

Angelo Formenti
Stefano Brambilla

LE MANIFESTAZIONI FARINGO-LARINGEE DELLA PATOLOGIA DA **REFLUSSO**



LE MANIFESTAZIONI FARINGO-LARINGEE DELLA PATOLOGIA DA **REFLUSSO**

Dott. **Angelo Formenti**
Specialista in Otorinolaringoiatria
Responsabile Centro di Videoendoscopia
Digitale delle VADS "Enrico De Amicis",
UO ORL, AO Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano

Dott. **Stefano Brambilla**
Specialista in Audiologia e Foniatria
Centro di Videoendoscopia
Digitale delle VADS "Enrico De Amicis",
UO ORL, AO Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano





Copyright © 2007 OGM-One Global Medicine s.r.l.

C.so Buenos Aires, 37 - 20124 Milano

Tel. 02.20241664 (r.a.) - Fax 02.2043000 - Publishing Services & Communication

Progetto editoriale, Grafica, Videoimpaginazione e Stampa a cura di OGM s.r.l.

OG-07-1079

Tutti i diritti di traduzione e riproduzione, adattamento parziale o totale con qualsiasi mezzo (compresi microfilms, copie fotostatiche o xerografiche) sono riservati

*È vero ciò che è vero
che non sempre
è ciò che sembra*



PREFAZIONE

Alla domanda: “Perché un libro così?” si potrebbe rispondere in molti modi, ma forse la risposta più valida è anche la più ovvia: “perché ce ne era bisogno”.

Negli ultimi anni i progressi delle conoscenze scientifiche e della farmacologia hanno portato alla ribalta clinica il problema della Malattia da reflusso gastroesofageo e del suo possibile trattamento, con un netto miglioramento della qualità della vita per questi pazienti. Ma ecco subito presentarsi un'altra entità nosologica altrettanto importante, quella del reflusso laringo-faringeo, i cui portatori sembrano addirittura più numerosi dei primi e per i quali si stanno aprendo prospettive di miglioramento insospettabili fino a pochi anni fa.

Ma perché un problema possa essere risolto è assolutamente necessario conoscerne le cause, gli elementi fondanti, le reali dimensioni.

In una parola, è necessario conoscere bene il problema ed è significativo che anche l'Industria più illuminata si trovi oggi schierata su questo versante.

Ecco perché un libro così è necessario: esattamente per conoscere il problema, per sospettarlo, per portarlo allo scoperto, per poterlo infine risolvere.

Herbert Fisher



PRESENTAZIONE

Dopo l'introduzione nella pratica clinica di indagini, quali la pH-metria, la manometria esofagea e l'esofagoscopia fibroendoscopica, avvenuta intorno agli anni '60, gli studi sulla patologia da reflusso gastroesofageo si sono rapidamente moltiplicati ed il bagaglio di conoscenze su di essa e sulle sue manifestazioni esofagee si è fatto più ampio e condiviso.

Quando l'Editore Bietti pubblicò nel 1930 la prima traduzione italiana di un bel romanzo di R.L. Stevenson dal titolo "Il riflusso", il concetto anatomico-fisiologico di "reflusso gastroesofageo" era già noto, ma non riscuoteva il successo di libri come "L'isola del tesoro", "Dr. Jekyll e Mr. Hyde" o, appunto, "Il riflusso".

Oggi Stevenson non è più un best-seller e chi entra in una libreria difficilmente troverà esposti i suoi romanzi, spesso esauriti ormai da decenni. Viceversa il reflusso, da soggetto oscuro e velato di dubbi, è diventato sempre più popolare, diremmo quasi per certi versi "di moda".

Ciononostante esso ha per anni mantenuto un alone di mistero.

Risalgono al 1968 le prime osservazioni di ulcerazioni laringee, e di veri e propri granulomi, nella letteratura otorinolaringoiatrica e studi successivi suggerirono l'ipotesi che il reflusso acido potesse essere un cofattore nella genesi di alcuni disturbi a carico delle vie aeree superiori, quali disfonia, senso di globo ipofaringeo, disfagia, tosse cronica, otalgia e laringospasmo.

Prese così piede l'idea che vi fossero implicazioni tra reflusso gastroesofageo ed alcune patologie croniche laringee, quali la laringite cronica posteriore, le stenosi laringee ed il carcinoma laringeo, ma solamente in questi ultimi anni si è progressivamente venuta affermando, sia pure tra contrasti ed apparenti contraddizioni, l'evidenza che i pazienti portatori del reflusso gastroesofageo "classico", con sintomi quindi esclusivamente gastroenterologici, probabilmente non costituiscono affatto la maggioranza dei pazienti reflussori, che invece, sulla base della loro sintomatologia, si rivolgono abitualmente non allo specialista gastroenterologo ma ad altri professionisti, quali otorinolaringoiatri, foniatri, broncopneumologi, cardiologi, allergologi e così via, per poi "approdare" negli studi di psicologi, psichiatri, odontoiatri.

In altre parole sembra che la patologia da reflusso possa ritenersi molto simile ad un iceberg, la cui parte immersa è rimasta lungamente sconosciuta o mal conosciuta, ma che certamente possiede dimensioni di gran lunga superiori rispetto alla parte emersa.

Angelo Formenti
Stefano Brambilla



Indice

• INTRODUZIONE: REFLUSSO GASTROESOFAGEO E REFLUSSO LARINGO-FARINGEO	9
• ANATOMO-FISIOLOGIA DELLE VIE AERODIGESTIVE SUPERIORI.....	12
ANATOMIA DELLA FARINGE.....	12
<i>Suddivisione anatomica della faringe</i>	
<i>Muscolatura della faringe</i>	
<i>Irrorazione ematica e linfatica della faringe</i>	
<i>Innervazione della faringe</i>	
CENNI DI FISIOLOGIA FARINGEA	13
<i>Funzioni sfinteriche</i>	
<i>Funzione respiratoria</i>	
<i>Funzione fonatoria</i>	
<i>Funzioni accessorie</i>	
ANATOMIA DELLA LARINGE	15
<i>Dimensione, sede, rapporti</i>	
<i>Osso ioide</i>	
<i>Strutture cartilaginee</i>	
<i>Sistema legamentoso della laringe</i>	
<i>Muscolatura della laringe</i>	
<i>L'articolazione cricoaritenoidea</i>	
<i>Il lume laringeo</i>	
<i>Irrorazione ematica e linfatica della laringe</i>	
<i>Innervazione della laringe</i>	
<i>Movimenti della laringe e dell'osso ioide</i>	
CENNI DI FISIOLOGIA LARINGEA	28
<i>Funzione respiratoria</i>	
<i>Funzione sfinterica</i>	
FISIOLOGIA DELL'EMISSIONE VOCALE.....	33
<i>Fisiologia cellulare delle corde vocali</i>	
<i>Fonazione</i>	
<i>Frequenza fondamentale</i>	
<i>La teoria mioelastica</i>	
<i>Il ciclo vibratorio</i>	
ANATOMIA DELL'ALBERO TRACHEOBRONCHIALE.....	38
CENNI DI FISIOLOGIA DELL'ALBERO TRACHEOBRONCHIALE.....	38

ANATOMIA DELL'ESOFAGO.....	39
<i>Suddivisione anatomica dell'esofago</i>	
<i>Il lume esofageo</i>	
CENNI DI FISILOGIA ESOFAGEA.....	41
<i>Funzione dell'esofago</i>	
<i>Fisiologia della deglutizione</i>	
<i>Fisiologia degli sfinteri esofagei</i>	
ANATOMIA DELLO STOMACO.....	45
<i>Lo stomaco</i>	
<i>Irrorazione ematica dello stomaco</i>	
<i>Innervazione dello stomaco</i>	
FISILOGIA DELLA SECREZIONE ACIDA.....	47
<i>Il succo gastrico</i>	
<i>Secrezione di HCl</i>	
• EPIDEMIOLOGIA DEL REFLUSSO FARINGO-LARINGEO.....	52
• FISIOPATOLOGIA ED EZIOPATOGENESI DEL REFLUSSO.....	54
• ALTERAZIONI ANATOMO-PATOLOGICHE DELLE VIE AERODIGESTIVE SUPERIORI IN CORSO DI LPR.....	62
• SINTOMATOLOGIA DELLA SINDROME ESOFAGEA DA REFLUSSO.....	64
• SINTOMATOLOGIA DELLA SINDROME EXTRAESOFAGEA DA REFLUSSO.....	66
• MANIFESTAZIONI OTORINOLARINGOIATRICHE DEL REFLUSSO NELL'INFANZIA.....	70
• DIAGNOSI DI SINDROME EXTRAESOFAGEA DA REFLUSSO.....	72
• RILIEVI ENDOSTROBOSCOPICI.....	75
• TRATTAMENTO DEL LPR.....	85
<i>Correzione dello stile di vita</i>	
<i>Terapia farmacologica</i>	
<i>Trattamento della laringite da LPR nel professionista vocale</i>	
<i>Trattamento chirurgico del LPR</i>	
• COMPLICANZE DEL LPR.....	88
<i>Lesioni cordali acquisite e LPR</i>	
<i>Granuloma laringeo posteriore</i>	
<i>Carcinoma squamocellulare della laringe</i>	
• APPENDICE.....	90
• BIBLIOGRAFIA.....	94



