longitudinale dell'esofago si rilassa e la contrazione del diaframma crurale, assieme al ritorno elastico dei legamenti freno-esofagei, riportano la giunzione esofago-gastrica nella posizione originaria. È necessario sottolineare che il passaggio di fluidi durante i TLESRs non caratterizza comunque una condizione patologica in quanto fisiologicamente può presentarsi fino a un 60% delle volte.

1.2 Definizione ed epidemiologia

L'Ostruzione della Giunzione Esofago-Gastrica (EGJOO) è un quadro manometrico di tipo patologico, definito dalla Classificazione di Chicago IV (1) (2) (3) (4) dei disordini motori dell'esofago. Il meccanismo che sottende questo concetto monometrico è caratterizzato dall'inadeguato rilasciamento della EGJ e dalla conseguente necessità di raggiungere una pressione intraesofagea superiore alla norma al fine di far progredire il bolo, sia esso solido o liquido. Ciò impedisce il corretto deflusso del contenuto esofageo nello stomaco, provocandone il ristagno per più tempo di quanto ne servirebbe in condizioni fisiologiche.

EGJOO è definita manometricamente da un inadeguato rilassamento dello sfintere esofageo inferiore (IRP: *integrated relaxation pressure*) a cui si associano quadri di motilità del corpo esofageo preservata o comunque non abbastanza patologici da poter diagnosticare l'Acalasia esofagea, in uno dei suoi tre sottotipi.

Il quadro si associa ad un'elevata pressione intrabolo (IBP: *Intrabolus Pressure*) legata alla compressione del liquido l'EGJ che non si rilassa e la contrazione esofagea che avanza. (5)

I dati epidemiologici di questo quadro manometrico sono in continua evoluzione, parallelamente al progressivo cambiamento dei criteri diagnostici.

1.3 Classificazione

Sono state recentemente identificate due forme eziologiche distinte di EGJOO: *primaria*, detta funzionale o idiopatica, e *secondaria*, a sua volta suddivisa in associata ad anomalie strutturali e/o con ostruzione meccanica, da farmaci, infettiva o neoplastica (Figura 2) (6). Questa suddivisione si rende necessaria in quanto l'eziologia del quadro manometrico rende conto in larga parte della sua terapia e del decorso della patologia stessa, essendo EGJOO una condizione spesso secondaria ad un'altra patologia sottostante.

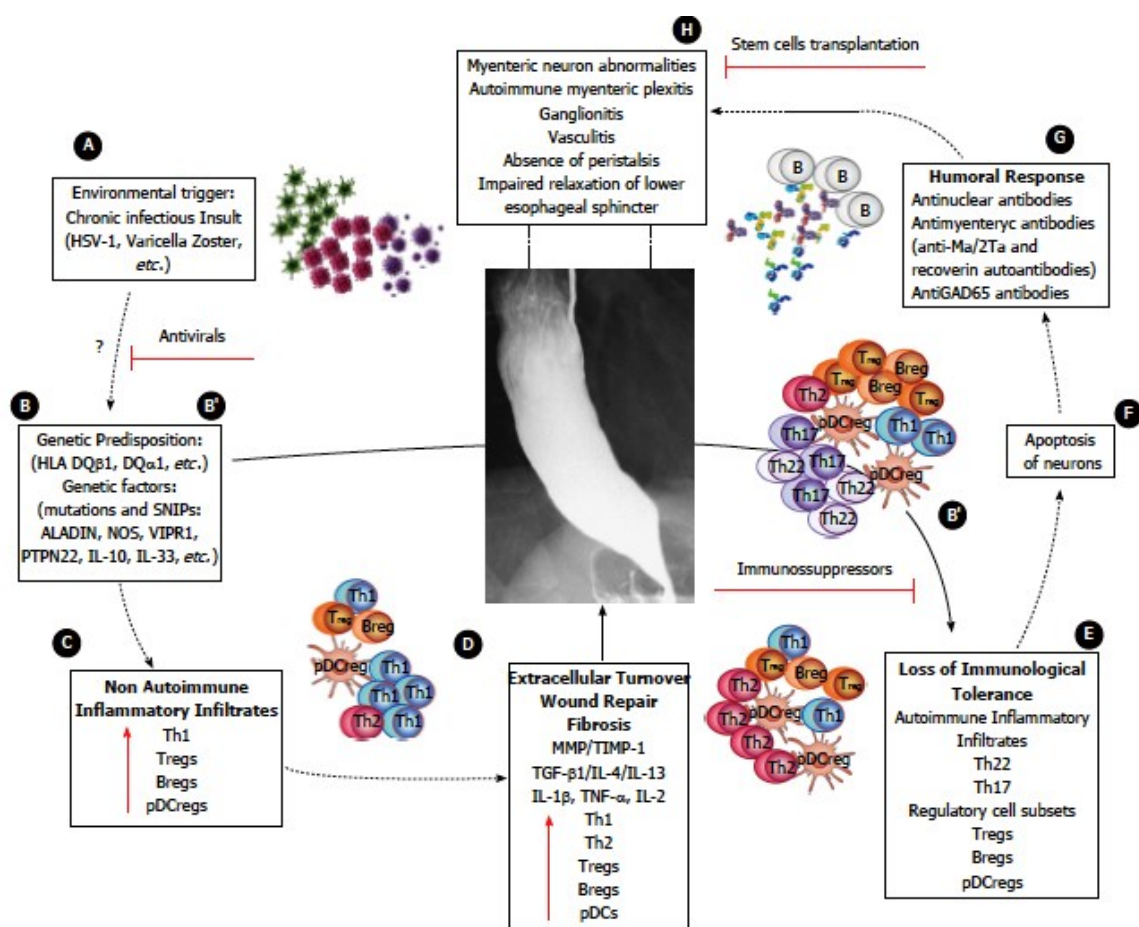


Figura 2, Proposta di patofisiologia di EGJOO

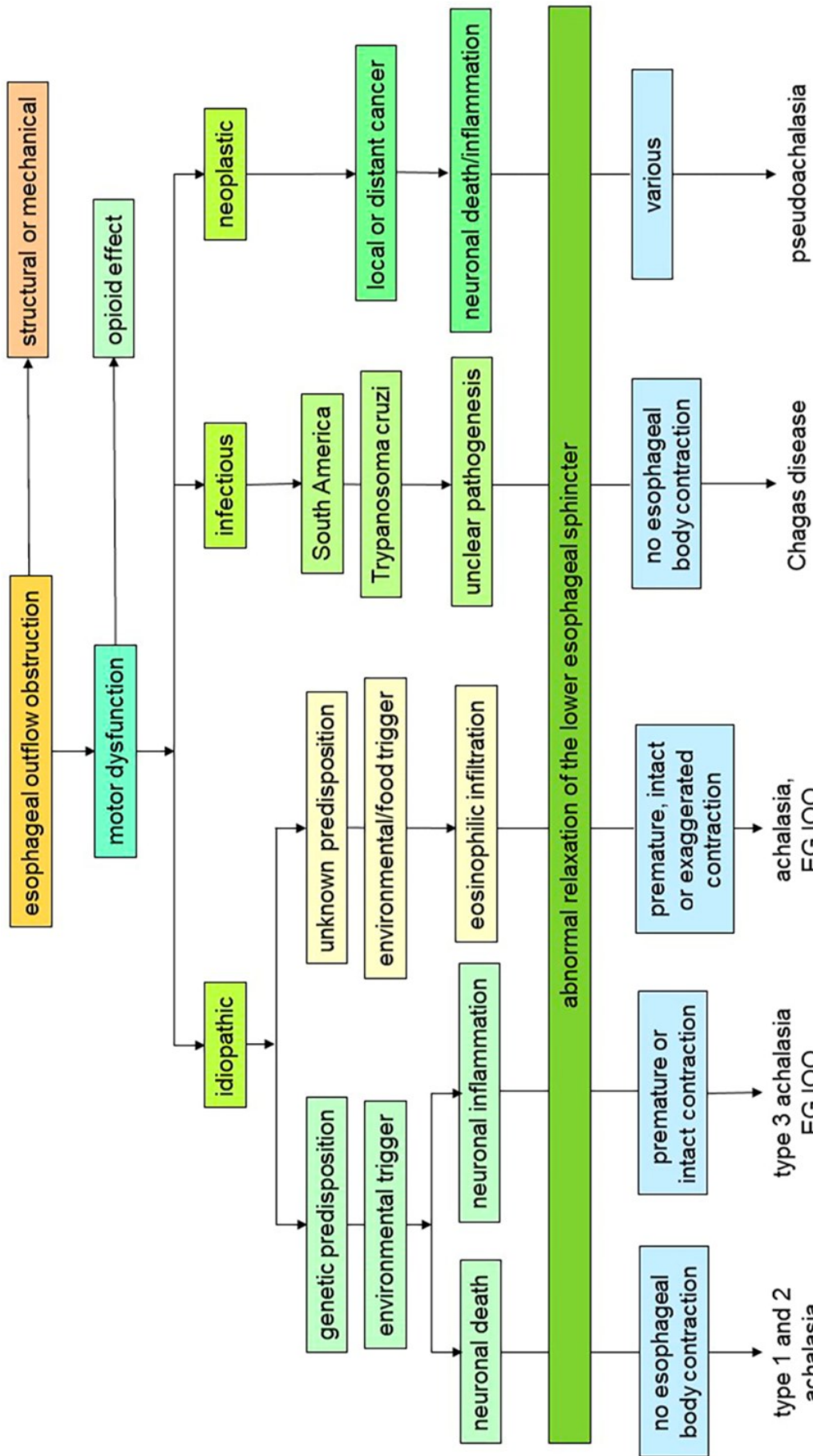


Figura 3, Classificazione di EGJOO secondo la CCv4.0 (6)

Forma primaria

La forma *primaria*, definita funzionale o idiopatica, è responsabile del 72-79% (3) dei casi di riscontro di IRP elevato non associabile ad Acalasia, individuato durante la HRM. Si caratterizza per un inadeguato rilassamento dello sfintere esofageo inferiore analogo a quanto accade nell'Acalasia. Le cause eziopatogenetiche non sono del tutto chiarite, anche se recentemente è stato proposto (Figura 2) che ci sia una predisposizione genetica di base, che a seguito dell'esposizione a fattori ambientali possa scatenare un'inflammatione a livello neuronale che a sua volta causa la prematura/inadeguata contrazione del LES. Una seconda ipotesi prevede invece che i fattori ambientali o dietetici possano facilitare l'invasione di cellule infiammatorie nell'esofago, con rilascio di fattori mioattivi/miotossici, che come conseguenza avrebbero la prematura o esagerata contrazione del LES, causando in ultima istanza il suddetto quadro manometrico (6).

Forma secondaria

Per quanto riguarda la forma *secondaria*, responsabile del 21-28% (3) dei casi di diagnosi manometrica di EGJOO, sono state osservate invece numerose condizioni che possono essere associate ad un aumento di IRP, le più comuni sono (3) (6):

1. anomalie strutturali: ernia jatale, stenosi esofagea, anello esofageo (in questo caso si prende in considerazione la forma che riguarda la parte distale dell'esofago, spesso a carico della giunzione squamocolonnare), *esophageal web*, diverticolosi esofagea, volvolo gastrico, varici esofagee e compressioni vascolari ab estrinseco;
2. anomalie anatomiche a seguito di alcune procedure chirurgiche (funduplicatio secondo Nissen, bendaggio gastrico e altre forme di chirurgia bariatrica);
3. anomalie anatomiche correlate a processi neoplastici: patologia tumorale esofagea, patologia tumorale gastrica, malattia metastatica;
4. anomalie anatomiche correlate a processi infiltrativi e infiammatori: sclerosi sistemica, amiloidosi, esofagite eosinofila;

5. assunzione di farmaci: in particolare oppiacei, ma anche antipsicotici di prima o seconda generazione;
6. artefatti nel pattern manometrico che possono portare a false diagnosi.

1.4 Sintomatologia

Sintomatologicamente EGJOO si può presentare con (Figura 3) (7) (3) (8):

- *Disfagia*: determinata dal ristagno del bolo all'interno dell'esofago, sia esso formato di cibi solidi o liquidi (40-75% dei pazienti riportano disfagia di diversi gradi);
- *Dolore toracico di origine non cardiaca*: determinato dall'elevata pressione intraesofagea che stimola le terminazioni nervose intraparietali esofagee e periesofagee circostanti (7-55% dei pazienti riportano questo sintomo);
- *Sintomi da GERD atipici* (36% dei pazienti riportano questi sintomi)
- *Sintomi da GERD tipici*: come bruciore di stomaco e/o rigurgito (68% dei pazienti riportano questi sintomi)
- *Epigastralgia* (43% dei pazienti riportano questo sintomo)

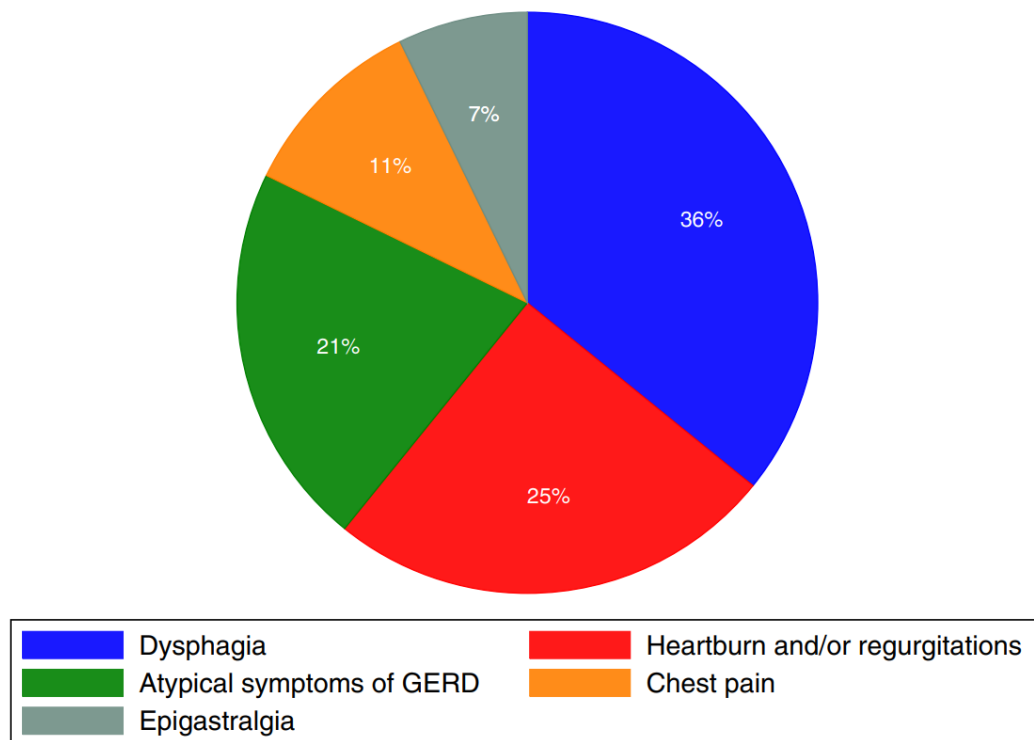


Figura 4, sintomatologia di EGJOO (9)

Di quest'elenco i sintomi più tipici sono senza dubbio Disfagia e Dolore toracico di origine non cardiaca, devono essere tenuti quindi in considerazione durante il *rule-in* e il *rule-out* della diagnosi differenziale.

1.5 Decorso

Per quanto riguarda la *forma secondaria*, il decorso della patologia è strettamente dipendente dalla gravità della patologia sottostante e dalle comorbidità presenti nel paziente specifico, spetterà quindi al medico il compito di fare un'analisi il più possibile accurata del quadro generale.

Il decorso della *forma primaria* è parimenti difficilmente prevedibile, in quanto si evince dalla letteratura che in media il 43% (tra il 15% e il 94% a seconda dello studio) (3) (1) (5) (10) (9) (11) dei pazienti affetti dalla forma primaria di EGJOO va incontro a remissione spontanea entro i 6 mesi dalla diagnosi, dato che ci fa sospettare ancora di più, se possibile, che ci sia una percentuale non irrilevante di sovradiagnosi, per quanto concerne i restanti si è osservato che una certa quota poi progredisce verso delle forme di Acalasia, un'altra quota sarà stazionaria nella sintomatologia e infine un'altra quota andrà verso un peggioramento dei sintomi. Non sono tuttavia presenti strumenti in grado di individuare a quale categoria di rischio si possa ascrivere il singolo paziente, rendendo *de facto* impossibile indirizzare il paziente in maniera univoca (9) (3). Va tenuto in considerazione che ad ogni aggiornamento della Classificazione di Chicago si assiste a brusche diminuzioni nelle diagnosi di EGJOO, per cui i dati presenti in letteratura per quanto concerne la classificazione, il decorso ed il trattamento di questo quadro manometrico spesso non sono coerenti in quanto gli studi sottendono dei *bias*, derivanti dai diversi protocolli impiegati nel corso degli anni.

