



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia**

**Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche**

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

**Chirurgia Generale 1**

Direttore: Prof. Stefano Merigliano

TESI DI LAUREA

**MANOMETRIC IDENTIKIT OF A FUNCTIONING AND  
EFFECTIVE LAPAROSCOPIC FUNDOPLICATION FOR  
GASTROESOPHAGEAL REFLUX**

Relatore: **Prof. Renato Salvador**

Correlatore: **Dott. Giovanni Capovilla**  
**Dott.ssa Arianna Vittori**

Laureando: **Matteo Santangelo**

Anno Accademico 2021/2022



# INDICE

1	INTRODUZIONE.....	5
1.1	Definizione.....	6
1.2	Epidemiologia.....	7
1.3	Fisiopatologia.....	8
1.3.1	Cenni anatomici.....	8
1.3.2	Patogenesi.....	13
1.3.3	Complicanze.....	18
1.4	Presentazione clinica.....	20
1.5	Diagnosi.....	22
1.5.1	Valutazione clinica.....	22
1.5.2	Valutazione strumentale.....	23
1.6	Terapia.....	35
1.6.1	Trattamento medico.....	35
1.6.2	Trattamento endoscopico.....	37
1.6.3	Trattamento chirurgico.....	39
2	SCOPO DELLO STUDIO.....	49
3	MATERIALI E METODI.....	51
3.1	Popolazione.....	51
3.2	Work-up preoperatorio.....	51
3.2.1	Valutazione clinica.....	51
3.2.2	Esofagogastroduodenoscopia.....	52
3.2.3	Radiografia del tratto gastrointestinale superiore.....	52

3.2.4	Manometria esofagea ad alta risoluzione.....	53
3.2.5	Monitoraggio pH-metrico nelle 24 ore .....	54
3.3	Valutazione postoperatoria .....	55
3.4	Definizione di fallimento .....	55
3.5	Gruppi di studio.....	55
3.6	Analisi statistica.....	56
4	RISULTATI.....	57
5	DISCUSSIONE.....	69
6	CONCLUSIONI.....	75

## RIASSUNTO

**Presupposti dello studio:** La valutazione dei pazienti dopo la fundoplicatio laparoscopica (LF) può essere impegnativa. Il ruolo della manometria ad alta risoluzione (HRM) eseguita dopo LF è ancora poco chiaro e dibattuto. Abbiamo cercato di determinare i parametri manometrici di una fundoplicatio efficace e funzionante e di valutare se l'HRM potesse discriminarla da una fundoplicatio stretta o difettosa.

**Metodi:** Sono stati inclusi nello studio i pazienti sottoposti a fundoplicatio laparoscopica sec. Nissen (LN) o sec. Toupet (LT) per MRGE dal 2009 al 2022. I sintomi sono stati valutati utilizzando uno score dedicato ai sintomi (SS). L'HRM e la pHmetria nelle 24 ore sono state eseguite preoperatoriamente e 6 mesi dopo l'intervento, indipendentemente dai sintomi riferiti dai pazienti; sono state escluse le ernie iatali > 3 cm. Il fallimento della LF è stato definito come recidiva dei sintomi di MRGE (SS >8) e/o un tracciato pHmetrico patologico. La popolazione dello studio è stata suddivisa in 5 gruppi: pazienti LN e LT con 24h-pH normale (rispettivamente LN pH- e LT pH+), pazienti LN e LT con pHmetria patologica (rispettivamente gruppi LN pH+ e LT pH+) e pazienti con disfagia post-operatoria di gravità > 2 (gruppo DISF). I parametri del SEI (pressione a riposo, IRP, lunghezza totale e addominale) e la funzione del corpo esofageo sono stati esaminati da 2 esperti (RS, GC). Sono state valutate le differenze nei parametri dell'HRM postoperatorie tra i gruppi, indipendentemente da quelle preoperatorie.

**Risultati:** Durante il periodo di studio, sono stati reclutati 123 pazienti (M:F=84:39) con HRM pre- e post-operatoria: 89 non hanno mostrato segni oggettivi di recidiva di MRGE dopo LN (LN pH-: 41 pazienti) o LT (LT pH-: 48 pazienti); 21 hanno mostrato un tracciato patologico alla pHmetria nelle 24 ore di controllo a 6 mesi dalla Nissen (LN pH+: 15 pazienti) e dalla Toupet (LT pH+: 6

pazienti). Cinque pazienti (tutti sottoposti a Nissen) hanno riportato disfagia postoperatoria (DISF). Gli otto pazienti che riferivano sintomi MRGE nonostante una pHmetria normale nelle 24 ore sono stati esclusi da ulteriori analisi. La pressione a riposo del SEI e le lunghezze totale e intra-addominale erano significativamente più basse nel gruppo LN pH+ rispetto al gruppo LN pH-, così come la pressione a riposo del SEI e la lunghezza addominale nel gruppo LT pH+ rispetto al gruppo LT pH-. La percentuale di deglutizioni inefficaci era significativamente più alta nel gruppo LT pH- rispetto a LN pH-. Non sono state rilevate altre differenze nella motilità del corpo esofageo. Inoltre, i pazienti con pH LT hanno mostrato una pressione di riposo del LES e un IRP significativamente più bassi rispetto a quelli con pH LN. Al contrario, l'IRP era significativamente più alta nei pazienti con disfunzione rispetto a quelli con pH LN.

**Conclusioni:** Questo studio fornisce i valori di riferimento postoperatori per la HRM per una fundoplicatio laparoscopica funzionale ed efficace e conferma che la valutazione manometrica ad alta risoluzione del neo-sfintere ha un ruolo importante nel work-up postoperatorio per valutare l'outcome finale dell'intervento chirurgico anche in pazienti asintomatici.

## ABSTRACT

**Background:** Assessing patients following Laparoscopic Fundoplication (LF) can be challenging. The role of High-Resolution Manometry (HRM) performed after LF is still unclear and debated. We sought to determine the HRM parameters of a functioning fundoplication and evaluate whether HRM could discriminate it from a tight or a defective one.

**Methods:** Patients who underwent laparoscopic Nissen (LN) or Toupet (LT) fundoplication for GERD between 2009-2022 were included. Symptoms were scored using a dedicated symptom score (SS). HRM and 24-h pH monitoring were performed before and 6 months after surgery, regardless of patients' symptoms; > 3cm hiatal hernias were excluded. LF failure was defined as GERD symptom recurrence (SS >8) and/or an abnormal 24h-pH. The study population was divided in 5 groups: LN and LT patients with normal 24h-pH (LN pH- and LT pH+, respectively), LN and LT patients with pathological 24h-pH (LN pH+ and LT pH+ groups, respectively) and patients having a postoperative dysphagia score with an intensity > 2 (Dysph group). LES parameters (resting pressure, IRP, total and abdominal length), and esophageal body function were reviewed by 2 experts (RS, GC). Differences in the postoperative HRM metrics between groups were evaluated, irrespective of preoperative ones.

**Results:** During the study period, 123 patients (M:F=84:39) having pre- and postoperative HRM were recruited: 89 showed no objective sign of GERD recurrence after LN (LN pH-: 41 patients) or LT (LT pH-: 48 patients); 21 showed an abnormal postoperative 24h-pH after LN (LN pH+: 15 patients) and LT (LT pH+: 6 patients). Five patients (all had LN) reported postoperative dysphagia (Dysph). Eight patients with GERD symptoms despite a normal 24h-pH were excluded from further analysis. LES resting pressure and total and intra-abdominal lengths were

significantly lower in the LN pH+ group compared to the LN pH-, as well as LES resting pressure and abdominal length in the LT pH+ group compared to the LT pH-. The percentage of ineffective swallows was significantly higher in the LT pH- group compared to LN pH-. No other differences were detected in the motility of the esophageal body. Furthermore, LT pH- patients showed a significantly lower LES resting pressure and IRP compared to LN pH-. Conversely, IRP was significantly higher in Dysph compared to LN pH-.

**Conclusion:** This study provides the benchmark HRM values for an effective LF and confirms that the evaluation of the neo-sphincter with HRM improves the clinical assessment of symptoms recurrence and can discern patients with a well-functioning wrap from those showing GERD recurrence for an ineffective one. Moreover, IRP significantly correlated with the occurrence of postoperative dysphagia. Even if effective, LT was associated with significantly lower LES resting pressure and IRP than LN.



# 1 INTRODUZIONE

## **Malattia da reflusso gastroesofageo**

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è una patologia comune con un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti (1) e dall'elevato costo sociale ed economico (2); ridurne l'impatto sia sulla salute pubblica sia sull'economia sanitaria rappresenta una priorità (3).

Negli ultimi decenni, la MRGE, dall'essere una diagnosi relativamente rara, è divenuta una dei disturbi più frequenti del tratto gastrointestinale nella maggior parte dei paesi occidentali. Tuttavia, l'incremento della prevalenza della malattia, seppur documentato, non basta da solo a giustificare tale salita della curva epidemiologica. La ragione principale dell'aumentato tasso di diagnosi va ricercata nell'ampliamento delle conoscenze fisiopatologiche e nel perfezionamento delle tecniche diagnostiche, nonché nel raggiungimento di un'universalità semantica. Ciononostante, il dibattito sul percorso diagnostico, così come su quello terapeutico da seguire per i pazienti con MRGE è ancora aperto (4–7). Essendo la MRGE una malattia ad alta prevalenza, a carattere cronico, che riduce la qualità di vita e predispone a un aumentato rischio di sviluppare adenocarcinoma, è evidente la necessità di individuare le più efficaci opzioni terapeutiche da offrire ai pazienti che ne sono affetti (8,9). Da questa necessità nasce il seguente studio, il quale vuole definire l'utilità della Manometria Esofagea ad Alta Risoluzione (High Resolution Manometry – HRM) nella valutazione postoperatoria della fundoplicatio laparoscopica.

## 1.1 Definizione

La concettualizzazione della malattia da reflusso ha conosciuto una lunga evoluzione, promossa dai continui progressi nella diagnosi e nel trattamento della patologia. Inizialmente il reflusso veniva considerato come sinonimo di esofagite, poi di ernia iatale. Successivamente, è stato definito come un disturbo della motilità esofagea caratterizzato dalla disfunzione dello sfintere esofageo inferiore o della peristalsi esofagea. In seguito, ha assunto i connotati del disturbo acido-peptico. La mancanza di una standardizzazione nel definire la malattia costituiva un'importante limitazione, soprattutto nella valutazione dei trattamenti adottati e dei loro risultati (10,11).

La Consensus Conference tenutasi a Montreal nel 2006 ha rappresentato un momento cruciale nel tentativo di formulare una definizione globalmente accettata della MRGE: la malattia da reflusso gastroesofageo veniva in quell'occasione descritta come una condizione che si sviluppa quando il reflusso del contenuto gastrico provoca sintomi fastidiosi e/o complicanze (12).

Sebbene diverse proposte di perfezionamento siano state avanzate negli anni successivi, la definizione di Montreal rappresenta ancora oggi il punto di riferimento nella descrizione della malattia. Il raggiungimento di un accordo internazionale ha consentito di poter adottare una terminologia universale, contribuendo a semplificare il trattamento della malattia, promuovere ricerche congiunte e rendere gli studi scientifici più facilmente generalizzabili (13,14). La struttura di questa definizione ha permesso di annoverare tra gli affetti da MRGE un numero più ampio di soggetti, includendo anche pazienti asintomatici ma con complicanze e pazienti i cui sintomi sono provocati da un refluito non acido (ad esempio, debolmente acido o gassoso). Ciò fa sì che la MRGE venga identificata come una diagnosi ombrello che racchiude un gruppo eterogeneo di disturbi esofagei (15).

## 1.2 Epidemiologia

La MRGE è una patologia comune: essa rappresenta la malattia del tratto gastrointestinale più frequentemente diagnosticata in sede ambulatoriale negli Stati Uniti, dove il 44.1% degli abitanti dichiara di presentarne i sintomi (4,16).

Tuttavia, la prevalenza della malattia non risulta globalmente uniforme. Una review sistematica del 2014 ha evidenziato come le percentuali più elevate siano riscontrabili nei paesi occidentali, con un range che va dal 18.1% al 27.8% negli USA e dall'8.8% al 25.9% in Europa, mentre notevolmente inferiore è la prevalenza registrata in Asia orientale (2.5%–7.8%). (17) Risultati simili sono emersi da una review più recente, la quale ha documentato una prevalenza dei sintomi da MRGE che va dai 2.5% in Cina al 51,2% in Grecia. (18)

La presenza di MRGE nella popolazione è caratterizzata da un'elevata eterogeneità geografica (Figura 1), la quale può essere parzialmente correlabile alla diversa prevalenza di fattori di rischio. Eusebi et al. hanno riscontrato un'associazione, seppur modesta, tra la prevalenza dei sintomi da MRGE e alcune variabili considerate (età  $\geq 50$  anni, abitudine tabagica, utilizzo di FANS e/o aspirina, obesità, status socioeconomico).

Tuttavia, gli studi epidemiologici sono gravati da diverse limitazioni, tra cui la variabilità dei metodi e dei criteri utilizzati per raccogliere e definire la presenza di reflusso gastro-esofageo (RGE) e la scarsità o assenza di studi che riportino la prevalenza dei sintomi da reflusso gastroesofageo in alcune regioni geografiche, come Africa, America centrale e Asia meridionale.

Rivolgendo lo sguardo al quadro epidemiologico in Italia, esso si caratterizza per un'elevata prevalenza della malattia. Uno studio condotto sugli abitanti di due comuni italiani tra il 2000 e il 2004 ha evidenziato una prevalenza di sintomi da MRGE pari al 44.3%, con 23.7% della popolazione che dichiarava di presentarli frequentemente (almeno 2 giorni a settimana), mentre uno studio del 2019 riporta una prevalenza della patologia del 27.7%.(19,20) Notevole è anche la presenza della MRGE tra i giovani: in un ampio gruppo di studenti universitari italiani, il

26.2% ha dichiarato di presentare sintomi tipici da MRGE almeno settimanalmente.(21)

Con l'obiettivo di analizzare l'andamento epidemiologico della patologia nel tempo, El-Serag et al., confrontando studi condotti prima e dopo il 1995, hanno evidenziato un aumento statisticamente significativo della prevalenza mondiale della MRGE.(17) Tuttavia, Dirac et al. hanno riscontrato una stabilità nel tempo della prevalenza standardizzata per età, insieme a un aumento tra il 1990 e il 2017 degli anni persi per disabilità (years lost due to disability, YLDs) causata da MRGE, suggerendo che l'aumento della prevalenza della malattia sia correlabile dell'invecchiamento e dell'aumento della popolazione.(22)

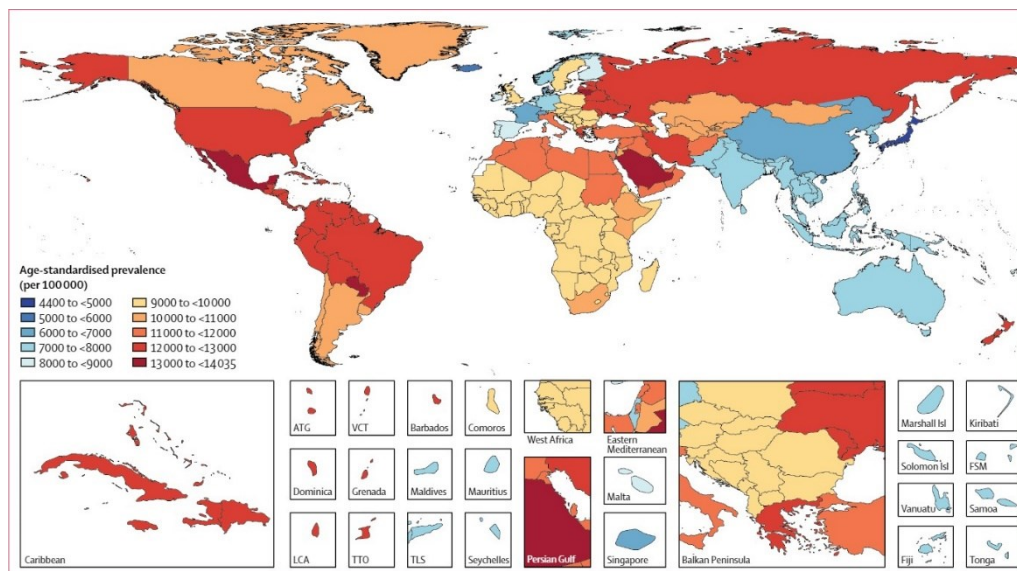
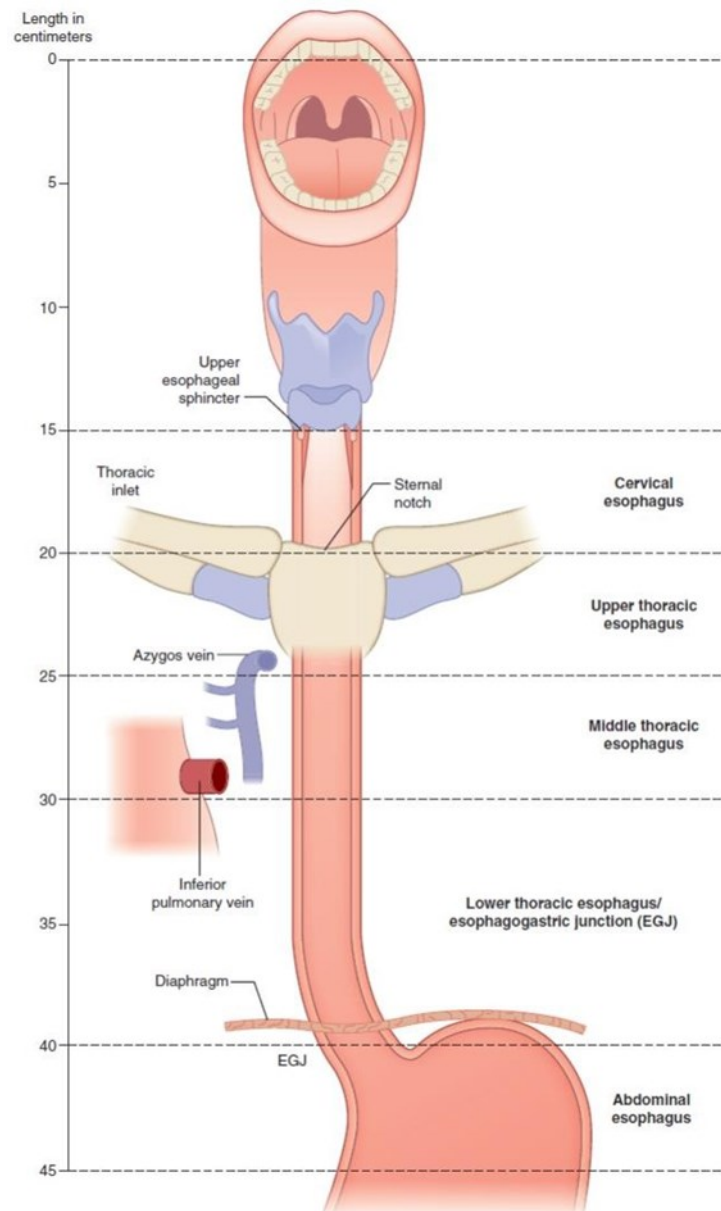


Figura 1. Prevalenza standardizzata per età della malattia da reflusso gastroesofageo nel 2017.

## 1.3 Fisiopatologia

### 1.3.1 Cenni anatomici

Da un punto di vista topografico, l'esofago, attraversando tre regioni anatomiche, ovvero collo, torace e addome, viene diviso in esofago cervicale, toracico e addominale (Figura 2).(23,24)



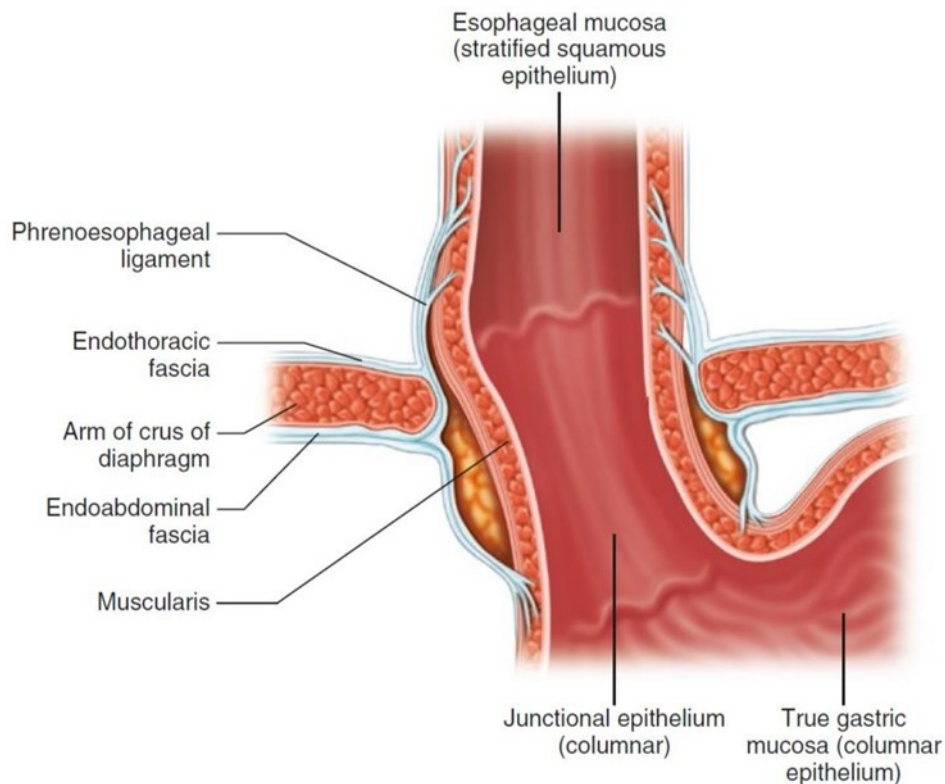
**Figura 2.** Le regioni dell'esofago

Le strutture maggiormente coinvolte nella patogenesi della MRGE sono l'esofago addominale, la giunzione esofagogastrica (EGJ) e lo sfintere esofageo inferiore (LES).