Introduzione: reflusso gastroesofageo e reflusso laringo-faringeo

Le malattie da reflusso gastroesofageo sono condizioni in cui il reflusso di contenuto gastrico nelle vie aerodigestive superiori provoca sintomi, o complicanze, che riducono la qualità della vita.

La definizione clinica universalmente accettata è da anni: *“reflusso di contenuto gastrico nell’esofago, non associato ad eruttazione o vomito”*.

La definizione che intendiamo proporre nel definire, in questa pubblicazione, le caratteristiche del reflusso faringo-laringeo e le sue manifestazioni cliniche, è quella di *“reflusso di contenuto gastrico nelle vie aerodigestive superiori, non associato ad eruttazione o vomito”*.

Rammentando che il **rigurgito** è un’inversione totale della deglutizione, con ritorno di cibo parzialmente digerito fino alla faringe o al cavo orale, e che esso può prevedere cause fisiologiche, come avviene nel lattante e nei mammiferi ruminanti, si distingue da esso il **reflusso**, in quanto rappresentato da un’inversione *totale o parziale* della deglutizione.

Il **vomito** è invece distinto da reflusso e rigurgito in quanto non si tratta di un’inversione della deglutizione, bensì di un riflesso a sé stante, che prevede sintomi prodromici, quali la nausea, e che av-

Tabella 1.

Principali visite specialistiche effettuate dai pazienti reflussori, prima della diagnosi

Visita ORL

Visita broncopneumologica

Visita cardiologica

Visita allergologica

Visita odontoiatrica

Visita gastroenterologica

Visita psicologica

Visita psichiatrica

viene tramite contrazione della muscolatura addominale (cosa che non accade in caso di reflusso e di rigurgito).

I pazienti reflussori giungono all’osservazione dell’otorinolaringoiatra o del foniatra solitamente dopo aver effettuato tutta una serie di visite specialistiche (Tabella 1) e di accertamenti clinici, con conseguente ovvio dispendio di tempo e di risorse (Tabella 2).

Essi raccontano spesso storie cliniche travagliate e controverse ed effettuano la videolaringostroboscopia per la conferma di una diagnosi, oppure per un dubbio diagnostico, o addirittura per una “assenza” di diagnosi, dal momento



● Le manifestazioni faringo-laringee della patologia da **REFLUSSO**

Tabella 2.

Principali esami strumentali effettuati dai pazienti reflussori, prima della diagnosi

Spirometria
Prick test
RAST
Elettrocardiogramma
Esame impedenzometrico
Esofagogastroduodenoscopia
pH-metria esofagea
pH-metria nelle 24 ore
Manometria esofagea
Test di Bernstein
Esofagografia con pasto baritato
Videofluorografia
Scintigrafia con gamma-camera
Breath test per <i>Helicobacter pylori</i>
Ecografia del collo
Tampone faringeo
Radiografia del torace in due proiezioni

che, nonostante differenti e talora contrastanti terapie, non si era ottenuto alcun miglioramento dal punto di vista sintomatologico (Tabella 3).

Accanto alle manifestazioni “tipiche” del reflusso gastroesofageo (*Gastro Esophageal Reflux Disease – GERD* o *Non Erosive Reflux Disease – NERD*) è stata proposta una nuova classe nosologica, alla quale è stato necessario assegnare dapprima il nome di “reflusso atipico”, proprio perché priva della sintomatologia per loro abituale e suc-

Tabella 3.

Principali terapie effettuate dai pazienti reflussori, prima della diagnosi

FANS
Corticosteroidi
Antistaminici
Antibiotici
Sedativi della tosse
Mucolitici
Broncodilatatori
Vitamine
Ansiolitici
Ipnoinduttori

cessivamente il nome, oggi condiviso, di “reflusso laringo-faringeo” (*Laryngo Pharyngeal Reflux – LPR*). Quest’ultimo si verifica quando il materiale refluito dallo stomaco raggiunge laringe e faringe e determina lesioni a carico delle vie aeree superiori.

Esistono, dunque, due forme ben distinte di reflusso, generate da meccanismi patogenetici probabilmente differenti, e dominate da quadri sintomatologici diversi, con interessamento di svariati organi ed apparati e per tale ragione definibili come “sindrome esofagea da reflusso” e “sindrome non esofagea da reflusso”.

Le storie cliniche di questi pazienti, i loro sintomi, i loro quadri videoendoscopici dimostrano con ricchezza di argomenti che troppo spesso la diagnosi di sindrome extraesofagea da reflusso viene posta con colpevole ritar-



do, dopo mesi o anni di terapie inutili o addirittura dannose, certamente sbagliate. E sono proprio questi pazienti che presentano il più ampio ventaglio sintomatologico a motivo del fatto che la patologia da reflusso può interessare qualsiasi porzione delle vie aerodigestive superiori.

Multiforme e mutevole, il complesso delle patologie da reflusso gioca così un ruolo non secondario nella definizione della qualità della vita dei pazienti che ne sono affetti. Negli ultimi anni, tutte queste considerazioni hanno sempre più focalizzato l'attenzione di numerosi specialisti su un fenomeno, quello del reflusso, appunto, che di fatto è divenuto, pur essendo sempre esistito, una "patologia emergente" a carattere multidisciplinare.

Lo specialista in foniatria e l'otorinolaringoiatra si trovano, dunque, sempre più frequentemente a dover fronteggiare quella che sarebbe una condizione patologica di un apparato d'altrui competenza per una serie di ragioni:

- Per risolvere un problema di disfonia.
- Per risolvere un problema di disfagia.

- Per risolvere altri disturbi a carico delle vie aerodigestive superiori.
- Per preservare l'integrità dell'apparato pneumofonatorio.
- Per rispondere a precise esigenze di professionisti della voce e di artisti.
- Perché la laringite posteriore da LPR si può oggi considerare una patologia professionale del cantante.
- Per la prevenzione della patologia neoplastica della laringe.

Il "pellegrinaggio" dei reflussori atipici da uno specialista all'altro, da una farmacia all'altra, per mesi o più frequentemente per anni, senza alcun miglioramento clinico, ma anzi con un progressivo peggioramento della sintomatologia e della qualità della vita dovrà inevitabilmente ridursi nei prossimi anni, fino, forse, a sparire.

Oggi molti più specialisti hanno preso coscienza dell'importanza del problema, ma crediamo che un continuo lavoro di ricerca, d'informazione, di promozione di regole alimentari e di stili di vita adeguati sia doveroso ed opportuno per continuare in questo percorso.

Anatomo-fisiologia delle vie aerodigestive superiori

Anatomia della faringe

Suddivisione anatomica della faringe

La **faringe** è un organo cavo muscolo-membranoso che occupa lo spazio pre-vertebrale, estendendosi dalla base del cranio, cui è saldamente unita, sino all'esofago, con il quale si continua all'altezza della 6ª vertebra cervicale. La sua lunghezza varia da 14 cm a 16 cm nell'adulto.

La faringe viene suddivisa, in senso rostro-caudale, in tre porzioni: **rinofaringe**, **orofaringe** e **ipofaringe**.

La mucosa di rivestimento della faringe è di tipo cilindrico stratificato vibratile a livello della volta del rinofaringe, delle sue pareti laterali, in prossimità dell'orifizio tubarico e nei 2/3 superiori della faccia posteriore del velo palatino. Tale mucosa rappresenta la continuazione dell'epitelio respiratorio della mucosa nasale.