1.6 Terapia

Per quanto riguarda la forma secondaria di EGJOO la terapia verte sulla risoluzione della condizione sottostante, causa stessa della condizione patologica (Figura 4).

Per quanto riguarda la forma primaria invece tipicamente un approccio *wait and see* può essere considerato in prima battuta, in alternativa si può iniziare una terapia a base di PPI, specie in pazienti con sintomatologia blanda o atipica, data l'impossibilità di classificare secondo una categoria di rischio, con follow-up per indagare la regressione/progressione della malattia e rivalutare il paziente a distanza di tempo. Se il paziente si presenta già con sintomatologia grave o se dopo la rivalutazione si dimostra che la patologia non è in regressione spontanea, le opzioni terapeutiche sono farmacologiche o chirurgiche (Figura 4) (3) (8) (9).

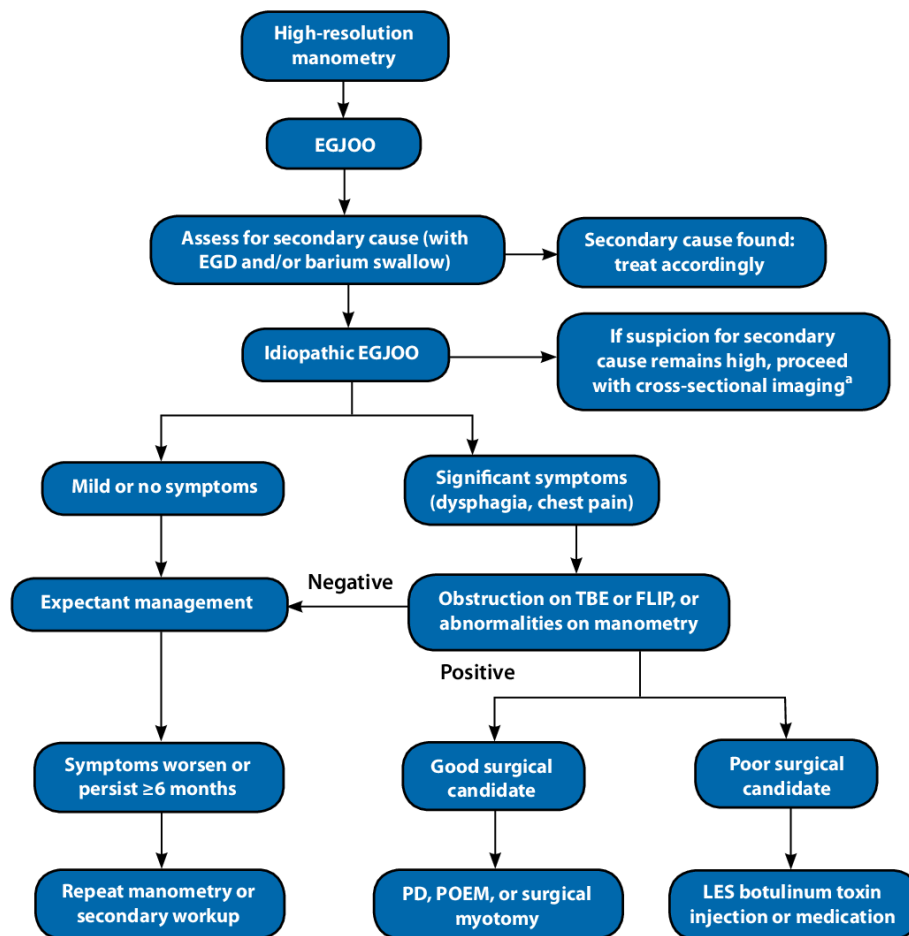


Figura 5, algoritmo terapeutico EGJOO (8)

Terapia farmacologica:

La terapia farmacologica prevede l'impiego di bloccanti del canale del calcio, nitrati, miorilassanti, triciclici antidepressivi, antispastici e iniezioni di botulino (direttamente nel LES). Alcuni studi in letteratura depongono a favore della terapia farmacologica in base al sintomo principale riportato

(12) (11) (13), in particolare si raccomanda l'uso di: antidepressivi triciclici per il dolore toracico, hysosciamine per la disfagia, inibitori di pompa protonica per il reflusso. La letteratura, tuttavia, in questo aspetto è molto carente e gli studi che sono stati portati a termine hanno come popolazione di riferimento campioni molto ristretti di pazienti. L'uso di iniezioni di tossina botulinica direttamente nel LES ha dato qualche risultato incoraggiante (nonostante le stesse limitazioni presenti per i farmaci sopradescritti), e si prospetta come una buona scelta terapeutica se in futuro saranno raccolti più dati a riguardo (14) (15).

Terapia Chirurgica ed Endoscopica:

Per quanto riguarda le terapie invasive queste devono essere prese in considerazione solo in casi altamente selezionati, in cui il dato manometrico è corroborato dai dati clinici e da un test aggiuntivo (TBE o FLIP). Le opzioni sono: dilatazione pneumatica (sotto guida endoscopica o radiologica), miotomia perorale e miotomia chirurgica. (12) (14) (13). La *dilatazione pneumatica* avente come *target* specifico il LES è un intervento a basso rischio di complicanze e ha dimostrato buona efficacia a distanza di 18 mesi e circa l'80% dei pazienti ha notato la non recrudescenza dei sintomi fino a 5 anni, anche se una piccola quota di questi va incontro a reintervento. (12) (14) (13) (16). La *miotomia chirurgica* ha dimostrato un successo eccellente nella risoluzione dei sintomi, performata sia per via laparoscopica che robotica, parimenti gli stessi risultati sono stati ottenuti tramite la *miotomia endoscopica perorale*, realizzata tramite tunnellizzazione dello spazio esofageo submucosale e successiva -tomia dello strato muscolare circolare di tutto lo spessore della EGJ (17) (18). Queste ultime due procedure, in particolar modo l'approccio endoscopico, hanno raramente complicanze post-operatorie, tuttavia degne di nota: polmonite *ab ingestis*, pneumotorace ed *esophageal leak*. I pazienti arruolati in questi studi avevano come target la risoluzione di disfagia o dolore toracico, non vi sono inclusi quindi sintomi atipici. Va sottolineato come le popolazioni prese in considerazioni siano numericamente piccole, per cui sarà necessario investigare più approfonditamente in futuro.

1.7 Classificazione di Chicago IV (CCv4.0)

La Classificazione di Chicago IV redatta nella sua forma odierna nel 2020 (3) (10) (1) (19) (5) (20), rappresenta il punto di riferimento per l'interpretazione, la classificazione e la diagnosi dei disturbi della motilità esofagea attraverso l'esecuzione di HRM. La prima redazione della Classificazione di Chicago risale al 2009, chiamata poi CC v 1.0, nel 2012 viene redatta la CC v 2.0, nel 2015 la CC v 3.0 ed infine nel 2020 assume la sua forma come la conosciamo oggi, la CC v 4.0. A differenza della CCv3 (Figura 5), il protocollo della CCv4 è stato aggiornato e ora prevede per la validità della diagnosi anche la presenza di sintomatologia specifica, la ripetizione di prove manometriche in posizione sdraiata, in posizione seduta e che il paziente sia sottoposto a specifici test provocativi, tra cui il *rapid drink challenge* (RDC), il *multiple rapid swallows* (MRS) e il *solid test meal*. I disturbi della motilità esofagea in particolare sono divisi in due gruppi: disturbi di *EGJ outflow* e di peristalsi.

I disturbi di *EGJ outflow* sono caratterizzati dal riscontro di un valore di IRP sopra il limite di norma (il limite nello specifico è dipendente dal *device* utilizzato durante lo svolgimento della HRM), dalla qualità della peristalsi e dalla presenza di deglutizioni associate a pressurizzazione panesofagea e/o contrazioni spastiche dell'esofago. Se non è presente una normale attività peristaltica del corpo esofageo si parlerà quindi di Acalasia (I, II e III tipo), se i criteri diagnostici per l'acalasia non sono raggiunti, si parlerà di *EGJOO*.

I disturbi della peristalsi sono invece caratterizzati da una generale normalità del valore di IRP rilevato alla HRM, al quale poi va aggiunto il pattern manometrico del corpo esofageo. Le contrazioni post-deglutitorie possono essere infatti valutate in base al tempo di latenza con cui si propagano (prematuro/spastiche), la forza contrattile (ipercontrattili/inefficaci/assenti). Questo permetterà di identificare quadri come lo spasmo esofageo distale, l'esofago ipercontrattile, la motilità esofagea inefficace e l'assenza di peristalsi.

	GERD-Q	Eckardt score	BEDQ	EHAS
Number of patients who completed the questionnaire	81	76	75	77
Motility disorders according to CC v3.0				
EGJ disorders	10 (6-12)	6 (1-8)#	22 (0-34)*	31 (5-44)
Absent contractility/DES	10 (4-15)	4 (1-6)	11 (10-37)*#	23 (6-42)
IEM	8 (3-16)#	4 (0-9)	1 (0-28)	31 (0-60)
Normal	7 (0-13)	3 (0-11)	3 (0-33)	29 (6-55)
Motility disorders according to CC v4.0				
EGJ disorders	10 (6-12)	7 (1-8)	25 (0-34)*#	32 (5-44)
Absent contractility/DES	10 (4-15)	4 (1-6)	11 (10-37)*#	23 (6-42)
IEM	10 (6-16)#	4 (1-9)	0 (0-19)	28 (8-45)
Normal	7 (0-15)	3 (0-11)	3 (0-33)	31 (0-60)

Note: Data are expressed as median (range).

Abbreviations: EGJ, esophago-gastric junction; DES, distal esophageal spasm; IEM, ineffective esophageal motility; GERD-Q, gastro-esophageal reflux disease questionnaire; BEDQ, brief esophageal dysphagia questionnaire; EHAS, esophageal hypervigilance and anxiety scale.

* $p < 0.05$ vs IEM; # $p < 0.05$ vs normal.

Figura 6 Differenze tra gli score diagnostici riscontrabili nella CCv3 e nella CCv4 (20)

1.8 Criteri diagnostici di EGJOO

Scendendo nel dettaglio dell'algoritmo diagnostico di EGJOO, i criteri clinici rilevanti individuati sono i seguenti (8) (11):

1. La diagnosi esclusivamente manometrica di EGJOO è sempre considerata clinicamente inconcludente.
2. La diagnosi manometrica di EGJOO è definita dall'elevazione mediana di IRP oltre gli standard di normalità sia in posizione seduta che supina e dal riscontro di $\geq 20\%$ di deglutizioni con elevazione di IBP.
3. La diagnosi clinicamente conclusiva di EGJOO è determinata dalla presenza di segni manometrici di EGJOO e di sintomatologia tipica (con particolare attenzione a disfagia e dolore toracico di origine non cardiaca) con almeno un'indagine di supporto positiva per ostruzione (TBE e/o FLIP).

4. Il riscontro di anomalità parametriche isolate all'HRM non è suggestivo di diagnosi di EGJOO; queste includono il riscontro di un'elevazione isolata di IRP mediano in posizione solo primaria o solo secondaria e il riscontro di un'elevazione di IBP in posizione primaria.
5. Alcune evidenze a supporto della diagnosi manometrica di EGJOO sono:
- presenza di ostruzione all'efflusso e pressurizzazione esofagea durante la *rapid drink challenge* (RDC);
 - ostruzione all'efflusso durante il *solid test meal*, in particolare se associata temporalmente all'insorgenza sintomatologica;
 - funzionalità anomala della giunzione esofago-gastrica a seguito di stimolazione farmacologica.

	CC v4.0										Total
	Achalasia type I	Achalasia type II	Achalasia type III	EGJ outflow obstruction	Absent contraction	Distal Esophageal Spasm	IEM	Normal			
CC v3.0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Achalasia I	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Achalasia II	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Achalasia III	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
EGJ outflow obstruction	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	3
Absent contraction	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6
Distal Esophageal Spasm	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
IEM	0	0	0	0	0	0	39	24	39	24	63
Normal	0	0	0	0	0	0	0	51	0	51	51
Total	2	2	0	3	6	1	40	76	40	76	130

Note: Discordances between the two classifications are highlighted in dark gray.

Bold values correspond to unchanged diagnosis with CCv3.0 and CCv4.0.

Abbreviations: EGJ, esophago-gastric junction; IEM, ineffective esophageal motility.

Figura 7 Cambiamenti diagnostici tra CCv3 e CCv4 (20)

2. MANOMETRIA AD ALTA RISOLUZIONE (HRM)

2.1 Generalità

La manometria ad alta risoluzione (HRM) è un esame diagnostico introdotto nella prima decade degli anni 2000 e rappresenta l'evoluzione della *manometria esofagea convenzionale*. A differenza della manometria convenzionale, HRM si serve di un sondino in cui sono presenti dei sensori che rilevano la pressione intra-esofagea con una tecnologia di tipo elettromeccanico (in tutto sono fino a 36 sensori). Si tratta dell'esame di scelta nello studio dei disturbi della motilità esofagea per via della poca invasività, del costo proporzionato, e dell'altissima precisione di rilevazione dei dati, inoltre è un tipo di test poco incline ai guasti meccanici dello strumento e solo in parte operatore-dipendente (a differenza anche in questo caso della manometria convenzionale).

Viene impiegata come esame di secondo livello in pazienti che presentino:

- Dolore toracico di origine non cardiaca
- Disfagia per comprovata origine non organica
- Patologia da reflusso che debba essere trattata con terapia chirurgica
- Patologia autoimmune che possa interessare l'esofago (es. Sclerosi Sistemica)
- Qualsiasi paziente che debba sottoporsi ad esame pH-impedenziometrico

Le controindicazioni alla sua esecuzione sono:

- Controindicazioni assolute: coagulopatie gravi, stenosi-ostruzione di faringe ed esofago, alterazioni della mucosa esofagea, patologie che controindichino la stimolazione vagale
- Controindicazioni relative: neoplasie esofagee, ulcere esofagee, diverticoli esofagei o faringei di grandi dimensioni, varici esofagee di grandi dimensioni

2.2 Lo strumento

Lo strumento si compone di sonda, sistema di acquisizione e Programma di rappresentazione (*esophageal pressure topography plot: EPT plot*)

La *sonda* è sostanzialmente un catetere di piccolo diametro, corredato di una serie di sensori (fino a 36) estensimetrici miniaturizzati e microtrasduttori elettronici solidi, che rilevano i valori pressori intra-esofagei

Il *sistema di acquisizione* è un *device* che riceve il segnale elettrico proveniente dalla sonda e lo amplifica e codifica in modo tale da poter essere elaborato e interpretato dal programma di rappresentazione, tramite un meccanismo di interpolazione tra i segnali derivanti dai vari rilevatori.

Il *Programma di rappresentazione (EPT plot)* è una tecnologia che elabora il segnale derivante dal sistema di acquisizione e sfrutta la rappresentazione in un grafico delle diverse zone pressorie con colori differenti, su un piano in cui l'ascissa rappresenta il tempo e l'ordinata identifica le distanze lungo il catetere tra i sensori. Questo grafico sarà poi interpretato attraverso la CCv4.0 in ambito clinico-diagnostico.



Figura 8, Strumentazione e Plot di una HRM

2.3 Modalità di esecuzione

La *preparazione* in vista dell'esecuzione di questo esame prevede che il paziente sia a digiuno da almeno 6 ore per i cibi solidi e da almeno 2 ore per i liquidi, inoltre vanno sospesi tutti i farmaci che in qualche modo possono interagire con la motilità esofagea (caffaina, calcio-antagonisti, nitrati, pirocinetici, loperamide, antagonisti beta-abrenergici, antagonisti o agonisti degli oppioidi, anticolinergici, antidepressivi triciclici, etc.) (21).