### *Esofago addominale*

L'esofago addominale inizia nel punto in cui l'organo attraversa lo iato diaframmatico (a livello di T10) e termina in corrispondenza del cardias (a livello di T11-T12). Ha una lunghezza che va dai 0.5 ai 4 cm. Questa porzione di esofago è ricoperta anteriormente e sul suo lato sinistro dal peritoneo. Sulla superficie anteriore decorre il tronco anteriore del nervo vago, mentre il tronco posteriore decorre sulla superficie posteriore dell'organo. Circa il 12% dei pazienti presenta variazioni anatomiche che solitamente consistono nell'estensione del plesso esofageo in addome o nella biforcazione dei due tronchi al di sopra del diaframma. Anteriormente, l'esofago addominale è in contatto con il lobo epatico di sinistra. Il bordo destro si continua nella piccola curvatura dello stomaco, mentre l'angolo di His separa il bordo sinistro dal fondo. Posteriormente, l'esofago contrae rapporti con il pilastro diaframmatico destro, o in alcuni casi con entrambi i pilastri, con l'arteria frenica inferiore di sinistra e con l'aorta addominale. Lo iato e l'esofago addominale sono ricoperti dalla membrana freno-esofagea di Laimer- Bertelli, la quale origina principalmente dalla fascia endoaddominale (trasversale, sopradiaframmatico). Sul margine inferiore dello iato esofageo, essa si divide in due foglietti o legamenti, uno superiore e uno inferiore. Il foglietto superiore si estende fino in torace attraversando lo iato, inserendosi sull'esofago 2-3 cm cranialmente ad esso. Il foglietto inferiore, di natura fibroelastica, si porta caudalmente per inserirsi sull'esofago addominale, unendosi all'avventizia, e occasionalmente al fondo gastrico. I due foglietti sono separati da tessuto alveolare lasso, il quale consente all'esofago di avere una certa mobilità rispetto allo iato. Cinque legamenti sono correlati all'esofago addominale e alla giunzione esofagogastrica: il legamento triangolare sinistro, la porzione sinistra del foglietto posteriore del legamento coronale, gastroepatico, gastrosplenico e gastrofrenico. L'esofago addominale è vascolarizzato da rami delle arterie gastrica sinistra, frenica sinistra e splenica, mentre attraverso il suo plesso venoso periesofageo, drena nelle vene gastrica sinistra e frenica sinistra. Dato che la vena gastrica sinistra è tributaria del sistema portale e la vena frenica sinistra del sistema cavale, il plesso sottomucoso della porzione caudale dell'esofago connette il circolo cavale a quello portale. Per quanto riguarda il flusso linfatico proveniente dall'esofago addominale,

esso giunge ai linfonodi perigastrici, lungo la piccola e la grande curvatura dello stomaco, e ai linfonodi gastrici di sinistra e celiaci.(23,24)



**Figura 3.** La giunzione esofago-gastrica

### *Giunzione esofago-gastrica*

La giunzione esofago-gastrica (*esophagogastric junction*, EGJ) (Figura 3) 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 la EGJ come una zona posta caudalmente al diaframma, sul margine superiore della riflessione peritoneale dallo stomaco all'esofago distale. L'anatomista riconosce macroscopicamente la giunzione esofagogastrica come il punto in cui termina l'esofago tubulare e inizia lo stomaco sacciforme, mentre, dal punto di vista microscopico, identifica l'EGJ come la sede in cui l'epitelio squamoso esofageo viene sostituito da mucosa gastrica, in cui terminano le ghiandole esofagee della sottomucosa e in cui la muscolare propria

passa dall'essere costituita in esofago da uno strato circolare e uno longitudinale ad acquisire in stomaco un terzo strato obliquo. Il radiologo fa, invece, coincidere la EGJ 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 le 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. In aggiunta alle controversie in merito all'esatta definizione di EGJ, i danni all'esofago distale causati dal RGE e lo sviluppo di ernia iatale, fanno sì che i punti di riferimento e le relazioni tra le strutture attorno alla EGJ vengano alterati, rendendo l'identificazione della stessa giunzione ancora più difficoltosa.(23,24)

### *Sfintere esofageo inferiore*

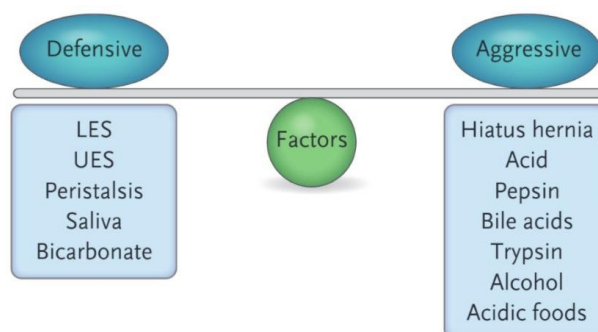
Lo sfintere esofageo inferiore (*lower esophageal sphincter*, LES) è una zona ad alta pressione localizzata nell'esofago distale, a livello della giunzione esofagogastrica; esso è costituito da fibre muscolari lisce esofagee e da fibre muscolari scheletriche del diaframma crurale (*crural diaphragm*, CD). Il diaframma crurale è costituito dai pilastri diaframmatici destro e sinistro; questi ultimi sono composti da fibre muscolari che originano come bande tendinee dalla superficie anterolaterale delle vertebre da L1 a L4. Il diaframma crurale forma lo iato esofageo e rappresenta il canale attraverso il quale l'esofago entra in addome. Le fibre muscolari circolari dell'esofago distale, che formano uno strato più spesso a livello del LES rispetto al resto dell'esofago, si continuano nello stomaco come fibre fonda che contribuiscono a formare la barriera antireflusso; 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 SEI 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 SEI 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 neuroumorali partecipano alla modulazione del tono sfinteriale. Attraverso lo studio manometrico, il SEI 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 CD, la posizione intraddominale del LES, la compliance dell'EGJ, l'integrità del legamento frenoesofageo e il mantenimento di un angolo di His acuto.(24–26)

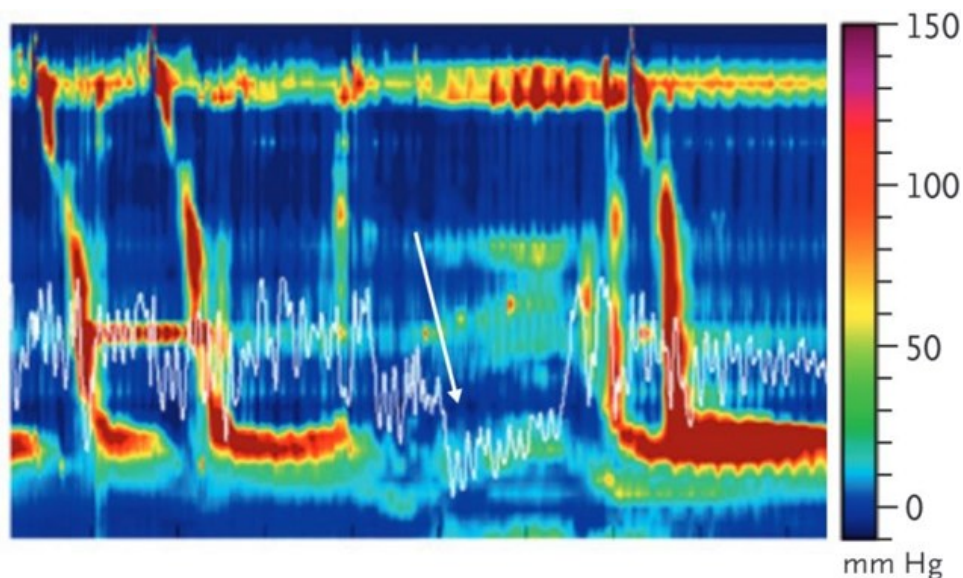
### 1.3.2 Patogenesi

Il reflusso del contenuto gastrico in esofago è, entro certi limiti, fisiologico; esso diventa patologico quando provoca sintomi e complicanze. La MRGE è un disturbo che insorge a causa di uno squilibrio tra fattori aggressivi e fattori protettivi (Figura 4). I fattori aggressivi nella patogenesi della MRGE sono rappresentati dagli elementi di cui è composto il refluito, in particolare acido, pepsina, acidi biliari e tripsina. Acido e pepsina insieme sono maggiormente lesivi nei confronti dell'epitelio esofageo rispetto al solo acido, infatti, l'attività della pepsina è notevolmente ridotta quando il pH è maggiore di 4. Il grado di danno esofageo aumenta all'aumentare della frequenza e della durata dell'esposizione al refluito. Il passaggio da reflusso fisiologico a reflusso patologico è conseguenza dell'alterazione di uno o più meccanismi di difesa, ovvero alterazione della barriera antireflusso (bassa pressione del LES, rilassamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore, ernia iatale), ridotta clearance esofagea (alterata epristalsi, ridotta salivazione) e riduzione della resistenza tissutale.



**Figura 4.** Fattori protettivi e aggressivi nella patogenesi della MRGE

Il reflusso di contenuto gastrico generalmente si verifica attraverso tre meccanismi: rilassamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore, riduzione pressoria dello sfintere esofageo inferiore ed ernia iatale. I rilassamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore (*transient lower esophageal sphincter relaxations*, TLESRs) vennero inizialmente identificati da Dent(27) come rilassamenti inappropriati del LES della durata di 5-30 secondi che avevano una correlazione più forte con il RGE rispetto alla bassa pressione dello sfintere. Nella definizione attuale di TLESR (Figura 5) sono annoverati i seguenti criteri manometrici: (1) inibizione del diaframma crurale, (2) assenza di deglutizione nei 4 secondi precedenti e nei 2 secondi successivi al rilassamento del LES, (3) rilassamento del LES di durata maggiore di 10 secondi.(28) Alcuni studi mostrano che la frequenza dei TLESRs non è aumentata nei pazienti affetti da MRGE, ma ad essere elevata è la percentuale di TLESRs associata a reflusso acido. Nonostante il loro importante ruolo nella patogenesi della MRGE, farmaci che hanno come target i TLESRs apportano modesti benefici e sono gravati da consistenti effetti collaterali. L'obesità è un fattore di rischio maggiore per sintomi da MRGE, esofagite erosiva, esofago di Barrett e adenocarcinoma esofageo; il meccanismo principale è rappresentato dall'aumentata pressione gastrica che provoca TLESRs più frequenti. Il rapporto vita/fianchi (WHR) è più indicativo dell'indice di massa corporea (BMI) nell'associare obesità e MRGE. La riduzione della circonferenza addominale riduce i sintomi da MRGE e l'esposizione dell'esofago all'acido. Il ruolo di fattori dietetici come alcol, bevande gassate e caffè è controverso.



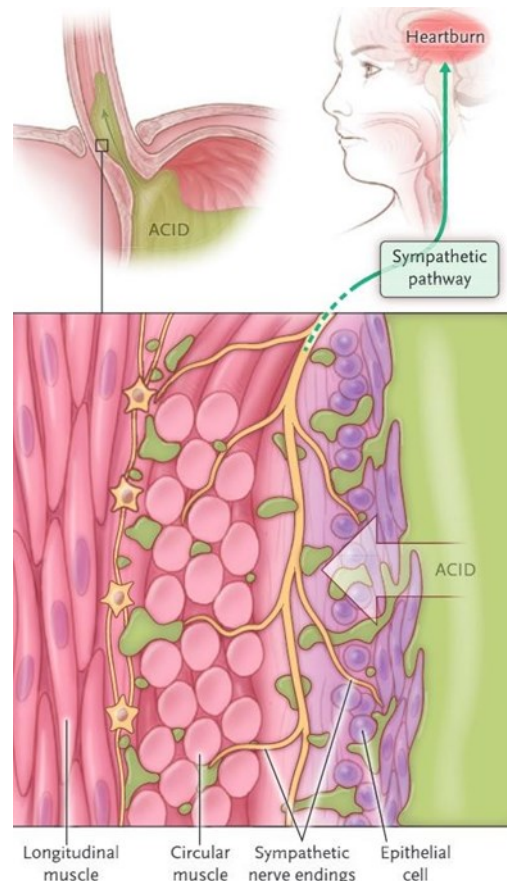
**Figura 5.** Rilevazione manometrica di un TLESR

La peristalsi esofagea è importante per la clearance del refluito e nella riduzione del tempo di esposizione dell'esofago al materiale gastrico. Anomalie della peristalsi esofagea si traducono in una prolungata esposizione della mucosa esofagea al contenuto gastroduodenale, il che contribuisce all'insorgenza di esofagite. Il ripristino del pH esofageo dopo l'episodio di reflusso avviene attraverso la neutralizzazione operata dalla saliva e dalle secrezioni ricche di bicarbonato prodotte dalle ghiandole sottomucose esofagee. Le conseguenze cliniche di una scarsa neutralizzazione da parte del bicarbonato salivare si osservano nei pazienti con xerostomia e sindrome di Sjogren, nei quali la MRGE e le erosioni esofagee sono comuni.(28,29)

Lo sfintere esofageo superiore è l'ultima linea di difesa contro il reflusso di materiale gastrico nell'orofaringe, che si associa al rischio di aspirazione.

L'esposizione esofagea al contenuto gastroduodenale si traduce nella dilatazione degli spazi intercellulari e nell'aumentata permeabilità epiteliale ad agenti lesivi, il che porta alla generazione di sintomi attraverso l'attivazione di terminazioni nervose subepiteliali. Studi su linee cellulari animali e umane mostrano che il danno alla mucosa esofagea induce una reazione infiammatoria nello strato sottomucoso, la quale rilascia citochine che mediano il danno. Recettori sensibili all'acido chiamati TRPV-1, che sono collocati nelle terminazioni nervose sottomucose, potrebbero essere importanti nella genesi dei sintomi da reflusso (Figura 6). La

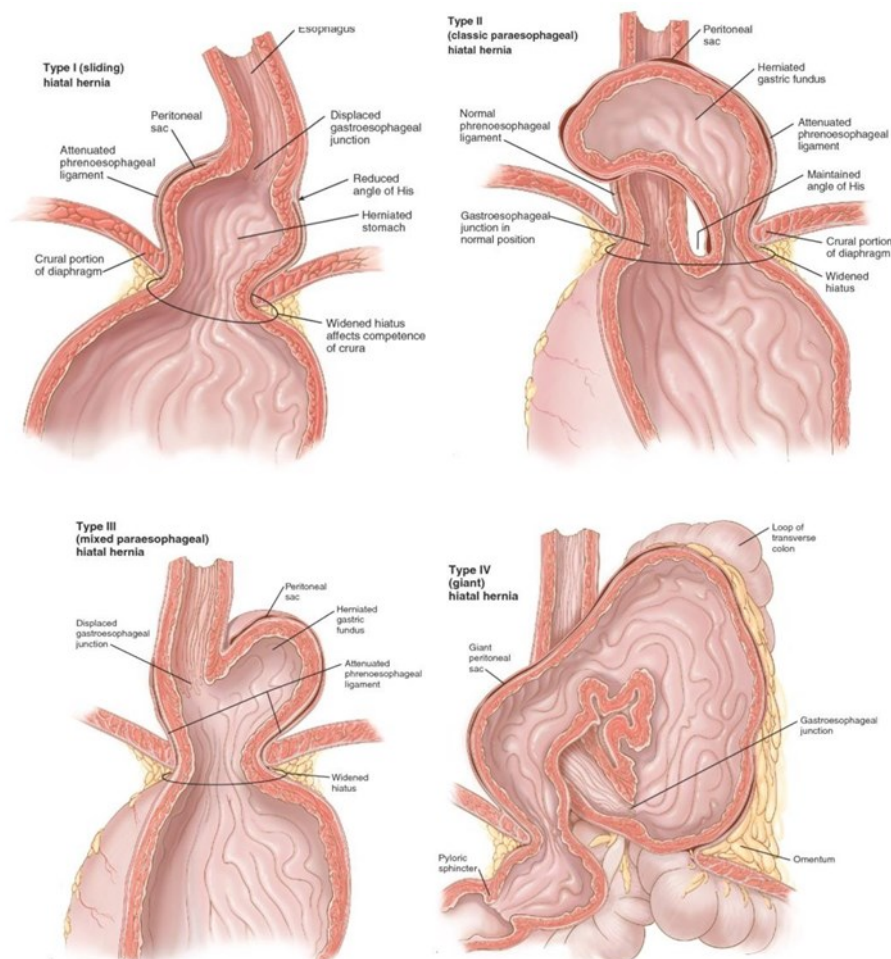
riduzione dell'acidità del refluito, rendendolo meno dannoso nei confronti della mucosa esofagea, rende conto dell'alto tasso di successo (90-95%) nella guarigione dell'esofagite con PPI. La tasca acida, acidità non neutralizzata nel cardias dopo i pasti, potrebbe spiccare il paradosso clinico della presenza concomitante di un contenuto gastrico neutralizzato dal pasto e della presenza di sintomi da reflusso nell'immediato postprandiale.(29)



**Figura 6.** Genesi della piroisi e attivazione del pathway simpatico

Un altro fattore patogenetico rilevante sono le ernie iatali. Esse si formano a causa dell'allargamento dello iato esofageo e della migrazione in mediastino di parte dello stomaco e, a volte, di altri organi; esse, costituendo un'alterazione anatomica che compromette l'efficacia del LES, sono spesso associate a MRGE. Le ernie iatali sono classificate in quattro tipi (I-IV, Figura 7), con le ernie II-IV dette anche paraesofagee (*paraesophageal hernias*, PEH). La maggior parte delle ernie iatali sono di tipo I o "da scivolamento"; esse si creano per la migrazione in direzione cefalica, nel mediastino posteriore, della EGJ e di parte dello stomaco.

Nelle ernie di tipo II o “paraesofagee semplici”, invece, la EGJ rimane posizionata in addome, mentre una porzione dello stomaco migra lateralmente all’esofago portandosi nel mediastino. L’ernia iatale di tipo III o “mista” rappresenta una combinazione dei due precedenti tipi: sia la EGJ sia parte dello stomaco, scivolando accanto all’esofago, migrano nel mediastino. Infine, l’ernia iatale di tipo IV o “con altro viscere” include l’erniazione di altri organi all’interno della cavità toracica (per es. omento, duodeno, colon, fegato). La presenza di ernia iatale non è sempre associata a RGE patologico, tuttavia, la probabilità che quest’ultimo si verifichi aumenta all’aumentare delle dimensioni dell’ernia; in effetti, non tutte le ernie iatali, specialmente se di piccole dimensioni e asintomatiche, necessitano di trattamento.(30,31)



**Figura 7.** Tipi di ernia iatale (I-IV)

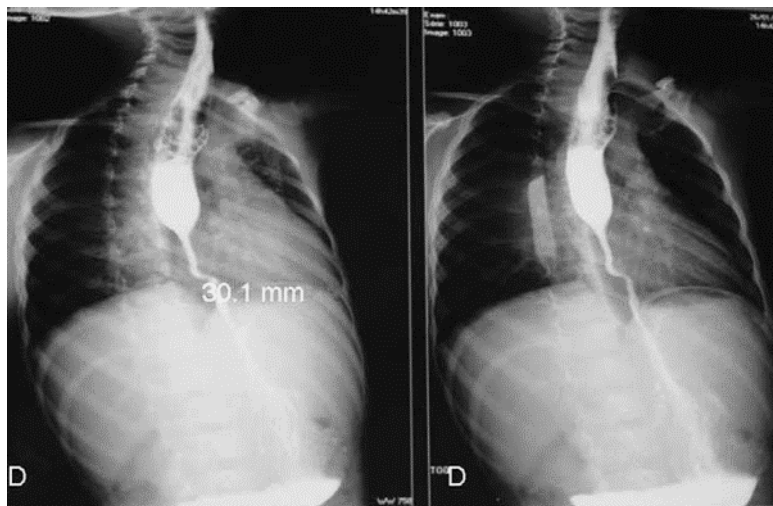
### 1.3.3 Complicanze

Le complicanze esofagee della MRGE sono esofagite da reflusso, emorragia, stenosi peptica, esofago di Barrett e adenocarcinoma.(12)

L'esofagite è la complicanza più comune della MRGE ed è riscontrata dal 18% al 25% dei pazienti con malattia da reflusso; essa rappresenta un'inflammatione della mucosa distale dell'esofago caratterizzata da un'ampia variabilità in termini di severità, con estese erosioni, ulcerazioni, stenosi e perforazione nei casi più gravi. L'endoscopia è l'indagine di scelta per la diagnosi.(32)

La stenosi peptica (Figura 8) è il risultato della cicatrizzazione fibrosa di lesioni esofagee provocate dall'esposizione all'acido. Si stima che la sua incidenza vada dal 7% al 23% in pazienti con esofagite erosiva non trattata. I pazienti con stenosi peptica spesso si presentano con disfagia. Il trattamento include la terapia con PPI a lungo termine in combinazione con la dilatazione endoscopica con Savary, la quale in più dell'80% dei pazienti deve essere ripetuta più volte affinché la stenosi si risolva.(32)

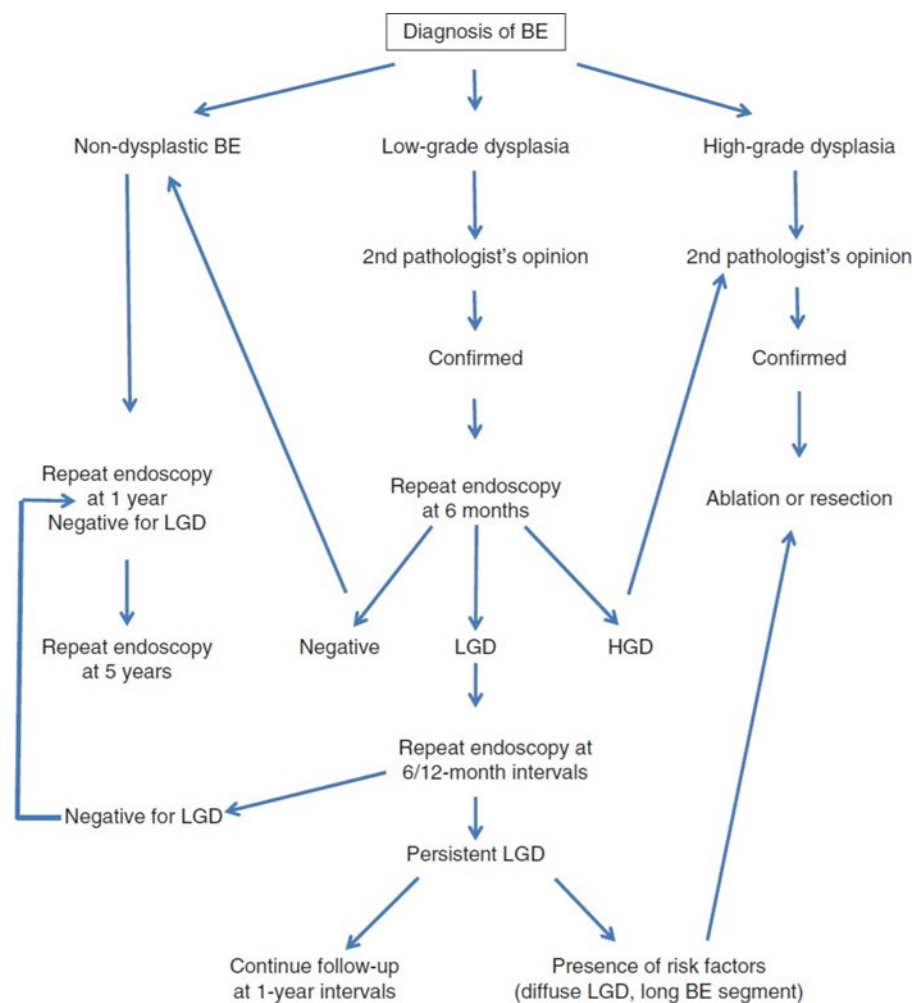
L'emorragia può verificarsi in pazienti con esofagite erosiva e presentarsi con anemia, ematemesi, vomito caffeeano, melena e, se profusa, con ematochezia.(33)