Nelle altre regioni si trova invece epitelio malpighiano, in continuazione con la mucosa di rivestimento del cavo orale e dell'esofago, con ghiandole sieromucose salivari accessorie, scarse papille gustative e numerosi aggregati linfatici.

Muscolatura della faringe

La tonaca muscolare della faringe è formata da sei muscoli per ogni lato, distin-

ti in intrinseci ed estrinseci. I muscoli intrinseci, o **costrittori**, hanno la funzione di ridurre il calibro faringeo con azione sfinterico-peristaltica, e sono rappresentati dai **costrittori superiore, medio ed inferiore**. Sono muscoli pari e simmetrici e non sono esattamente ordinati l'uno sopra l'altro, poiché in parte si sovrappongono: più precisamente il costrittore inferiore ricopre quasi la metà inferiore di quello medio, che a sua volta ricopre in parte il superiore. In ogni lamina le fibre muscolari originano dal *rafe* mediano faringeo e dalla fascia faringo-basilare e, seguendo le pareti della faringe stessa, circondano l'organo arrivando a inserirsi anteriormente a formazioni del blocco facciale e della laringe, che costituiscono i punti d'attacco e di fissazione dell'organo. Dette inserzioni sono molteplici per i tre muscoli e ne permettono la suddivisione in diversi fascetti: il costrittore superiore si suddivide, in senso rostro-caudale, in **pterigofaringeo**, **buccofaringeo** e **milofaringeo**; il medio si divide, sempre dall'alto in basso, in **condrofaringeo** e **ceratofaringeo**; infine il costrittore inferiore è composto dai muscoli **tirofaringeo** e **cricofaringeo** (2).

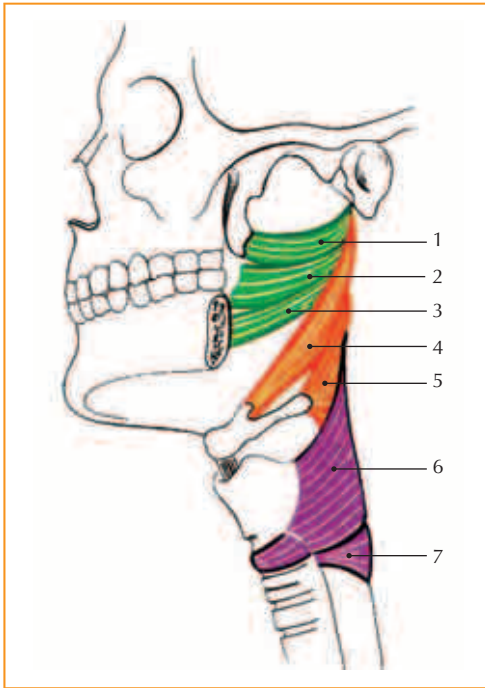


Figura 1 Muscoli costrittori della faringe (da Bairati, Vol. 5).

I muscoli estrinseci agiscono invece da **elevatori** della faringe aumentandone i diametri. Sono costituiti dai muscoli **stilo-faringeo**, **salpingofaringeo** e **palatofaringeo** (3).

Irrorazione ematica e linfatica della faringe

La **vascolarizzazione** faringea è essenzialmente data dall'arteria faringea ascendente e da rami delle arterie tiroidee, dipendendo pertanto dalla carotide esterna.

Le vene faringee sono invece tributarie della giugulare interna.

I **vasi linfatici** originano da una rete sottomucosa e da una muscolare: la prima

è particolarmente sviluppata a livello rinofaringeo, con collettori linfatici tributari dei linfonodi retrofaringei e delle stazioni giugulodigastriche. I collettori dei distretti orofaringeo ed ipofaringeo afferiscono ai linfonodi angolomandibolari e a quelli della giugulare interna.

Innervazione della faringe

L'innervazione motoria della muscolatura faringea è legata al plesso faringeo, alla cui costituzione contribuiscono il IX, X e XI paio di nervi cranici. L'innervazione sensitiva di rinofaringe ed orofaringe è essenzialmente data dal glossofaringeo (plesso faringeo), mentre quella dell'ipofaringe è legata al vago.

Cenni di fisiologia faringea

La faringe possiede 3 funzioni essenziali nella **deglutizione**, nella **respirazione** e nella **fonazione**.

Funzioni sfinteriche

Nella **fase faringea della deglutizione** la faringe, tramite occlusione dello **sfintere velofaringeo**, permette la progressione del bolo alimentare verso l'esofago ed impedisce il transito di alimenti verso il rinofaringe e le fosse nasali. Lo sfintere velofaringeo è rappresentato anteriormente dal velo pendulo il cui muscolo elevatore, innervato dal vago, provvede all'elevazione, mentre i tensori, innervati dal V nervo cranico, provvedono al suo sollevamento e al suo spostamento verso la parete posteriore. I tensori stessi, contraendosi, determinano apertura degli **osti tubarici**



rinofaringei durante la deglutizione. La parete laterale dello sfintere è costituita dai muscoli palatofaringei, costituenti i pilastri tonsillari posteriori (innervati dal vago), i quali, contraendosi medialmente, chiudono l'orofaringe. La parete posteriore dello sfintere velofaringeo è costituita dal costrittore superiore della faringe, innervato dal vago, il cui ruolo nella funzione sfinterica è minimo. La chiusura del velo, regolata quasi interamente dal vago, avviene:

- nella deglutizione
- nella manovra di Valsalva
- nel fischio
- nel soffio orale
- nella pronuncia di fonemi occlusivi (/K/, /GH/).

A seguito dell'elevazione della laringe durante l'atto deglutitorio, la comunicazione tra faringe e laringe viene ad essere chiusa (**sfintere ariepiglottico**), per effetto della spinta posteriore della base della lingua, dalla retroversione dell'epiglottide, simultaneamente alla chiusura dello **sfintere glottico**, con conseguente protezione delle vie aeree sottostanti. Le contrazioni muscolari che determinano chiusura dello sfintere ariepiglottico contribuiscono all'apertura dello **sfintere esofageo superiore**, le cui fibre muscolari circolari (muscolo cricofaringeo) si rilasciano conseguentemente alla contrazione delle fibre longitudinali ed oblique sovrastanti.

Durante la seconda fase della deglutizione, dunque, il bolo alimentare viene spinto posteriormente dalla base della lingua ed impegna i **seni piriformi**, per

poi accedere nell'esofago. Per maggiori dettagli si rimanda al paragrafo, relativo alla fisiologia della deglutizione.

Funzione respiratoria

Nella **respirazione nasale** la faringe permette al flusso aereo di raggiungere la laringe. Alterazioni di tale funzione da patologie substenosanti il lume faringeo possono determinare importanti alterazioni della dinamica respiratoria polmonare.

Funzione fonatoria

Nella **fonazione** la faringe svolge un ruolo, entrando a far parte delle cavità di risonanza che compongono il cosiddetto "**tratto vocale**". Tramite modificazioni dei suoi diametri contribuisce a generare il timbro vocale fisiologico, o a causare alcuni tipi di dislalie (rinolalia aperta, rinolalia chiusa) o di disfonie (rinofonia).

Funzioni accessorie

Alle tre funzioni principali della faringe si aggiunge il **ruolo immunitario**, svolto dalle strutture linfatiche costituenti l'anello di Waldeyer.

Inoltre, mediante l'azione dei suoi muscoli, partecipa al fenomeno d'**apertura della tuba uditiva**, contribuendo alla fisiologica ventilazione dell'orecchio medio.

Alla faringe è infine attribuita una **funzione gustativa**, per la presenza di gemme gustative, dislocate sul palato molle, sulla mucosa della base della lingua e della parete posteriore della faringe stessa, sull'epiglottide e sulle pliche ariepiglottiche (**retrogusto**).



Anatomia della laringe

Dimensione, sede, rapporti

La laringe umana si localizza in prossimità della base del collo, e più precisamente nella sua parte anteroinferiore, nella porzione profonda della regione sottoioidea. Essa comunica inferiormente con la trachea e si apre superiormente con la faringe, estendendosi in età adulta dalla 3^a alla 6^a vertebra cervicale. Esternamente è localizzabile grazie ad un punto di repere, il “**pomo di Adamo**”, formato dalle ali della cartilagine tiroidea. Esso è più pronunciato nel maschio, rispetto alla femmina, poiché le ali sono di misura più rilevante e ad angolo più acuto. Posteriormente la laringe prende rapporto con le vertebre cervicali, dalla 5^a alla 6^a.