Le 2 fasi dell'esame si differenziano dalla posizione che assume il paziente, che in una sarà supino, nell'altra sarà seduto; in entrambi i frangenti si segue il protocollo redatto in maniera coerente alla CCv4.0 che associa deglutizione obbligatorie con test dei test addizionali.

La fase a paziente *supino* si divide in *tre* misurazioni distinte:

Durante la prima si estrapolano i dati relativi all'esofago a riposo in lasso di tempo mai inferiore ai 30 secondi, in questo modo l'operatore riconosce i principali punti di repere che permetteranno poi la giusta valutazione del grafico risultante, che sono:

- Sfintere esofageo superiore (UES: *upper esophageal sphincter*)
- Corpo dell'esofago
- I due componenti di EGJ (LES e pilastri diaframmatici)

Durante la seconda fase si acquisiscono i dati pressori derivanti da 10 deglutizioni di 5 mL d'acqua a temperatura ambiente, somministrata a mezzo di una siringa, a distanza di almeno 30 secondi l'una dall'altra

Durante la terza si acquisiscono i dati pressori relativi alla *multi rapid swallow* (MRS), un test addizionale che consiste nella deglutizione di 2 mL d'acqua per 5 volte in rapida successione, ripetuto per 3 volte al fine di aumentare la sensibilità diagnostica.

La fase a paziente *seduto*, dopo aver atteso almeno 1 minuto dal cambio di posizione, si caratterizza a sua volta di 3 misurazioni distinte, avendo sempre le stesse accortezze riportate per le misurazioni in fase a paziente supino:

Durante la prima si estrapolano in almeno 30 secondi i dati relativi al tracciato basale

Durante la seconda misurazione si raccolgono i dati relativi a 5 deglutizioni

Durante la terza misurazione si raccolgono i dati relativi ad un test addizionale, la *rapid drink challenge* (RDC), durante la quale vengono somministrati 100-200 mL d'acqua al paziente che dovrà deglutirla rapidamente; anche questo test va ripetuto più volte al fine di aumentare la sensibilità diagnostica.

Dei test aggiuntivi e provocativi possono essere associati alla HRM al fine di ridurre le diagnosi inconcludenti e le ambiguità diagnostiche. Il protocollo può quindi essere esteso con l'acquisizione di dati durante la *deglutizione con boli solidi* e durante la provocazione *farmacologica*, in accordo con quanto stabilito dal protocollo d'esecuzione della HRM dalla CCv4.0

2.4 Parametri raccolti

I dati acquisiti dalla sonda, amplificati e codificati dal sistema di acquisizione e poi graficamente disposti dal EPT plot sono parametrici, per tanto è stato istituito un sistema metrico *ad hoc* per renderli di facile interpretazione. I parametri più significativi sono (22):

- *integrated relaxation pressure* (IRP), è l'indice che valuta la risposta di EGJ dopo la deglutizione, in particolare è il nadir della pressione in una media di 4 secondi nei 10 secondi successivi la deglutizione. Il suo valore di normalità varia in base allo strumento specifico impiegato e in base alla posizione del paziente (supina o seduta). Ci sono due strumenti ufficialmente riconosciuti per l'esecuzione di HRM: Medtronic e Laborie/Diversatek. Noi utilizziamo lo strumento

Medtronic, i cui valori di normalità sono ≥ 15 mmHg a paziente supino e ≥ 12 mmHg a paziente seduto, se si riscontrano valori superiori si rientra nel range di anormalità.

- *Distal contracting integral* (DCI), è l'indice che valuta la forza di contrazione del corpo dell'esofago, viene calcolato tramite la formula "ampiezza x durata x lunghezza" secondo i valori dell'onda di contrattile dell'esofago distale, tenuto presente che il contesto pressorio circostante abbia una media di 20 mmHg x s x cm. Il suo range di normalità è compreso tra 450 e 8000 (sono possibili variazioni tra la posizione supina e seduta, ma i limiti di normalità non cambiano). Per DCI < 100 mmHg x s x cm si parla di *peristalsi fallita*. Per DCI compreso tra 100 e 450 mmHg x s x cm si parla di *peristalsi debole*.
- Per DCI > 8000 mmHg x s x cm si parla di *ipercontrattilità*, per contrazioni dell'onda contrattile > 5 cm si parla invece di peristalsi frammentata.
- *Distance latency* (DL), è l'indice che valuta la latenza in ordine di tempo relativa all'inibizione della contrazione esofagea dell'esofago distale che deve avvenire solo secondariamente al terzo prossimale (muscolo striato) e al terzo medio (muscolo liscio) che è necessaria per permettere la progressione del bolo. Nel grafico è la rappresentazione in secondi dell'intervallo tra il rilassamento del UES e *contractile deceleration point* (CDI). Il suo valore di normalità è > 4,5 secondi.
- *Contractile deceleration point* (CDP), è l'indice che valuta il punto di decelerazione dell'onda contrattile tra la fase rapida prossimale e la fase lenta esofagea. È situato entro 3 cm dal margine prossimale del LES.

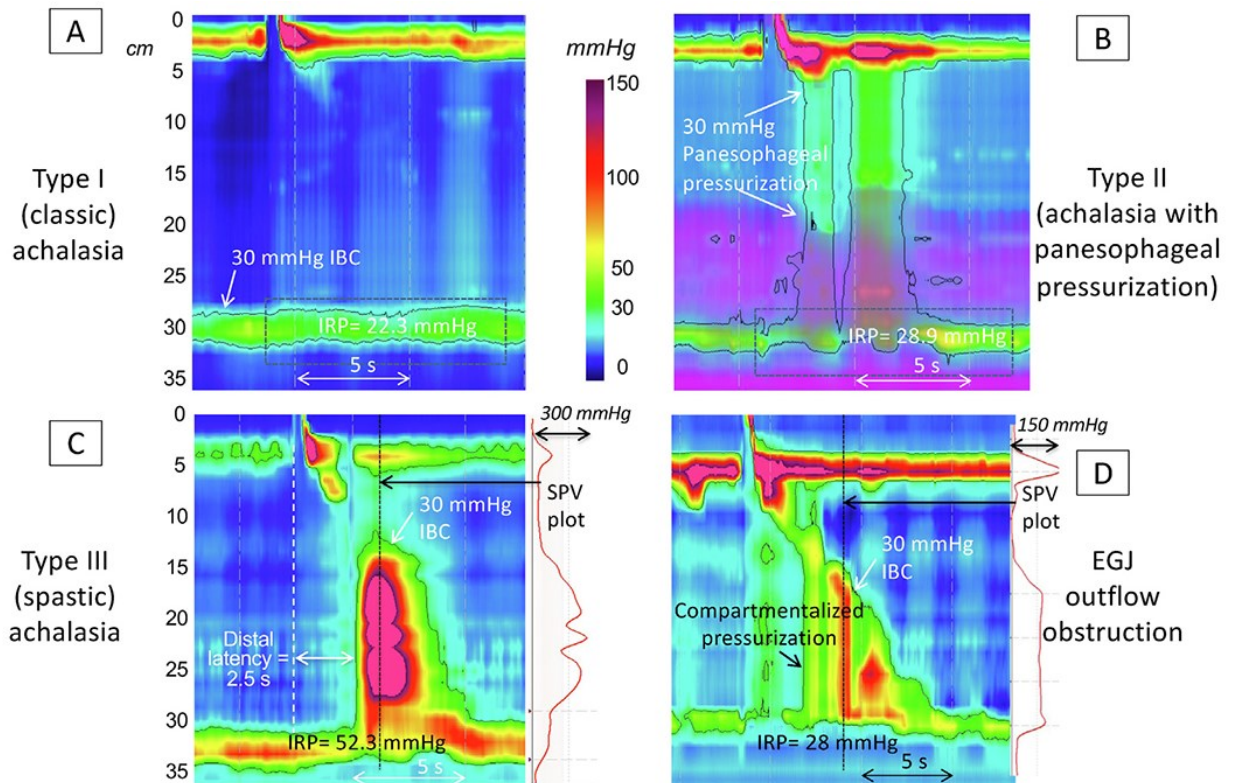


Figura 9, Diversi pattern manometrici patologici riscontrabili alla HRM (23)

2.5 Impiego e limiti della HRM nella diagnosi di EGJOO

La manometria ad alta risoluzione è attualmente impiegata secondo l'algoritmo stabilito dalla CCv4.0 nella diagnosi e nel follow-up delle patologie della motilità esofagea, suddivise in base al valore di IRP in disturbi di *EGJ outflow* e di *peristalsi*.

Come sancito dalla CCv4.0, nel caso di EGJOO la sola diagnosi a mezzo di HRM non è sufficiente a formulare una diagnosi clinicamente rilevante, ma serve a caratterizzare il quadro manometrico tipico (Figura 9) (23). La motivazione di tale decisione risiede nei limiti intrinseci della metodica (22):

- Dati i range parametrici per la diagnosi manometrica di EGJOO, non si può escludere che alcuni artefatti possano effettivamente portare ad una misdiagnosi (Figura 7) (3)
- Valutazione di motilità e pressione esofagea che non tiene conto di possibili cause extraesofagee. L'esame va quindi integrato con altri test aggiuntivi, in primis una esofagogastroduodenoscopia che è mandatoria.

- La durata dell'esame è limitata nel tempo, non prende in considerazione quindi di come cambia la fisiologia del LES durante i normali momenti della giornata.

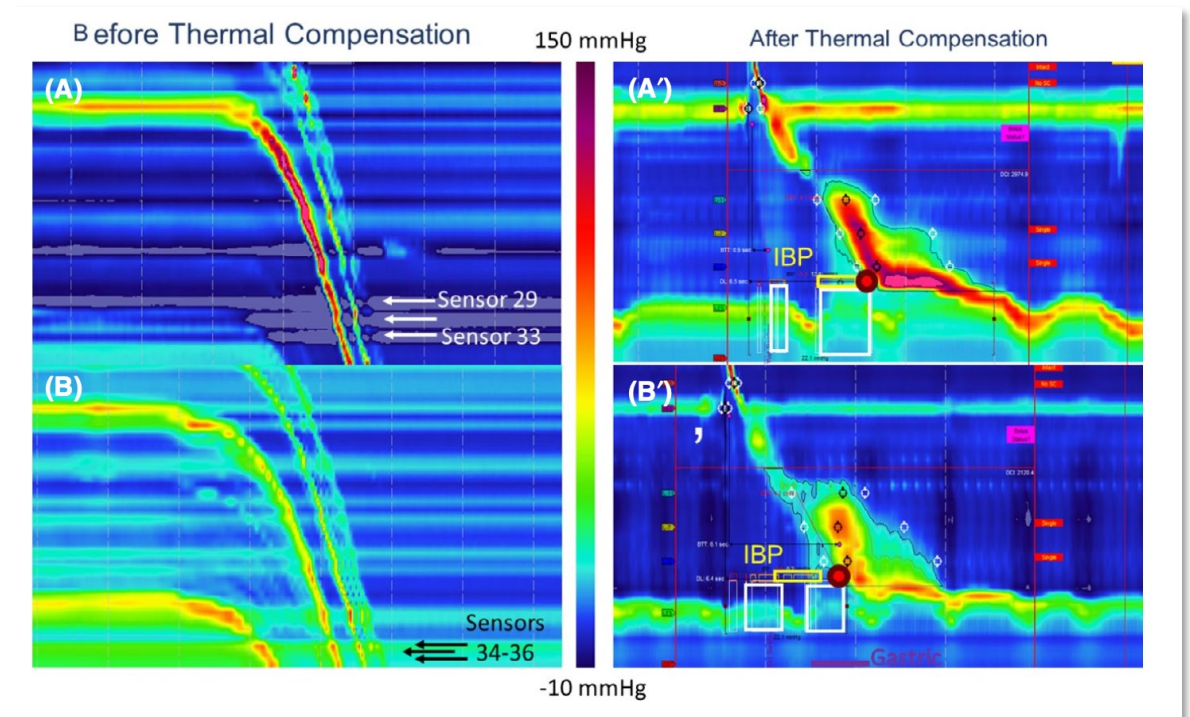


Figura 10, Artefatti di EGJOO alla HRM (3)

3. PH-IMPEDENZIOMETRIA

3.1 Generalità

La pH-impedenziometria è un esame strumentale relativamente recente che rappresenta l'evoluzione della pH-metria delle 24 ore. Si tratta di un test poco invasivo e che non richiede ospedalizzazione, eseguito a mezzo di un sondino naso-gastrico (SNG) di diametro ridotto, attrezzato di un sensore di pH (talvolta due, in base allo specifico strumento utilizzato) e di 6 sensori impedenziometrici che sono disposti nella lunghezza del SNG. È impiegato soprattutto nella diagnosi e nel *follow up* dei pazienti affetti da GERD.

3.2 Lo strumento

Il *device* utilizzato è formato di due componenti: la sonda e il registratore.

- La *sonda* è un catetere di diametro di 2.1mm, dotato di 1/2 sensori per la misurazione di pH, in grado di rilevare il valore di acidità o alcalinità del reflusso, inoltre è dotato di 6 canali per la misurazione dell'impedenza posizionati a una distanza di 3, 5, 7, 9, 15, e 17cm dal LES, in grado di rilevare fino a che altezza arriva l'episodio di reflusso e la sua direzione (orale-aborale o distale-prossimale);
- Il *registratore* è un device che raccoglie i dati acquisiti dalla sonda, corredato di alcuni pulsanti che il paziente può premere durante il corso dell'esame nel momento in cui avverta l'insorgere di un sintomo specifico, in modo da poter individuare una possibile correlazione tra gli episodi di reflusso rilevati e la presenza di sintomatologia.

3.3 Modalità di esecuzione

La *preparazione* in vista dell'esecuzione di questo esame prevede che il paziente sia a digiuno da almeno 6 ore per i cibi solidi e da almeno 2 ore per i liquidi, inoltre vanno sospesi tutti i farmaci che in qualche modo possono interagire con la motilità esofagea (caffeine, calcio-antagonisti, nitrati, pirocinetici, loperamide, antagonisti beta-adrenergici, antagonisti o agonisti degli oppioidi, anticolinergici, antidepressivi triciclici, etc.) e gli antiacidi, con particolare attenzione riguardo gli inibitori di pompa protonica e gli antiH2 che vanno invece sospesi 15-20 giorni prima dell'inizio dell'esecuzione dell'esame. Sarebbe buona norma che il paziente non utilizzi prodotti cosmetici che possono far aderire male gli strumenti utilizzati per il bloccaggio del SNG.

L'esame si divide in 3 *fasi*, posizionamento del *device* e istruzione del paziente, esecuzione dell'esame e rimozione del *device*.

- *Posizionamento del device*: il paziente si reca in ambulatorio e viene istruito sul funzionamento del *device* e sugli scopi dell'esame, la

sonda verrà quindi inserita per via trans-nasale (previa anestesia locale) e posizionata nell'esofago in modo che l'elettrodo registratore di pH distale (nel caso ne fossero presenti 2) sia posto a una distanza di 5cm dal margine superiore del LES. La sonda verrà poi collegata al registratore. Il paziente a questo punto va a casa e dovrà svolgere le sue attività quotidiane come suo solito.

- *Esecuzione dell'esame*: il paziente svolge le sue abituali attività quotidiane, rispettando anche le proprie abitudini prandiali per orari e composizione; il paziente dovrà quindi notificare, premendo appositi tasti presenti sul registratore, i seguenti eventi: se sta cambiando posizione (clino-ortostatismo o viceversa), se avverte l'insorgenza di sintomi specifici, l'orario di inizio e fine di ogni pasto. Questo serve a quantificare se l'attività del reflusso è preponderante in una posizione rispetto all'altra e a verificare la reale associazione tra sintomo ed episodio di reflusso.
- *Rimozione del device*: il paziente 24 ore dopo il posizionamento del *device* si reca nuovamente in ambulatorio, dove il verrà rimossa la sonda e saranno scaricati i dati del registratore, in modo che un operatore qualificato possa poi leggerli ed interpretarli

3.4 Parametri raccolti

la pH-MII è in grado di riconoscere i movimenti intraesofagei del bolo alimentare. Questo metodo è basato sulla misurazione della resistenza alla corrente alternata (impedenza) offerta dal contenuto del lume esofageo. Quando un paio di elettrodi separati da un isolante (catetere) è posto all'interno dell'esofago il circuito elettrico è chiuso dalle cariche elettriche (ioni) presenti nella mucosa esofagea e nel lume che avvolge il catetere. La conduttività del lume esofageo vuoto è relativamente stabile; il circuito elettrico registra valori intorno ai 2000-4000 Ohms. La presenza di un bolo liquido a livello del segmento misuratore d'impedenza è riconosciuta da una brusca caduta dell'impedenza dovuta all'aumento del contenuto ionico del bolo che migliora la conduzione elettrica tra i due elettrodi. L'impedenza rimarrà su valori bassi fino a che il bolo è presente tra i due elettrodi e

inizierà a salire quando il bolo avrà attraversato il segmento. La presenza di gas tra i due elettrodi è invece riconosciuta da un aumento dei valori di impedenza tipicamente sopra 5000 Ohms non essendoci cariche elettriche per chiudere il circuito. L'impedenza tornerà a valori basali quando il bolo di gas sarà passato e gli elettrodi torneranno in contatto con la mucosa esofagea. La presenza di un bolo misto (gas-liquido, liquido-gas) è riconosciuta da variazioni di impedenza che indicano la presenza di gas e di liquido.