**Figura 8.** Stenosi peptica del terzo inferiore dell'esofago che si estende per circa 3 cm.



L'esofago di Barrett (*Barrett esophagus*, BE) è una condizione premaligna caratterizzata dalla sostituzione dell'epitelio squamoso pluristratificato, che normalmente riveste l'esofago, con epitelio colonnare muco-secerne di tipo intestinale. Esso viene identificato tramite esame endoscopico con conferma istologica. Si ritiene che il processo metaplastico sia dovuto a fenomeni riparativi in un contesto di infiammazione ricorrente dell'esofago distale causata dall'esposizione della mucosa a reflusso acido o biliare. La prevalenza stimata di BE nei pazienti affetti da MRGE sia del 15% circa; in presenza di BE, il rischio di sviluppare adenocarcinoma esofageo (*esophageal adenocarcinoma*, EAC) è dalle 40 alle 50 volte superiore rispetto alla popolazione generale; è per questa ragione che, una volta posta diagnosi di BE, i pazienti dovrebbero essere indirizzati verso un programma di sorveglianza (Figura 9).(24,34–36)



**Figura 9.** Algoritmo proposto per la sorveglianza di BE

La progressione da BE a EAC (Figura 10) è tradizionalmente considerata come il susseguirsi di una sequenza di lesioni, tra cui compaiono displasia indefinita (*indefinite for dysplasia*, IND), displasia di basso grado (*low-grade dysplasia*, LGD) e displasia di alto grado (*high-grade dysplasia*, HGD). Studi osservazionali suggeriscono che l'EAC insorto in pazienti sottoposti a sorveglianza per BE viene solitamente rilevato in uno stadio precoce e di conseguenza è associato a migliore sopravvivenza e maggiori probabilità di cura. Tuttavia, il peso della sorveglianza endoscopica continua a generare controversie, dati i costi e le risorse necessarie per monitorare una condizione presente nel 2% della popolazione e con un tasso di progressione dello 0.5% per paziente/anno. Per queste ragioni, le linee guida dell'American College of Gastroenterology raccomandano la sorveglianza solo in pazienti ad alto rischio di progressione.(24,34)



**Figura 10.** Adenocarcinoma dell'esofago distale

#### **1.4 Presentazione clinica**

Pirosi retrosternale e rigurgito acido sono considerati i sintomi tipici da MRGE.(37)

La piroisi, sintomo che i pazienti affetti da MRGE riferiscono con maggior frequenza, è talvolta descritta come dolore toracico e altre volte come bruciore retrosternale. Essa si manifesta in particolar modo nel periodo post-prandiale, specialmente in seguito all'assunzione di cibi piccanti, agrumi, cioccolata, alcol, o



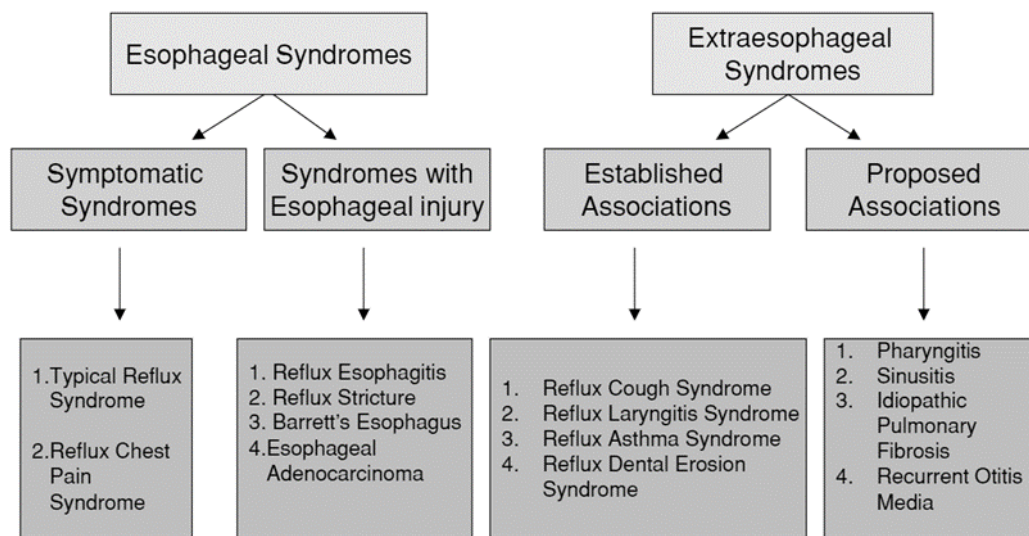
nei momenti in cui il paziente assume posizioni che favoriscono il reflusso (flessione anteriore del busto e clinostatismo).

Il rigurgito acido viene riportato spesso come “presenza di sapore acido in bocca” o a volte come “una sensazione di risalita di materiale acido”. In presenza di rigurgito acido è necessario porre attenzione a due possibili diagnosi differenziali: l’acalasia esofagea e la ruminazione. Nei pazienti con acalasia, l’acidità del materiale di cui è composto il rigurgito non è dovuta alla presenza di acido gastrico, bensì alla fermentazione del cibo che ristagna in esofago. Nel caso della ruminazione, invece, i pazienti che ne sono affetti provocano in modo involontario un reflusso gastroesofageo, con conseguente risalita di materiale alimentare fino alla bocca e successiva deglutizione dello stesso.

Il terzo sintomo riscontrato più frequentemente nei pazienti con MRGE è la disfagia, ovvero una sensazione di deglutizione difficoltosa che spesso viene descritta come “difficoltà a mandare giù il boccone”. Questo sintomo può essere provocato da complicanze della MRGE (stenosi peptica o adenocarcinoma esofageo), ma anche dalla presenza di una voluminosa ernia iatale o di esofagite.

Altri sintomi, come dolore toracico, tosse cronica, laringite cronica, asma, bolo faringeo (sensazione di “nodo in gola” non associato a deglutizione), scialorrea, sono riscontrati con minore frequenza.

Data l’eterogeneità della presentazione clinica, il Consensus di Montreal(12) ha classificato la MRGE individuandone diversi quadri sindromici, come riportato nella Figura 11.



**Figura 11.** Quadri sindromici riconducibili a MRGE secondo il Consensus di Montreal

In pazienti con sintomi tipici da MRGE, esposizione patologica all'acido evidenziata tramite pH-metria ed endoscopia negativa, si parla di MRGE non erosiva (*non-erosive reflux disease*, NERD), che viene distinta dalla MRGE erosiva in cui l'esame endoscopico rileva lesioni da reflusso. La NERD è la manifestazione più frequente della malattia da reflusso, ed è importante che venga distinta dalla piroisi funzionale e dall'ipersensibilità da reflusso. La piroisi viene riconosciuta nei pazienti con piroisi retrosternale, fallimento al trattamento empirico con PPI, normale esposizione esofagea all'acido, mancata correlazione tra sintomi e reflusso, assenza di lesioni mucosali e di alterazioni della motilità; l'ipersensibilità da reflusso si differenzia dalla piroisi funzionale per l'associazione tra sintomi e reflusso.(38)

## 1.5 Diagnosi

Una corretta diagnosi migliora l'outcome del paziente riducendo il peso clinico e il costo della malattia.(39)

### 1.5.1 Valutazione clinica

Piroisi retrosternale e rigurgito acido sono i sintomi più affidabili per porre diagnosi di MRGE basandosi sulla sola storia clinica. Tuttavia, la loro sensibilità e specificità

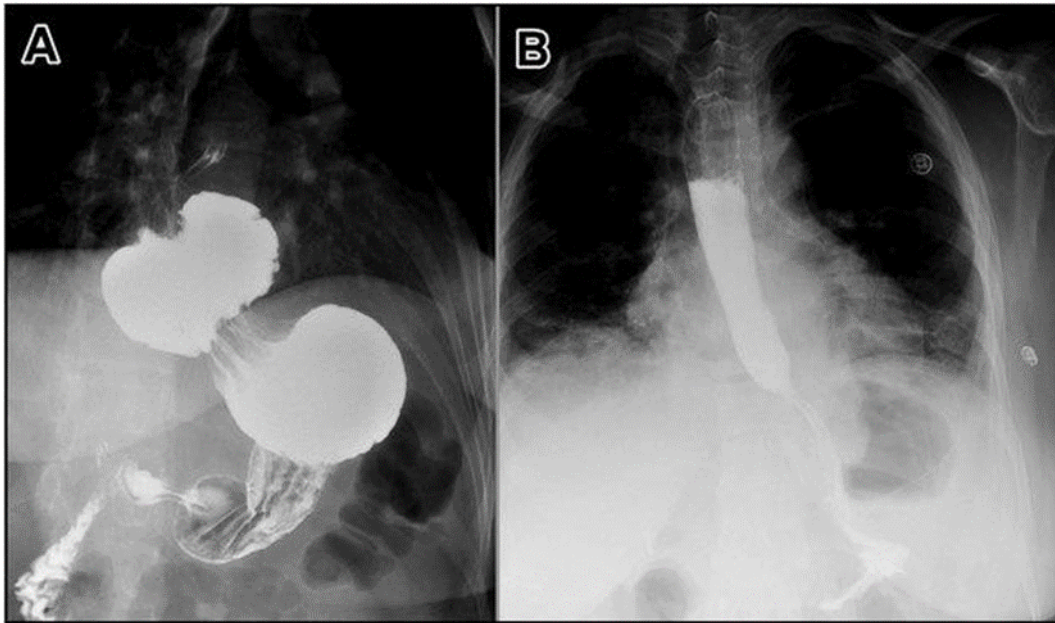
nella diagnosi di esofagite sono rispettivamente del 30-76% e del 62- 96%. Specifici questionari sviluppati per la diagnosi di MRGE sono ampiamente utilizzati, ma anch'essi presentano sensibilità e specificità limitate se comparati con i test fisiologici. Nonostante ciò, nella pratica clinica, diagnosticare e trattare farmacologicamente la MRGE basandosi su sintomi tipici è pragmatico e raccomandato come primo approccio dalle linee guida.(39–41)

### 1.5.2 Valutazione strumentale

#### *Radiografia del tratto gastrointestinale superiore*

La radiografia del tratto gastrointestinale superiore, nota anche come esofagogramma o radiografia del tubo digerente (RXTD), è uno studio radiografico comunemente utilizzato per valutare le caratteristiche strutturali dell'esofago. Può esser eseguito con singolo contrasto (solfato di bario) o doppio contrasto (bario solfato e aria o gas). (42)

Sebbene sia capace di identificare episodi di RGE, l'esofagogramma con bario non è in grado di confermare o escludere la diagnosi di MRGE; tuttavia, esso riveste un ruolo fondamentale nel valutare la presenza, le dimensioni e le caratteristiche di un'ernia iatale. Per questo, l'RXTD è impiegata nei pazienti con MRGE candidati al trattamento endoscopico o chirurgico, ma anche nel postoperatorio per valutare i risultati dell'intervento (Figura 12).(31,43,44)



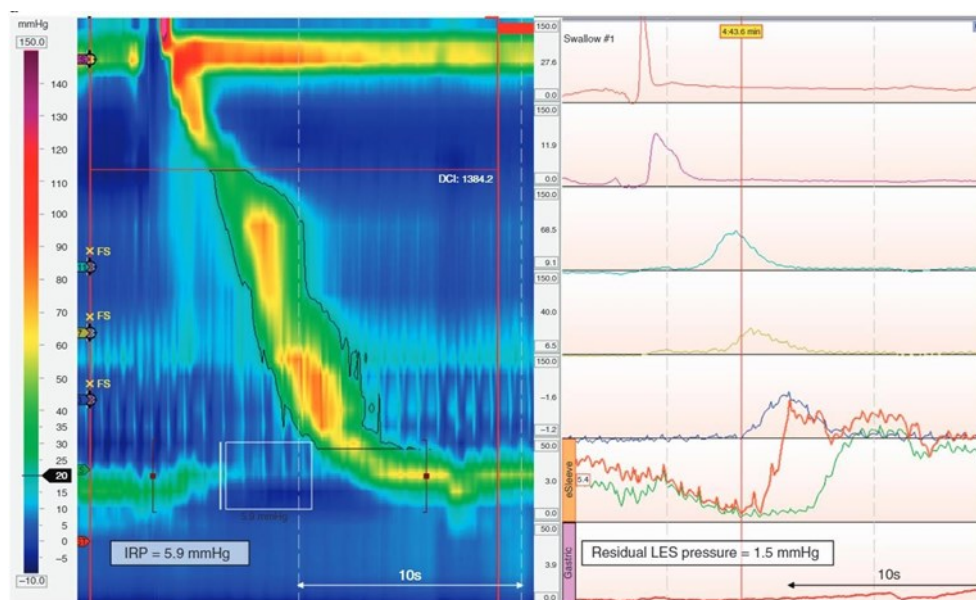
**Figura 12.** Esofagogramma con bario che mostra la presenza di ernia iatale nel preoperatorio (A) ed esofagogramma dopo riduzione dell'ernia e funduplicatio che mostra un corretto posizionamento dello stomaco e un adeguato passaggio di contrasto alla GEG (B)

### *Manometria esofagea*

La manometria esofagea dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti candidati alla chirurgia antireflusso al fine di escludere disfunzioni del SEI, come l'acalasia, o alterazioni motorie maggiori del corpo esofageo, come lo spasmo esofageo diffuso.(45) A prescindere dall'ipotesi di un intervento chirurgico, l'esecuzione dell'esame manometrico è raccomandata in tutti i pazienti con sintomi persistenti da MRGE, nonostante la terapia empirica, e indagine endoscopica negativa, sia per rilevare eventuali disturbi motori dell'esofago sia come guida per il posizionamento del catetere da pHimpedenzometria.(46)

La manometria esofagea è una metodica che valuta il profilo pressorio del corpo e degli sfinteri esofagei. I sistemi manometrici sono costituiti da due componenti: un sensore/trasduttore di pressione, che rileva i cambiamenti pressori intraluminali, e un dispositivo di registrazione che amplifica i segnali e li memorizza. Due tipi principali di sensori vengono utilizzati negli studi manometrici: cateteri a perfusione d'acqua e cateteri a stato solido. Essi si distinguono per la posizione dei trasduttori di pressione: nei cateteri a stato solido, i trasduttori, essendo montati sul

catetere, si trovano nel punto della misurazione e consentono una maggiore frequenza delle rilevazioni.(47) Esistono due tipi principali di apparecchiature, la manometria standard (*standard manometry*, SM) e la manometria ad alta risoluzione (*high-resolution manometry*, HRM). Gli aspetti che distinguono la manometria convenzionale da quella ad alta risoluzione sono le caratteristiche del catetere e la modalità di esposizione dei dati. La SM generalmente utilizza 3-8 sensori di pressione disposti lungo il catetere a una distanza di 3-5 cm tra loro. La HRM utilizza, invece, cateteri a multipli canali (fino a 36) posti a una distanza di 1 cm tra sensori adiacenti; ciò permette alla HRM di valutare la motilità esofagea con maggior precisione rispetto alla manometria convenzionale.(48,49) Inoltre, la manometria ad alta risoluzione genera mappe topografiche delle pressioni esofagee (*esophageal pressure topography*, EPT) che rendono l'interpretazione più agevole rispetto al tracciato manometrico convenzionale (*conventional line tracing*, CLT) (Figura 13). L'unico vantaggio della manometria convenzionale è il costo. Data la maggiore accuratezza e affidabilità la HRM è attualmente la tecnica di scelta per la valutazione della motilità esofagea, le cui alterazioni vengono comunemente descritte utilizzando la Classificazione di Chicago, introdotta nel 2009 e giunta alla versione 4.0.(50–53)



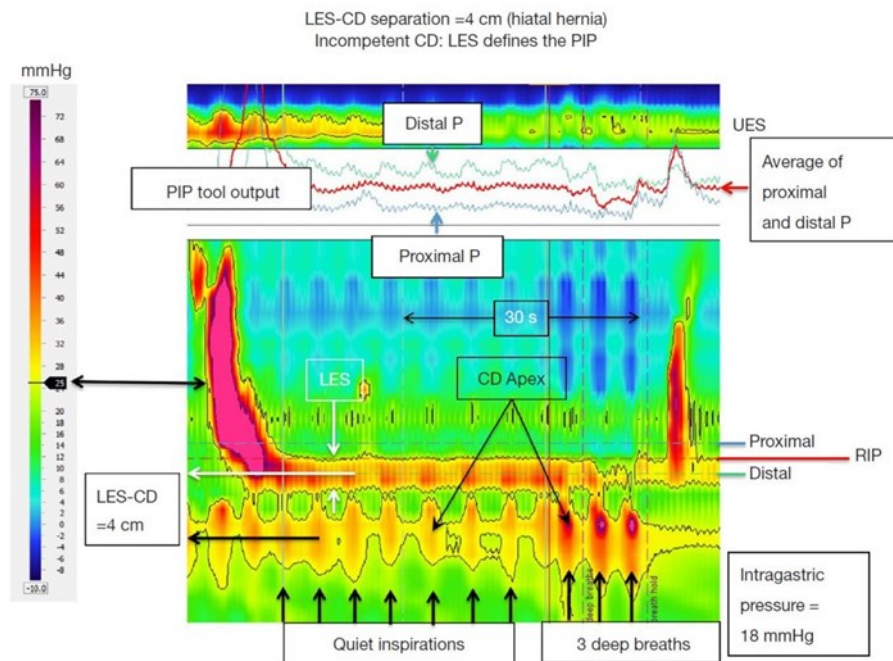
**Figura 13.** HRM, a sinistra, e SM, a destra di uno stesso paziente diagnosticato come normale attraverso entrambe le metodiche

Dopo il posizionamento, generalmente transnasale, del catetere, l'esame manometrico viene eseguito nel paziente supino mediante la valutazione di 10 deglutizioni da 5cc di acqua. Possono essere utilizzate anche manovre provocative come *Multiple Rapid Swallow*, *Rapid Drink Challenge*, *Solid Test Swallow* o la provocazione farmacologica.(47,50)

Nei pazienti affetti da MRGE, le alterazioni della motilità esofagea sono reperti comuni, infatti, la fisiopatologia della malattia è strettamente correlata a una barriera anatomica antireflusso disfunzionale, per la ridotta pressione del EGJ e dalla presenza di ernia iatale, e a un'alterata clearance del refluito acido, provocata da difetti della peristalsi e dalla ridotta ampiezza delle contrazioni distali.

Le alterazioni manometriche del LES riscontrate con maggiore frequenza in pazienti con MRGE sono: ridotta pressione basale, ridotta lunghezza totale e ridotta lunghezza addominale.

Attraverso la valutazione del rapporto tra LES e CD, è possibile evidenziare la presenza di ernia iatale (Figura 14).



**Figura 14.** Tracciato HRM che riporta la pressione dell'EGJ in un individuo con ernia iatale di moderate dimensioni, come si evince dalla separazione di 4 cm tra CD e LES.

### *Esofagogastroduodenoscopia*

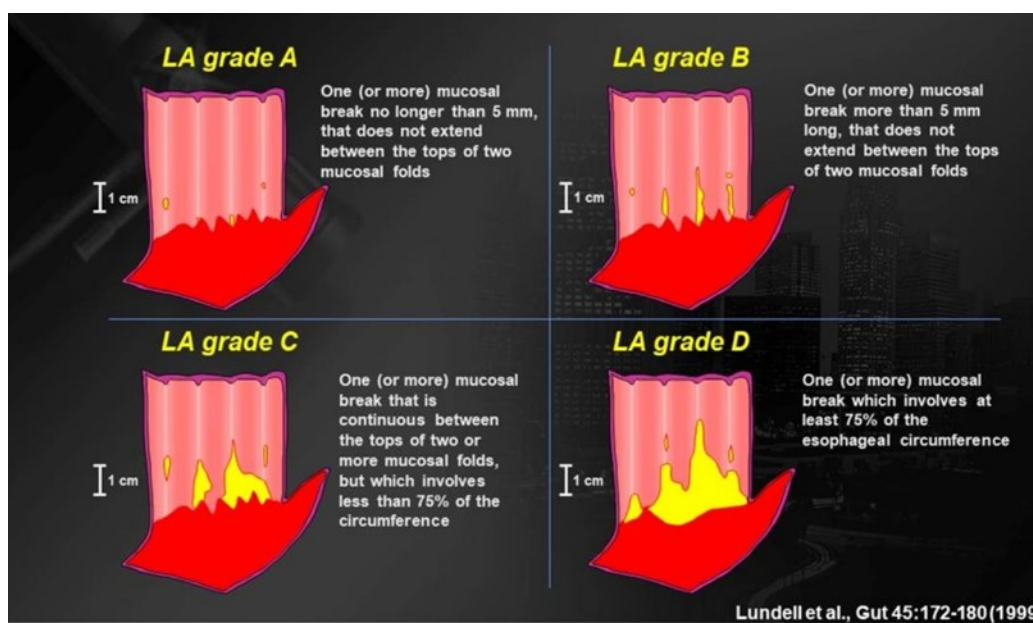
L'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore è uno step fondamentale nella valutazione dei pazienti con MRGE candidati per la LARS. In generale, viene effettuata in presenza di: 1) sintomi tipici in assenza di un'adeguata risposta alla terapia con PPI, 2) sintomi atipici, 3) sintomi di allarme, come disfagia, emorragia gastrointestinale, perdita di peso o anemia sideropenica. Lo spettro di reperti endoscopici riscontrabili nella malattia da reflusso va da minime lesioni della mucosa fino a ulcerazioni profonde, stenosi, sostituzione dell'epitelio squamoso esofageo con epitelio colonnare. Lo scopo dell'indagine endoscopica, spesso associata alla valutazione istologica, è quello di evidenziare la presenza di lesioni da reflusso, escludere complicanze da MRGE o condizioni potenzialmente gravi come l'adenocarcinoma, rilevare la presenza di ernia iatale o porre una diagnosi alternativa (per es. esofagite eosinofila).(41,54)

L'esofagite è uno dei reperti di più comune riscontro nei pazienti con MRGE. Fino ai primi anni '90, la classificazione più utilizzata per il grading endoscopico dell'esofagite era quella descritta da Savary & Miller.(55) Tuttavia, l'uso concomitante di altri sistemi di classificazione rendeva difficile il confronto dei risultati dei diversi trials. Ciò ha condotto alla formazione di un Gruppo di Lavoro Internazionale con l'obiettivo di sviluppare un sistema standardizzato per la classificazione endoscopica dell'esofagite che potesse essere uniformemente adottato nella pratica clinica e nella ricerca. Il nuovo sistema elaborato – la classificazione di Los Angeles (presentata per la prima volta al Congresso Mondiale di Gastroenterologia tenutosi a Los Angeles nel 1994) – descrive l'esofagite riconoscendone quattro gradi di severità (dal Grado A al Grado D) in base all'estensione delle lesioni mucosali (Figura 15).(56) Questa classificazione rappresenta l'unico sistema sottoposto negli anni successivi a uno strutturato processo di sviluppo e validazione, il quale ha permesso alla Classificazione di LA di essere universalmente adottata nella valutazione delle alterazioni esofagee prodotte dal RGE.(41,57)



Grado A	Una o più lesioni della mucosa, non superiori a 5 mm, separate da pliche mucose
Grado B	Almeno una lesione <u>mucosale</u> di dimensioni $\geq 5$ mm confinata tra pliche mucose senza coinvolgerne l'apice
Grado C	Almeno una lesione che si estende lungo gli apici di due o più pliche, ma non è circonferenziale
Grado D	Lesione circonferenziale della mucosa