Presenta una forma prismatico-triangolare, con due facce anterolaterali ed una posteriore; presenta inoltre due orifizi: uno superiore ed uno inferiore.

Medialmente ha un diametro trasversale di 4,3 cm, un diametro anteroposteriore di 3,6 cm ed un'altezza di 4 cm.

Osso ioide

La laringe è strettamente connessa all'osso ioide, derivante dal mesoderma del II e del III arco branchiale. Esso è sospeso nel collo al **processo stiloideo** della piramide dell'osso temporale, mediante un sistema legamentoso (**legamento stiloioideo**) e connesso allo scheletro laringeo tramite la **membrana tiroioidea**.

Lo ioide ha forma di ferro di cavallo, aperto posteriormente ed è costituito da un corpo anteriore, dal quale dipar-

tono posteriormente due bracci, terminanti ciascuno con due protuberanze arrotondate, dette **cornio inferiore** e **cornio superiore**.

La laringe è dunque un canale, abbracciato posteriormente dal complesso dei muscoli costrittori faringei, in continuità in basso con le basse vie aeree ed “appeso” all'osso ioide. I muscoli laringei estrinseci che si connettono allo ioide costituiscono il sistema di regolazione della posizione della laringe sull'asse verticale e della sua inclinazione sull'asse orizzontale (4).

Strutture cartilaginee

La laringe è costituita da 9 cartilagini.

Tre di esse sono impari e mediane:

- cricoide
- tiroide
- epiglottide

Tre cartilagini sono, invece, pari e simmetriche:

- aritenoidi
- corniculate
- cuneiformi

La **cartilagine tiroidea** (dal greco: “a forma di scudo”) è una cartilagine ialina, derivata embriologicamente dal mesenchima del IV arco branchiale. È la più voluminosa tra le cartilagini che compongono lo scheletro laringeo, e risulta costituita da due lamine quadrate, articolate anteriormente a formare un angolo aperto posteriormente di 90° nel maschio adulto, e di 120° nella femmina. L'angolo costituisce un punto d'inserzione, procedendo dall'alto verso il basso, per l'epiglottide, per le false



corde e per le vere corde vocali. Posteriormente le ali terminano con le *cornea superiori*, che forniscono attacco all'osso ioide, e con le *cornea inferiori*, che si articolano con la cartilagine cricoide. Sulle facce laterali di entrambe le lamine si trova una linea obliqua, che rappresenta il punto di attacco dei muscoli tiroioideo, sternotiroideo e costrittore faringeo inferiore.

La faccia interna delimita dall'esterno il ventricolo laringeo, mentre i margini superiori delle lamine danno inserzione alla membrana tiroioidea ed i margini inferiori alla membrana cricotiroidea. Il margine posteriore dà inserzione all'aponeurosi faringea, al muscolo costrittore inferiore della faringe, al muscolo stilofaringeo ed al muscolo faringopalatino.

La **cartilagine cricoidea** è più ampia posteriormente che anteriormente ed è a foglia di anello con castone, dal quale deriva il suo nome (cricoide è un termine di derivazione greca, che significa letteralmente: "simile ad un anello"). Si localizza inferiormente alla cartilagine tiroidea ed occupa una parte considerevole della parete inferiore della laringe. Sulle sue facce laterali, a livello della giunzione tra parte anteriore (**arco**) e porzione posteriore (**castone** o **lamina**), presenta una *superficie articolare*, pari e simmetrica, che si articola con le *cornea inferiori* della cartilagine tiroidea.

Il movimento della tiroide rispetto alla cricoide è essenzialmente di tipo rotatorio.

Sulle superfici postero-superiori della cricoide si trovano le superfici articolatorie delle cartilagini aritenoidee.

Il bordo inferiore della cartilagine cricoidea si fissa al primo anello tracheale a mezzo del *legamento cricotracheale*.

Le **cartilagini aritenoidi** (dal greco: "a forma di vaso") hanno forma di piramide triangolare, la cui base si articola con le superfici articolari, poste postero-superiormente alla cricoide. La rotazione delle aritenoidi sulle superfici articolari induce l'apice delle aritenoidi stesse a ruotare posteriormente. La base delle aritenoidi presenta una protuberanza mediale, chiamata *processo vocale*, sulla quale prende attacco il legamento vocale, ed una protuberanza orientata postero-lateralmente, chiamata *processo muscolare* e fissata ai muscoli cricoaritenoidio anteriore (laterale) e posteriore. La cartilagine aritenoidea è per la maggior parte ialina e deriva dal mesoderma del IV arco branchiale; solamente il processo vocale è costituito da cartilagine elastica, e si sviluppa, solidalmente alla corda vocale, dal mesoderma del pavimento della faringe. Secondo alcuni Autori, il punto di giunzione potrebbe rappresentare un'area di debolezza in occasione di traumi (5).

Le **cartilagini corniculate** sono strutture fibrocartilaginee, anche chiamate "cartilagini di Santorini", e sono situate superiormente alle cartilagini aritenoidee, con le quali si articolano a mezzo di una giuntura sinoviale, mentre in altri casi risultano fuse con esse.

Le **cartilagini cuneiformi**, note anche con il nome di "cartilagini di Wrisberg", si localizzano entro la membrana mucosa delle pliche ariepiglottiche.

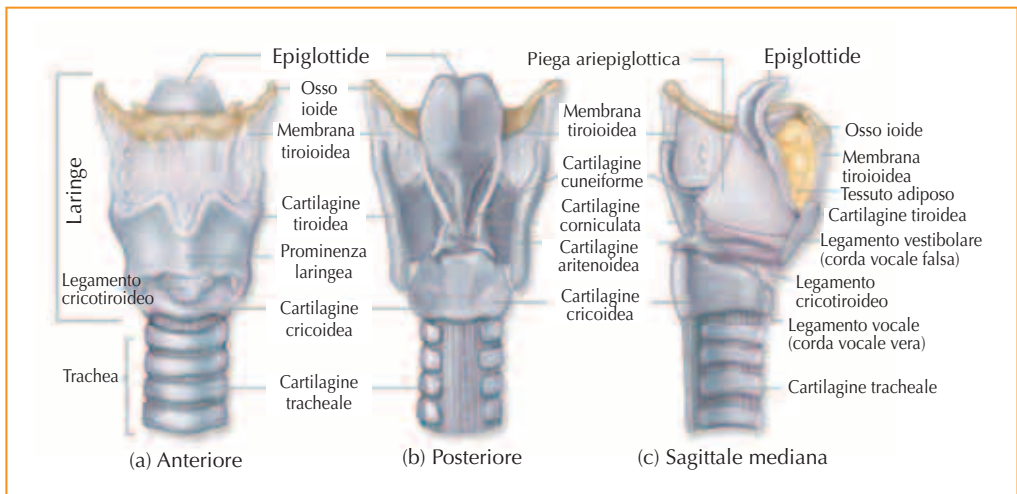


Figura 2 Strutture cartilaginee della laringe.

L'**epiglottide** è una struttura fibrocartilaginea larga e appiattita, a forma di foglia con relativo picciolo, la cui base è fissata alla superficie mediale e posteriore della cartilagine tiroidea, per mezzo del *legamento tiroepiglottico*, che ne consente l'impianto nell'angolo diedro della cartilagine tiroidea stessa, immediatamente al di sopra della commessura anteriore delle corde vocali. Si localizza, dunque, anteriormente all'orifizio superiore della laringe stessa, e la sua estremità superiore è libera e si proietta in alto, verso la base della lingua. La superficie posteriore è concava. In relazione ai suoi rapporti con l'osso ioide, si distinguono due porzioni: una sopraioidea ed una sottoioidea.

Una sua caratteristica peculiare è quella di essere costituita da cartilagine di tipo elastico, così come le cartilagini cuneiformi e quelle corniculate e l'apice del processo vocale delle cartilagini aritenoidi.