I dati raccolti sono dunque di diversi tipi:

- dati riguardanti la presenza e il tipo di bolo che refluisce in esofago (sia esso gassoso, liquido o misto liquido-gassoso);
- dati riguardanti il pH acido, debolmente acido o debolmente alcalino del bolo;
- dati riguardanti la direzione (oro-aborale o distale-proximale) del bolo;
- dati riguardanti l'estensione proximale del bolo nell'esofago;
- valutazione della correlazione tra il sintomo e l'episodio specifico di reflusso

3.5 In che ambiti è impiegata

Questa metodica è attualmente impiegata come *gold standard* nella diagnosi di malattia da reflusso esofageo e nel monitoraggio del funzionamento della sua terapia associata, sia essa medica, chirurgica o endoscopica.

3.6 Perché può essere utile nella diagnosi di EGJ-OO

La pH-impedenziometria delle 24 ore, fornendo dati indiretti relativi al contenuto endoluminale a livello esofageo, potrebbe dare un contributo analitico nella sua diagnosi di EGJOO.

In primis, si tratta di un esame il cui funzionamento si basa sulla valutazione dei valori di pH a livello dell'esofago distale. Valori di pH <6 sono da correlare alla risalita di contenuto gastrico. Nei pazienti con EGJOO, si

assume che l'aumentato tono dell'EGJ impedisca la risalita di contenuto gastrico a pH acido a livello dell'esofago distale.

Altro aspetto fondamentale legato alla pH impedenziometria, evoluzione rispetto alla sola pH metria, è la valutazione dei valori di impedenza. Essa, infatti, permette di valutare la presenza/assenza e l'andamento del contenuto liquido all'interno dell'esofago. Tali misurazioni permettono di valutare anche la presenza di reflussi debolmente alcalini, non riconosciuti dalla pHmetria. Le considerazioni sulla valutazione del movimento del bolo, applicabili al reflusso gastro esofageo, possono essere traslate al ristagno del bolo alimentare/liquido in pazienti con ostruzioni al deflusso esofago-gastrico. Il paziente, infatti, può segnalare i pasti assunti nell'arco della giornata tramite apposita pulsantiera incorporata nel *device* indicando l'inizio e la fine dei pasti. Queste informazioni permettono verosimilmente di identificare e quantificare in termini temporali l'eventuale ristagno di bolo nel suo passaggio dall'esofago allo stomaco, vicariando la funzione diagnostica attualmente espletata dalla TBE.

La valutazione estemporanea e su singolo atto deglutitorio del TBE presenta il limite di essere gravata dalla possibile variabilità episodica dell'intensità dell'ostruzione al deflusso esofago gastrico. Inoltre, nella stragrande maggioranza dei casi viene eseguita solamente con ingestione di pasto baritato liquido. Tali limiti possono determinare una ridotta sensibilità con il rischio non riconoscere quadri patologici. La pH MII valutando il paziente in un setting di vita e per un arco di tempo prolungato, valutando in modo indiretto il comportamento funzionale della giunzione esofago gastrica considerando il ristagno di liquido in esofago distale in fase post-prandiale e a digiuno.

Una successiva valutazione attuabile con tale metodica in ambito di fisiopatologia digestiva è l'associazione tra i sintomi ed episodi di reflusso gastro-esofageo. Nella pratica routinaria questo permette di differenziare le varie diagnosi nell'ambito dello spettro GERD. Una correlazione speculativa attuabile nell'ambito dei pazienti con EGJOO è l'associazione tra i sintomi ed eventuali episodi di ristagno del bolo a livello dell'esofago distale. L'esecuzione della pH-impedenziometria da sola non può essere in alcun modo sufficiente alla diagnosi di EGJOO, in quanto non fornisce alcuni dei

dati per essa essenziali, quali ad esempio i valori mediani di IRP e IBP, ma potrebbe essere integrata nell'iter diagnostico

3.7 Perché può sostituire i test aggiuntivi

Il *Timed Barium Esophagogram* (TBE) è una metodica di radiologia tradizionale utilizzata (tra le altre cose) per la conferma diagnostica di EGJOO. La sua esecuzione prevede l'ingestione di un mezzo di contrasto (mdc) all'iopamidolo a piccoli sorsi e la successiva esecuzione di radiografie toraciche seriate ai tempi di 1 minuto, 2 minuti e 5 minuti dopo la completa ingestione del mdc. Si misurerà dunque l'altezza a cui si ferma la colonna di mdc nell'esofago e dimostrazione o meno del normale passaggio del mezzo di contrasto tra l'esofago e lo stomaco. Questa metodica è impiegata nel rule-in e rule-out di EGJOO secondaria, in quanto è in grado di mettere confermare i dati manometrici con un riscontro oggettivo del ristagno post deglutitorio. La pH-imp 24h può potenzialmente valutare questo ristagno, prendendo inoltre in considerazione un numero nettamente superiore di deglutizioni, nonché deglutizioni di diversa natura (solida, liquida), dando un quadro funzionale più accurato riguardo la funzionalità del LES e della EGJ.

L' *Endoscopic Functional Lumen Imaging Probe* (EndoFLIP) invece è un sistema di *imaging* avanzato che permette di valutare le proprietà biomeccaniche della parete esofagea e della giunzione esofago-gastrica (GEG). La sonda misura la sezione trasversale del lume (*cross sectional area*, CSA) e le pressioni esofagee secondarie alla sua distensione, sfruttando la planimetria ad impedenza. Viene utilizzato un palloncino distensibile che racchiude un catetere con diverse coppie di elettrodi. Il palloncino viene disteso dall'operatore a velocità e volumi controllati, utilizzando un fluido a conducibilità nota. Questo permette di valutare i diametri trasversali intraluminali, le variazioni di pressione, volume, impedenza e distensibilità dell'esofago e della GEG, consentendo l'elaborazione del profilo tridimensionale del viscere, oltre che i *quadri motorii* di peristalsi esofagea, in maniera complementare alla manometria esofagea. La superiorità della planimetria d'impedenza rispetto alla pHMII nella diagnosi di ostruzione del deflusso esofagogastrico è evidente, e

pertanto l'endoFLIP rimane il *gold standard* come metodica aggiuntiva. I limiti legati alla scarsa diffusione della metodica, i costi e la mancanza di *expertise* rappresentano un *gap* attualmente difficile da colmare se non con metodiche addizionali e alternative, già diffuse sul territorio, come la pHMI

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo principale di questo studio retrospettivo osservazionale è stato di esplorare il possibile utilizzo della pH-impedenziometria al di fuori del suo ambito di comune utilizzo, ovvero lo spettro della malattia da reflusso gastroesofageo. L'applicazione di questa metodica per la valutazione di disordini motori esofagei e, nello specifico, dei disturbi da ostruzione del deflusso esofago gastrico, può sembrare azzardata, ma vi sono alcuni elementi insiti nella patologia ostruttiva che abbiamo analizzato in questo studio preliminare per future evoluzioni speculative, con l'elaborazione di parametri ad hoc per questo scopo.

In prima analisi si è cercato di valutare se i normali parametri forniti dall'analisi pH-impedenziometrica possano essere utilizzati per identificare i pazienti con EGJOO. Successivamente abbiamo valutato se i parametri forniti permettano di identificare i pazienti con EGJOO clinicamente significativa in accordo con la classificazione di Chicago v4.0. Un terzo aim dello studio è stato quello di valutare se i parametri pH impedenziometrici a nostra disposizione permettano di identificare la popolazione di pazienti con EGJOO che nel corso della loro storia clinica sviluppano quadri clinomanometrici di acalasia. In ultima analisi abbiamo speculato la possibilità di identificare nuovi parametri pH MII ad hoc per tale scopo.

MATERIALI E METODI

1 Database

Il database da cui abbiamo preso il campione di riferimento è formato di n. 1817 individui, raccoglie dati dal 06.02.2013 al 11.10.2023 tra i pazienti che si sono sottoposti ad HRM o pH-impedenziometria presso la nostra struttura. Le informazioni ivi contenute spaziano dai dati anamnestici di base, compresi quelli relativi allo stile di vita e alla demografia, ai dati ascrivibili ai referti di HRM, pH-impedenziometrie 24h, indagini endoscopiche e radiografiche dell'esofago, fino alla presenza e quantificazione (scala Likert a 4 punti 0-3) di sintomi specifici presenti al momento della valutazione.

Per quanto riguarda i referti di HRM sono state tabulate in particolare come variabili: *Pressure Inversion Point (PIP)*, *Intrabdominal Lower Esophageal Sphincter Length (Intrabd. LES)*, *Lower Esophageal Sphincter Length (LES length)*, *Lower Esophageal Sphincter resting pressure*, *Lower Esophageal Sphincter residual pressure (IRP)*, *Intrabolus Pressure (IBP)*, *Mean distal esophageal amplitude (mean DEA)*, *peristaltic swallows*, *simultaneous swallows*, *failed swallows*, *panesophageal pressure*, *premature swallows*, *rapid contractions*, *fragmented swallows*, *ineffective swallows* ed infine *High Resolution Manometry pattern (HRM pattern*, che individua la diagnosi manometrica).

Per quanto riguarda i referti di pH-impedenziometria sono state tabulate le seguenti variabili: *total aet percent (aet: acid exposure time)*, *upright aet percent*, *recumbent aet percent*, *total refluxes*, *acid refluxes*, *non-acid refluxes*, *total refluxes proximal*, *Symptom Index + Symptom Association Probability (SI + SAP)*, *Symptom Index total (SI total)*, *Symptom Index total 2 (SI total 2)*, *Symptom Index acid (SI acid)*, *Symptom Index acid 2 (SI acid 2)*, *Symptom Index non-acid (SI non-acid)*, *Symptom Index non-acid (SI non-acid 2)*, *Symptom Association Probability total (SAP total)*, *Symptom Association Probability 2 (SAP total 2)*, *Symptom Association Probability acid (SAP acid)*, *Symptom Association Probability acid 2 (SAP acid 2)*, *Symptom Association Probability non-acid (SAP non-acid)*, *Symptom*

Association Probability non-acid 2 (SAP non-acid 2), main symptom, secondary symptom, final diagnosis.

Sono state analizzate e poste a confronto tutte le variabili sopra descritte presenti nel database impiegato. In particolare, è stato dato risalto a queste quattro variabili:

- *Total aet percent*: si riferisce alla percentuale di tempo totale di esposizione esofagea ad agenti acidi.
- *Upright aet percent*: si riferisce alla percentuale di tempo di esposizione esofagea ad agenti acidi mentre il paziente si trova in piedi (*upright*), ci dà un'idea di quanto siano importanti i fenomeni di reflusso durante il mantenimento della posizione eretta.
- *Recumbent aet percent*: si riferisce alla percentuale di tempo di esposizione esofagea ad agenti acidi mentre il paziente si trova in posizione sdraiata (*recumbent*).
- *Total refluxes*: si riferisce al numero in valore assoluto di episodi di reflusso gastroesofageo avvenuti durante le 24 ore dell'esecuzione dell'esame.

Per quanto riguarda la sintomatologia riportata dal paziente invece, sono state tabulate come variabili: disfagia per cibi solidi, disfagia per cibi liquidi, dolore toracico, *bolus impaction*, perdita di peso, bruciore di stomaco, rigurgito, gusto amaro, eruttazione, tosse, mal di gola, *globus* (bolo ipofaringeo), disfonia, asma, piroso orale, scolo retronasale.

I soggetti inclusi nel database sono stati suddivisi in popolazioni, queste sono state poste a confronto rispetto alle variabili sopraelencate, con focus principale riguardo a quelle riguardanti i referti di pH-impedenziometria e la sintomatologia. Ciò si è reso necessario, vista e considerata la grande mole di dati a disposizione, minuziosamente riportati nel corso degli anni, per non farsi fuorviare nel corso dello studio comparativo che è stato svolto da particolari non inerenti ai nostri scopi.

2 Campione di popolazione

Dei pazienti presenti nel database, sono stati selezionati i soggetti che si sono sottoposti a HRM e successivamente quelli che hanno ricevuto una

diagnosi manometrica di EGJOO, di cui sono state valutate le caratteristiche demografiche. Dei pazienti con diagnosi manometrica di EGJOO sono stati quindi identificati i pazienti che hanno eseguito anche la pH-impedenziometria e i soggetti con presentazione clinica tipica (*popolazione 1*) escludendo *de facto* tutti gli individui che avessero solo una diagnosi manometrica non supportata dalla clinica (poiché non raggiungerebbero in ogni caso i criteri diagnostici per una diagnosi conclusiva di EGJOO secondo la CCv4.0). I rimanenti individui sono stati inseriti in una seconda popolazione (*popolazione 2*), per valutare eventuali differenze o somiglianze specialmente rispetto alla popolazione 1. I dati impedenziometrici di questa popolazione sono stati quindi messi a confronto con un campione di pazienti con diagnosi sia manometrica che pH-impedenziometrica normale (*popolazione normale*). In ultima analisi abbiamo infine considerato una *popolazione 4*, i cui facenti parte sono pazienti del nostro database con diagnosi manometrica di Acalasia (sia essa di tipo I, II o III) e che abbiano contestualmente svolto anche un esame pH-impedenziometrico.

Visto e considerato che è descritta in letteratura la possibilità che una percentuale di pazienti con diagnosi di EGJOO a distanza di pochi anni può evolvere verso una diagnosi di Acalasia (sia essa di tipo I, II o III) abbiamo poi messo a confronto i dati pH-impedenziometrici della popolazione 1 con quelli della popolazione 4, al fine di valutare se ci fosse o meno una certa corrispondenza nella distribuzione delle variabili analizzate, allo scopo di verificare se esistesse una corrispondenza su quali e quanti dei pazienti in esame avrebbero poi cambiato diagnosi.

EGJOO è un rilievo manometrico comune, con prevalenza che si assesta tra il 5 e il 24% dei pazienti che si sottopongono ad HRM, ma visto che di questi solo una piccola quota riceve una diagnosi conclusiva sarebbe quindi difficile ottenere popolazioni campionarie più numerose, tant'è che la maggior parte degli studi a riguardo annoverano campioni di numerosità non dissimili dalla nostra.

Recap delle popolazioni prese in analisi:

Popolazione normale: totalità dei pazienti con pattern sia manometrico che pH-impedenziometrico risultati nei limiti di normalità.

Popolazione EGJOO: totalità dei pazienti con pattern manometrico ascrivibile ad EGJOO che hanno contestualmente svolto anche una pH-impedenziometria.

Popolazione 1: sottopopolazione della popolazione EGJOO, che annovera pazienti con pattern manometrico ascrivibile ad EGJOO e concomitante presenza di un sintomo tipico.

Popolazione 2: sottopopolazione della popolazione EGJOO, che annovera pazienti con pattern manometrico ascrivibile ad EGJOO ma senza concomitante presenza di un sintomo tipico.