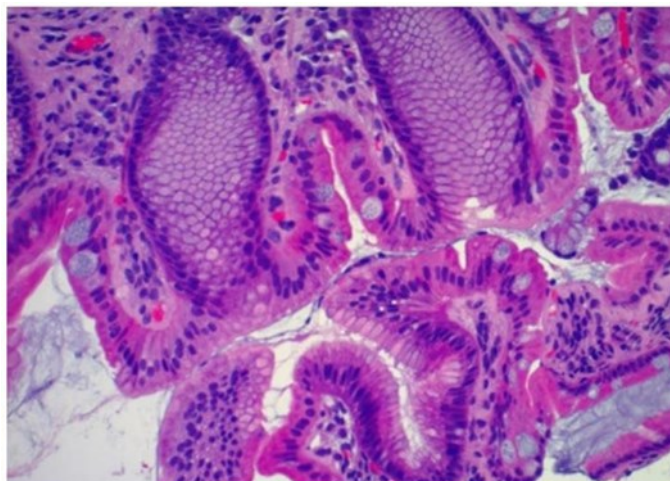
**Tabella 1.** Gradi A-D della classificazione di Los Angeles



**Figura 15.** Visualizzazione endoscopica di esofagite da reflusso A-D sec. Los Angeles.

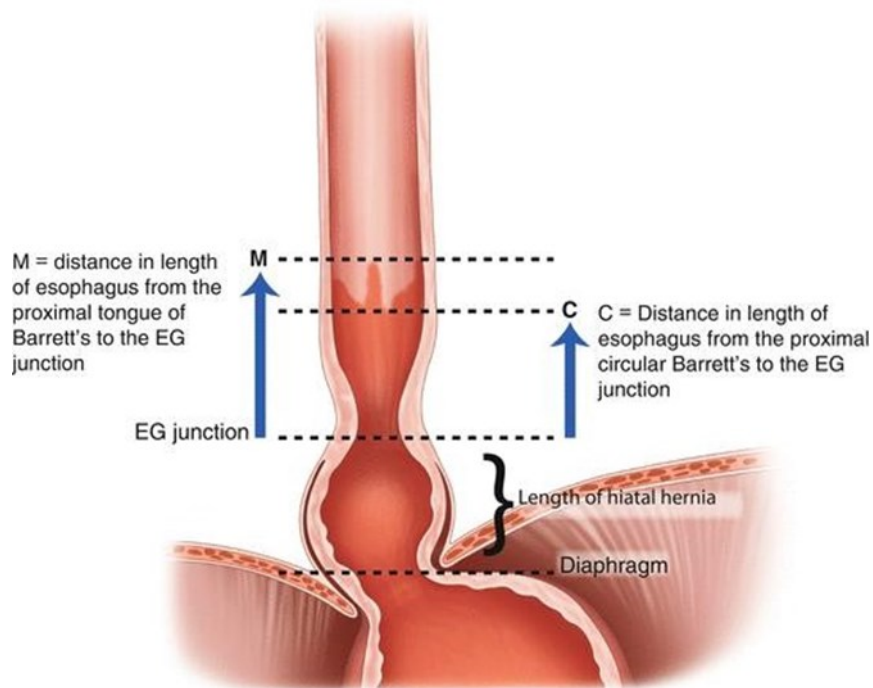
L'indagine endoscopica è utilizzata anche per identificare la presenza di BE; esso appare solitamente sottoforma di isole o lingue di mucosa rosa salmone che si differenziano visivamente dalla normale mucosa esofagea. La diagnosi di BE è istopatologica ed è determinata dall'estensione di epitelio metaplastico colonnare all'interno dell'esofago che si estende per più di 1 cm cranialmente alle EGJ e dalla conferma istologica di metaplasia intestinale (Figura 16).(35)



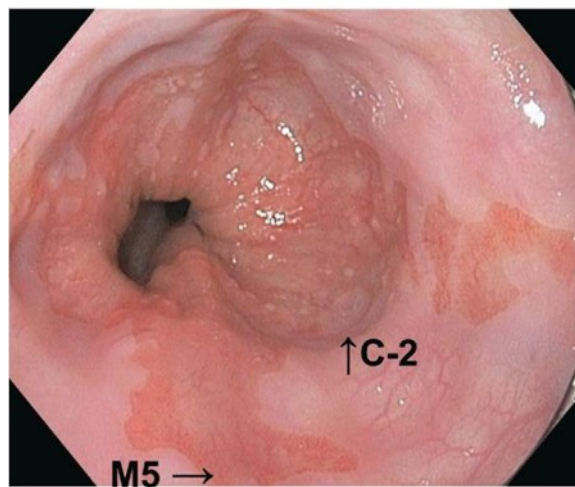


**Figura 16.** Campione istologico della giunzione squamo-colonnare che mostra metaplasia intestinale (cellule colonnari mucinose intervallate da cellule caliciformi) senza displasia riconducibile a esofago di Barrett.

Per la descrizione endoscopica dell'esofago di Barrett, vengono utilizzati i criteri di Praga (Figura 17), i quali devono il proprio alla città in cui vennero presentati per la prima volta nel 2004 alla United European Gastroenterology Week. Essi vennero introdotti per offrire un'alternativa validata e condivisa al sistema di classificazione fino ad allora utilizzato, il quale definiva il BE come "long", "short" o "ultra-short", ma non presentava cutoff universalmente accettati. I due parametri valutati nella classificazione di Praga sono l'estensione circonferenziale (valore C) e la massima estensione (valore M) (Figura 18). L'attenzione al riconoscimento e al grading endoscopico dell'BE non sminuiscono l'importanza della diagnosi istologica, la quale è necessaria a porne la diagnosi.(58)



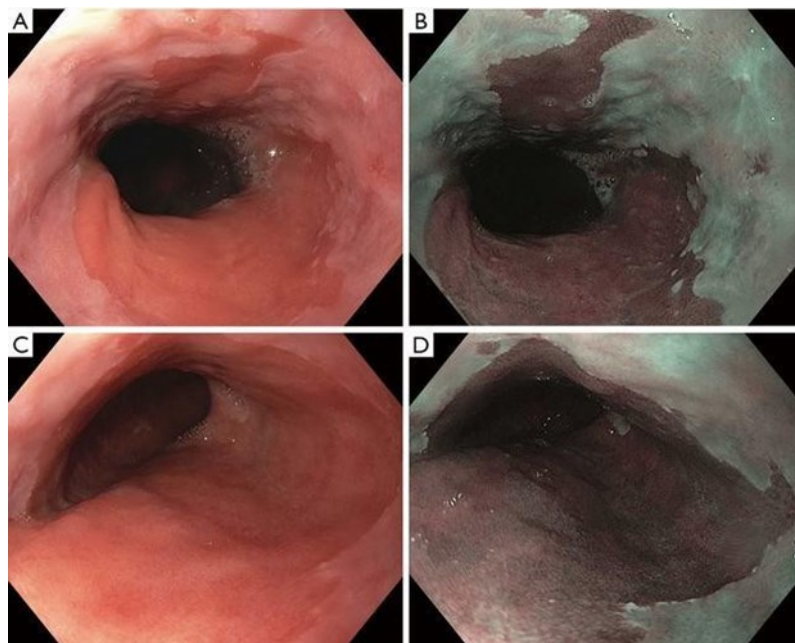
**Figura 17.** La classificazione di Praga per l'esofago di Barrett



**Figura 18.** Esofago di Barrett C2M5 secondo la classificazione di Praga

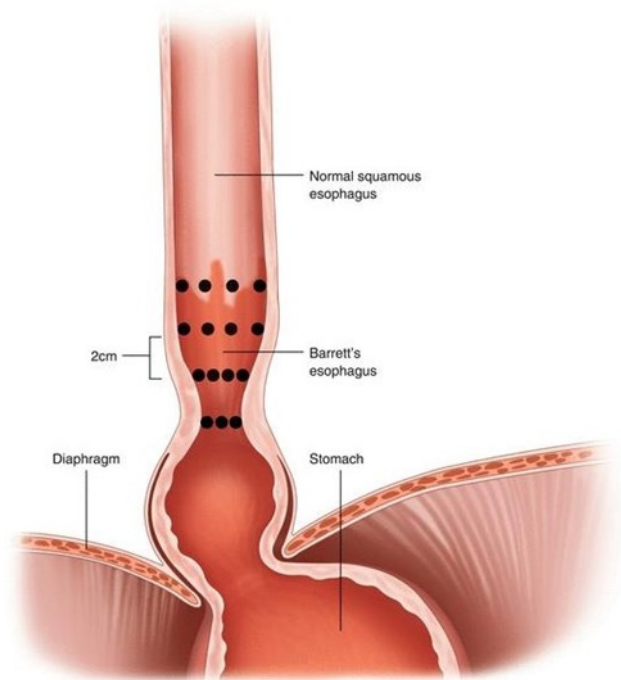
Negli ultimi anni, numerose modalità di imaging sono state introdotte allo scopo di promuovere il riconoscimento endoscopico precoce del BE: il *narrow-band imaging* (NBI), la cromoendoscopia (con indigo carmine o acido acetico), l'endomicroscopia laser confocale (*confocal laser endomicroscopy*, CLE) e l'endomicroscopia laser volumetrica (*volumetric laser endomicroscopy*, VLE) ne sono alcuni esempi. L'NBI (Figura 19), o cromoscopia ottica, ovvero la modalità più utilizzata nella pratica clinica, sfrutta una luce nello spettro blu-verde, la quale

viene riassorbita dalle molecole di emoglobina permettendo di evidenziare i vasi superficiali e subepiteliali. Questo sistema identifica la presenza di displasia con una sensibilità dell'80%, una specificità dell'88% e un valore predittivo negativo del 88%. Ad aumentarne la vantaggiosità è il fatto che l'NBI costituisce una dotazione standard nella maggior parte degli endoscopi, rendendone l'utilizzo un investimento in assenza di ripercussioni economiche.(35)



**Figura 19.** Sospetto BE all'endoscopia standard (A e C) e all'NBI (B e D)

Il *gold standard* per la raccolta di campioni istologici nel sospetto di BE è il protocollo di Seattle che prevede l'esecuzione di biopsie in ognuno dei quattro quadranti ad intervalli di 2 cm a partire dalla EGJ (Figura 20).(59,60)



**Figura 20.** Protocollo di Seattle per il prelievo biotico nel sospetto di esofago di Barrett

La presenza di esofagite di alto grado (gradi C o D sec. LA), BE o stenosi peptica fornisce conferma della diagnosi di MRGE.(41)

Durante l'esame endoscopico è possibile rilevare la presenza di ernia iatale (Figura 21); tuttavia, la manometria ad alta risoluzione e la radiografia delle prime vie digestive con bario sono esami più sensibili e specifici nell'individuare e misurare le ernie iatali.(61)



**Figura 21.** Esempi di ernia iatale di diverse dimensioni, dalla più piccola (a) alla più grande (c)

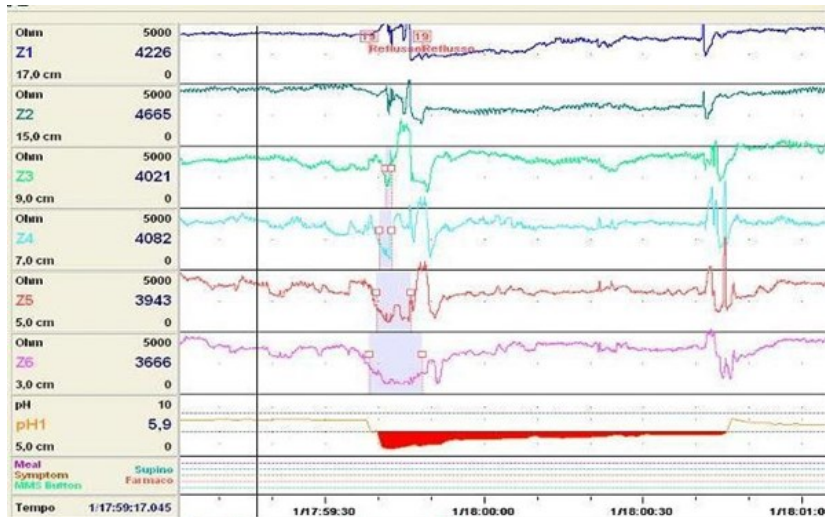
### *Monitoraggio pH-impedenziometrico*

Il monitoraggio del pH esofageo (o pHmetria) è fondamentale per confermare la presenza di reflusso gastro-esofageo patologico indicativa di MRGE in pazienti con sintomi atipici, con endoscopia normale e/o in pazienti candidati alla chirurgia antireflusso.(41)

L'esame prevede l'utilizzo di un catetere transnasale che viene posizionato 5 cm cranialmente rispetto al bordo superiore del LES, identificato tramite manometria. La registrazione viene solitamente prolungata per 24h. Al paziente viene chiesto di registrare orari e composizione dei pasti, periodo di clinostatismo ed eventuali sintomi, in modo da poter correlare queste condizioni ai reflussi indentificati dal monitoraggio.

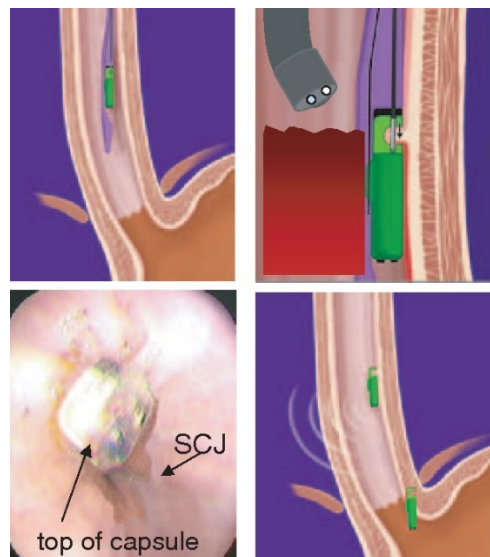
Il DeMeester score, introdotto negli anni '70 (62), è ancora oggi utilizzato per valutare i risultati della ph-metria.(63) Esso si compone di 6 parametri (percentuale di tempo in cui il pH è < 4, percentuale del tempo in cui il pH è < 4 in posizione supine, percentuale del tempo in cui il pH è < 4 in posizione eretta, numero totale di episodi con pH<4, numero di episodi con pH<4 di durata superiore a 5 min e durata dell'episodio più lungo con pH<4) e utilizza un cutoff di 14.72.

Un'innovazione recente combina il monitoraggio del pH con l'impedenzometria (Figura 22). Questa è una metodica che consente di rilevare la presenza di materiale, sia acido sia non acido, grazie alla differenza di resistenza rilevata nel lume esofageo tra aria e liquido: la presenza in esofago di contenuto gastrico, il quale ha resistenza elettrica notevolmente inferiore rispetto all'aria, viene registrata da una netta riduzione dell'impedenza.



**Figura 22.** Tracciato impedenzometrico

Negli anni 2000 è stato introdotto un sistema di monitoraggio pHmetrico wireless (Bravo™) che utilizza una piccola capsula adesiva alla parete esofagea. Rispetto al sistema basato sul posizionamento di un catetere, il Bravo è meglio tollerato dal paziente, richiede meno limitazioni per quanto riguarda la dieta e le attività quotidiane e consente un monitoraggio del pH esofageo fino a 96 ore dal posizionamento. Tuttavia, è gravato da un costo notevolmente più elevato.(64)



**Figura 23.** Posizionamento endoscopico della capsula Bravo



## 1.6 Terapia

L'obiettivo del trattamento della MRGE è quello di fornire sollievo dai sintomi, migliorare la qualità di vita e prevenire lo sviluppo di complicanze attraverso modificazioni dello stile di vita, assunzione di farmaci o trattamento mininvasivo con approccio endoscopico o chirurgico. (7)

La modifica dello stile di vita rappresenta il primo step per il controllo dei sintomi da MRGE e si articola in tre strategie principali: 1) evitare cibi che aumentano il reflusso (caffè, alcol, cioccolato, cibi grassi); 2) evitare cibi che possono provocare pirosi per irritazione diretta (limone, bevande gassate, cibi piccanti); e 3) assumere comportamenti allevianti (perdita di peso, cessazione del fumo, riduzione del consumo di alcol, mantenere il capo elevato durante il sonno, evitare pasti 2-3 ore prima di andare a dormire, evitare di sdraiarsi subito dopo i pasti). Tuttavia, le evidenze a supporto di questi interventi sono generalmente deboli, perciò essi necessitano di essere adottati selettivamente in base alle abitudini e alle caratteristiche dei pazienti. (7,65,40,66)

Nel trattamento della MRGE, va sottolineata l'importanza del controllo del peso, sia per la relazione dose-dipendente che studi epidemiologici hanno rilevato tra BMI e reflusso gastroesofageo, sia per il beneficio che trial clinici e studi osservazionali hanno riscontrato nella perdita di peso al fine di ridurre i sintomi da reflusso.(67–71)

### 1.6.1 Trattamento medico

Le classi di farmaci utilizzati nella terapia della MRGE sono diverse:

- Inibitori di pompa protonica (*proton pump inhibitors*, PPI)
- Antagonisti del recettore H<sub>2</sub> dell'istamina (*H<sub>2</sub> receptor antagonists*, H<sub>2</sub>RA)
- Antiacidi
- Procinetici
- Inibitori dell'acidità gastrica competitivi del potassio (*potassium competitive acid blockers*, P-CABs)
- Inibitori del reflusso gastroesofageo (agonisti del recettore GABA<sub>b</sub>)
- Antidepressivi
- Protettori mucosali

I farmaci acido-soppressivi rappresentano il trattamento medico più efficace nei pazienti affetti da MRGE. Nonostante essi siano i farmaci più utilizzati per questa patologia, non sono in grado di curare definitivamente la malattia, ma agiscono alleviandone i sintomi. Tra i farmaci acido-soppressivi sono compresi gli antagonisti del recettore H<sub>2</sub> dell'istamina (H<sub>2</sub>RA) e gli inibitori di pompa protonica (PPI): entrambi agiscono sulla cellula parietale gastrica e, attraverso meccanismi diversi, ne bloccano la secrezione acida, riducendo di conseguenza l'esposizione esofagea all'acido. Dal punto di vista clinico i PPI sono molto più efficaci rispetto agli H<sub>2</sub>RA, soprattutto perché hanno una durata d'azione maggiore e non provocano tolleranza. Per queste ragioni, e per la loro superiorità nell'alleviare i sintomi, guarire l'esofagite e prevenire complicanze, i PPI, tra tutti gli altri farmaci utilizzati per il trattamento della MRGE (antiacidi, alginato, procinetici) sono diventati i farmaci di prima scelta.

Il trattamento medico empirico con PPI è raccomandato per pazienti con pirosi e rigurgito acido; un ciclo terapeutico di otto settimane è il trattamento di scelta sia per il controllo dei sintomi sia per la guarigione dell'esofagite erosiva. I PPI vengono inizialmente somministrati una volta al giorno, 30-60 minuti prima di colazione. Nel caso di risposta parziale o sintomi notturni, si prende in considerazione l'introduzione del regime di doppia somministrazione giornaliera. Per i pazienti che non traggono beneficio dalla terapia medica è indicata una valutazione più approfondita. Se da un lato i PPI sono molto efficaci, dall'altro molteplici effetti collaterali (Tabella 2) a loro associati sono riportati in letteratura. Tra gli effetti avversi correlati alla riduzione dell'acidità gastrica, la maggior parte si osservano nel trattamento a lungo termine, spesso necessario nei pazienti con MRGE.(40,72–75)



Effetti collaterali non correlati alla soppressione acida	Effetti collaterali correlati alla soppressione acida
Reazione allergica	Polmonite
Colite collagenosa	Infezione gastrointestinale
Nefrite interstiziale acuta	Carcinoide gastrico
Interazione farmacologica	Ipertrofia della mucosa fundica
Demenza	Cambiamenti del microbioma intestinale
Ischemia cerebrale	SIBO
Ischemia cardiaca	Deficit di ferro
	Deficit di vitamina B12
	Ipomagnesiemia
	Polipi del fondo gastrico
	Cancro gastrico
	Cancro del colon
	Peritonite batterica spontanea
	Encefalopatia epatica
	Interazione farmacologica
	Fratture osteoporotiche

**Tabella 2.** Effetti collaterali rilevati in pazienti trattati con PPI

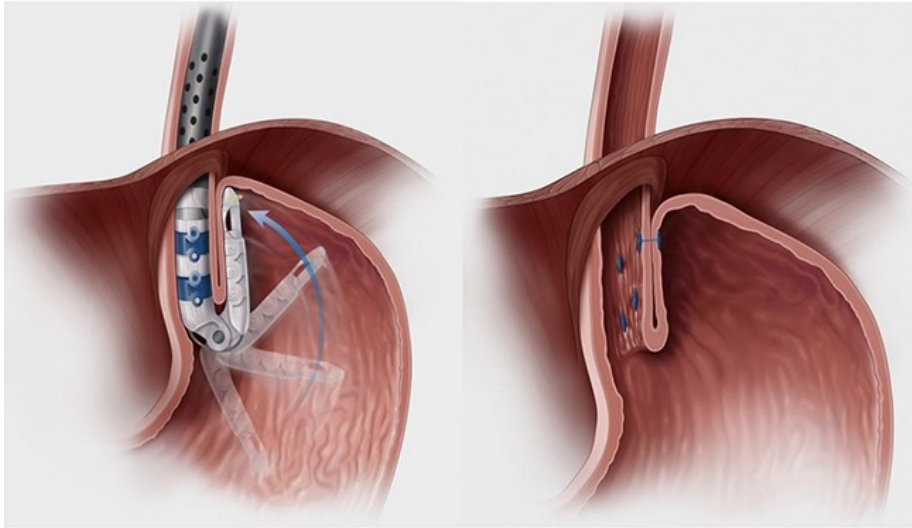
Essendo i PPI i farmaci più prescritti a livello mondiale, numerosi studi sono stati portati avanti con l'obiettivo di definirne il profilo di sicurezza, ma un accordo in merito non è ancora stato raggiunto. Le opinioni circa l'effettiva rilevanza degli effetti avversi proposti sono discordanti: numerosi autori evidenziano come, anche nel lungo periodo, il trattamento con PPI possa essere considerato sicuro.(76–79) Data l'incertezza sul significato clinico degli effetti collaterali rilevati, non è raccomandata l'adozione di alcuna strategia nel tentativo di mitigarli preventivamente.(80)

### 1.6.2 Trattamento endoscopico

Nel corso delle ultime tre decadi, sono state proposte svariate procedure con l'obiettivo di riprodurre gli effetti della chirurgia antireflusso. Le due tecniche più studiate sono la funduplicatio per via transorale senza incisioni (*transoral incisionless fundoplication*, TIF) e l'aumento del tono sfinteriale con radiofrequenza. (81–83)