Sistema legamentoso della laringe

I componenti dell'impalcatura cartilaginea della laringe sono uniti tra loro da un complesso sistema di connessione, al quale partecipa anche il rivestimento mucoso, direttamente proveniente da lingua e faringe ed inglobante la struttura laringea senza soluzione di continuità.

Il sistema legamentoso vero e proprio include un legamento estrinseco e vari legamenti intrinseci.

La **membrana tiroioidea** è una formazione fibroelastica che si estende dal margine inferiore dell'osso ioide al margine superiore della cartilagine tiroidea. Ai lati ed al centro essa presenta rinforzi legamentosi: i **legamenti mediano** e **laterali**, in prossimità dei quali penetrano endocavariamente nella laringe i vasi laringei superiori ed il nervo laringeo superiore.



I **legamenti intrinseci** risultano costituiti da un tessuto fibroelastico, che si pone in profondità della mucosa di rivestimento e vincola tra loro le cartilagini. La sua parte superiore viene chiamata **membrana quadrangolare** e si estende tra il processo vocale dell'aritenoido e la cartilagine corniculata posteriormente ed il margine laterale dell'epiglottide fino all'inserzione tiroidea anteriormente. Il margine superiore della membrana quadrangolare, libero, corrisponde alla **plica ariepiglottica**, mentre quello inferiore viene chiamato **legamento vestibolare** e si colloca all'interno della **falsa corda vocale**.

La parte inferiore della struttura fibroelastica è detta **membrana triangolare**, o "**cono elastico**", e si connette inferiormente al margine superiore dell'anello cricoideo e superiormente si lega in avanti alla faccia interna dell'angolo diedro tiroideo. Anteromedialmente la membrana triangolare si organizza a formare il **legamento cricotiroideo mediano**. Tutto il margine superiore del cono elastico è libero e costituisce il **legamento vocale**, interno alla **vera corda vocale** ed esteso dalla cartilagine tiroidea all'aritenoido. L'innesto anteriore dei due legamenti vocali nell'angolo tiroideo prende il nome di **legamento di Broyles** e, insieme alla mucosa di rivestimento, va a costituire la **commessura anteriore** (4).

Muscolatura della laringe

La muscolatura della laringe comprende muscoli estrinseci e muscoli intrinseci. Si definiscono "estrinseci" i muscoli che si fissano all'estremità di una cartila-

gine della laringe stessa, e che con l'altro capo prendono attacco ad una struttura ossea esterna alla laringe. Essi sono di conseguenza responsabili dei movimenti della laringe come corpo unico, che cambia la propria posizione nel collo.

I muscoli "intrinseci", invece, prendono inserzione con entrambi i capi su strutture cartilaginee interne alla laringe, e sono quindi responsabili del movimento di tali cartilagini, l'una rispetto all'altra.

La **muscolatura laringea estrinseca** è composta da cosiddetti "muscoli cinghia", così denominati per via della forma appiattita. Essi si suddividono in due gruppi (sopraioidei e sottoioidei), in relazione alla posizione rispetto all'osso ioide, un osso non facente parte della laringe, a forma di ferro di cavallo, posto nel collo nella regione immediatamente superiore alla cartilagine tiroidea, e sospeso per mezzo di una serie di muscoli e legamenti.

I **muscoli sottoioidei** hanno l'azione generica di abbassare l'osso ioide o la laringe stessa, ed includono:

- Muscolo **sternoioideo**: si estende dal manubrio dello sterno e dalla clavicola, al margine inferiore dell'osso ioide.
- Muscolo **sternotiroideo**: si estende dal manubrio dello sterno e dalla prima costa, alla linea obliqua dell'ala della cartilagine tiroidea.
- Muscolo **tiroioideo**: si estende dal margine inferiore della linea obliqua della cartilagine tiroidea, al margine inferiore dell'osso ioide.
- Muscolo **omoioideo**: si estende dal margine superiore della scapola al margine inferiore dell'osso ioide.



I **muscoli sopraioidei** “tirano” l’osso ioide in avanti, indietro o verso l’alto. Essi sono:

- Muscolo **stiloioideo**: si fissa al processo stiloideo dell’osso temporale, e si estende fino all’osso ioide.
- Muscolo **miloioideo**: si estende dalla faccia interna della mandibola all’osso ioide.
- Muscolo **digastrico**: si suddivide in un ventre anteriore, che prende attacco alla superficie interna della mandibola, ed un ventre posteriore che si fissa al processo mastoideo del temporale. L’altro capo del muscolo raggiunge l’osso ioide.
- Muscolo **genioioideo**: si estende dalla superficie interna della mandibola all’osso ioide.
- Muscolo **stilofaringeo**: si estende dal processo stiloideo dell’osso temporale al margine posteriore della cartilagine tiroidea.

La **muscolatura laringea intrinseca** include tre categorie di muscoli: muscoli costrittori (cricoaritenoidico laterale, tiroaritenoidico, ariepiglottico ed interaritenoidico), muscoli dilatatori (cricoaritenoidico posteriore) e muscoli tensori (cricotiroideo e tiroaritenoidico).

- Muscolo **cricotiroideo**: pari e simmetrico, è l’unico ad essere disposto sulla faccia antero-laterale della laringe, e si suddivide in una parte verticale (*pars recta*) ed una più orizzontale, anche definita obliqua. Le fibre verticali prendono attacco alla superficie anterolaterale della cartilagine cricoidea e al margine inferiore della cartilagine tiroidea.

Le fibre oblique si attaccano alla faccia anterolaterale della cricoide e si portano alle corna inferiori della cartilagine tiroidea. L’azione di questo muscolo è quella di abbassare la cartilagine tiroidea, e di tirarla in avanti. Il muscolo cricotiroideo è il più potente tensore delle corde vocali ed è l’unico muscolo intrinseco laringeo, innervato dal nervo laringeo superiore.

- Muscolo **cricoaritenoidico anteriore**: anche chiamato muscolo **cricoaritenoidico laterale**, si estende dalla faccia laterale dell’arco cricoideo al processo muscolare dell’aritenoidico. La contrazione di questo muscolo, innervato dal nervo laringeo inferiore, o ricorrente, determina rotazione mediale delle aritenoidi, con conseguente adduzione, abbassamento, allungamento ed assottigliamento delle corde vocali.
- Muscolo **cricoaritenoidico posteriore**: pari e simmetrico, si estende dalla cricoide al processo muscolare dell’aritenoidico, alloggiandosi sulla faccia posteriore del castone cricoideo. Anch’esso viene innervato dal nervo ricorrente, e la sua contrazione determina rotazione laterale delle aritenoidi e sollevamento dei processi vocali, con conseguente abduzione, elevazione, allungamento ed assottigliamento delle corde vocali.
- Muscoli **interaritenoidici**: impari e mediani, si suddividono in aritenoidici obliqui che si estendono dalla superficie posteriore della base dell’aritenoidico all’apice dell’aritenoidico

controlaterale, e in aritenoideo trasversale che dai margini posteriori dell'aritenoido, sotto al punto d'attacco dell'obliquo, si porta trasversalmente alla medesima regione dell'aritenoido controlaterale. Questo gruppo muscolare, innervato sempre dal laringeo inferiore, o ricorrente, determina adduzione cordale, senza rotazione delle aritenoidi.

Emerge, quindi, che un solo nervo, il ricorrente, è responsabile di azioni antagoniste di adduzione e di abduzione cordali.

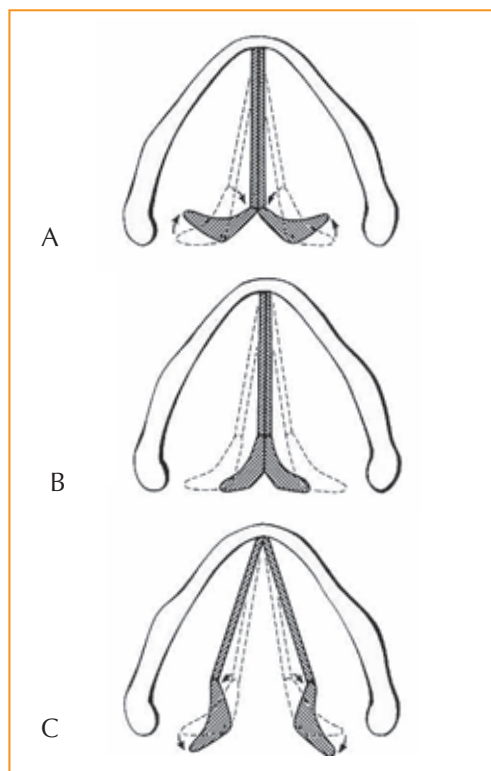


Figura 3 Adduzione ed abduzione cordali e rispettivi movimenti delle aritenoidi (da Bairati, Vol. 5).