Popolazione 4: pazienti con pattern manometrico ascrivibile ad Acalasia (tipo I, II o III)

3 Modelli statistici

Si tratta di uno studio di coorte di tipo descrittivo e retrospettivo, effettuato su popolazioni ricavate da un database compilato negli anni, messe a confronto tra loro variabile per variabile. Il p-value delle variabili continue è stato calcolato tramite test Anova, quello delle variabili categoriche invece tramite test chi-quadrato, Il software utilizzato per le analisi è R v.4.3.1, le tabelle sono realizzate con pacchetto `arsenal` i grafici sono stati realizzati con pacchetto `ggplot2`. Le figure utilizzate per un confronto visivo e più accurato delle popolazioni sono di tipo *density plot* e *cumulate density plot*. I *density plot* e *culumative density plot* riguardanti *aet* hanno l'asse delle ascisse espresso in scala logaritmica, per permettere una lettura più efficace del loro contenuto, per tanto i valori (*total aet percent*, *upright aet percent* e *recumbent aet percent*) vanno corretti: nello specifico 0=0%, 1=1,7%, 2=6,4%, 3=19%, 4=54,6%.

RISULTATI

Dei 1817 pazienti presenti nel database, 1100 sono stati sottoposti ad HRM, tra questi 113 hanno poi ricevuto una diagnosi manometrica di EGJOO, di cui 67 F e 46 M, rispettivamente 59,3% e 40,7%, di età media di 57 anni e compresa tra gli 8 e gli 85 anni. Di questi 113, 48 pazienti hanno svolto presso il nostro ospedale sia la HRM che la pH-impedenziometria, di cui 31 F e 17 M, rispettivamente 64,6% e 35,4%, di età media di 55 anni e compresa tra i 21 e i 76 anni. Trentacinque presentavano, oltre a pattern manometrico di EGJOO anche sintomi tipici (disfagia e dolore toracico) (*popolazione 1*), di cui 22 F e 13 M, rispettivamente 61,9% e 32,1%, di età media di 55 anni e compresa tra i 21 e i 76 anni. 13 individui presentavano diagnosi manometrica non supportata da sintomatologia specifica, 9 F e 4 M, rispettivamente 69,2% e 30,8%, di età media di 56 anni e compresa tra i 28 e i 73 anni (*popolazione 2*). Il gruppo di controllo è costituito da 160 individui, con diagnosi sia manometrica che pH-impedenziometrica normale (*popolazione normale*), nello specifico 98 F e 62 M, rispettivamente 61,2% e 38,8%, di età media di 51 anni e compresa tra i 17 e gli 81 anni. Veniva infine selezionata una coorte di pazienti con diagnosi manometrica di acalasia (sia essa di tipo I, II o III) di numerosità 117 individui, di cui 52 F e 65 M, rispettivamente 44,4% e 55,6%, di età media di 55 anni e compresa tra gli 8 e i 93 anni. Di questi 10 pazienti hanno svolto anche la pH-impedenziometria (*popolazione 4*), di cui 4 F e 6 M, rispettivamente 40% e 60%, di età media 53 anni e compresa tra i 28 e i 74 anni.

Il confronto tra la popolazione 1 (EGJOO + sintomo tipico) e il gruppo di controllo (popolazione normale), ha evidenziato, per quanto riguarda *Total aet percent* (grafico 1), una differenza statisticamente significativa di distribuzione ($p=0,02$). Nella popolazione normale il range è 0%-21% (media 1,2%, deviazione standard 2,2%), mentre nella popolazione 1 l'intervallo è 0%-65%, con media di 3,5% e deviazione standard di 11 punti percentuali. Distributivamente invece è interessante notare che più del 20% della popolazione 1 popola un intervallo di valori, quello che rende conto di valori di aet >6,5%, in overlap con il solo 1% della popolazione Normale.

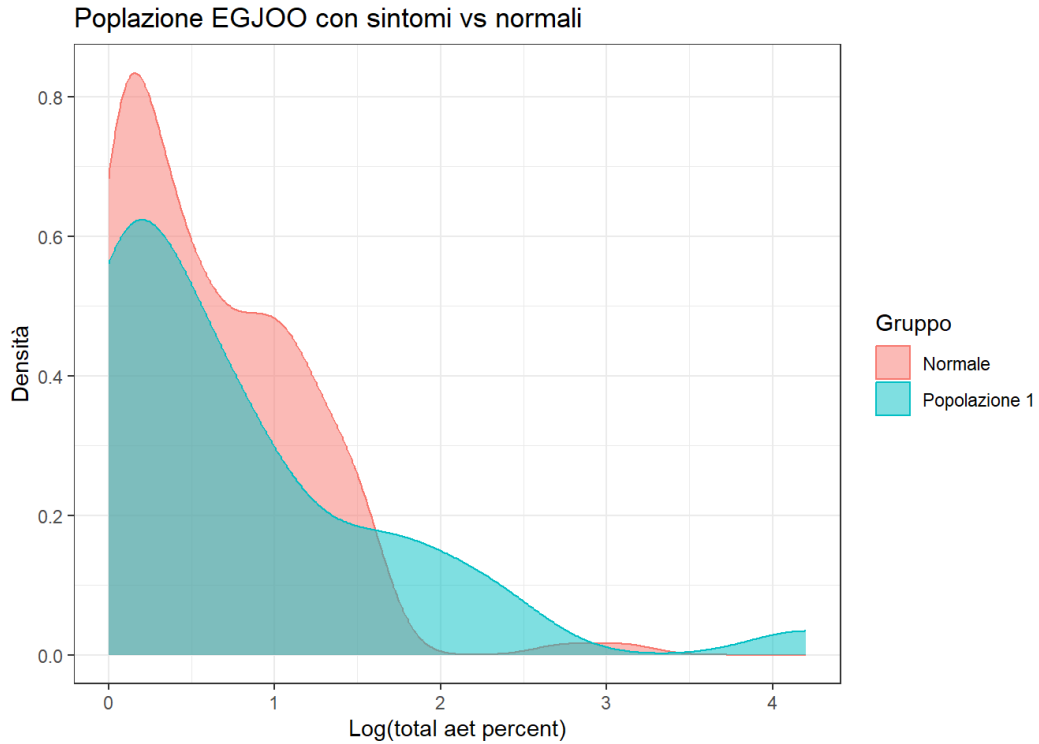


Grafico 1, Total aet Percent in confronto tra popolazione 1 e Normale

Per quanto riguarda *Upright aet percent* (grafico n. 2), gli intervalli entro cui la variabile popola l'intervallo di riferimento nella popolazione normale è da

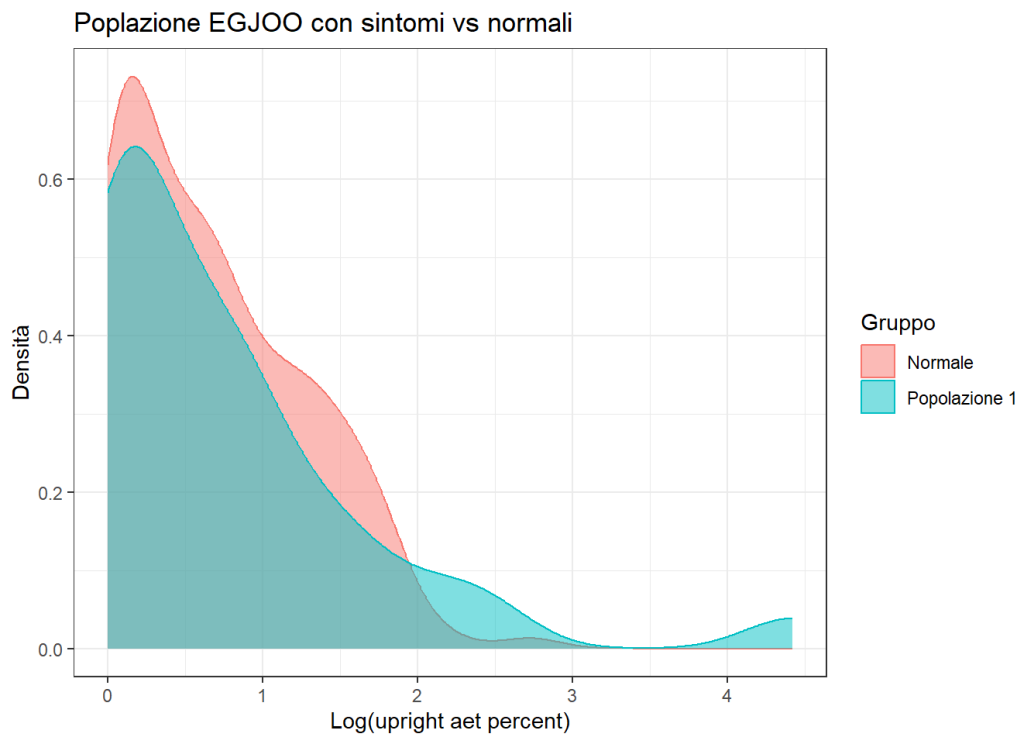


Grafico 2, Upright aet Percent i confronto tra popolazione 1 e Normale

0% a 14% (99% della popolazione <9%), con media di 1,4% e deviazione standard di 1,8 punti percentuali, mentre nella popolazione 1 è da 0% a

82%, con media di 3,9% e deviazione standard di 14 punti ($p=0,032$). Osservando la distribuzione, similmente a quanto accade per *total aet percent*, anche per *upright aet percent* per valori >10% la quasi totalità dei pazienti fa parte della popolazione 1, EGJOO.

Osservando *Recumbent aet percent* (grafico 3), gli intervalli entro cui la variabile popola l'intervallo di riferimento nella popolazione normale è da 0% a 43,5% (98% della popolazione <7%), con media di 0,9% e deviazione standard di 3,8 punti percentuali, mentre nella popolazione 1 è da 0% a 26,2%, con media di 2% e deviazione standard di 5,3 punti percentuali ($p=0,165$). In questo caso si notano nette differenze negli intervalli solo nella porzione di grafico che rende conto di valori >7% e anche distributivamente il 20% della popolazione con EGJOO popola un intervallo che rende conto del 2% della popolazione Normale.

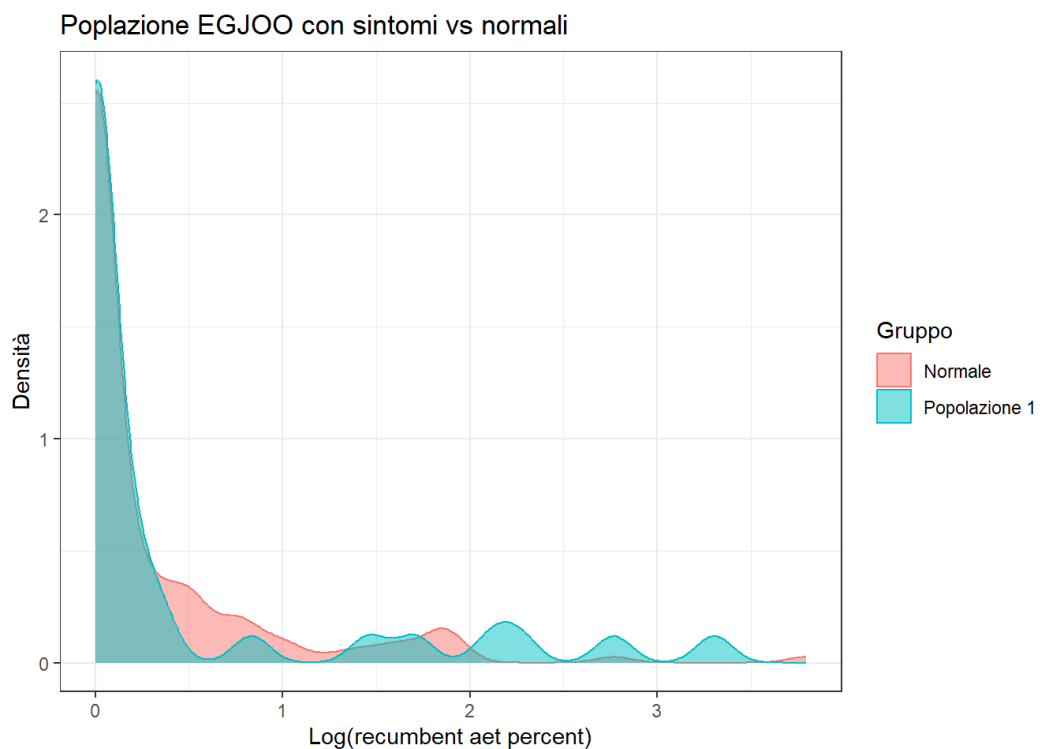


Grafico 3, *Recumbent aet Percent* i confronto tra popolazione 1 e Normale

Per quanto riguarda *Total refluxes* (grafico 4), gli intervalli entro cui la

variabile popola l'intervallo di riferimento nella popolazione normale è da 1 a 96 episodi, con media di 34 episodi e deviazione standard di 23, mentre nella popolazione 1 è da 1 a 98 episodi, con media di 29 e deviazione standard di 22 episodi, con ($p=0,17$). In questo caso possiamo notare come

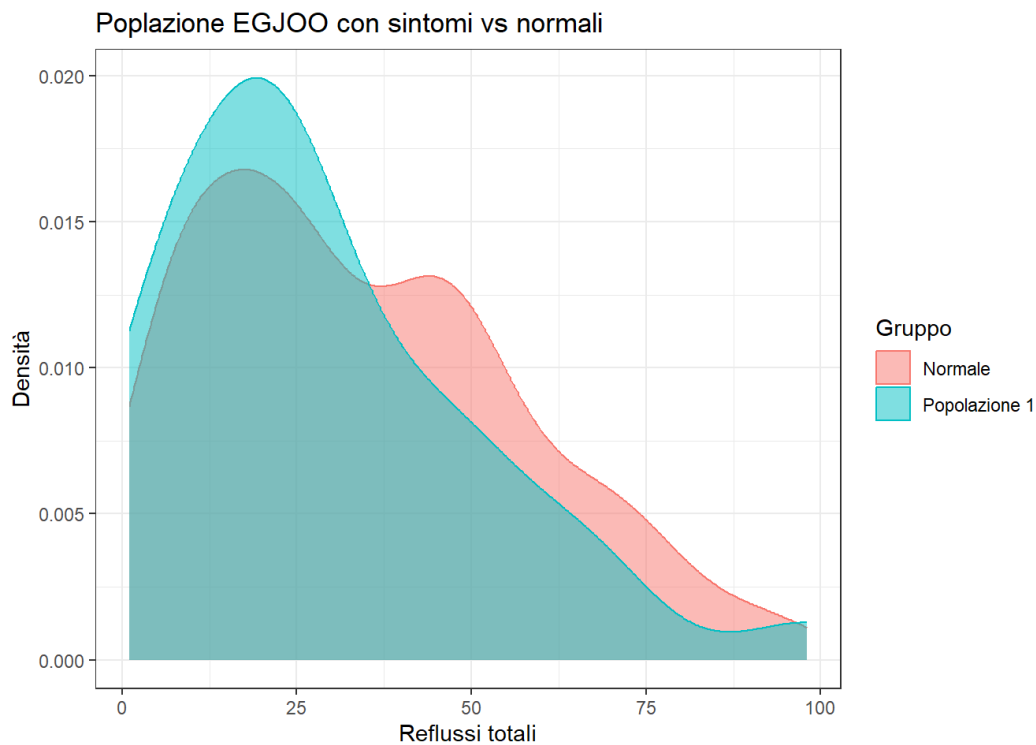


Grafico 4, Total Refluxes, confronto tra popolazione 1 e Normale

la variabile popoli intervalli sostanzialmente sovrapponibili ed anche distributivamente siano in quasi totale *overlap*.

Il confronto tra le suddette variabili per i soggetti della popolazione 1 (EGJOO + sintomo tipico), rispetto alla popolazione 4 (Acalasia) ha invece evidenziato, per quanto riguarda *Total aet percent*, come l'intervallo della variabile nella popolazione 1 è da 0% a 65% con mediana di 3,5% e deviazione standard di 11 punti percentuali, mentre nella popolazione 4 è da 0% a 52,5% con media di 11,4% e deviazione standard di 17 punti percentuali ($p=0,087$). Il 2,5% della popolazione EGJOO si discosta dal resto, andando a distribuirsi in valori $>10\%$ e coabitando con il 20% dei pazienti con Acalasia.