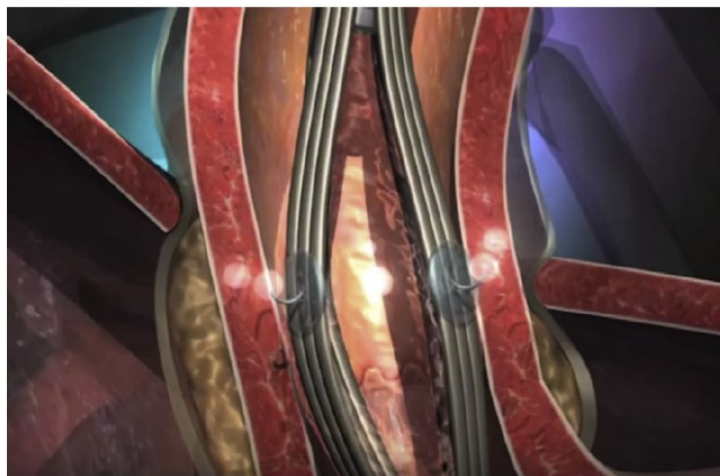
La TIF (*EsophyX*) prevede il confezionamento di una plica sierosa-sierosa a tutto spessore e la ricostruzione di una valvola lunga circa 3 cm e con una circonferenza dai 200 ai 300° (Figura 24). La procedura viene eseguita in anestesia generale

attraverso un dispositivo applicato al gastroscopio. I vantaggi della TIF sono la ridotta invasività rispetto alla LARS, la bassa incidenza di effetti collaterali e complicanze e la possibilità di effettuare una revisione con LARS qualora necessaria. Tuttavia, il tasso di normalizzazione dei risultati della pHmetria è inferiore rispetto alla chirurgia antireflusso. (82,83)



**Figura 24.** Plicatura endoscopica con EsophyX

L'aumento del tono sfinteriale con radiofrequenza (*Stretta*) è una procedura che viene effettuata in sedazione cosciente attraverso l'introduzione per via endoscopica di un catetere a radiofrequenza, alla cui estremità è presente un pallone con elettrodi a forma di ago. L'esecuzione prevede l'introduzione degli elettrodi nella parete esofagea e la trasmissione dell'energia che provoca una reazione termica (Figura 25). Il meccanismo d'azione grazie al quale si ottiene un aumento del tono sfinteriale non è stato completamente chiarito; l'ipotesi più accreditata vede l'ipertrofia della muscolare propria e la riduzione dei TRLESs come principali determinanti.(81,83)



**Figura 25.** Reazione termica nella parete esofagea durante il trattamento con Stretta

### 1.6.3 Trattamento chirurgico

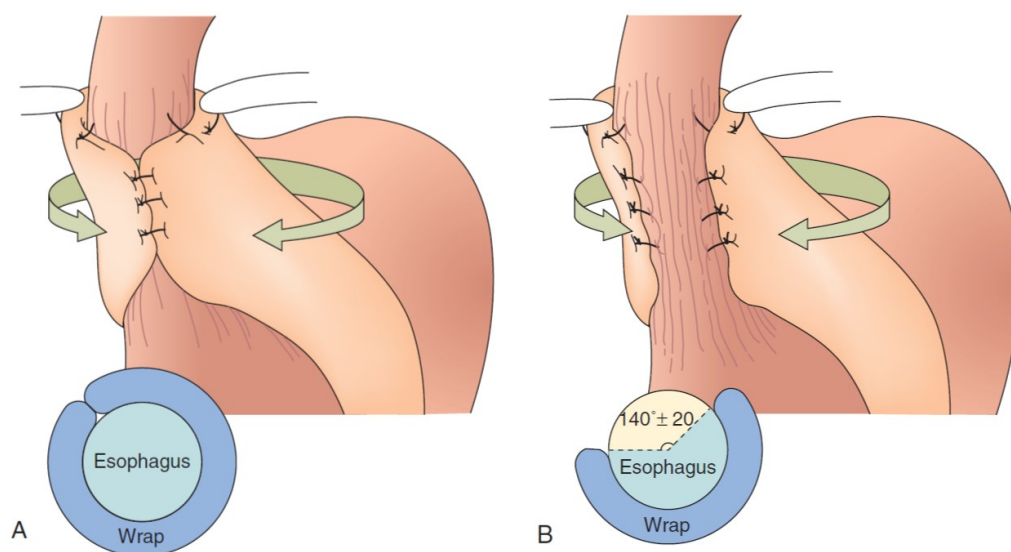
Prima che venissero introdotti i trattamenti medici per il controllo farmacologico della secrezione acida, le opzioni terapeutiche per il reflusso severo erano limitate, e per lo più di natura chirurgica. Philip Allison, Norman Barrett, Rudolph Nissen, Ronald Belsey, Lucius Hill, André Toupet e Marco Rossetti furono i pionieri della chirurgia antireflusso, contribuendo progressivamente a perfezionarne la tecnica.

La funduplicatio con approccio laparoscopico è attualmente la tecnica chirurgica di scelta per trattare la MRGE con o senza ernia iatale. A partire dall'introduzione della laparoscopia nel mondo della chirurgia antireflusso, databile ai primi anni '90,(84,85) la LARS è stata impiegata sempre più frequentemente rispetto al tradizionale intervento open, fino a diventare l'approccio *gold standard*. In generale, la funduplicatio eseguita in laparoscopia è associata a una degenza più breve, a un ridotto dolore postoperatorio, a un ritorno precoce ai cibi solidi e a un miglior risultato estetico rispetto all'approccio open. Inoltre, l'accesso laparoscopico consente una migliore visualizzazione dello iato e permette di effettuare una dissezione più estesa verso il mediastino. Trials randomizzati controllati, comparando l'approccio open rispetto a quello laparoscopico nella funduplicatio secondo Nissen, non hanno riscontrato differenze nel controllo a lungo termine dei sintomi, nell'esposizione esofagea all'acido, nella pressione del SEI, nella disfagia postoperatoria e nella soddisfazione globale. (86–88)

La fundoplicatio consiste nella creazione di una plica utilizzando il fondo dello stomaco, con la quale viene circondata la porzione distale dell'esofago. La fundoplicatio secondo Nissen prevede la creazione di una plica gastrica che avvolge l'esofago a 360°; esistono, tuttavia, fundoplicatio parziali, caratterizzate da un avvolgimento di grado inferiore: la fundoplicatio parziale anteriore più comune è nota come Dor (180°), o, quando eseguita con approccio transtoracico, Belsey Mark IV (240°), mentre la più comune fundoplicatio parziale posteriore è definita Toupet (270°). Ognuna di queste tecniche deve il proprio nome ai chirurghi che le hanno messe a punto.

Indipendentemente dal tipo di fundoplicatio, il razionale della chirurgia nel trattamento della MRGE è quello di realizzare una barriera antireflusso, il cui corretto funzionamento è influenzato da diversi fattori: (1) ricostruzione di una relazione geometrica normale a livello dell'esofago distale e della giunzione esofago-gastrica, con riposizionamento del SEI in corrispondenza del diaframma crurale e ricreazione dell'angolo di His; (2) ripristino della continenza del SEI ristabilendone lunghezza e pressione; e (3) posizionamento in addome di un'adeguata porzione di esofago distale.(89)

Le due fundoplicatio più comunemente utilizzate nel trattamento antireflusso sono la fundoplicatio secondo Toupet (*Toupet fundoplication*, TF) e la fundoplicatio secondo Nissen (*Nissen fundoplication*, NF) (Figura 26). Esistono evidenze a sostegno della superiorità della TF come procedura di scelta: essa ha dimostrato un'efficacia paragonabile alla NF e un'incidenza inferiore di complicanze postoperatorie, come *gas-bloat syndrome* o disfagia. Su queste caratteristiche si fonda la posizione di chi propone la TF come trattamento di scelta nei pazienti con disturbi della motilità esofagea, i quali, avendo un rischio aumentato di disfagia postoperatoria, possono beneficiare di una plastica antireflusso meno associata a questa complicanza, come lo è la fundoplicatio parziale. Tuttavia, date le minime differenze in termini di *outcome*, diversi autori raccomandano di adottare la tecnica con la quale il chirurgo ha più confidenza.(90–92)



**Figura 26.** Fundoplicatio sec. Nissen (A) e fundoplicatio sec. Toupet (B)

Negli ultimi anni, la chirurgia laparoscopica robot-assistita ha iniziato ad essere impiegata anche nel trattamento antireflusso; tuttavia, a fronte di costi operativi superiori, non vi sono evidenze statisticamente significative che depongano a favore del suo impiego rispetto alla laparoscopia convenzionale.(93,94)

### *Indicazioni*

Coloro che hanno una MRGE oggettivamente confermata sono potenziali candidati alla chirurgia antireflusso. L'intervento chirurgico potrebbe rappresentare l'opzione di scelta per pazienti giovani, per coloro che hanno una scarsa compliance alla terapia acido-soppressiva o sono preoccupati dei suoi effetti collaterali a lungo termine e per i pazienti che preferiscono una singola procedura rispetto a un trattamento farmacologico nel lungo periodo.

Tuttavia, il trattamento chirurgico è stato tradizionalmente riservato a pazienti con sintomi da MRGE e ridotta o non più efficace risposta alla terapia medica. Eppure, questi pazienti hanno spesso una MRGE in stadio avanzato, con grandi ernie iatali, esofagite erosiva o esofago di Barrett, motilità esofagea compromessa; tutte condizioni che rendono più difficile l'ottenimento di un controllo duraturo dei sintomi senza provocarne di nuovi o senza causare effetti collaterali correlabili alla

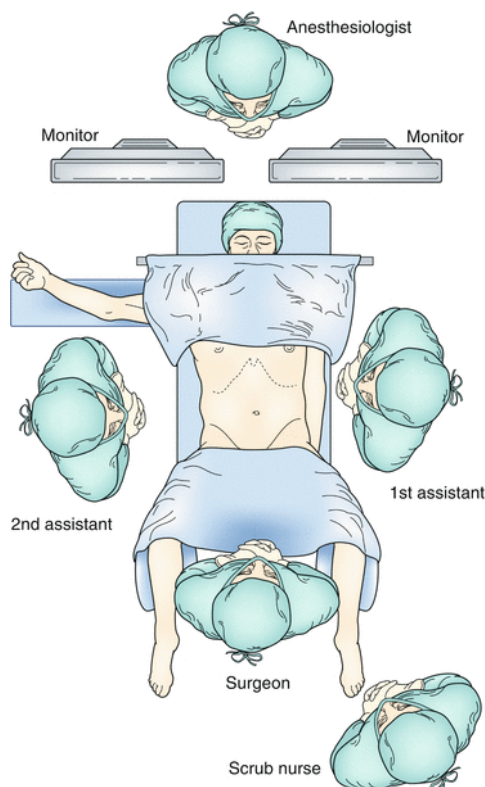
chirurgia antireflusso. Di conseguenza, esiste un crescente accordo nel considerare l'intervento chirurgico per pazienti con malattia in stadio precoce.(89,95,96)

Va sottolineato il fatto che il presupposto al raggiungimento di un risultato ottimale è l'accurata selezione dei pazienti. La presenza di sintomi correlabili a MRGE non è sufficiente a porre indicazione per un intervento di plastica antireflusso. Sono necessarie indagini oggettive che confermino anatomicamente e fisiologicamente la presenza e la severità della patologia. Dato che l'intervento chirurgico abolisce tutti i tipi di reflusso (acido, debolmente acido, alcalino), esso fornisce efficacemente sollievo dalla MRGE, ma solamente se i sintomi sono causati dalla MRGE. Infatti, una diagnosi definitiva della malattia ottenuta tramite pHmetria delle 24 ore rappresenta un importante fattore predittivo di successo nella chirurgia antireflusso. In uno studio che ha analizzato l'influenza di diverse variabili in relazione all'*outcome* nella funduplicatio secondo Nissen, la presenza concomitante di pHmetria positiva, sintomi tipici e buona risposta ai PPI è stata associata a un buon risultato nel 97.4% dei casi.(89,97)

Il trattamento chirurgico dell'ernia iatale è indicato nei casi di reflusso severo, disfagia, aspirazione, tosse, anemizzazione e nei casi di ernia particolarmente voluminosa. Vi sono pazienti in cui è richiesto un intervento chirurgico d'urgenza, ad esempio in presenza di volvolo gastrico, sanguinamento, occlusione, strangolamento, perforazione, e compromissione respiratoria secondaria alla presenza dell'ernia. Per prevenire l'insorgenza di complicanze acute, è giustificata la riparazione chirurgica di un'ernia di grandi dimensioni anche se paucisintomatica.(31,98)

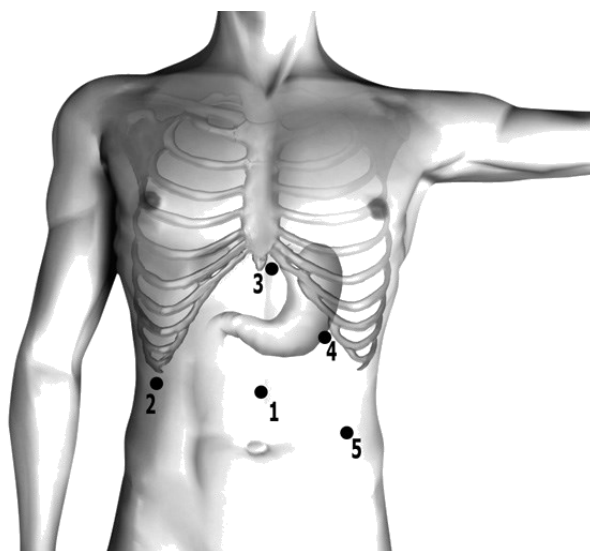
### *Tecnica chirurgica*

L'intervento viene eseguito in anestesia generale, con il paziente inizialmente posizionato in decubito supino a gambe divaricate e gli operatori disposti come mostrato nella Figura 27.



**Figura 27.** Posizionamento del team chirurgico

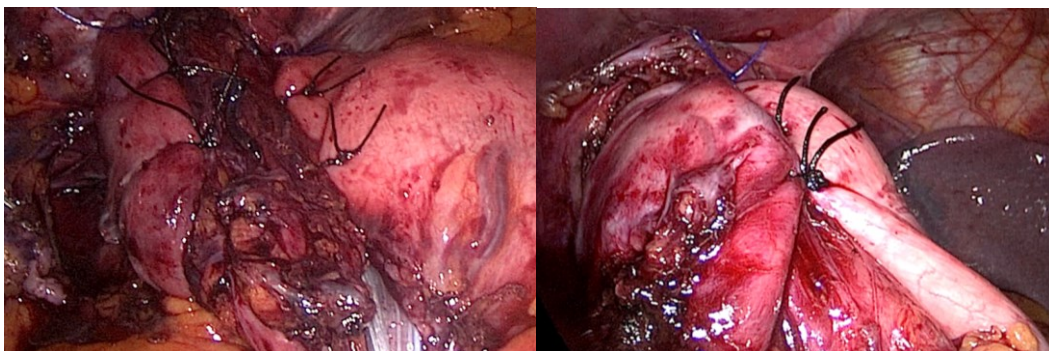
Si istituisce lo pneumoperitoneo con tecnica di Hasson: attraverso un'incisione verticale o trasversale di circa 10 mm nel punto mediano della linea xifo-ombelicale, viene inserito il *trocar* da 10 mm destinato all'ottica e fissato con due suture temporanee laterali realizzate inglobando peritoneo e linea alba. Una volta collegata la CO<sub>2</sub> e impostato il flusso per ottenere una pressione massima di 15 mmHg, il paziente viene posto in anti-Trendelenburg per consentire lo spostamento degli organi dallo iato esofageo e la conseguente esposizione dell'area di lavoro. I restanti *trocars* vengono posizionati sotto visione come segue: uno da 5 mm subxifoideo, uno da 5 mm in sede sottocostale sinistra sulla linea ascellare anteriore, uno da 10 mm sottocostale destro sulla linea ascellare anteriore, e l'ultimo da 5 mm nel punto di intersezione tra la linea ombelicale trasversale e la linea emiclaveare destra (Figura 28).(31)



**Figura 28.** Schema del posizionamento dei trocars.

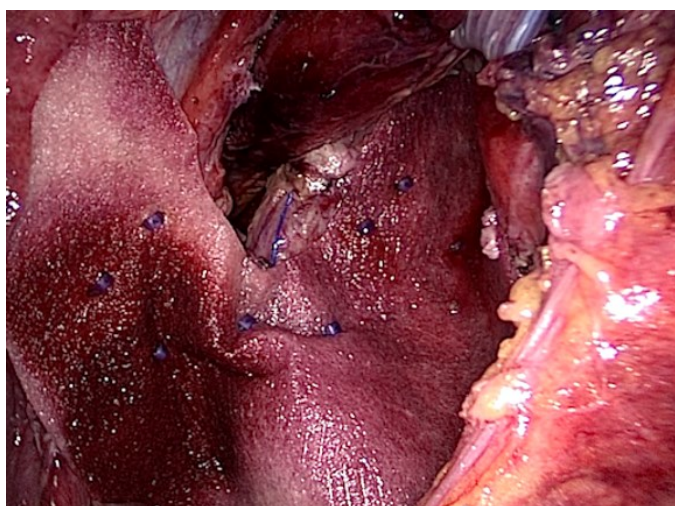
Una volta posizionato il retrattore epatico, il legamento gastroepatico viene aperto partendo dalla pars flaccida, prestando attenzione a evitare lesioni sia dei rami del nervo vago sia di eventuali arterie epatiche accessorie. Successivamente si procede all'incisione del legamento frenoesofageo destro per esporre le fibre del pilastro diaframmatico destro. Si procede, quindi, alla dissezione del pilastro diaframmatico sinistro, dividendo il rispettivo legamento frenoesofageo. In seguito, utilizzando un dissettore ad ultrasuoni, vengono sezionati i vasi gastrici brevi craniali, a circa 1 cm dalla parete gastrica. Si crea così una finestra retro-esofagea. Intorno all'esofago viene posizionato un drenaggio di tipo Penrose per rendere più agevole la dissezione mediastinica e il confezionamento della funduplicatio. L'esofago viene mobilizzato per ottenere almeno 3 cm di esofago addominale. In seguito, i pilastri diaframmatici vengono avvicinati posteriormente per eseguire una iatoplastica secondo Allison con suture non assorbibili. Per eseguire la funduplicatio, la porzione posteriore del fondo gastrico viene fatta passare posteriormente all'esofago e avvicinata anteriormente alla porzione anteriore del fondo (Figura 29).





**Figura 29.** A sinistra, funduplicatio sec. Toupet. A destra, funduplicatio sec. Nissen.

Si procede quindi al confezionamento della valva tramite tre o quattro punti staccati e al suo ancoraggio ad esofago e pilastri diaframmatici per evitare che migri in mediastino. In presenza di ernia iatale, prima di procedere alla dissezione dei pilastri diaframmatici, si riducono i contenuti erniati nella cavità addominale, operazione spesso resa difficoltosa a causa delle aderenze che si creano tra il sacco erniario e il mediastino posteriore. Nel caso in cui la chiusura primaria dello iato sia in tensione, è raccomandato posizionare una protesi biologica di rinforzo preformata a forma di cavallo (Figura 30).(31,99,100)

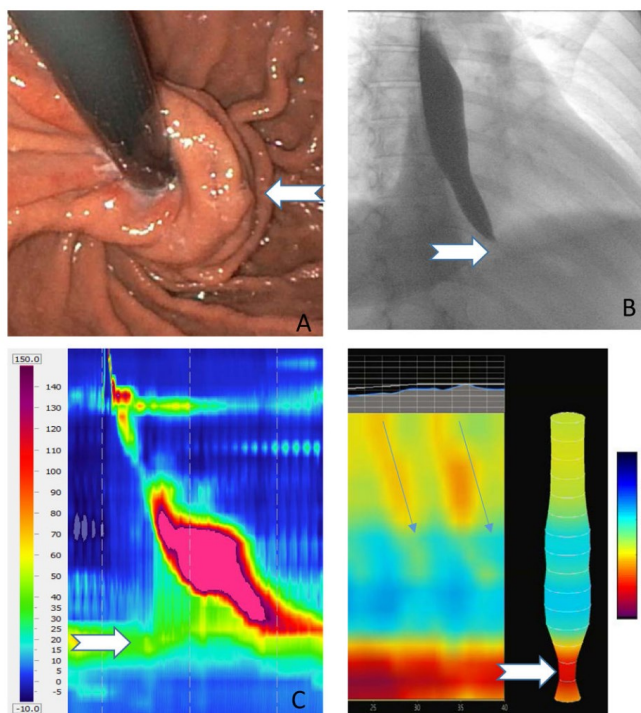


**Figura 30.** Protesi biologica posta a rinforzo della chiusura dello iato diaframmatico

## Complicanze

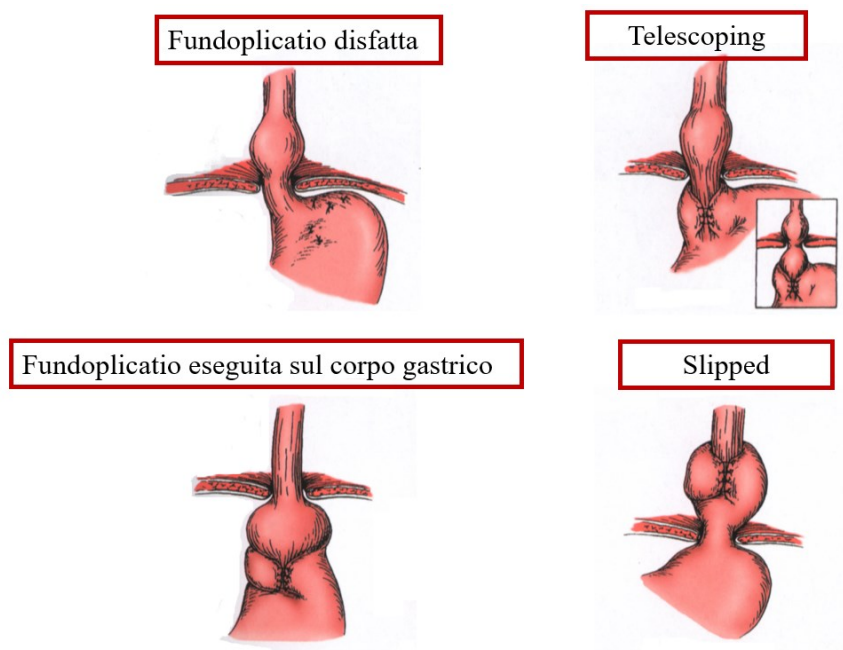
Le complicanze della chirurgia antireflusso possono insorgere sia acutamente sia sul lungo periodo. Le complicanze che si verificano più comunemente entro 30 giorni dall'intervento sono infezioni (1.1%), sanguinamenti (0.9%) e perforazione esofagea (0.9%). Anche la presenza di disfagia è un reperto comune nell'immediato postoperatorio, ma si pensa sia riconducibile all'edema e all'infiammazione causate dall'intervento chirurgico; essa viene trattata con modificazioni della dieta e rassicurazione dei pazienti, e tipicamente si risolve entro tre mesi.