- Muscolo **tiroaritenoido**: anch'esso innervato dal nervo ricorrente, è un muscolo pari e simmetrico, che costituisce gran parte delle corde vocali vere e si attacca anteriormente alla superficie posteriore della cartilagine tiroidea, fino alla regione dell'angolo. Posteriormente il muscolo prende inserzione sul processo muscolare e sulla faccia laterale dell'aritenoido.

Il muscolo decorre lateralmente al legamento vocale e la sua parte mediana forma il **muscolo vocale**, che si fissa posteriormente al processo vocale e alla faccia laterale dell'aritenoido. La contrazione del muscolo tiroaritenoido "tira" le aritenoidi in avanti, determinando adduzione, aumentando la tensione della corda, senza modificarne la lunghezza.

Questo fenomeno è definito "contrazione isometrica" ed è costituito da un aumento di tensione e di consistenza e da un ingrossamento della corda vocale.

- Muscolo **ariepiglottico**: pari e simmetrico, si estende dall'apice delle aritenoidi ai margini laterali dell'epiglottide, formando le pliche ariepiglottiche. La sua contrazione contribuisce a determinare il ripiegamento dell'epiglottide sopra l'orifizio laringeo, durante la deglutizione.

L'articolazione cricoaritenoidica

Le aritenoidi si articolano con la cartilagine cricoidea a mezzo dell'articolazio-

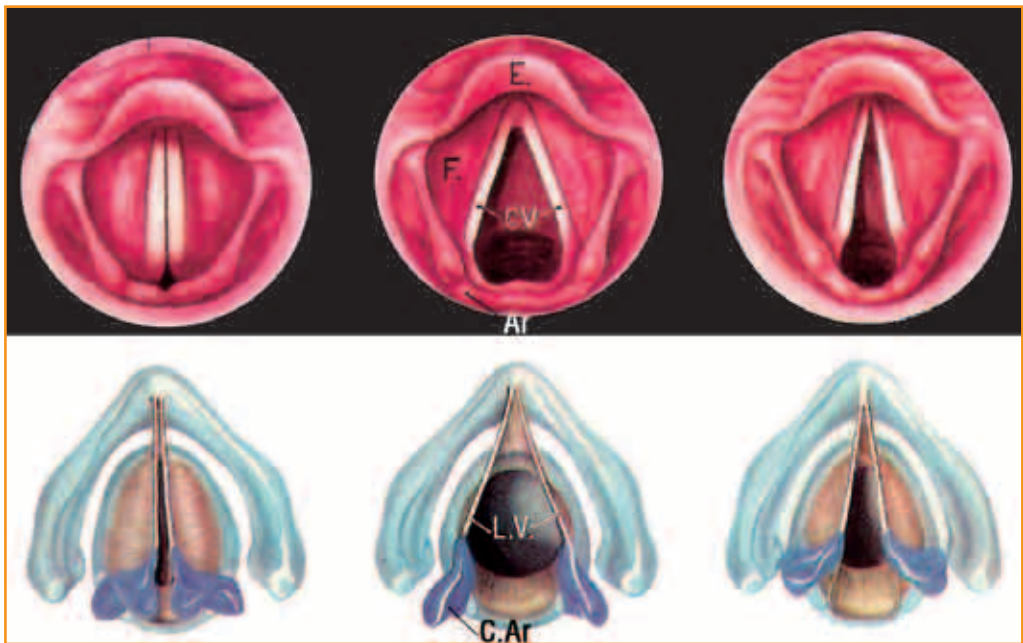


Figura 4 Il piano glottico (da Bairati, Vol. 5).

ne cricoaritenoidea, una diartrosi di tipo condiloideo, composta da due faccette articolari (cricoidea ed aritenoidea) e da una capsula. La faccetta articolare cricoidea, posta sul bordo postero-superiore della cricoide, ha direzione obliqua in avanti e lateralmente, è convessa ed ellittica con il diametro maggiore di circa 7,5 mm ed il diametro minore, trasverso, di 4 mm. La faccetta aritenoidea è invece concava, con una larghezza di 3-4 mm, e si pone con il suo asse maggiore quasi perpendicolarmente all'asse maggiore della faccetta cricoidea (6,7). Poiché l'asse maggiore della faccetta aritenoidea è più lungo di quello cricoideo, l'aritenoide, come dice Farabeuf, "cavalca la cricoide come un cavaliere

la sua sella", cavaliere che ha una gamba lunga (il processo vocale) ed una corta (il processo muscolare) (8,9). La capsula articolare è tappezzata da una membrana sinoviale e risulta rinforzata posteriormente da un legamento molto robusto: il legamento crico-aritenoideo posteriore. La meccanica del giunto cricoaritenoideo ed il movimento delle aritenoidi sono stati descritti in modo non corretto in molteplici pubblicazioni e trattati. Il trattato di anatomia del Gray (1985) e l'articolo di Saunders, illustrato da Netter, descrivono ad esempio il movimento aritenoideo come un movimento di rotazione sull'asse verticale (10-12).

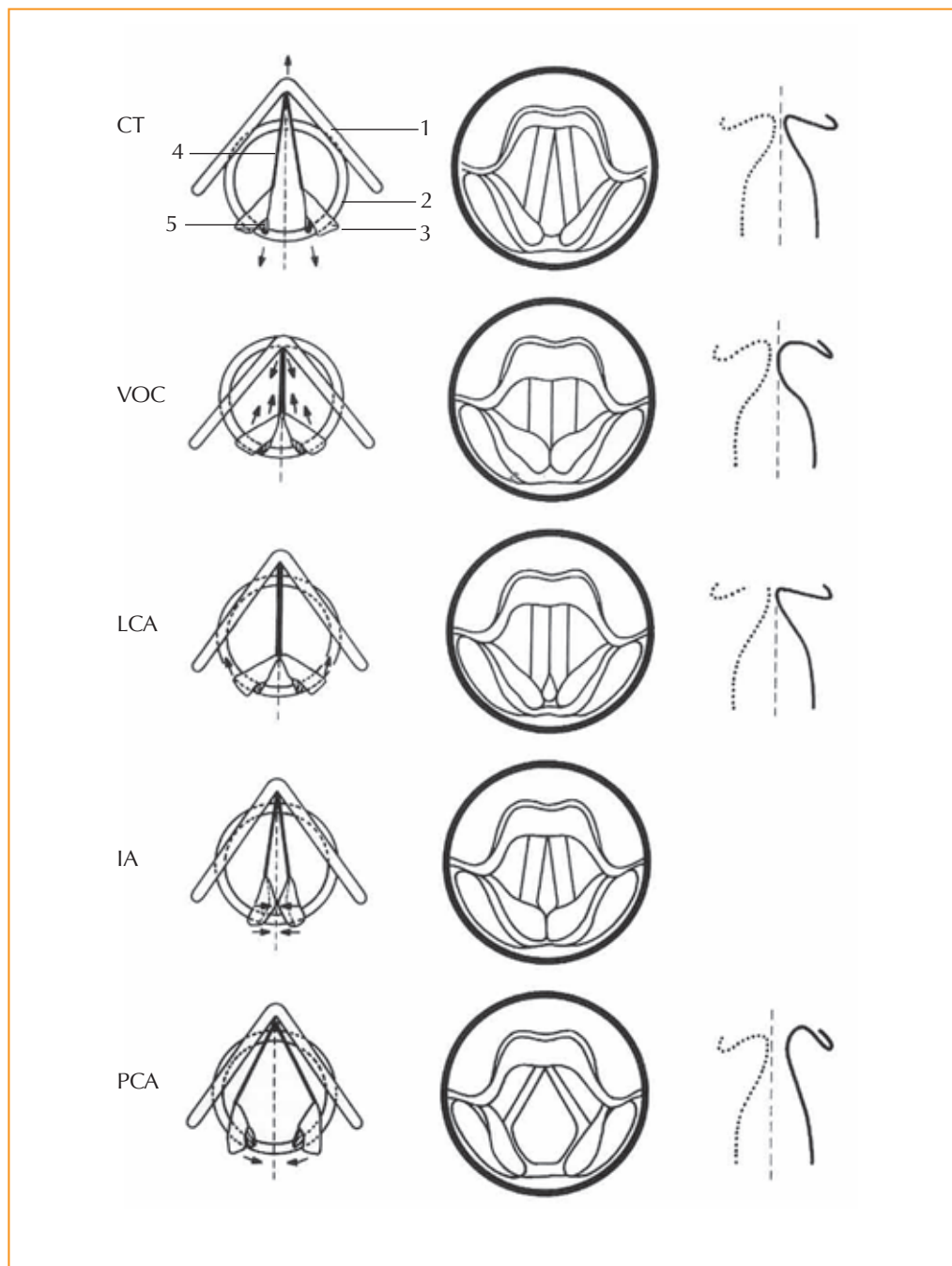


Figura 5 Rappresentazione schematica dell'azione dei muscoli intrinseci (da Sataloff, Vol. 1).