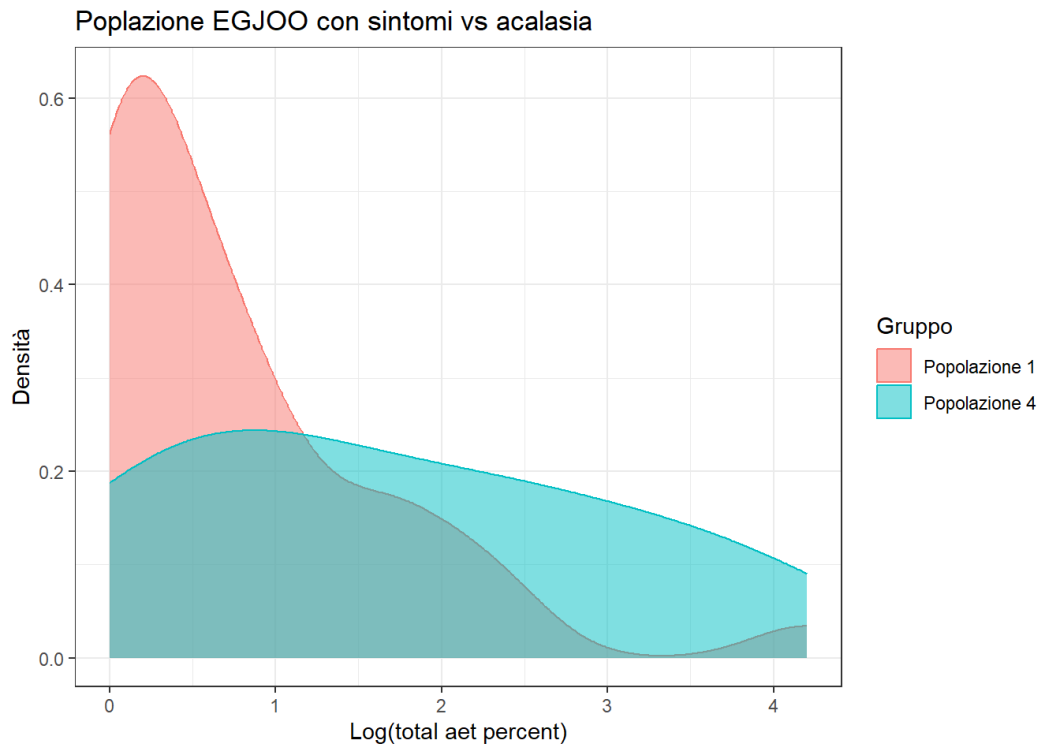


Grafico 5, Total aet Percent i confronto tra popolazione 1 e 4

Per quanto riguarda *Upright aet percent*, gli intervalli entro cui la variabile popola l'intervallo di riferimento nella popolazione 1 è da 0% a 82%, con

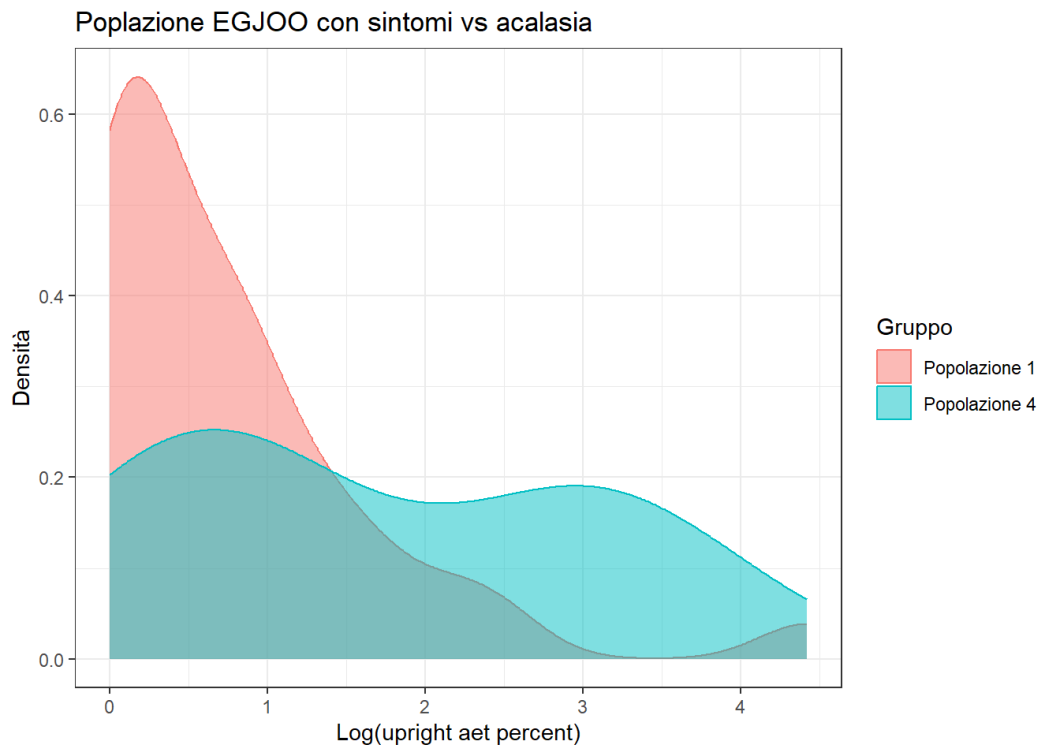


Grafico 6, Upright aet Percent i confronto tra popolazione 1 e 4

media di 3,9% e deviazione standard di 14 punti percentuali, mentre nella popolazione 4 è da 0% a 45,4%, con media di 10,6% e deviazione standard

di 14,5 punti percentuali ($p=0,19$). Come per *total aet percent* è interessante notare che il 3% della popolazione EGJOO abita valori d'intervallo $> 32\%$, contestualmente popolati dal 30% della popolazione con Acalasia.

Per quanto riguarda *Recumbent aet percent* (grafico 7), l'intervallo entro cui la variabile popola l'intervallo di riferimento nella popolazione 1 è da 0% a 26,2%, con media di 2% e deviazione standard di 5,3 punti percentuali, mentre nella popolazione 4 è da 0% a 69%, con media di 13,35% e deviazione standard di 24,4 punti percentuali ($p=0,014$). Si nota come gli intervalli entro cui si trovano le variabili siano in questo caso, in valori

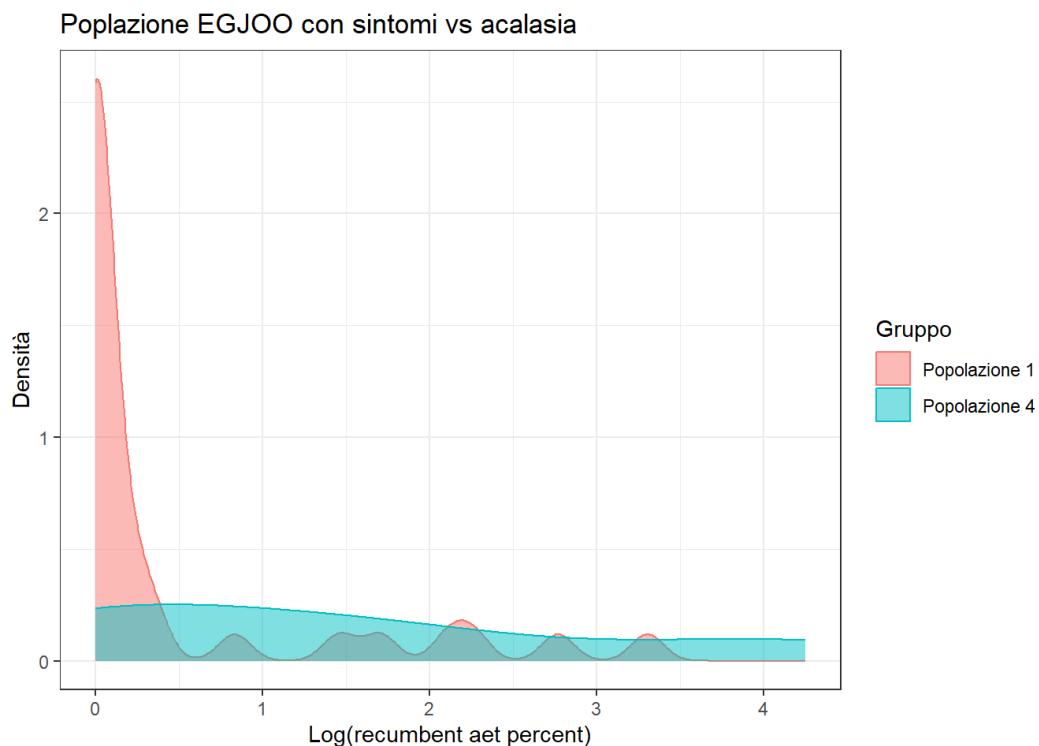


Grafico 7, *Recumbent aet Percent* i confronto tra popolazione 1 e 4

assoluti, abbastanza diversi. Osservando invece la loro distribuzione si può osservare che il 78% dei pazienti EGJOO popola i valori popolati dal 20% della popolazione con Acalasia, e similmente a quanto visto per *total aet percent* e *upright aet percent*, il 5% della popolazione EGJOO coabita con il 20% della popolazione con Acalasia per valori $>19\%$.

Per quanto riguarda *Total refluxes* (grafico 8), l'intervallo entro cui la variabile popola l'intervallo di riferimento nella popolazione 1 è da 1 a 98 episodi, con media di 29 e deviazione standard di 22, mentre nella

popolazione 4 è da 4 a 89 episodi, con media di 30 e deviazione standard di 25 ($p=0,86$).

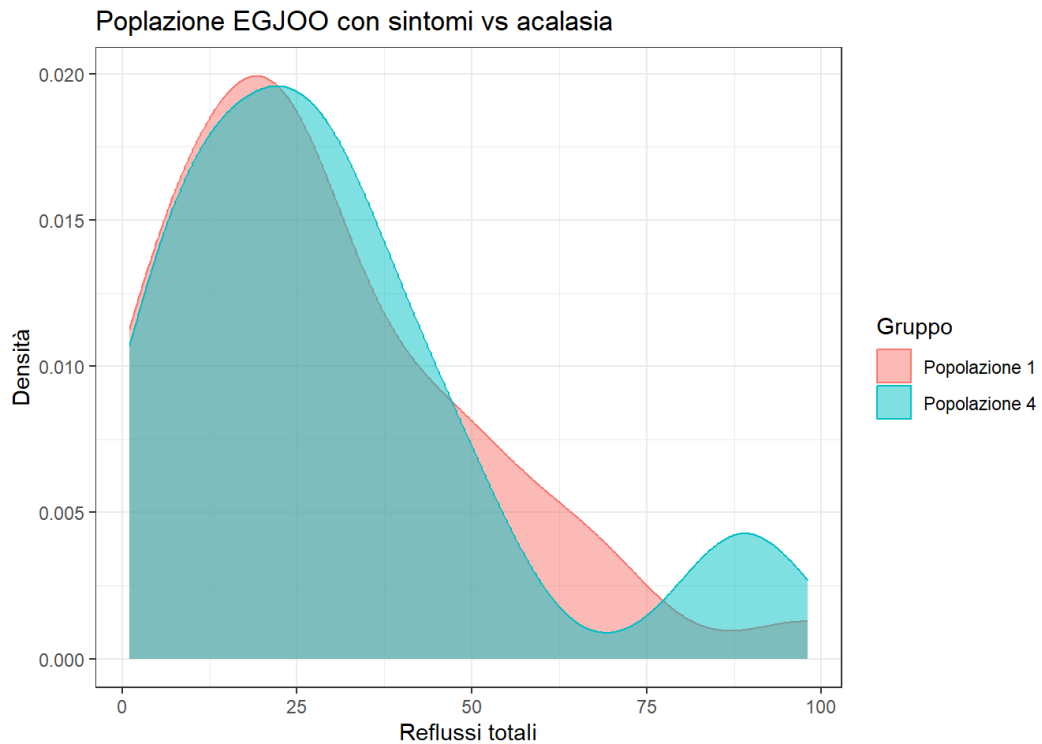


Grafico 8, Total Refluxes, confronto tra popolazione 1 e 4

In questo caso possiamo notare come gli intervalli entro cui si trovano le variabili sono molto simili tra loro, quasi sovrapponibili, ed anche a livello distributivo la maggior parte dei pazienti facenti parte delle due popolazioni ha valori largamente in *overlap*. Rimane interessante notare come si presenti nuovamente un 5% della popolazione EGJOO che si discosta dalla maggioranza, andando ad interessare i valori dell'ascissa >80 episodi di reflusso sulle 24 ore, sempre coerentemente da quanto riportato per la popolazione con Acalasia.

È stato eseguito anche un ulteriore confronto tra la popolazione 1 (EGJOO con sintomo tipico) e la popolazione 2 (EGJOO senza sintomo tipico), utilizzando le variabili viste in precedenza, consultabile alla Tabella n 3 in appendice. Questo confronto non ha tuttavia portato a risultati significativi,

gli intervalli entro cui si trovano le variabili sono largamente sovrapponibili e scevri di significato diagnostico.

	Popolazione 1 (N=35)	Normale (N=160)	Total (N=195)	p value
total_aet_percent				0.020
Mean (SD)	3.457 (11.098)	1.246 (2.204)	1.643 (5.127)	
Range	0.000 - 65.600	0.000 - 21.500	0.000 - 65.600	
upright_aet_percent				0.032
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	3.879 (13.998)	1.413 (1.827)	1.845 (6.094)	
Range	0.000 - 81.900	0.000 - 14.300	0.000 - 81.900	
recumbent_aet_percent				0.165
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	1.991 (5.321)	0.915 (3.783)	1.104 (4.099)	
Range	0.000 - 26.200	0.000 - 43.400	0.000 - 43.400	
total_refluxes				0.170
Mean (SD)	28.600 (22.415)	34.481 (23.003)	33.426 (22.954)	
Range	1.000 - 98.000	1.000 - 96.000	1.000 - 98.000	

Tabella 1, Confronto tra popolazione EGJOO e Normale

L'osservazione di come si distribuiscono le variabili *total aet percent* e *upright aet percent* negli intervalli che popolano (Tabella 1), ci dimostra con intervallo di confidenza rispettivo del 98% e del 97% per valori superiori rispettivamente al 3% e al 9% è possibile distinguere un paziente con quadro manometrico suggestivo di EGJOO da uno con quadro non suggestivo. Sono necessarie, tuttavia, successive valutazioni per quanto riguarda le possibili diagnosi differenziali, difatti per gli stessi parametri non sono state riscontrate differenze significative di pari portata nel confronto tra la popolazione di pazienti con EGJOO e quella di pazienti con Acalasia (Tabella 2), principale diagnosi differenziale al momento del rilievo di IRP elevato; oltretutto potrebbero risultare suggestivi di GERD, anche se non sono presenti diagnosi di questo tipo nei quadri impedenziometrici dei pazienti presi in esame

	Popolazione 1 (N=35)	Popolazione 4 (N=117)	Total (N=152)	p value
total_aet_percent			.	0.087
N-Miss	0	107	107	
Mean (SD)	3.457 (11.098)	11.380 (17.119)	5.218 (12.892)	
Range	0.000 - 65.600	0.000 - 52.500	0.000 - 65.600	
upright_aet_percent				0.190
N-Miss	1	107	108	
Mean (SD)	3.879 (13.998)	10.660 (14.627)	5.420 (14.262)	
Range	0.000 - 81.900	0.000 - 45.400	0.000 - 81.900	
recumbent_aet_percent				0.014
N-Miss	1	107	108	
Mean (SD)	1.991 (5.321)	13.340 (24.411)	4.570 (13.023)	
Range	0.000 - 26.200	0.000 - 68.900	0.000 - 68.900	
total_refluxes				0.856
N-Miss	0	107	107	
Mean (SD)	28.600 (22.415)	30.100 (25.026)	28.933 (22.732)	
Range	1.000 - 98.000	4.000 - 89.000	1.000 - 98.000	

Tabella 2, Confronto tra popolazione EGJOO e con Acalasia

Osservando *Recumbent aet* Percent, tra i pazienti della popolazione 1 (EGJOO) e quella normale non ci sono particolari differenze distributive, invece tra i pazienti EGJOO e quelli con Acalasia (grafico 7) vi siano alcune differenze distributive; infatti per valori inferiori all'1,5% riscontriamo il 78% della popolazione EGJOO e il 40% della popolazione con Acalasia, non sufficienti a permettere una diagnosi differenziale tra le due, ottenibile però attraverso HRM, usata come esame di primo livello nel caso di riscontro di disfagia o dolore toracico di origine non toracica, per cui ottenibile nel corso dell'iter diagnostico prima di giungere all'uso della pH MII.