I pazienti sottoposti a chirurgia antireflusso possono andare incontro anche a complicanze croniche che possono influire sulla qualità di vita; queste possono essere divise in complicanze strutturali e complicanze funzionali. Tra le complicanze più frequenti vi sono la migrazione della plastica antireflusso, stenosi postoperatoria (Figura 31) e la gas-bloat syndrome. La migrazione della plastica antireflusso può manifestarsi con recidiva dei sintomi da MRGE o con sintomi ostruttivi, mentre la stenosi si presenta con disfagia persistente.



**Figura 31.** Valutazione strumentale della disfagia postoperatoria

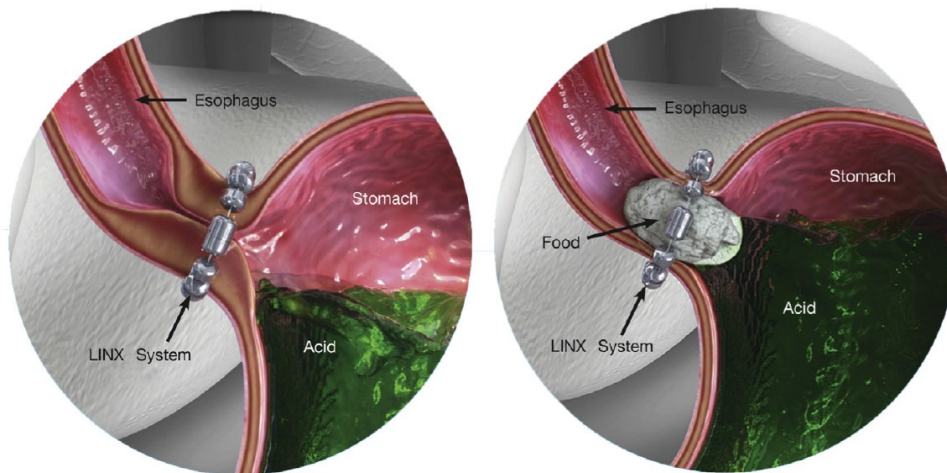
Alterazioni come quelle riportate nella Figura 32, possono contribuire al fallimento della plastica antireflusso e alla ricomparsa di sintomi.



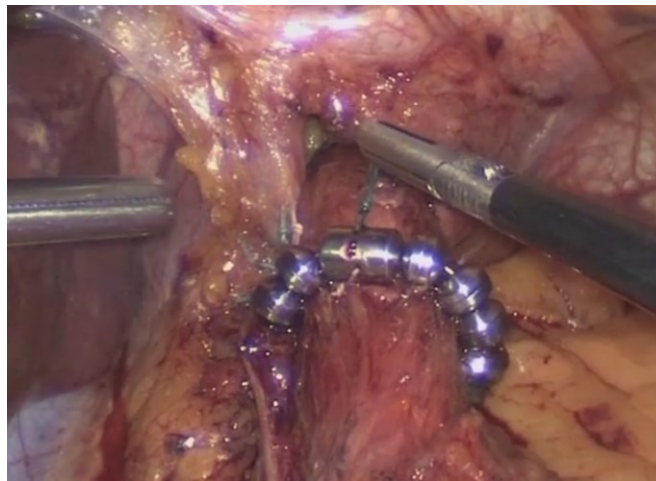
**Figura 32.** Alterazioni della plastica antireflusso

### *Nuovi trattamenti chirurgici*

Nonostante gli ottimi risultati della fundoplicatio, recentemente sono state introdotte nuove tecniche laparoscopiche antireflusso. La più studiata, la *magnetic sphincter augmentation* con il sistema LINX™, consiste nel posizionamento di un nastro flessibile formato da sfere di titanio e da un nucleo magnetico interno. Esso viene posizionato attorno alla giunzione esofago-gastrica per aumentarne la pressione basale; il passaggio del bolo è consentito grazie alla distensione del dispositivo, il quale torna poi nella sua configurazione originale (Figure 33-34). (11,31)



**Figura 33.** Funzionamento del LINX. Il dispositivo mantiene la continenza del SEI ma si dilata per consentire il passaggio del bolo.



**Figura 34.** Posizionamento del LINX per via laparoscopica

Diversi studi hanno mostrato efficacia e sicurezza simili del LINX rispetto alla fundoplicatio laparoscopica, tuttavia, i dati relativi ai risultati a medio e lungo termine nell'utilizzo di questo dispositivo sono ancora limitati.(101–104) Va notato che la rimozione del dispositivo si rende necessaria in circa il 6%, con disfagia, recidiva di MRGE o erosione tra le cause più comuni.(105–108)

## **2 SCOPO DELLO STUDIO**

Gli obiettivi del presente studio sono stati:

- determinare i parametri manometrici postoperatori di una fundoplicatio laparoscopica funzionale ed efficace, eseguita per trattamento di una MRGE;
- valutare il ruolo della manometria ad alta risoluzione nell'inquadramento clinico del paziente sottoposto a fundoplicatio totale o parziale che riferisce recidiva o persistenza dei sintomi o disfagia dopo l'intervento chirurgico.



## 3 MATERIALI E METODI

### 3.1 Popolazione

Sono stati arruolati nello studio i pazienti sottoposti a funduplicatio laparoscopica per MRGE presso la Chirurgia Generale 1 dell'Azienda Ospedaliera di Padova, centro di riferimento nazionale per le malattie dell'esofago, tra il 2009 e il 2022 studio.

Sono stati inclusi nello studio i pazienti che sono stati valutati sia preoperatoriamente che sei mesi dopo l'intervento con manometria esofagea ad alta risoluzione e che presentassero un'ernia iatale non superiore ai 3 cm.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti trattati con una concomitante gastroplastica secondo Collis, i pazienti sottoposti all'intervento chirurgico per ernia iatale paraesofagea (tipo II), mista (tipo III) o con altro viscere (tipo IV), i pazienti sottoposti precedentemente e successivamente a interventi al tratto gastrointestinale superiore.

I dati clinici e demografici sono stati inseriti in un database dedicato, e raccolti in maniera prospettica.

### 3.2 Work-up preoperatorio

#### 3.2.1 Valutazione clinica

I sintomi da MRGE sono stati valutati utilizzando un questionario dedicato in uso nel Laboratorio di Fisiopatologia Esofagea della Chirurgia Generale 1, descritto in precedenza dal nostro gruppo di ricerca<sup>109</sup>. È stato assegnato un punteggio alla severità (0 = nulla, 1 = lieve, 2 = moderata, 3 = severa) e alla frequenza (0 = mai, 1 = occasionalmente, 2 = una volta al mese, 3 = una volta a settimana, 4 = due volte a settimana, 5 = quotidianamente) relative ad ognuno dei quattro sintomi considerati: pirosi retrosternale, rigurgito acido, dolore toracico, disfagia. La somma di tutti gli 8 punteggi (severità e frequenza di ognuno di 4 sintomi) rappresenta il nostro score dei sintomi (*symptom score*, SS: min = 0, max = 32).



	Dolore:	Pirosi:	Rigurgito:	Disfagia:
1= no    2= si	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="1"/>
<b>Gravità:</b> 1= lieve (evidenz. dalle domande) 2= moderata (riferita, non in terapia) 3= severa (necessita terapia)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Sede:</b> 1= epigastrico    5= emitor. dx 2= retrost. alto    6= emitor. sx 3= retrost. basso    7= non localizz. 4= cervicale	<input type="text"/>			
<b>Frequenza:</b> 1= occasionale    2= mensile 3= settiman.    4= 2/ sett. 5= quotidiano	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Tipo:</b> 1= crampiforme    2= gravativo 3= non specif.    4= irradiato	<input type="text"/>			

Figura 35. Symptom Score

### 3.2.2 Esofagogastroduodenoscopia

L'esame endoscopico è stato eseguito in sedazione cosciente utilizzando midazolam o in sedazione profonda con propofol. Qualsiasi tipo di arrossamento con texture vellutata in esofago è stato considerato riferibile alla presenza di mucosa esofagea non nativa, ma è stato classificato come epitelio di Barrett (BE) solo dopo conferma istologica (Ematossilina Eosina [EE]) della presenza di metaplasia intestinale (IM). L'eventuale presenza di esofagite, ulcerazioni o stenosi è stata notificata.

### 3.2.3 Radiografia del tratto gastrointestinale superiore

Una radiografia delle vie digestive superiori con bario è stata ottenuta in ogni paziente per valutare oggettivamente, misurare e classificare l'eventuale presenza e/o il tipo di ernia iatale (tipo I o da scivolamento; tipo II o paraesofagea, tipo III o mista; tipo IV o ernia con altro viscere).



### 3.2.4 Manometria esofagea ad alta risoluzione

La HRM con cui sono stati valutati i pazienti è dotata di un catetere a stato solido (Solid State) poliuso, a 36 sensori circonferenziali spaziati a intervalli di 1 cm l'uno dall'altro e con diametro esterno di 4,2 mm (ManoScan™, Medtronic, Minnesota, USA). Il catetere viene inserito per via transnasale fino in faringe e di qui, con l'aiuto degli atti deglutitori del paziente stesso, fino in esofago dove ognuno dei 36 sensori registra la pressione per una lunghezza di 2,5 mm in 12 siti di rilevamento radialmente distribuiti. Le pressioni registrate in ognuno dei 12 siti di rilevamento sono poi mediate matematicamente, rendendo così ciascuno dei 36 sensori in grado di rilevare la pressione circonferenzialmente, con l'elevata frequenza di risposta tipica della tecnologia SS e senza le influenze idrostatiche tipiche dei sistemi a perfusione. Prima dell'acquisizione del tracciato i trasduttori sono calibrati a 0 e 100 mmHg tramite applicazione esterna di pressione in una camera stagna. Le caratteristiche di risposta di ciascun sensore sono tali da poter registrare cambiamenti di pressione fino a un valore di 600 mmHg/s, la frequenza di acquisizione è di 35 Hz per ciascun sensore.

Sono stati valutati i seguenti parametri dello sfintere esofageo inferiore (SEI): pressione basale, lunghezza totale, lunghezza addominale e IRP (Integrated Relaxation Pressure). Sono stati invece valutati i seguenti parametri relativi alla motilità esofagea: % onde peristaltiche, % onde simultanee, % onde non propagate, % onde inefficaci, integrale Contrattile Distale (DCI). È stata utilizzata la Classificazione dei disturbi di motilità (Chicago Classification v4.0) per analizzare la diagnosi manometrica finale.(50)

I parametri del SEI (pressione a riposo, IRP, lunghezza totale e addominale) e la funzione del corpo esofageo sono stati esaminati da 2 esperti (RS, GC).

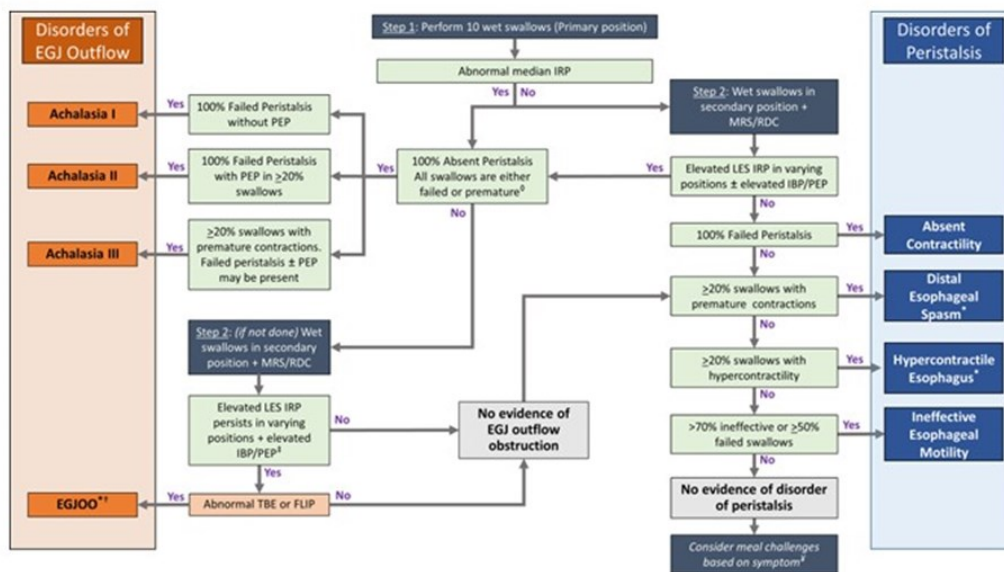


Figura 36. Classificazione di Chicago v4.0

### 3.2.5 Monitoraggio pH-metrico nelle 24 ore

La pH-metria delle 24h dell'esofago distale è stata eseguita utilizzando elettrodi di vetro collegati a un registratore portatile (Digitrapper, Medtronic). La sonda è stata calibrata in una soluzione tampone a pH 7 e 2 prima e dopo il monitoraggio, inserita con approccio transnasale e posizionata 5 cm cranialmente rispetto al margine superiore dello sfintere esofageo inferiore (preventivamente determinato attraverso l'esame manometrico). I pazienti sono stati quindi istruiti a evitare sforzi eccessivi e a restare in piedi o seduti durante il giorno. Il periodo di tempo trascorso in posizione supina (segnalato automaticamente dal registratore di dati) è stato considerato corrispondente al sonno.

I pazienti sono stati invitati a consumare tre pasti principali e di assumere solamente acqua tra un pasto e l'altro. Ogni paziente ha completato un diario riportando alimenti e bevande assunte e sintomi manifestati.

Al termine del periodo di registrazione, i dati sono stati trasferiti nel nostro computer e analizzati utilizzando un software commerciale. Ogni volta che il pH scendeva a valori inferiori a 4, è stato considerato che il paziente stesse avendo un reflusso gastroesofageo e sono stati valutati i seguenti parametri: percentuale di

tempo in cui il pH era  $< 4$ , percentuale del tempo in cui il pH era  $< 4$  in posizione supine, percentuale del tempo in cui il pH era  $< 4$  in piedi, numero totale di episodi con  $\text{pH}<4$ , numero di episodi con  $\text{pH}<4$  di durata superiore a 5 min e durata dell'episodio più lungo con  $\text{pH}<4$ . (62,63)

### 3.3 Valutazione postoperatoria

I pazienti sono stati esaminati in ambulatorio a 1 e a 6 mesi, dall'intervento con lo stesso SS del preoperatorio, ed è stata registrata l'eventuale assunzione di inibitori di pompa protonica (PPI). Una radiografia delle vie digestive superiori con bario è stata ottenuta a 1 mese valutando eventuali recidive precoci di ernia.

I pazienti sono stati valutati a 6 mesi dalla procedura chirurgica con HRM e pH/pH Impedenzometria delle 24 ore previa sospensione di eventuale terapia con PPI o antiacidi 15 giorni prima dell'esame.

### 3.4 Definizione di fallimento

È stato definito come fallimento chirurgico un paziente che presentava almeno una delle seguenti condizioni:

- I. Recidiva dei sintomi da MRGE,  $\text{SS}>8$ , (il 10° percentile dello score sintomatologico preoperatorio calcolato nell'intera popolazione di pazienti);
- II. Presenza di disfagia postoperatoria (Score di gravità  $>2$ );
- III. pH-metria/pH-impedenzometria delle 24h patologica (DeMeester score  $> 14.72$ ) anche in pazienti asintomatici.

### 3.5 Gruppi di studio

Alla valutazione postoperatoria eseguita dopo sei mesi, la popolazione dello studio è stata suddivisa in 5 gruppi:

1. Pazienti sottoposti a fundoplicatio laparoscopica sec. Nissen con  $\text{SS} \leq 8$  e con tracciato pHmetrico nella norma (*Gruppo LN pH-*);
2. pazienti sottoposti a fundoplicatio laparoscopica sec. Toupet con  $\text{SS} \leq 8$  e con tracciato pHmetrico nella norma (*Gruppo LT pH-*);

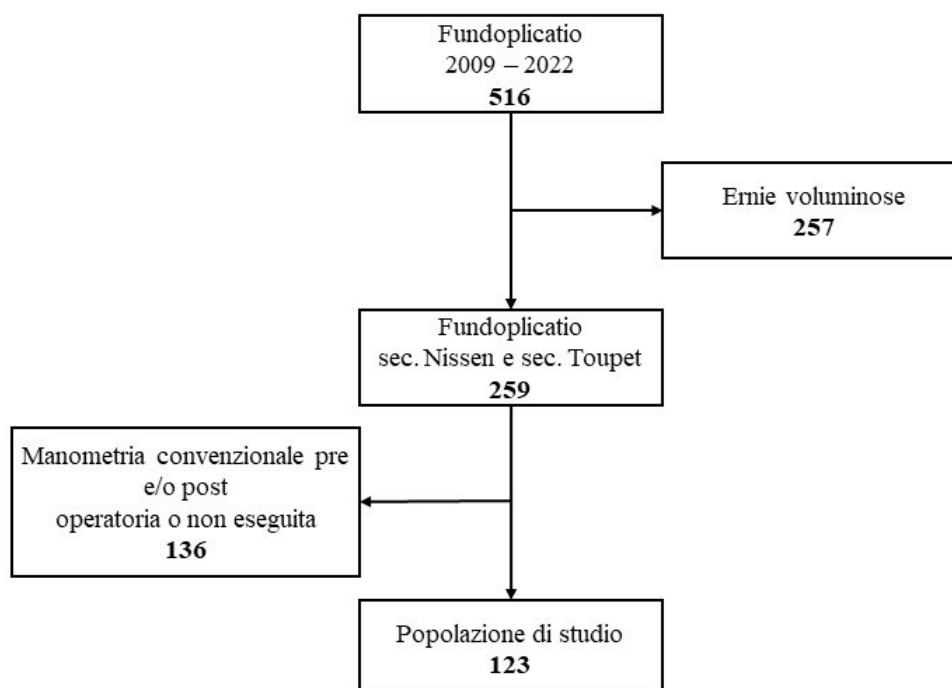
3. pazienti sottoposti a fundoplicatio laparoscopica sec. Nissen con  $SS \leq 8$  e con tracciato pHmetrico patologico (*Gruppo LN pH+*);
4. pazienti sottoposti a fundoplicatio laparoscopica sec. Toupet con  $SS \leq 8$  e con tracciato pHmetrico patologico (*Gruppo LT pH+*);
5. pazienti con significativa disfagia postoperatoria: gravità  $> 2$  (*Gruppo DISF*).

### **3.6 Analisi statistica**

I dati numerici sono stati riassunti come mediana e intervallo interquartile (IQR). Il confronto tra i gruppi identificati (LN pH- con LN pH+; LT pH- con LT pH+; LN pH- con LT pH-; LN pH- con DISF) è stato effettuato con il test t di Student per gruppi superiori a 5 unità, mentre per i restanti è stato effettuato con il test di Wilcoxon-Mann-Whitney. È stato considerato significativo un p-value inferiore a 0.05. L'analisi statistica è stata effettuata con il software R 4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## 4 RISULTATI

Dal 2009 al 2022, 516 pazienti sono stati sottoposti a plastica antireflusso laparoscopica presso la Chirurgia Generale 1 dell’Azienda Ospedaliera di Padova; 257 presentavano preoperatoriamente un’ernia iatale voluminosa (tipo II, III o IV) e sono stati quindi esclusi dallo studio. Alla valutazione pre e/o postoperatoria 136 pazienti hanno effettuato una manometria convenzionale oppure non hanno voluto eseguire il controllo manometrico. La popolazione di studio è risultata quindi composta da 123 pazienti (M:F=84:39) sottoposti a funduplicatio VLS per malattia da reflusso gastroesofageo con ernia iatale inferiore a 3 cm e che sono stati valutati pre e post intervento con HRM.



**Figura 37.** Algoritmo della popolazione di studio

Gli interventi sono stati eseguiti da quattro operatori che hanno utilizzato tutti la stessa tecnica chirurgica laparoscopica. In tutti i pazienti è stata eseguita una iatoplastica posteriore secondo Allison prima del confezionamento della

fundoplicatio. Tutti gli interventi sono stati completati per via laparoscopica. La mortalità e le complicanze intraoperatorie sono state nulle.

Alla valutazione sintomatologica postoperatoria 107 pazienti presentavano un SS  $\leq$  8 mentre 16 pazienti riferivano recidiva e/o persistenza dei sintomi. In questo ultimo gruppo di pazienti 5 (tutti sottoposti a Nissen) riferivano una disfagia con gravità superiore a 2 e sono stati quindi sottoposti a radiografia del tubo digerente con bario prime vie che ha evidenziato un rallentato transito del mezzo di contrasto attraverso la giunzione esofago-gastrica con ristagno in esofago (gruppo DISF).

Dei 107 pazienti che presentavano un SS non patologico, 89 presentavano una pHmetria delle 24 ore nella norma mentre in 18 si è rilevata una patologica esposizione all'acido postoperatoria. A questi pazienti si aggiungono 3 pazienti con SS patologico e quindi il numero di pazienti con pHmetria postoperatoria patologica è stata di 21. I pazienti con SS patologico che presentavano invece una pHmetria nella norma sono risultati 8 e non sono stati analizzati ulteriormente.

Dall'analisi delle pHmetrie postoperatorie in funzione del tipo di fundoplicatio eseguita sono risultati i seguenti dati: LN pH- 41 pazienti (M:F=31:10), LT pH- 48 pazienti (M:F=33:15), LN pH+ 15 pazienti (M:F=11:4), LT pH+ 6 pazienti (M:F=3:3) e 5 nel gruppo DISF (M:F=2:3).

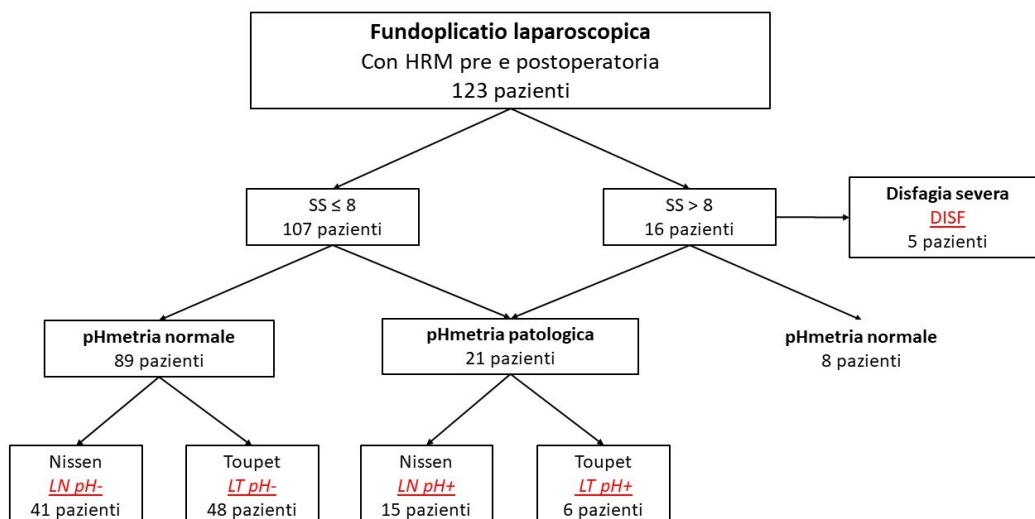


Figura 38. Algoritmo della suddivisione della popolazione nei gruppi di studio

Tutti i pazienti con  $SS \leq 8$  non assumevano PPI al momento della valutazione ambulatoriale per manometria e pHmetria delle 24 ore. Nei pazienti con  $SS > 8$ , 11 hanno riferito di aver ripreso autonomamente l'assunzione di PPI o antiacidi che sono stati comunque sospesi 15 giorni prima dell'esecuzione della pHmetria delle 24 ore.