Tuttavia già Von Leden aveva criticato tale visione e fornito la descrizione corretta del movimento, descrizione convalidata in seguito solamente da pochi articoli (11-13).

Il movimento aritenoideo è un'azione complessa, che si effettua simultaneamente in tre direzioni. Il movimento principale è dato dallo scivolamento della faccetta articolare aritenoidea, concava, sulla superficie convessa della faccetta articolare cricoidea, con direzione antero-mediale in adduzione, e postero-laterale in abduzione.

Un secondo movimento, più limitato, è effettuato dallo scivolamento dell'aritenoide parallelamente all'asse maggiore della faccetta articolare cricoidea. Infine, un terzo movimento, assai ridotto, è costituito dalla rotazione su un asse verticale, con punto d'appoggio lungo il legamento cricoaritenoideo posteriore.

Il movimento più importante, "à bascule", provvede a spostare la massa totale della corda vocale, nei movimenti d'apertura e di chiusura, con un'azione di leva.

Recentemente è stato sottolineato che questo movimento provoca non solo lo spostamento antero-mediale del corpo aritenoideo, ma anche lo spostamento verticale del processo vocale: nell'adduzione si attua un suo abbassamento, mentre durante l'abduzione si ha un suo innalzamento (11). È stato altresì misurato che ad ogni unità di spostamento verticale del processo vocale corrisponde uno spostamento doppio, cioè di due unità, in senso latero-mediale (14).

Questo fenomeno ha importanti riflessi sulla posizione che le corde vocali assumono nel corso di una paralisi ricorrente monolaterale: a fronte di un'immobilità del lato lesa, il processo vocale mobile dovrebbe porsi in posizione più alta durante l'inspirazione, e più bassa durante la fonazione (11).

Il lume laringeo

È abitudine suddividere la cavità laringea in tre livelli, dal punto di vista anatomo-clinico: regione sopraglottica, regione glottica e regione sottoglottica.

La **regione sopraglottica** si estende dall'orifizio superiore, o **aditus laringeo**, sino al margine libero delle false corde vocali, e in essa si distinguono una porzione epilaringea (che include la parte sopraioidea dell'epiglottide, le pliche ariepiglottiche e le aritenoidi) ed una porzione sopraglottica propriamente detta (che include la parte sottoioidea dell'epiglottide, le false corde ed i ventricoli laringei).

La **regione glottica** rappresenta il piano delle corde vocali e della rima glottica ed è costituita dalle corde vocali vere, dalla commessura anteriore e da quella posteriore.

La **regione sottoglottica** si estende dalle corde vocali (faccia inferiore) alla trachea, in particolare sino al piano trasversale passante per il margine inferiore della cartilagine cricoidea.

Dal punto di vista foniatrico è in uso un'altra suddivisione dell'endolaringe:

- Il **vestibolo superiore** si estende dall'orifizio laringeo alle corde ventricolari (false corde).



● Le manifestazioni faringo-laringee della patologia da **REFLUSSO**

- Il **piano mediano** giace tra le corde ventricolari e le vere corde vocali, ed è costituito dal cosiddetto ventricolo laringeo.
- Il **vestibolo inferiore** si estende dal piano delle corde vocali (piano glottico), fino al margine inferiore della cartilagine cricoidea ed è anche definito “laringe infraglottica”.

Una sezione frontale della cavità endolaringea dimostra come il lume stesso sia a forma di clessidra, con una ristrettezza in corrispondenza delle corde vere e false, separate tra loro dal ventricolo laringeo.

Superiormente, in corrispondenza dell’orifizio laringeo, la mucosa laringea continua con quella faringea, ed in parte anche con quella della base della lingua.

Le pieghe mucose che collegano il rivestimento mucoso dell’epiglottide con quello della base della lingua, prendono il nome di **pliche glossoepiglottiche**, una mediana e due laterali. Tra queste pliche si formano due fossette, dette **vallecole glossoepiglottiche**.

Lateralmente la mucosa di rivestimento dell’epiglottide si prolunga dai margini laterali della cartilagine all’apice delle aritenoidi, formando le **pliche ariepiglottiche**. Esse delimitano lateralmente l’**aditus laringeo**, che anteriormente è delimitato dal margine dell’epiglottide, e contengono gli omonimi muscoli. Nello spessore della plica ariepiglottica sono contenuti due piccoli tubercoli: uno anteriore, formato dalle cartilagini cuneiformi di Wrisberg, ed uno posteriore, corrispondente all’apice aritenoi-

deo sormontato dalla cartilagine corniculata del Santorini (1).

Lateralmente a tali pliche, tra queste e le pareti laterali dell’ipofaringe, si formano due fossette entro le quali decorre il bolo durante la deglutizione (**seni piriformi**).

In corrispondenza della parete anteriore del sottostante vestibolo laringeo, costituita dalla faccia posteriore dell’epiglottide, si rileva abitualmente la presenza di una salienza che può mascherare, in sede di endoscopia laringea, la commessura anteriore del piano glottico (**tubercolo epiglottico di Czermach**) (1).

Nella regione centrale si evidenziano le false corde vocali e le corde vocali vere, separate dal ventricolo laringeo. Esso, anche definito: “**ventricolo di Morgagni**”, è ricco di tessuto linfatico e per tale motivo può anche assumere il nome di “tonsilla laringea”, in particolare a livello dell’appendice del ventricolo. Essa è una propaggine, lunga circa 1 cm, che dal ventricolo stesso si estende verso la vallecola glossoepiglottica attraverso lo spazio preepiglottico.

Il ventricolo comunica con il lume laringeo mediante la **rima ventricolare del Luschka**, un’apertura ellittica posta tra corde vocali vere e false.

Le **false corde vocali** sono poste sulla parete laterale del vestibolo laringeo e si portano dall’angolo diedro della cartilagine tiroidea sino alla fossa triangolare, scavata nella faccia antero-laterale della cartilagine aritenoidea, al di sopra della fossa oblunga.

Al di sotto giacciono le **corde vocali**, che come accennato possiedono uno



scheletro, costituito dal processo vocale delle aritenoidi, che continua anteriormente nel legamento vocale. Lateralmente al legamento si trova il **muscolo vocale**, mentre medialmente, lo spazio delimitato dai margini liberi delle corde vocali viene definito: **rima glottica**. In particolare questa è delimitata per i suoi 3/5 anteriori dai margini cordali (parte intermembranosa), mentre nella sua porzione posteriore si allarga ed è delimitato dai processi vocali delle aritenoidi (parte intercartilaginea). Le corde vocali hanno una misura variabile e raggiungono nell'adulto una lunghezza di circa 2-2,5 cm.

Il punto d'unione anteriore delle corde è detto "**commessura anteriore**". In realtà sia le corde vocali vere, sia le corde false sono estrusioni delle fibre circolari del muscolo tiroaritenoidico, che all'atto della contrazione aprono e chiudono il lume laringeo.