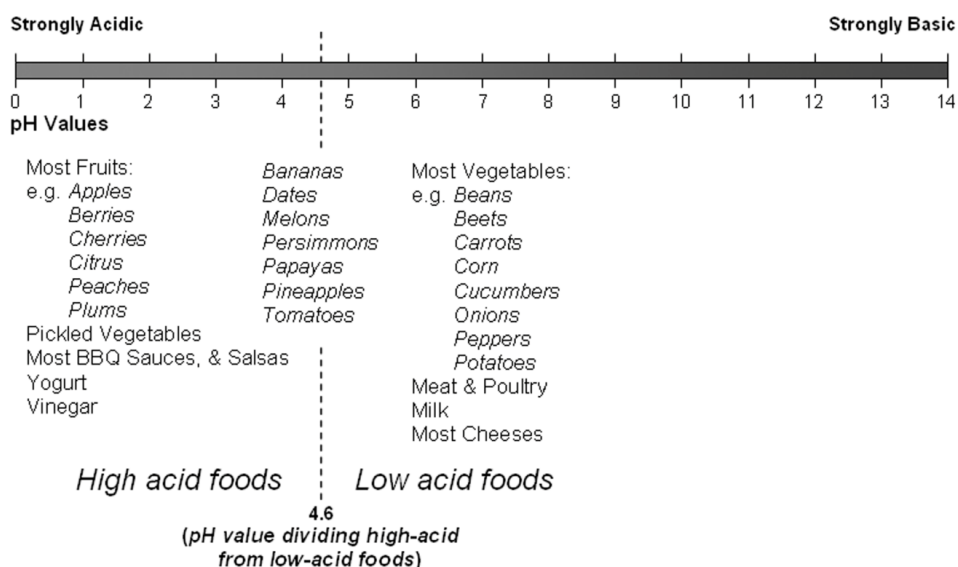
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La diagnosi di Ostruzione della Giunzione Esofago-Gastrica è gravata da un elevato tasso di falsi positivi, situazione dettata dal grande spettro sintomatologico con cui la patologia può mostrarsi al momento della prima manifestazione e dai limiti (economici e strumentali) degli strumenti diagnostici che avremmo a disposizione, ma che spesso non possiamo utilizzare. Attualmente il *Gold Standard* diagnostico prevede la valutazione clinica, l'utilizzo della Manometria ad alta risoluzione (HRM) e di una metodica aggiuntiva, che può essere la radiografia esofagea con mdc idrosolubile (TBE: *timed barium esophagogram*) o l'EndoFLIP (FLIP: Endoscopic Functional Lumen Imaging Probe). Nonostante si tratti di una metodica di radiologia tradizionale, i tempi di attesa per l'esecuzione di TBE sono molto lunghi e non tutti i centri hanno a disposizione personale dedicato per poterla eseguire, rendendola di fatto difficilmente accessibile. L'EndoFLIP invece è una metodica relativamente nuova e costosa, non rimborsata dal Sistema Sanitario Nazionale, per cui nonostante sia di fatto estremamente utile nella valutazione di quadri motori esofagei con caratteristiche ostruttive, i centri che possono utilizzarla come strumento diagnostico sono pochi, tanto che è utilizzata quasi solo a scopo di ricerca. Il nostro studio si è quindi posto come obiettivo di esplorare il possibile utilizzo della pH-impedenziometria come metodica adiuvante l'HRM nella diagnosi di EGJOO, fornendo informazioni in grado di aumentare sensibilità e specificità della diagnosi attraverso una flow-chart economica, minimamente invasiva ed effettuabile in ogni centro. La pH-MII fornisce una valutazione indiretta della funzionalità esofagea e sulla continenza della giunzione esofago-gastrica, di costo limitato e poco invasivo per il paziente che non necessita di ospedalizzazione e può svolgere le sue attività giornaliere routinarie. Queste informazioni, integrate con i dati HRM e anamnestici potrebbero supportare la diagnosi di EGJOO in maniera economica e minimamente invasiva.

Dalla valutazione dell'analisi fatta emerge che i pazienti con EGJOO hanno distribuzione ed intervalli superiori rispetto alla popolazione di controllo per quanto riguarda le variabili di *Total aet Percent* e di *Upright aet Percent*

(Tabella 1). Il dato, statisticamente significativo, non era atteso e pone diversi interrogativi ma anche possibili evoluzioni speculative. L'ipotesi iniziale era che i pazienti con EGJOO, avendo una maggior "continenza" della giunzione esofago gastrica, dovrebbero avere una minor esposizione all'acido rispetto alla popolazione normale. Parimenti il numero di reflussi esofago gastrici dovrebbe essere diminuito. Infatti, seppur non raggiungendo significatività statistica, il numero di reflussi esofago gastrici nei pazienti con EGJOO rispetto al gruppo di controllo (HRM e pH impedenziometria normale), è diminuito, supportando l'ipotesi che l'aumentata età nei pazienti con EGJOO non sia legata a patologia da reflusso gastro esofageo. A conferma di tale ipotesi vi è il fatto che nessuno dei pazienti con diagnosi manometrica di EGJOO ha ricevuto contestuale diagnosi di *erosive reflux disease* o *non-erosive reflux disease* sulla scorta dei dati pH impedenziometrici ottenuti. Sono stati inoltre rivalutati i dati anamnestici ed endoscopici dei pazienti con EGJOO che ha escluso la presenza di pazienti con una diagnosi di EGJOO secondaria a processo meccanico GERD relato, come stenosi peptica o ernia jatale. Rimane non del tutto chiaro il significato del risultato ottenuto, che però potrebbe avere un'altra spiegazione. Dati di letteratura mostrano come la maggior parte degli alimenti presenti pH acido o debolmente acido rispetto ai pochi con pH debolmente alcalino.

Tabella 3, pH dei principali alimenti. Copyright Oklahoma state University



È possibile che, nei pazienti con EGJOO, il parziale ristagno in esofago distale di contenuto intraluminale a pH debolmente acido di provenienza alimentare, possa giustificare l'aumento di aet rispetto ai controlli.

L'innovatività dello studio e l'assenza di dati in letteratura non hanno permesso ulteriori valutazioni. Non è noto se la valutazione pH metrica del bolo parzialmente ritenuto, sia esso liquido/semisolido/solido, possa essere percepito dal sensore come "presenza di acido" in esofago distale. Ulteriori studi, anche con campioni preparati *ad hoc* e valutati in vitro, simulando tale scenario, sono necessari per cercare di comprendere i risultati ottenuti. Per quanto riguarda invece il confronto tra la coorte di pazienti con EGJOO con e senza sintomatologia tipica, la numerosità campionaria non ha permesso di evidenziare differenze statisticamente significative. Osservando infatti le peculiari distribuzioni assunte da *Total aet Percent*, *Upright aet Percent* e *Recumbent aet Percent* (grafici 1, 2 e 3) nel confronto tra la popolazione 1 e la popolazione Normale si può notare che sistematicamente un 20% della popolazione 1 (EGJOO) popola un intervallo non popolato o scarsamente popolato dalla popolazione Normale, questo pattern potrebbe rendere conto di quella percentuale di casi EGJOO clinicamente rilevanti da indirizzare ad intervento terapeutico, sia esso di tipo farmacologico o chirurgico. L'identificazione di questa sub popolazione e l'analisi delle sue caratteristiche cliniche ricercando sintomi tipici come disfagia e dolore toracico non cardiaco, potrebbe permettere di ottimizzare ulteriormente l'analisi.

Per quanto riguarda le analisi di confronto eseguite sulla coorte di pazienti con acalasia, questa è risultata troppo esigua per far emergere una qualche significatività assoluta nei confronti della popolazione di controllo. Non è stato quindi possibile confermare il dato emerso tra EGJOO e popolazione di controllo. Va però descritto, come dato speculativo, che dal confronto tra la popolazione EGJOO e la popolazione con Acalasia è emerso che nei valori di *total aet percent* e *upright aet percent* superiori al 24% è incluso rispettivamente il 2,5% e il 3% dei pazienti con EGJOO, discostandosi in modo rilevante dagli altri pazienti che coabitano la stessa popolazione, contestualmente vi è inclusa anche una fetta di pazienti con Acalasia. Questo *overlap* potrebbe rendere conto proprio di quelle percentuali di

pazienti EGJOO che si trovano in realtà in condizione di pre-Acalasia e che cambierebbero diagnosi in futuro. Il limite in questo caso è dato dalla scarsa numerosità della popolazione con Acalasia presa in esame, la situazione è quindi meritevole di approfondimento con l'uso di una coorte più selezionata e numerosa, al fine di avere una visione più simile alla realtà nella distribuzione campionaria.

I limiti dello studio sono numerosi. In primis la numerosità campionaria delle diverse popolazioni, che non ha permesso di far emergere differenze statisticamente significative tra i confronti delle diverse variabili. Inoltre, sono state prese in esame solamente variabili standard, normalmente collezionate per l'analisi manometrica e pH impedenziometrica, e quindi da non considerarsi "ideali" per evidenziare gli scopi dello studio.

L'idea è di proseguire con lo studio, aumentando la coorte di pazienti in esame e modificando il protocollo attuale.

Una delle prime applicazioni sarà la registrazione standardizzata in sede ambulatoriale della deglutizione di un bolo d'acqua di 200cc, con segnalazione dell'evento mediante apposita pulsantiera elettronica, in modo da poter valutare in modo definito l'evento in ambito di interpretazione del tracciato. Una seconda evoluzione che potrà essere messa in atto è la valutazione dei valori di impedenza basale post-prandiale, sia dopo pranzo che dopo cena. Considerando il possibile ristagno legato al quadro ostruttivo, una valutazione dell'impedenza basale interdeglutitoria nei canali d'impedenza collocati in esofago distale, a intervalli di tempo standardizzato dopo la fine del pasto (i.e. dopo 1, 3 e 5 minuti), potrebbe permettere di riscontrare alterazioni secondarie alla persistenza del contenuto endoluminale. Un'ulteriore valutazione da applicare ai pazienti con EGJOO, si potrebbe considerare la presenza di un aumentato numero di reflussi esofago-esofagei, che dovrebbe presentarsi in numero aumentato in presenza di una reale problematica di deflusso esofago gastrico.

Tabelle

Tabella n. 1 (confronto tra popolazione normale e popolazione 1)

	Popolazione 1 (N=35)	Normale (N=160)	Total (N=195)	p value
sex				0.859
f	22 (62.9%)	98 (61.2%)	120 (61.5%)	
m	13 (37.1%)	62 (38.8%)	75 (38.5%)	
age				0.251
Mean (SD)	54.629 (14.271)	51.388 (15.268)	51.969 (15.110)	
Range	21.000 - 76.000	17.000 - 81.000	17.000 - 81.000	
off_or_on_therapy				0.630
N-Miss	11	56	67	
off-ppi	24 (100.0%)	103 (99.0%)	127 (99.2%)	
on-ppi	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.8%)	
total_aet_percent				0.020
Mean (SD)	3.457 (11.098)	1.246 (2.204)	1.643 (5.127)	
Range	0.000 - 65.600	0.000 - 21.500	0.000 - 65.600	
upright_aet_percent				0.032
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	3.879 (13.998)	1.413 (1.827)	1.845 (6.094)	
Range	0.000 - 81.900	0.000 - 14.300	0.000 - 81.900	
recumbent_aet_percent				0.165
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	1.991 (5.321)	0.915 (3.783)	1.104 (4.099)	
Range	0.000 - 26.200	0.000 - 43.400	0.000 - 43.400	
p_h				0.004
N-Miss	1	0	1	
no	29 (85.3%)	156 (97.5%)	185 (95.4%)	
si	4 (11.8%)	2 (1.2%)	6 (3.1%)	
yes	1 (2.9%)	2 (1.2%)	3 (1.5%)	
total_reflussi				0.170
Mean (SD)	28.600 (22.415)	34.481 (23.003)	33.426 (22.954)	
Range	1.000 - 98.000	1.000 - 96.000	1.000 - 98.000	
acid_refluxes				0.511
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	15.912 (17.000)	18.038 (17.135)	17.665 (17.087)	
Range	0.000 - 65.000	0.000 - 71.000	0.000 - 71.000	
non_acid_refluxes				0.177
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	13.176 (13.311)	16.731 (13.998)	16.108 (13.912)	
Range	0.000 - 57.000	0.000 - 67.000	0.000 - 67.000	
total_reflussi_prox				0.422
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	10.647 (13.207)	12.644 (13.133)	12.294 (13.134)	
Range	0.000 - 57.000	0.000 - 73.000	0.000 - 73.000	
si_sap				< 0.001
N-Miss	9	49	58	
41	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	

	Popolazione 1 (N=35)	Normale (N=160)	Total (N=195)	p value
asympt	3 (11.5%)	9 (8.1%)	12 (8.8%)	
neg	16 (61.5%)	99 (89.2%)	115 (83.9%)	
pos	7 (26.9%)	2 (1.8%)	9 (6.6%)	
si_total				0.094
N-Miss	4	7	11	
Mean (SD)	28.168 (30.587)	39.429 (34.612)	37.532 (34.151)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
si_total_2				0.600
N-Miss	5	37	42	
Mean (SD)	26.233 (35.610)	29.742 (32.085)	29.054 (32.713)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
si_acid				0.323
N-Miss	5	13	18	
Mean (SD)	15.917 (25.452)	21.573 (29.028)	20.615 (28.465)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
si_acid_2				0.997
N-Miss	6	40	46	
Mean (SD)	17.103 (29.249)	17.125 (28.177)	17.121 (28.289)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
si_non_acid				0.052
N-Miss	5	13	18	
Mean (SD)	11.033 (18.095)	21.238 (27.324)	19.508 (26.230)	
Range	0.000 - 67.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
si_non_acid_2				0.544
N-Miss	6	40	46	
Mean (SD)	10.379 (26.578)	13.392 (23.234)	12.805 (23.856)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_total				0.353
N-Miss	5	7	12	
Mean (SD)	38.280 (45.069)	46.565 (44.446)	45.207 (44.530)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_total_2				0.714
N-Miss	5	37	42	
Mean (SD)	24.987 (39.173)	27.954 (39.869)	27.372 (39.623)	
Range	0.000 - 97.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_acid				0.475
N-Miss	5	13	18	
Mean (SD)	24.307 (38.671)	30.321 (42.542)	29.302 (41.867)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_acid_2				0.869
N-Miss	6	40	46	
Mean (SD)	14.983 (33.121)	16.130 (33.788)	15.907 (33.551)	
Range	0.000 - 98.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_non_acid				0.298
N-Miss	5	13	18	
Mean (SD)	25.667 (43.346)	34.871 (44.153)	33.311 (44.031)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_non_acid_2				0.629

	Popolazione 1 (N=35)	Normale (N=160)	Total (N=195)	p value
N-Miss	6	40	46	
Mean (SD)	12.897 (32.827)	16.250 (33.613)	15.597 (33.378)	
Range	0.000 - 97.000	0.000 - 98.000	0.000 - 98.000	

Tabella n. 2 (confronto tra popolazione 1 e popolazione 4)

	Popolazione 1 (N=35)	Popolazione 4 (N=117)	Total (N=152)	p value
sex				0.056
f	22 (62.9%)	52 (44.4%)	74 (48.7%)	
m	13 (37.1%)	65 (55.6%)	78 (51.3%)	
age				0.933
Mean (SD)	54.629 (14.271)	54.915 (18.437)	54.849 (17.522)	
Range	21.000 - 76.000	8.000 - 93.000	8.000 - 93.000	
off_or_on_therapy				0.345
N-Miss	11	86	97	
off-ppi	24 (100.0%)	31 (100.0%)	55 (100.0%)	
total_aet_percent				0.087
N-Miss	0	107	107	
Mean (SD)	3.457 (11.098)	11.380 (17.119)	5.218 (12.892)	
Range	0.000 - 65.600	0.000 - 52.500	0.000 - 65.600	
upright_aet_percent				0.190
N-Miss	1	107	108	
Mean (SD)	3.879 (13.998)	10.660 (14.627)	5.420 (14.262)	
Range	0.000 - 81.900	0.000 - 45.400	0.000 - 81.900	
recumbent_aet_percent				0.014
N-Miss	1	107	108	
Mean (SD)	1.991 (5.321)	13.340 (24.411)	4.570 (13.023)	
Range	0.000 - 26.200	0.000 - 68.900	0.000 - 68.900	
p_h				0.065
N-Miss	1	107	108	
no	29 (85.3%)	5 (50.0%)	34 (77.3%)	
si	4 (11.8%)	4 (40.0%)	8 (18.2%)	
yes	1 (2.9%)	1 (10.0%)	2 (4.5%)	
total_refluxes				0.856
N-Miss	0	107	107	
Mean (SD)	28.600 (22.415)	30.100 (25.026)	28.933 (22.732)	
Range	1.000 - 98.000	4.000 - 89.000	1.000 - 98.000	
acid_refluxes				0.844
N-Miss	1	107	108	
Mean (SD)	15.912 (17.000)	14.700 (17.308)	15.636 (16.874)	
Range	0.000 - 65.000	0.000 - 53.000	0.000 - 65.000	
non_acid_refluxes				0.633
N-Miss	1	107	108	
Mean (SD)	13.176 (13.311)	15.400 (10.997)	13.682 (12.735)	
Range	0.000 - 57.000	3.000 - 36.000	0.000 - 57.000	
total_reflussi_prox				0.629