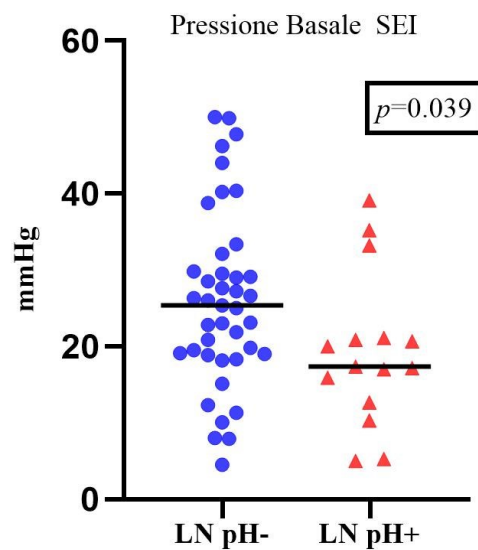
Parametri HRM postoperatori	LN pH-	LN pH+	<i>p-value</i> LN pH- vs LN pH+	LT pH-	LT pH+	<i>p-value</i> LT pH- vs LT pH+	<i>p-value</i> LN pH- vs LT pH-
<b>Neo Sfintere Esofageo Inferiore</b>							
<b>Pressione Basale (mmHg)</b>	25.2 (9.4-48.5)	17.3 (5.2-36.6)	<b>0.039</b>	20 (9.7-37.8)	12.5 (1.7-24)	<b>0.05</b>	<b>0.027</b>
<b>Lunghezza totale (mm)</b>	32 (16.9-49.3)	23 (17-41.9)	<b>0.017</b>	29 (18-45.9)	21 (15.5-46.2)	0.19	0.07
<b>Lunghezza intra-addominale (mm)</b>	16.5 (0-35.2)	0 (0-14.8)	<b>&lt;0.001</b>	16.5 (3-30.7)	0.3 (0-8.5)	<b>&lt;0.001</b>	0.75
<b>IRP (mmHg)</b>	10.3 (3.5-19.9)	10.9 (2.8-26.2)	0.74	8.6 (1.9-17.6)	5.45 (0.9-12.8)	0.28	<b>0.009</b>
<b>Corpo Esofageo</b>							
<b>% onde peristaltiche</b>	90 (30-100)	100 (0-100)	0.78	90 (0-100)	60 (0-100)	0.15	0.30
<b>% onde simultanee</b>	0 (0-20)	0 (0-32)	0.59	0 (0-26.5)	0 (0-0)	0.23	0.92
<b>% onde non propagate</b>	0 (0-50)	0 (0-23)	0.42	10 (0-40)	15 (0-85)	0.11	0.84
<b>% onde inefficacy</b>	0 (0-20)	0 (0-86)	0.06	0 (0-66.5)	0 (0-80)	0.35	<b>0.05</b>
<b>DCI (mmHg x s x cm)</b>	1003.6 (252.7-2552.2)	708.5 (115.1-2552.4)	0.15	712 (177.8-3462.9)	204 (126-699.7)	<b>0.03</b>	0.07

**Tabella 3.** I valori manometrici sono espressi come mediana e 5° e 95° percentile

#### *Confronto tra il gruppo LN pH- e il gruppo LN pH+*

Analizzando i parametri dello sfintere esofageo inferiore tra i gruppi LN pH- e LN pH+ è emersa una differenza significativa della pressione basale, della lunghezza totale e della lunghezza intra-addominale del SEI (Tabella 3).

La mediana della pressione basale del neo SEI nel gruppo LN pH-, pari a 17.3 mmHg (IQR: 5.2 – 36.6), è risultata significativamente superiore rispetto a quella nel gruppo LN pH+, pari a 25.2 mmHg (IQR: 9.4 – 48.5), con una  $p = 0.039$  (Figura 38).

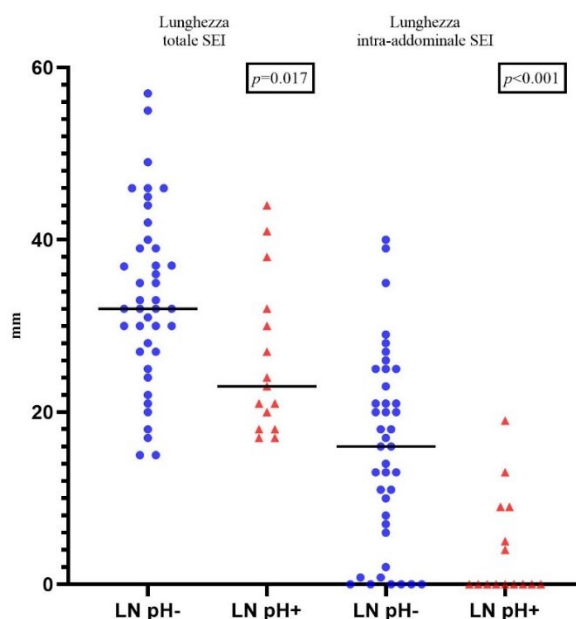


**Figura 39.** Lo scatter plot in figura mostra la distribuzione dei singoli valori di pressione basale del SEI rispetto alla mediana, a sinistra per il gruppo LN pH- e a destra per il gruppo LN pH+.

Nella valutazione della lunghezza totale del SEI la mediana delle misurazioni rilevate nel gruppo LN pH- è stata di 32 mm (IQR: 16.9 – 49.3) mentre quella del gruppo LN pH+ di 23 mm (IQR: 17 – 41.9) mostrando una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p = 0.017$ ).

Nella valutazione della porzione addominale del neo sfintere la mediana della lunghezza è stata di 16.5 mm (IQR: 0 – 35.2) per il gruppo LN pH- e di 0 mm (IQR: 0 – 14.8) per il gruppo LN pH+ ( $p < 0.001$ ).





**Figura 40.** Lo scatter plot in figura mostra la distribuzione dei singoli valori delle lunghezze totale (a sinistra) e addominale (a destra) rispetto alla mediana.

Non è stata riscontrata invece una differenza statisticamente significativa tra gli IRP dei due gruppi, i quali presentavano una mediana di 10.3 mmHg (IQR: 3.5 – 19.9) nel gruppo LN pH- e di 10.9 mmHg (IQR: 2.8 – 26.2) ( $p = 0.74$ ).

Alla valutazione della motilità del corpo esofageo non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per ciascuno dei parametri manometrici che lo caratterizzano: caratteristiche delle onde del corpo esofageo (peristaltiche, simultanee, non propagate, inefficaci) e del DCI. La mediana delle percentuali di onde peristaltiche nel gruppo LN pH- è risultata del 90% (IQR: 30 – 100) mentre quella del gruppo LN pH+ del 100% (IQR: 0-100) ( $p = 0.78$ ).

Anche alla valutazione dell'ampiezza delle onde (DCI) non è stata riscontrata una differenza significativa: il gruppo LN pH- presentava una mediana di 1003.6 mmHg x s x cm (IQR: 252,7 – 2552.2), mentre il gruppo LN pH+ aveva una mediana di 708.5 mmHg x s x cm (IQR: 115.1 – 2552.4) ( $p = 0.15$ ).

### *Confronto tra il gruppo LT pH- e il gruppo LT pH+*

Dall'analisi dei parametri del neo-sfintere esofageo inferiore si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi: per quanto riguarda la pressione basale: la mediana del valore pressorio del gruppo LT pH- è risultata di 20 mmHg (IQR: 9.7 – 37.8) mentre nel gruppo LT pH+ è stata di 12.5 mmHg (IQR: 1.7 - 24) ( $p = 0.05$ ).

Per quanto riguarda la porzione addominale del SEI è emersa una differenza significativa tra i due gruppi con la mediana delle lunghezze del gruppo LT pH- che è risultata di 16.5 mm (IQR: 3 – 30.7) e di 0.3 mm (IQR: 0 – 8.5) per il gruppo LT pH+ ( $p < 0.001$ ).

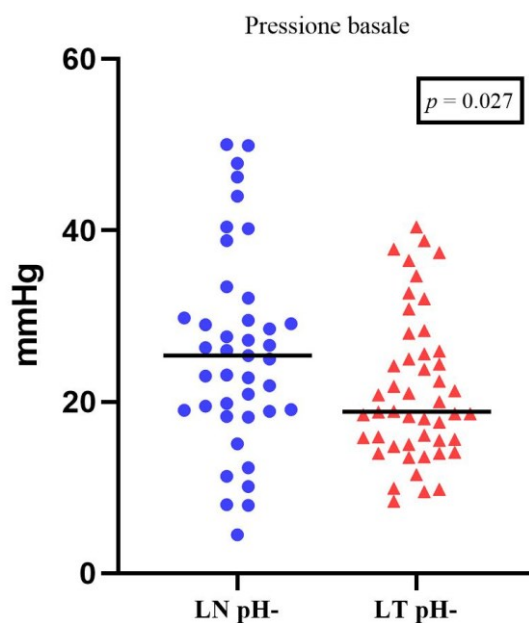
Non è stata riscontrata invece una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi valutando la lunghezza totale del SEI e l'IRP (Tabella 3).

Per quanto riguarda i parametri relativi alla motilità del corpo esofageo è stata rilevata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi solo per il DCI. Il gruppo LT pH- aveva registrato valori con una mediana di 712 mmHg x s x cm (IQR: 177.8 – 3462.9), mentre il gruppo LN pH+ aveva una mediana di 204 mmHg x s x cm (IQR: 126 – 699.7) ( $p = 0.03$ ).

Alla valutazione manometrica la mediana delle percentuali di onde peristaltiche nel gruppo LT pH- è stata del 90% (IQR: 0 – 100) mentre quella del gruppo LT pH+ del 60% (IQR: 0-100) ( $p = 0.15$ ). Non sono risultate statisticamente significative neppure le differenze tra le percentuali di onde simultanee, non propagate e inefficaci.

### *Confronto tra il gruppo LN pH- e il gruppo LT pH-*

Alla valutazione manometrica postoperatoria è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nella pressione basale del neo SEI: la mediana del valore pressorio del gruppo LN pH- è stata di 25.2 mmHg (9.4 – 48.5) mentre nel gruppo LT pH- di 20 mmHg (9.7 – 37.8) ( $p = 0.027$ ).

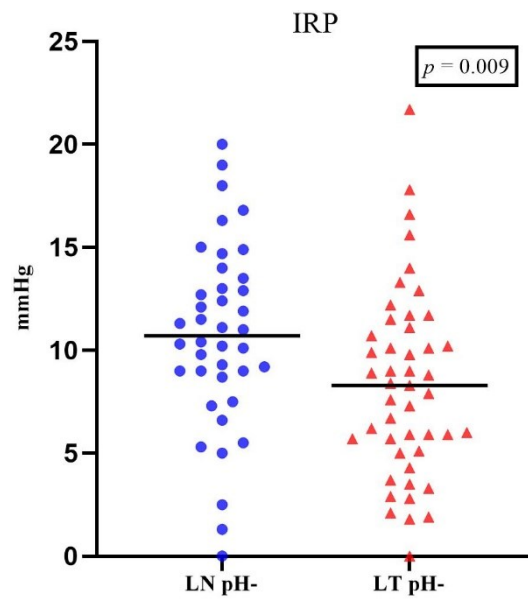


**Figura 41.** Lo scatter plot in figura mostra la distribuzione dei singoli valori di pressione basale del SEI rispetto alla mediana, a sinistra per il gruppo LN pH- e a destra per il gruppo LT pH-.

Analizzando le lunghezze dello sfintere esofageo inferiore si è evidenziato che la lunghezza totale risulta essere: 32 mm (IQR: 16.9 – 49.3) nel gruppo LN pH- e 29 mm (IQR: 18 – 45.9) nel gruppo LT pH-. Tale differenza non è risultata statisticamente significativa ( $p = 0.19$ ).

Per quanto riguarda la porzione addominale del SEI, la mediana rilevata per il gruppo LN pH- è stata di 16.5 mm (IQR: 0 – 35.2) e per il gruppo LT pH- 16.5 mm (IQR: 3 – 30.7) ( $p = 0.75$ ).

Alla valutazione del rilasciamento del SEI, analizzato valutando l'IRP, la mediana del gruppo LN pH- è stata 10.3 (IQR: 3.5 – 19.9) mentre quella del gruppo LT pH- 8.6 mmHg (IQR: 0.9 – 17.6) ( $p = 0.009$ ).



**Figura 42.** Lo scatter plot in figura mostra la distribuzione dei singoli valori di IRP rilevati nei due gruppi (LN pH- a sinistra e LT pH- a destra) rispetto alla mediana.

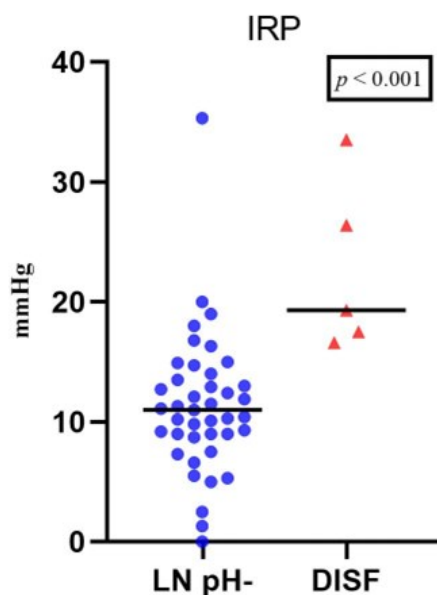
Per quanto riguarda i parametri relativi alla peristalsi del corpo esofageo è stata rilevata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi solo tra le percentuali di onde inefficaci ( $p = 0.05$ ).

All'analisi dell'ampiezza delle onde del corpo esofageo, valutato con il DCI, non è emersa una differenza statisticamente significativa: il gruppo LN pH- ha registrato valori con una mediana di 1003.6 mmHg x s x cm (IQR: 252.7 – 2552.2), mentre il gruppo LT pH- presentava una mediana di 712 mmHg x s x cm (IQR: 177.8 – 3462.9) ( $p = 0.07$ ).

#### *Confronto tra il gruppo LN pH- e il gruppo DISF*

Dall'analisi della pressione basale del SEI non si è evidenziata una differenza significativa tra i due gruppi: la mediana nel gruppo LN pH- è stata di 25.2 mmHg (IQR: 9.4 – 48.5) mentre per il gruppo DISF di 30.5 mmHg (IQR: 23.3 – 56.6) ( $p = 0.07$ ).

Alla valutazione dell'IRP postoperatorio i due gruppi presentavano una differenza statisticamente significativa: il valore mediano dell'IRP del gruppo LN pH- è risultato di 10.3 mmHg (3.5 – 19.9) mentre nel gruppo DISF tale valore è risultato essere di 19.3 mmHg (IQR: 16.8 – 32.1) ( $p < 0.001$ ). (Figura 43)



**Figura 43.** Lo scatter plot in figura mostra la distribuzione dei singoli valori di IRP rispetto alla mediana, a sinistra per il gruppo LN pH- e a destra per il gruppo DISF.

Alla valutazione delle lunghezze del neo sfintere (addominale e totale) non si sono evidenziate differenze statisticamente significative. Il gruppo LN pH- presentava una lunghezza totale mediana di 32 mm (IQR: 16.9 – 49.3) mentre il gruppo DISF di 48 mm (IQR: 18 – 50) ( $p = 0.496$ ). Il gruppo LN pH- è risultato avere una lunghezza intra-addominale mediana di 16.5 mm (0 – 35.2) mentre per il gruppo DISF di 16 mm (4.4 – 21.2) ( $p = 0.71$ ).

Per quanto riguarda i parametri relativi alla motilità del corpo esofageo non è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa tra i parametri valutati: % onde peristaltiche, % onde simultanee, % onde non propagate, % onde inefficaci e DCI (Tabella 4).

Parametri HRM postoperatori	LN pH-	DISF	<i>p-value</i> LN pH - vs DISF
<b>Neo Sfintere Esofageo Inferiore</b>			
<b>Pressione Basale (mmHg)</b>	25.2 (9.4-48.5)	30.5 (23.3-56.6)	0.07
<b>Lunghezza totale (mm)</b>	32 (16.9-49.3)	48 (18-50)	0.496
<b>Lunghezza intra-addominale (mm)</b>	16.5 (0-35.2)	16 (4.4-21.2)	0.71
<b>IRP (mmHg)</b>	10.3 (3.5-19.9)	19.3 (16.8-32.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Corpo Esofageo</b>			
<b>% onde peristaltiche</b>	90 (30-100)	100 (20-100)	0.4229
<b>% onde simultanee</b>	0 (0-20)	0 (0-80)	0.8281
<b>% onde non propagate</b>	0 (0-50)	0 (0-0)	0.1587
<b>% onde inefficacy</b>	0 (0-20)	0 (0-0)	>0.999
<b>DCI (mmHg x s x cm)</b>	1003.6 (252.7-2552.2)	2042.5 (1918-3439.4)	0.06

**Tabella 4.** I valori manometrici sono espressi come mediana e 5° e 95° percentile

In Tabella 5 e 6 sono riportati i dati relativi alla diagnosi manometrica pre e post operatoria e alla loro eventuale modifica nei pazienti sottoposti a Nissen (Tabella 5) e Toupet (Tabella 6). Il cambiamento di pattern di motilità non si è rivelato un fattore predittivo per la ricomparsa dei sintomi e/o per il fallimento della fundoplicatio.

Alla valutazione dell'outcome finale in funzione della fundoplicatio eseguita è stato rilevato che il tasso di incidenza di recidiva di reflusso postoperatorio è stato del 36% nelle Nissen e del 12.5% nelle Toupet ( $p = 0.051$ ).







## 5 DISCUSSIONE

Il nostro studio valuta l'identikit manometrico ad alta risoluzione di una funduplicatio correttamente funzionante e fornisce un set di valori di normalità di riferimento per i parametri del neo sfintere esofageo inferiore e della motilità del corpo esofageo utilizzati nella classificazione di Chicago.

Inoltre il nostro studio conferma ed evidenzia il ruolo della manometria esofagea ad alta risoluzione nella valutazione dell'outcome a lungo termine della chirurgia anti-reflusso.

In particolare la nostra coorte evidenzia la capacità della manometria ad alta risoluzione post-operatoria di discernere i pazienti che non presentano segni obiettivi post operatori di recidiva di MRGE, e la cui funduplicatio è quindi presumibilmente correttamente funzionante, da quelli che mostrano segni pHmetrici di recidiva di reflusso e la cui funduplicatio è pertanto presumibilmente deficitaria.

Il nostro studio conferma anche la capacità della manometria post operatoria di identificare pazienti con disfagia post-operatoria e la correlazione fra la comparsa di tale sintomatologia ed i valori di IRP post-chirurgica.

Infine, i risultati di questo studio chiarificano l'effetto meccanico della funduplicatio sulla motilità del corpo esofageo.

La classificazione di Chicago (109) è stata introdotta con lo scopo di fornire una guida nell'interpretazione dei dati manometrici dei pazienti con disfagia.

Tuttavia la letteratura riguardante i valori manometrici di normalità e l'inquadramento manometrico dei quadri patologici nella popolazione post-funduplicatio è estremamente limitata.

Precedenti studi hanno tentato di stabilire dei valori manometrici di normalità post funduplicatio. Yamamoto et al. (110) hanno valutato i dati manometrici di 43 pazienti sintomatici post funduplicatio. Nella loro casistica non è stata identificata una correlazione fra i parametri manometrici post funduplicatio e la recidiva di

reflusso gastroesofageo. Tuttavia in tale coorte solo 28/43 pazienti erano stati sottoposti a studio pHmetrico post operatorio e di questi solo 4 presentavano una pHmetria positiva. Le conclusioni deducibili da tale studio per quanto riguarda l'assetto manometrico nella recidiva di MRGE post fundoplicatio sono pertanto estremamente limitate. Inoltre questo studio include un numero piuttosto contenuto di pazienti asintomatici (n=14), limitando pertanto fortemente i valori di normalità derivabili da tale coorte per una fundoplicatio correttamente funzionante.

In uno studio precedente. Tatum et al. (111) hanno valutato 23 pazienti sottoposti a Nissen con recidiva sintomatologica e/o pHmetria post operatoria patologica e 11 pazienti asintomatici dopo l'intervento. Gli autori hanno identificato valori di PSEI significativamente inferiori nel gruppo di pazienti sintomatici o con pHmetria positiva, non riscontrando invece differenze per quanto riguardava la lunghezza della high-pressure-zone (HPZ), pressione residua e peristalsi del corpo. Tuttavia una doppia HPZ è stata identificata in una percentuale significativamente più elevata di pazienti con fallimento della fundoplicatio (56% vs. 9%,  $p < 0.05$ ).

Nel complesso i risultati di questo studio confermano quanto riscontrato nella nostra casistica. Anche nella nostra coorte infatti i pazienti che presentavano una pHmetria patologica post operatoria, hanno mostrato una PSEI significativamente ridotta rispetto ai pazienti asintomatici e con pH metria normale post intervento. E' inoltre significativo osservare che nella nostra casistica tale dato si è confermato sia nei pazienti sottoposti a Nissen sia nei pazienti sottoposti a Toupet.

Per quanto riguarda la valutazione della conformazione della giunzione esofagogastrica, pur non avendo valutato direttamente la presenza di una duplice HPZ, nella nostra coorte la lunghezza dello sfintere esofageo inferiore post operatoria, in particolare la lunghezza intra-addominale, si è dimostrata associarsi significativamente all'outcome post operatorio, essendo significativamente ridotta sia nei pazienti con Nissen sia nei pazienti con Toupet e pHmetria patologica post operatoria. Tale dato conferma quanto documentato da Tatum et al, che riportano una percentuale significativamente più elevata di duplice HPZ nei pazienti con pHmetria post operatoria patologica (79% vs. 35%,  $p < 0.05$ ).

Nel complesso, la riduzione significativa della lunghezza intra-addominale riportata nel nostro studio, e l'aumentata incidenza di doppia HPZ riportata nello studio di Tatum et al, confermano che una risalita, totale o parziale, della fundoplicatio nel post operatorio, con perdita della componente diaframmatica della EGJ, rappresenta probabilmente il meccanismo principale di recidiva di MRGE post fundoplicatio.

Per quanto riguarda la motilità del corpo esofageo, i dati manometrici post-fundoplicatio riportati in letteratura sono contrastanti. In uno studio retrospettivo condotto su 50 pazienti post-fundoplicatio, Müller et al. (112) non riportano differenze statisticamente significative nella motilità del corpo esofageo postoperatorio per quanto riguarda DCI e percentuale di deglutizioni peristaltiche tra pazienti con Nissen e Toupet. Questo studio tuttavia non valutava le differenze nella motilità del corpo esofageo fra pazienti con fundoplicatio fallita e con fundoplicatio regolarmente funzionante.

In uno studio retrospettivo condotto su 40 pazienti sottoposti a Nissen o a Toupet per MRGE, asintomatici post intervento, Weijenborg et al. (113) hanno riscontrato valori di DCI media significativamente superiori dopo fundoplicatio sec. Nissen (2037 vs. 845 mmHg x s x cm). Tuttavia questo studio prende in considerazione solamente i pazienti asintomatici dopo fundoplicatio e non valuta la pHmetria post operatoria.

Nel nostro studio i dati manometrici sulla motilità post operatoria del corpo esofageo hanno mostrato un DCI significativamente ridotto nei pazienti con pHmetria patologica dopo Toupet rispetto ai pazienti con pHmetria normale sottoposti al medesimo intervento. Tale dato potrebbe confermare il ruolo di una motilità esofagea inefficace con una ridotta capacità di clearance del bolo come uno dei possibili meccanismi di persistenza o recidiva di MRGE dopo fundoplicatio. Tale meccanismo è specialmente degno di nota nei pazienti sottoposti a Toupet se consideriamo che i nostri criteri di selezione per l'intervento chirurgico prevedono di sottoporre a Toupet i pazienti con MRGE ed una motilità esofagea inefficace e di candidare invece a Nissen i pazienti con una motilità esofagea preoperatoria efficace. A riprova di ciò nel nostro studio la percentuale di deglutizioni inefficaci è significativamente più elevata nei pazienti LT pH- rispetto ai pazienti LN pH- (*p*

= 0.05) e, per quanto tale dato non abbia raggiunto la significatività statistica, il DCI è risultato sensibilmente più elevato nei pazienti post Nissen rispetto ai pazienti post Toupet (1003 vs. 712 mmHg x s x cm,  $p = 0.07$ ).

A riprova dell'effetto della nostra rigorosa selezione a priori dei pazienti da candidare alla due tecniche chirurgiche, nell'analisi dei cambiamenti del pattern di motilità del corpo da noi effettuata (Tabella 5 e Tabella 6) la maggior parte dei pazienti con motilità normale o inefficace ha mantenuto il medesimo pattern anche nel post operatorio.

Riteniamo invece interessante osservare come, sia dopo Nissen sia dopo Toupet, una quota di pazienti con motilità inefficace pre-operatoria, sia tornato ad avere un quadro di motilità normale nel post operatorio. Come suggerito da Müller et al. (112) ciò potrebbe essere un effetto legato al recupero di una normale motilità esofagea conseguente all'eliminazione dell'insulto infiammatorio legato alla MRGE.

Per quanto riguarda la valutazione del rilasciamento del neo-SEI, facendo riferimento all'IRP, in letteratura è già assodato che la comparsa di disfagia post-fundoplicatio sia correlata con un IRP elevato. Precedentemente Wilshire et al. (114), confrontando 14 pazienti con disfagia post-Nissen e 25 pazienti asintomatici sottoposti al medesimo intervento, hanno constatato che i valori di IRP fossero significativamente più elevati nei pazienti sintomatici (16.2 mmHg) rispetto alla controparte asintomatica (11.1 mmHg) ( $p = 0.05$ ).

Successivamente anche Yamamoto et al. (110) in uno studio condotto su 43 pazienti sottoposti a fundoplicatio sec. Nissen, di cui 29 presentavano come sintomo cardine nel postoperatorio la disfagia, mentre gli altri 14 si dichiaravano asintomatici, hanno riscontrato valori di IRP mediano significativamente superiori nei pazienti disfagici ( $p = 0.049$ ). Il nostro studio conferma tali risultati. Anche nella nostra coorte infatti i pazienti del gruppo DISF hanno mostrato un IRP mediano significativamente superiore rispetto ai pazienti del gruppo LN pH-. Una limitazione del presente studio rimane la scarsa numerosità di pazienti nel gruppo DISF ( $n=5$ ). Tuttavia, l'esiguo numero di pazienti disfagici post-Nissen è probabilmente legato al fatto che nel nostro centro venga prediletto il confezionamento di plastiche antireflusso

sec. Toupet, al fatto che vengano sempre sezionati i vasi gastrici brevi e al fatto che la iatoplastica venga sempre calibrata intraoperatoriamente con un Bougie da 12.8 mm.

Il nostro studio presenta alcuni limiti: il primo è sicuramente che si tratta di uno studio retrospettivo anche se con dati raccolti prospettivamente. Il secondo è che non tutti i pazienti sottoposti a fundoplicatio laparoscopica nell'intervallo di tempo dello studio hanno accettato di sottoporsi alla manometria e pHmetria postoperatoria perché asintomatici.



## 6 CONCLUSIONI

Questo studio fornisce i valori di riferimento postoperatori per la HRM per una fundoplicatio laparoscopica funzionale ed efficace e conferma che la valutazione manometrica ad alta risoluzione del neo-sfintere ha un ruolo importante nel work-up postoperatorio per valutare l'outcome finale dell'intervento chirurgico anche in pazienti asintomatici. I parametri manometrici correlati con una recidiva di una patologica esposizione all'acido sono una bassa pressione basale e una ridotta porzione addominale del neo-sfintere esofageo inferiore. La comparsa di una disfagia postoperatoria clinicamente significativa è invece associata ad un deficit di rilasciamento del neo-sfintere.





1. Andreou A, Watson DI, Mavridis D, Francis NK, Antoniou SA. Assessing the efficacy and safety of laparoscopic antireflux procedures for the management of gastroesophageal reflux disease: a systematic review with network meta-analysis. *Surg Endosc.* febbraio 2020;34(2):510–20.
2. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology.* maggio 2002;122(5):1500–11.
3. Yadlapati R, Dakhoul L, Pandolfino JE, Keswani RN. The Quality of Care for Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci.* marzo 2017;62(3):569–76.
4. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of Digestive Diseases in the United States Part I: Overall and Upper Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology.* febbraio 2009;136(2):376–86.
5. Sweis R, Fox M. The global burden of gastro-oesophageal reflux disease: more than just heartburn and regurgitation. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* giugno 2020;5(6):519–21.
6. Dent J. Review article: from 1906 to 2006 ? a century of major evolution of understanding of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* novembre 2006;24(9):1269–81.
7. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ.* 23 novembre 2020;371:m3786.
8. Wiklund I. Review of the Quality of Life and Burden of Illness in Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis.* 2004;22(2):108–14.
9. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 18 marzo 1999;340(11):825–31.
10. Modlin IM, Moss SF, Kidd M, Lye KD. Gastroesophageal Reflux Disease: Then and Now. *J Clin Gastroenterol.* maggio 2004;38(5):390–402.

11. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJPM, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut*. luglio 2014;63(7):1185–93.
12. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, the Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. agosto 2006;101(8):1900–20.
13. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *Am J Gastroenterol*. marzo 2019;114(3):414–21.
14. Kia L, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Biomarkers of Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. giugno 2016;14(6):790–7.
15. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol*. aprile 2020;18(4):767–76.
16. Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology*. aprile 2020;158(5):1250-1261.e2.
17. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. giugno 2014;63(6):871–80.
18. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. marzo 2018;67(3):430–40.
19. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 29 aprile 2008;57(10):1354–9.
20. Bert F, Pompili E, Lo Moro G, Corradi A, Sagrawa Caro A, Gualano MR, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms: An Italian cross-sectional survey focusing on knowledge and attitudes towards lifestyle and nutrition. *Int J Clin Pract* [Internet]. marzo 2021 [citato 7 dicembre 2022];75(3). Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.13758>
21. Martinucci I, Natilli M, Lorenzoni V, Pappalardo L, Monreale A, Turchetti G, et al. Gastroesophageal reflux symptoms among Italian university students: epidemiology and dietary correlates using automatically recorded transactions. *BMC Gastroenterol*. dicembre 2018;18(1):116.
22. Dirac MA, Safiri S, Tsoi D, Adedoyin RA, Afshin A, Akhlaghi N, et al. The global, regional, and national burden of gastro-oesophageal reflux disease in 195

- countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* giugno 2020;5(6):561–81.
23. Izbicki JR, Broering DC, Yekebas EF, Kutup A, Chernousov AF, Gallinger YI, et al., curatori. *Surgery of the Esophagus* [Internet]. Heidelberg: Steinkopff; 2009 [citato 7 dicembre 2022]. Disponibile su: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-7985-1743-1>
  24. Giacomuzzi S, Zanoni A, de Manzoni G, curatori. *Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citato 7 dicembre 2022]. Disponibile su: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-28776-8>
  25. Oezcelik A, DeMeester SR. *General Anatomy of the Esophagus*. *Thorac Surg Clin.* maggio 2011;21(2):289–97.
  26. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-Resolution Manometry of the EGJ: An Analysis of Crural Diaphragm Function in GERD. *Am J Gastroenterol.* maggio 2007;102(5):1056–63.
  27. Dent J, Holloway RH, Touli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastrooesophageal reflux. *Gut.* 1 agosto 1988;29(8):1020–8.
  28. Roman S, Holloway R, Keller J, Herbella F, Zerbib F, Xiao Y, et al. Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* febbraio 2017;29(2):e12920.
  29. Mittal R, Vaezi MF. *Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease*. Longo DL, curatore. *N Engl J Med.* 12 novembre 2020;383(20):1961–72.
  30. Soper NJ. SSAT Maintenance of Certification: Literature Review on Gastroesophageal Reflux Disease and Hiatal Hernia. *J Gastrointest Surg.* agosto 2011;15(8):1472–6.
  31. Evers BM, Townsend CM, Mattox KL, Beauchamp RD. Sabiston. *Trattato di chirurgia*. Edra; 2019. 2176 p.
  32. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA.* 22 dicembre 2020;324(24):2536.
  33. Danisa M Clarrett, Christine Hachem. *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)*. *MoMed.* 2018;
  34. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett’s Esophagus. *Am J Gastroenterol.* gennaio 2016;111(1):30–50.

35. Gross SA, Kingsbery J, Jang J, Lee M, Khan A. Evaluation of Dysplasia in Barrett Esophagus. *Gastroenterol Hepatol.* aprile 2018;14(4):233–9.
36. Zaninotto G, Bennett C. Surveillance for Low-Grade Dysplastic Barrett's Oesophagus: One Size Fits All? *World J Surg.* marzo 2015;39(3):578–85.
37. Richter JE. TYPICAL AND ATYPICAL PRESENTATIONS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE. *Gastroenterol Clin North Am.* marzo 1996;25(1):75–102.
38. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* maggio 2016;150(6):1368–79.
39. Nikaki K, Woodland P, Sifrim D. Adult and paediatric GERD: diagnosis, phenotypes and avoidance of excess treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* settembre 2016;13(9):529–42.
40. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* marzo 2013;108(3):308–28.
41. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* luglio 2018;67(7):1351–62.
42. Debi U, Sharma M, Singh L, Sinha A. Barium esophagogram in various esophageal diseases: A pictorial essay. *Indian J Radiol Imaging.* aprile 2019;29(02):141–54.
43. Chen A, Tafti D, Tuma F. Barium Swallow [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493176/>
44. Weitzendorfer M, Köhler G, Antoniou SA, Pallwein-Prettner L, Manzenreiter L, Schredl P, et al. Preoperative diagnosis of hiatal hernia: barium swallow X-ray, high-resolution manometry, or endoscopy? *Eur Surg.* ottobre 2017;49(5):210–7.
45. Trudgill NJ, Sifrim D, Sweis R, Fullard M, Basu K, McCord M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut.* ottobre 2019;68(10):1731–50.
46. on behalf of the International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function, Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, et al. Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* novembre 2017;14(11):665–76.

47. Bredenoord AJ, Hebbard GS. Technical aspects of clinical high-resolution manometry studies: Technical aspects of HRM. *Neurogastroenterol Motil.* marzo 2012;24:5–10.
48. Murray JA, Clouse RE, Conklin JL. Components of the standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil.* dicembre 2003;15(6):591–606.
49. Savarino E, de Bortoli N, Bellini M, Galeazzi F, Ribolsi M, Salvador R, et al. Practice guidelines on the use of esophageal manometry – A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. *Dig Liver Dis.* ottobre 2016;48(10):1124–35.
50. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0 ©. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. gennaio 2021 [citato 7 dicembre 2022];33(1). Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.14058>
51. Carlson DA, Ravi K, Kahrilas PJ, Gyawali PC, Bredenoord AJ, Castell DO, et al. Diagnosis of Esophageal Motility Disorders: Esophageal Pressure Topography vs. Conventional Line Tracing. *Am J Gastroenterol.* luglio 2015;110(7):967–77.
52. Yadlapati R. High Resolution Manometry Vs Conventional Line Tracing for Esophageal Motility Disorders. *Gastroenterol Hepatol.* marzo 2017;13(3):176–8.
53. Salvador R, Dubecz A, Polomsky M, Gellerson O, Jones CE, Raymond DP, et al. A New Era in Esophageal Diagnostics: The Image-Based Paradigm of High-Resolution Manometry. *J Am Coll Surg.* giugno 2009;208(6):1035–44.
54. Armstrong D, Bennett J, Blum A, Dent J, De Dombal F, Galniche J, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report on observer agreement. *Gastroenterology.* luglio 1996;111(1):85–92.
55. Savary M, Miller G. *The esophagus: handbook and atlas of endoscopy.* Gassmann; 1978.
56. Armstrong D. Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease. *Yale J Biol Med.* 1999;93–100.
57. Dent J. Endoscopic grading of reflux oesophagitis: The past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* agosto 2008;22(4):585–99.
58. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJGHM, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The Development and Validation of an Endoscopic Grading System for Barrett's Esophagus: The Prague C & M Criteria. *Gastroenterology.* novembre 2006;131(5):1392–9.

59. Levine DS, Blount PL, Rudolph RE, Reid BJ. Safety of A Systematic Endoscopic Biopsy Protocol in Patients With Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* maggio 2000;95(5):1152–7.
60. Everson MA, Ragunath K, Bhandari P, Lovat L, Haidry R. How to Perform a High-Quality Examination in Patients With Barrett's Esophagus. *Gastroenterology.* aprile 2018;154(5):1222–6.
61. Tolone S, Savarino E, Zaninotto G, Gyawali CP, Frazzoni M, Bortoli N, et al. High-resolution manometry is superior to endoscopy and radiology in assessing and grading sliding hiatal hernia: A comparison with surgical in vivo evaluation. *United Eur Gastroenterol J.* agosto 2018;6(7):981–9.
62. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* ottobre 1974;62(4):325–32.
63. Neto RML, Herbella FAM, Schlottmann F, Patti MG. Does DeMeester score still define GERD? *Dis Esophagus.* 1 maggio 2019;32(5):doy118.
64. Perry KA, Pham TH, Spechler SJ, Hunter JG, Melvin WS, Velanovich V. 2014 SSAT State-of-the-Art Conference: Advances in Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg.* marzo 2015;19(3):458–66.
65. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are Lifestyle Measures Effective in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease?: An Evidence-Based Approach. *Arch Intern Med.* 8 maggio 2006;166(9):965.
66. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* febbraio 2016;14(2):175-182.e3.
67. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. *Ann Intern Med.* 2 agosto 2005;143(3):199.
68. Corley DA, Kubo A. Body Mass Index and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* novembre 2006;101(11):2619–28.
69. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA. Body-Mass Index and Symptoms of Gastroesophageal Reflux in Women. *N Engl J Med.* giugno 2006;354(22):2340–8.
70. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Bonfanti D, Inferrera S, Assandri L, et al. Overweight is a risk factor for both erosive and non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis.* dicembre 2011;43(12):940–5.

71. Singh M, Lee J, Gupta N, Gaddam S, Smith BK, Wani SB, et al. Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective intervention trial. *Obesity*. febbraio 2013;21(2):284–90.
72. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Bodini G, Della Coletta M, Frazzoni M, et al. A review of pharmacotherapy for treating gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother*. 2 settembre 2017;18(13):1333–43.
73. Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, Björn C. Knollmann. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13<sup>a</sup> ed. McGraw Hill Medical; 2018.
74. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, curatore. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 31 maggio 2013 [citato 7 dicembre 2022];  
Disponibile su:  
<https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002095.pub5>
75. Kinoshita Y, Ishimura N, Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 aprile 2018;24(2):182–96.
76. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, Pellegatta G, et al. A safety review of proton pump inhibitors to treat acid-related digestive diseases. *Expert Opin Drug Saf*. agosto 2018;17(8):785–94.
77. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*. luglio 2017;153(1):35–48.
78. Scarpignato C, Tolone S. Addressing long-term PPI safety. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. agosto 2020;52(8):853–6.
79. Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. agosto 2016;48(8):851–9.
80. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. marzo 2017;152(4):706–15.
81. Sowa P, Samarasena JB. Nonablative Radiofrequency Treatment for Gastroesophageal Reflux Disease (STRETTA). *Gastrointest Endosc Clin N Am*. aprile 2020;30(2):253–65.
82. Chang KJ, Bell R. Transoral Incisionless Fundoplication. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. aprile 2020;30(2):267–89.

83. Nabi Z, Reddy DN. Endoscopic Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Revisited. *Clin Endosc.* settembre 2016;49(5):408–16.
84. Geagea T. Laparoscopic Nissen's fundal plication is feasible. *Can J Surg J Can Chir.* agosto 1991;34(4):313.
85. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S, Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc.* settembre 1991;1(3):138–43.
86. Ackroyd R, Watson DI, Majeed AW, Troy G, Treacy PJ, Stoddard CJ. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg.* agosto 2004;91(8):975–82.
87. Heikkinen TJ, Haukipuro K, Koivukangas P, Sorasto A, Autio R, Södervik H, et al. Comparison of costs between laparoscopic and open Nissen fundoplication: a prospective randomized study with a 3-month followup. *J Am Coll Surg.* aprile 1999;188(4):368–76.
88. Laine S, Rantala A, Gullichsen R, Ovaska J. Laparoscopic vs conventional Nissen fundoplication. A prospective randomized study. *Surg Endosc.* maggio 1997;11(5):441–4.
89. DeMeester SR. Laparoscopic Hernia Repair and Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* aprile 2020;30(2):309–24.
90. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Pugh M, Winters D, Hobbs N, Tarazi M, et al. Impact of Toupet Versus Nissen Fundoplication on Dysphagia in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease and Associated Preoperative Esophageal Dysmotility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Innov.* 12 settembre 2018;1553350618799549.
91. Tian Z chao, Wang B, Shan C xiang, Zhang W, Jiang D zhen, Qiu M. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials to Compare Long-Term Outcomes of Nissen and Toupet Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease. *PloS One.* 2015;10(6):e0127627.
92. Fein M, Seyfried F. Is there a role for anything other than a Nissen's operation? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* febbraio 2010;14 Suppl 1:S67-74.
93. Gokcal F, Kudsi OY. Robotic Hiatal Hernias and Nissen Fundoplication. In: Tsuda S, Kudsi OY, curatori. *Robotic-Assisted Minimally Invasive Surgery : A Comprehensive Textbook* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citato 17 giugno 2021]. p. 37–46. Disponibile su: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-96866-7\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-96866-7_5)



94. Yao G, Liu K, Fan Y. Robotic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of prospective randomized controlled trials. *Surg Today*. agosto 2014;44(8):1415–23.
95. Zaninotto G, Attwood SEA. Surgical management of refractory gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg*. febbraio 2010;97(2):139–40.
96. Labenz J, Nocon M, Lind T, Leodolter A, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorial disease. *Am J Gastroenterol*. novembre 2006;101(11):2457–62.
97. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Tan S, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. giugno 1999;3(3):292–300.
98. Andolfi C, Jalilvand A, Plana A, Fisichella PM. Surgical Treatment of Paraesophageal Hernias: A Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1 ottobre 2016;26(10):778–83.
99. Seeras K, Bittar K, Siccardi MA. Nissen Fundoplication. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citato 17 giugno 2021]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519521/>
100. Zollinger RM, Ellison EC. Zollinger’s Atlas of Surgical Operations, 10th edition. McGraw Hill Professional; 2016. 585 p.
101. Louie BE, Farivar AS, Shultz D, Brennan C, Vallières E, Aye RW. Short-term outcomes using magnetic sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for medically resistant gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Surg*. agosto 2014;98(2):498–504; discussion 504-505.
102. Riegler M, Schoppman SF, Bonavina L, Ashton D, Horbach T, Kemen M. Magnetic sphincter augmentation and fundoplication for GERD in clinical practice: one-year results of a multicenter, prospective observational study. *Surg Endosc*. maggio 2015;29(5):1123–9.
103. Sheu EG, Nau P, Nath B, Kuo B, Rattner DW. A comparative trial of laparoscopic magnetic sphincter augmentation and Nissen fundoplication. *Surg Endosc*. marzo 2015;29(3):505–9.
104. Aiolfi A, Asti E, Bernardi D, Bonitta G, Rausa E, Siboni S, et al. Early results of magnetic sphincter augmentation versus fundoplication for gastroesophageal reflux disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl*. aprile 2018;52:82–8.
105. Tatum JM, Alicuben E, Bildzukewicz N, Samakar K, Houghton CC, Lipham JC. Removing the magnetic sphincter augmentation device: operative management and outcomes. *Surg Endosc*. agosto 2019;33(8):2663–9.

106. Salvador R, Costantini M, Capovilla G, Polese L, Merigliano S. Esophageal Penetration of the Magnetic Sphincter Augmentation Device: History Repeats Itself. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. agosto 2017;27(8):834–8.
107. Asti E, Siboni S, Lazzari V, Bonitta G, Sironi A, Bonavina L. Removal of the Magnetic Sphincter Augmentation Device: Surgical Technique and Results of a Single-center Cohort Study. *Ann Surg*. maggio 2017;265(5):941–5.
108. Harnsberger CR, Broderick RC, Fuchs HF, Berducci M, Beck C, Gallo A, et al. Magnetic lower esophageal sphincter augmentation device removal. *Surg Endosc*. aprile 2015;29(4):984–6.
109. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJPM, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography1: Motility disorders in pressure topography. *Neurogastroenterol Motil*. marzo 2012;24:57–65.
110. Yamamoto SR, Akimoto S, Hoshino M, Mittal SK. High-resolution manometry findings in symptomatic post-Nissen fundoplication patients with normal endoscopic configuration: HRM in patients with intact fundoplication. *Dis Esophagus*. novembre 2016;29(8):967–70.
111. Tatum RP, Soares RV, Figueredo E, Oelschlager BK, Pellegrini CA. High-Resolution Manometry in Evaluation of Factors Responsible for Fundoplication Failure. *J Am Coll Surg*. maggio 2010;210(5):611–7.
112. Müller DT, Parker B, Fletcher R, Sharata A, Bradley DD, DeMeester SR, et al. High Resolution Manometry in a Functioning Fundoplication – Establishing a Standard Profile: Retrospective Chart Review. *Ann Surg*. dicembre 2022;276(6):e764–9.
113. Weijenborg PW, Savarino E, Kessing BF, Roman S, Costantini M, Oors JM, et al. Normal values of esophageal motility after antireflux surgery; a study using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil*. luglio 2015;27(7):929–35.
114. Wilshire CL, Niebisch S, Watson TJ, Litle VR, Peyre CG, Jones CE, et al. Dysphagia postfundoplication: More commonly hiatal outflow resistance than poor esophageal body motility. *Surgery*. ottobre 2012;152(4):584–94.