	Popolazione 1 (N=35)	Popolazione 4 (N=117)	Total (N=152)	p value
N-Miss	1	107	108	
Mean (SD)	10.647 (13.207)	8.500 (7.948)	10.159 (12.162)	
Range	0.000 - 57.000	0.000 - 25.000	0.000 - 57.000	
si_sap				0.606
N-Miss	9	108	117	
asypm	3 (11.5%)	1 (11.1%)	4 (11.4%)	
neg	16 (61.5%)	7 (77.8%)	23 (65.7%)	
pos	7 (26.9%)	1 (11.1%)	8 (22.9%)	
si_total				0.502
N-Miss	4	108	112	
Mean (SD)	28.168 (30.587)	35.867 (27.651)	29.900 (29.784)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 81.800	0.000 - 100.000	
si_total_2				0.874
N-Miss	5	109	114	
Mean (SD)	26.233 (35.610)	28.500 (35.789)	26.711 (35.172)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
si_acid				0.616
N-Miss	5	109	114	
Mean (SD)	15.917 (25.452)	11.125 (15.104)	14.908 (23.554)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 33.000	0.000 - 100.000	
si_acid_2				0.815
N-Miss	6	110	116	
Mean (SD)	17.103 (29.249)	14.286 (24.398)	16.556 (28.067)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 50.000	0.000 - 100.000	
si_non_acid				0.305
N-Miss	5	109	114	
Mean (SD)	11.033 (18.095)	19.000 (23.470)	12.711 (19.279)	
Range	0.000 - 67.000	0.000 - 50.000	0.000 - 67.000	
si_non_acid_2				0.538
N-Miss	6	110	116	
Mean (SD)	10.379 (26.578)	4.000 (7.659)	9.139 (24.119)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 20.000	0.000 - 100.000	
sap_total				0.917
N-Miss	5	108	113	
Mean (SD)	38.280 (45.069)	40.111 (47.970)	38.703 (45.113)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_total_2				0.724
N-Miss	5	109	114	
Mean (SD)	24.987 (39.173)	19.525 (36.248)	23.837 (38.163)	
Range	0.000 - 97.000	0.000 - 83.000	0.000 - 97.000	
sap_acid				0.831
N-Miss	5	109	114	
Mean (SD)	24.307 (38.671)	21.000 (38.917)	23.611 (38.216)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 87.000	0.000 - 100.000	
sap_acid_2				0.847
N-Miss	6	110	116	
Mean (SD)	14.983 (33.121)	12.286 (32.505)	14.458 (32.556)	
Range	0.000 - 98.000	0.000 - 86.000	0.000 - 98.000	

	Popolazione 1 (N=35)	Popolazione 4 (N=117)	Total (N=152)	p value
sap_non_acid				0.785
N-Miss	5	109	114	
Mean (SD)	25.667 (43.346)	30.375 (42.230)	26.658 (42.589)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 91.000	0.000 - 100.000	
sap_non_acid_2				0.311
N-Miss	6	110	116	
Mean (SD)	12.897 (32.827)	0.000 (0.000)	10.389 (29.814)	
Range	0.000 - 97.000	0.000 - 0.000	0.000 - 97.000	

Tabella n. 3 (confronto tra popolazione 1 e popolazione 2)

	Popolazione 1 (N=35)	Popolazione 2 (N=13)	Total (N=48)	p value
sex				0.682
f	22 (62.9%)	9 (69.2%)	31 (64.6%)	
m	13 (37.1%)	4 (30.8%)	17 (35.4%)	
age				0.728
N-Miss	0	1	1	
Mean (SD)	54.629 (14.271)	56.250 (12.462)	55.043 (13.718)	
Range	21.000 - 76.000	28.000 - 73.000	21.000 - 76.000	
total_aet_percent				0.589
Mean (SD)	3.457 (11.098)	1.754 (2.664)	2.996 (9.565)	
Range	0.000 - 65.600	0.000 - 8.300	0.000 - 65.600	
upright_aet_percent				0.583
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	3.879 (13.998)	1.708 (2.195)	3.279 (11.949)	
Range	0.000 - 81.900	0.000 - 6.100	0.000 - 81.900	
recumbent_aet_percent				0.845
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	1.991 (5.321)	1.669 (4.148)	1.902 (4.982)	
Range	0.000 - 26.200	0.000 - 14.500	0.000 - 26.200	
total_reflussi				0.926
Mean (SD)	28.600 (22.415)	29.308 (26.091)	28.792 (23.181)	
Range	1.000 - 98.000	3.000 - 94.000	1.000 - 98.000	
acid_refluxes				0.791
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	15.912 (17.000)	14.385 (19.002)	15.489 (17.378)	
Range	0.000 - 65.000	0.000 - 58.000	0.000 - 65.000	
non_acid_refluxes				0.682
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	13.176 (13.311)	14.923 (12.114)	13.660 (12.885)	
Range	0.000 - 57.000	0.000 - 36.000	0.000 - 57.000	
total_reflussi_prox				0.788
N-Miss	1	0	1	
Mean (SD)	10.647 (13.207)	11.846 (14.639)	10.979 (13.466)	
Range	0.000 - 57.000	0.000 - 47.000	0.000 - 57.000	
si_sap				0.300
N-Miss	9	3	12	
asypm	3 (11.5%)	3 (30.0%)	6 (16.7%)	

	Popolazione 1 (N=35)	Popolazione 2 (N=13)	Total (N=48)	p value
neg	16 (61.5%)	6 (60.0%)	22 (61.1%)	
pos	7 (26.9%)	1 (10.0%)	8 (22.2%)	
si_total				0.253
N-Miss	4	2	6	
Mean (SD)	28.168 (30.587)	40.545 (29.864)	31.410 (30.535)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 93.000	0.000 - 100.000	
si_total_2				0.702
N-Miss	5	4	9	
Mean (SD)	26.233 (35.610)	31.667 (41.929)	27.487 (36.650)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
si_acid				0.291
N-Miss	5	2	7	
Mean (SD)	15.917 (25.452)	25.909 (29.262)	18.598 (26.530)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 93.000	0.000 - 100.000	
si_acid_2				0.761
N-Miss	6	4	10	
Mean (SD)	17.103 (29.249)	20.889 (41.559)	18.000 (31.992)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
si_non_acid				0.487
N-Miss	5	2	7	
Mean (SD)	11.033 (18.095)	15.364 (15.705)	12.195 (17.401)	
Range	0.000 - 67.000	0.000 - 44.000	0.000 - 67.000	
si_non_acid_2				0.847
N-Miss	6	4	10	
Mean (SD)	10.379 (26.578)	12.222 (17.210)	10.816 (24.479)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 44.000	0.000 - 100.000	
sap_total				0.222
N-Miss	5	2	7	
Mean (SD)	38.280 (45.069)	58.273 (47.678)	43.644 (46.058)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_total_2				0.754
N-Miss	5	4	9	
Mean (SD)	24.987 (39.173)	20.256 (40.360)	23.895 (38.962)	
Range	0.000 - 97.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_acid				0.189
N-Miss	5	2	7	
Mean (SD)	24.307 (38.671)	44.091 (50.419)	29.615 (42.408)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_acid_2				0.763
N-Miss	6	4	10	
Mean (SD)	14.983 (33.121)	11.144 (33.321)	14.074 (32.756)	
Range	0.000 - 98.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_non_acid				0.330
N-Miss	5	2	7	
Mean (SD)	25.667 (43.346)	41.273 (49.080)	29.854 (44.871)	
Range	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	0.000 - 100.000	
sap_non_acid_2				0.588
N-Miss	6	4	10	

	Popolazione 1 (N=35)	Popolazione 2 (N=13)	Total (N=48)	p value
Mean (SD)	12.897 (32.827)	20.111 (40.132)	14.605 (34.255)	
Range	0.000 - 97.000	0.000 - 99.000	0.000 - 99.000	

Abbreviazioni:

CCv3.0: Classificazione di Chicago ver. 3.0

CCv4.0: Classificazione di Chicago ver. 4.0

EGJOO: esophago-gastric junction outflow obstruction

EGJ: esophago-gastric junction

EndoFLIP: endoscopic functional lumen imaging probe

GERD: malattia da reflusso gastro-esofageo

HRM: high resolution manometry

IBP: intrabouls pressure

IRP: integrated relaxation pressure

LES: lower esophageal sphincter

RDC: rapid drink challenge

SNG: sondino naso-gastrico

TBE: timed barium esophagogram

TGE: tratto gastro enterico

TLESR: Transient lower esophageal sphincter relaxation

Bibliografia

1. Rena Yadlapati, Peter J. Kahrilas, Mark R. Fox, Albert J. Bredenoord, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry. s.l. : Neurogastroenterology & Motility, 2020.

2. al, Yadlapati et. ESOPHAGEAL MOTILITY DISORDERS ON HIGH RESOLUTION. s.l. : Neurogastroenterol Motil, 2021.

3. Esophagogastric junction outflow obstruction. Albert J. Bredenoord, Arash Babaei, Dustin Carlson, Taher Omari, Jun Akiyama, Rena Yadlapati, John E. Pandolfino, Joel Richter, Ronnie Fass. s.l. : Neurogastroenterology & Motility, 2022.

4. Chicago classification v4.0 protocol improves specificity and accuracy of diagnosis of oesophagogastric junction outflow obstruction. Pierfrancesco Visaggi, Matteo Ghisa, Giulio Del Corso, Federica Baiano Svizzero, Lucia Mariani, Salvatore Tolone, Marzio Frazzoni, Andrea Buda, Massimo Bellini, Vincenzo Savarino, Roberto Penagini, C. Prakash Gyawali, Edoardo V. Savarino, Nicola de Bortol. s.l. : Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2022.

5. Changes in the esophagogastric junction outflow obstruction. Yue-Yuan Li, Wen-Ting Lu, Jian-Xiang Liu, Li-Hong Wu, Meng Chen, Hong-Mei Jiao. s.l. : World Journal of Gastroenterology, 2022.

6. Pathophysiology of achalasia. Amanda B. Rogers, Benjamin D. Rogers, C. Prakash Gyawali. s.l. : Annals of Esophagus, 2020.

7. Esophagogastric Junction Outflow Obstruction Is Likely to Be a Local Manifestation of Other Primary Diseases: Analysis of Single-Center 4-Year Follow-Up Data. Yan Wang, Ting Yu, Feng Zhu, Ying Xu, Yun Bao, Ling Zhang, Lin Lin, Yurong Tang. s.l. : Diagnostics MDPI, 2023.

8. Diagnosis and Management of Esophagogastric Junction Outflow Obstruction. Claire Beveridge, Kristle Lynch. s.l. : Gastroenterology & Hepatology, 2020, Vol. 16.

9. Characterization and follow-up of esophagogastric junction outflow obstruction detected by high resolution manometry. s.l. : Neurogastroenterology & Motility, 2016.

10. Comparison of Diagnosis of Esophageal Motility . Jin Hee Noh, Kee Wook Jung, In Ja Yoon, Hee Kyong Na, Ji Yong Ahn, Jeong Hoon Lee, Do Hoon Kim, Kee Don Choi, Ho June Song, Gin Hyug Lee, and Hwoon-Yong Jung. 3, s.l. : J Neurogastroenterol Motil, 2023, Vol. 29.

11. Characterization and follow-up of esophagogastric junction outflow obstruction detected by high resolution manometry. Pérez-Fernández MT, Santander C, Marinero A, Burgos-Santamaría D, Chavarría-Herbozo C. s.l. : Neurogastroenterology & Motil, 2017.

12. Clinical presentation and disease . Lynch KL, Yang YX, Metz DC, Falk GW. s.l. : Dis Esophagus, 2017.

13. What is the clinical significance of esophagogastric junction outflow obstruction? Evaluation of 60 patients at a tertiary referral center. Okeke FC, Raja S, Lynch KL, et al. s.l. : Neurogastroenterol Motil, 2017.

14. Anatomic abnormalities are common potential explanations of manometric esophagogastric junction outflow obstruction. DeLay K, Austin GL, Menard-Katcher P. s.l. : Neurogastroenterol Motil, 2016.

15. Functional esophagogastric junction obstruction with intact peristalsis: a heterogeneous syndrome sometimes akin to achalasia. Scherer JR, Kwiatek MA, Soper NJ, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. s.l. : J Gastrointest Surg, 2009.

16. Characterization of idiopathic esophagogastric junction outflow obstruction. van Hoeij FB, Smout AJPM, Bredenoord AJ. s.l. : Neurogastroenterol Motil, 2015.

17. Esophagogastric junction outflow obstruction-related functional chest pain treated using robotic-assisted thoracoscopic esophageal myotomy. Lin KH, Lee SC, Huang TW, Huang HK. s.l. : Thorac Dis, 2017.

18. Esophagogastric junction outflow obstruction successfully treated with laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication: first case report in the literature. . Pereira PF, Rosa AR, Mesquita LA, et al. s.l. : World J Gastrointest Surg, 2019.

19. Chicago Classification Version 4.0 and . Richter, Joel E. s.l. : Gastroenterology & Hepatology, 2021, Vol. 17.

20. From Chicago classification v3.0 to v4.0: Diagnostic changes and clinical implications. Morgane Sallette, Jamila Lenz, François Mion, Sabine Roman. s.l. : Neurogastroenterology & Motility, 2022.

21. Esophageal motility disorder on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0. R. Yadlapati, P. Kahrilas, M. Fox e All. s.l. : Neurogastroenterology & Motility, 2021.

22. Chicago classification version 4.0 technical review: update on standard high-resolution manometry protocol for the assessment of the esophageal motility. M. R. Fox, Sweis, R. , Yadlapati, R. e All. s.l. : Neurogastroenterol Motil, 2021.

23. Advances in the Diagnosis and Management of Achalasia and Achalasia-Like Syndromes: Insights From HRM and FLIP. Peter J. Kahrilas, Dustin A. Carlson, John E. Pandolfino. s.l. : Gastro Hep Adv. , 2023.

24. How to approach esophagogastric junction outflow obstruction? Tanisa Patcharatrakul Ahmad Alkaddour, Panyavee Pitisuttithum, Sureeporn Jangirikul, Kenneth J. Vega, John O. Clarke, Sutep Gonlachanvit. s.l. : ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, 2020.

Ringraziamenti

Alla mia Famiglia, che in questi lunghi anni mi ha sempre sostenuto anche nelle scelte più difficili. Giovanni, Sabrina, Simone, Matteo, Sara e Letizia, sarete sempre il rifugio del mio cuore e del mio spirito, sarete sempre casa, perché casa è dove ci siete anche voi.

Ai miei amici più cari, che scelgono giorno per giorno di stare con me, che mi spronano a fare meglio e ad essere una persona migliore di quanto non fossi ieri. Stefano, Fulvio, Davide, Ilaria e Riccardo, con voi anche i giorni d'inverno diventano estate.

A chi mi ha mostrato gentilezza e amicizia, ai compagni di serate e di vita quotidiana, alle aule studio affollate e rumorose.

A chi ha contribuito in qualunque modo alla compilazione di questa tesi, Prof. Savarino, Dr. Ghisa, Matteo (che si è sorbita la compilazione del database) e Ilaria (che si è sorbita anche la statistica, oltre alla compilazione del database), perché senza di voi sarebbe solo carta straccia.

Grazie, grazie di cuore.

Ad maiora semper

Gabriele