Il *corion* è particolarmente abbondante e lasso a livello delle regioni sovraglottica e sottoglottica, mentre a livello delle corde vocali si limita ad uno strato sottile, detto "**lamina di Reinke**". L'epitelio squamoso che riveste le corde vocali vere manca dello strato sottomucoso ed è a diretto contatto con il legamento vocale, per interposizione della lamina di Reinke. Pertanto, l'epitelio stesso è poco irrorato e da ciò consegue l'aspetto bianco e splendente, tipico del margine libero della corda vocale. Inoltre la lamina di Reinke, che separa la mucosa delle corde stesse dal legamento vocale, consente alla mucosa cordale di vibrare, se sollecitata da un adeguato

flusso d'aria, mentre il legamento vocale mantiene la propria rigidità.

Particolare interesse anatomo-clinico riveste la regione limitrofa della laringe, o perilaringea, definita "**seno piriforme**". Esso è costituito dalla doccia faringo-laringea situata tra la plica faringo-epiglottica in alto, in basso la piega di Betz, tesa tra il bordo superiore della lamina ("castone" della cartilagine cricoidea) ed il bordo posteriore dell'ala tiroidea. Tale doccia è, in pratica, costituita dall'invaginazione della mucosa ipofaringea nella parte posteriore dello spazio iotiroloaringeo, compresa tra la laringe stessa medialmente e lo spazio tiroioideo lateralmente.

Irrorazione ematica e linfatica della laringe

L'**arteria laringea inferiore**, branca della **tiroidea inferiore** (ramo della succlavia), affianca all'interno della laringe il nervo laringeo inferiore, o ricorrente, ed irroro la parte inferiore della laringe stessa. Superiormente si anastomizza con l'**arteria laringea superiore**, ramo della **tiroidea superiore** (che origina dalla carotide esterna), che vascularizza la parte superiore della laringe e le regioni adiacenti. In particolare l'arteria laringea superiore penetra attraverso la membrana tiroioidea e giunge, assieme al ramo interno del nervo laringeo superiore, fin sotto la mucosa del seno piriforme. Qui l'arteria si anastomizza con i rami dell'arteria laringea inferiore, che a sua volta decorre posteriormente alla trachea, portandosi in alto ed attraversando la compagine del muscolo costrittore inferiore della faringe (mu-



scolo cricofaringeo), fino a raggiungere il seno piriforme (15).

Si riconosce anche un'arteria laringea posteriore, ramo della tiroidea inferiore. Il sangue refluo è veicolato dalla **vena laringea inferiore**, tributaria della **vena tiroidea inferiore**, e dalla **vena laringea superiore**, tributaria della **vena giugulare**.

Per quanto riguarda la vascolarizzazione linfatica si ricorre alla suddivisione anatomica:

- La regione sovraglottica, ricca di tessuto linfatico, drena ai linfonodi anteromediali della **catena giugulare interna**, a quelli **jugo-digastrici** ed alle stazioni **tireo-linguo-facciali**, attraverso vasi che attraversano la membrana tiroidea.
- La regione sottoglottica ha una vascolarizzazione linfatica meno ricca. Essa drena nella catena linfonodale della **giugulare interna** e nella catena **paratracheale**.
- La regione della glottide è povera di linfatici. Le corde vocali rappresentano dunque una vera e propria barriera tra le altre due zone linfatiche.

La povertà di linfatici a livello della regione glottica, unitamente al fatto che sia i linfatici sovraglottici, sia quelli sottoglottici presentano anastomosi con le vie linfatiche controlaterali, giustifica la peggiore prognosi di carcinomi localizzati a questi livelli, rispetto ad analoghi carcinomi della glottide (15).

Innervazione della laringe

Sia l'innervazione sensitiva della laringe, sia quella motoria, sono a carico del nervo vago.

L'innervazione sensitiva laringea è a carico del **nervo laringeo superiore**, ramo del **vago**, che origina da questo a livello laringeo. Il medesimo ramo provvede all'innervazione motoria del muscolo cricotiroideo. Il laringeo superiore si anastomizza con il nervo laringeo inferiore tramite l'**ansa di Galeno**.

La rimanente muscolatura laringea viene innervata dal **nervo laringeo inferiore**, o "**ricorrente**". Esso si divide normalmente in un ramo anteriore ed uno posteriore; tale biforcazione è soggetta a varianti anatomiche. Il ramo anteriore si porta in avanti, passando attorno all'articolazione cricotiroidea. Per via degli stretti rapporti tra il nervo e l'articolazione, si possono avere lesioni ricorrenti in caso di patologia dell'articolazione stessa, o come conseguenza di interventi chirurgici su di essa. In particolare il ramo anteriore innerva i muscoli cricoaritenideo laterale, tiroaritenideo laterale e vocale, mentre il ramo posteriore innerva i muscoli cricoaritenideo posteriore, aritenideo obliquo ed aritenideo traverso (15).

Movimenti della laringe e dell'osso ioide

L'osso ioide è sospeso nel collo per mezzo di legamenti e di muscoli. La laringe continua invece in alto con la faringe ed in basso con la trachea. Entrambi gli organi si possono muovere in numerose e differenti direzioni, che dipendono dalla forza impressa dai muscoli estrinseci.



- L'osso ioide viene spostato superiormente e posteriormente dall'azione dei muscoli stiloioideo e digastrico (ventre posteriore) e dal costrittore faringeo.
- L'osso ioide è spostato superiormente ed anteriormente dai muscoli genioioideo, genioglosso, miloioideo e digastrico (ventre anteriore).
- L'osso ioide è spostato inferiormente dai muscoli tiroioideo, sternoioideo ed omoioideo.
- La laringe viene elevata dal muscolo tiroioideo.
- La laringe viene abbassata dal muscolo sternoioideo.

Per quanto concerne i movimenti delle cartilagini endolaringee, i legamenti capsulari cricotiroideo e cricoaritenoidio sono in grado di tendersi, permettendo alla muscolatura intrinseca laringea di far ruotare o slittare queste cartilagini in relazione reciproca.

- La **cartilagine cricoidea** può ruotare di 15° superiormente, avvicinandosi alla cartilagine tiroidea sovrastante. Questo movimento è dato dalla contrazione della *pars recta* del muscolo cricotiroideo. Ciò porta tutta la regione posteriore della cricoide a posteriorizzarsi. Poiché le aritenoidi sono articolate alla cricoide, esse si spostano posteriormente determinando allungamento e tensione delle corde vocali.
- La **cartilagine tiroidea** può essere fatta scorrere anteriormente, sublussando le giunture tra le corna inferiori della cartilagine tiroidea stessa e le faccette articolari della cricoide. Questo movimento è prodotto dalla contrazione del muscolo cricotiroideo, nella sua parte obliqua. Questo movimento, simultaneo a quello appena descritto, produce ulteriore allungamento e tensione delle corde vocali.
- Le **cartilagini aritenoidi** possono essere fatte scorrere anteriormente sull'articolazione cricoaritenoidica (con un'escursione approssimativa di 2 mm). Questo movimento, prodotto dalla contrazione del cricoaritenoidio posteriore, accorcia

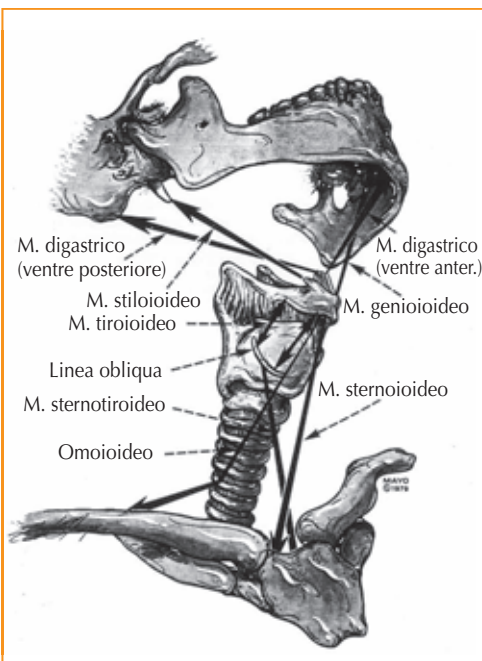


Figura 6 Cinghia di sospensione della laringe e dell'osso ioide.

e diminuisce la tensione delle corde vocali.

- Le **aritenoidi** possono essere ruotate di 30° per effetto della contrazione dei muscoli cricoaritenoidi. In particolare il cricoaritenoidio anteriore (laterale), produce adduzione delle corde, aiutato dall'azione dei muscoli interaritenoidi. Al contrario il cricoaritenoidio posteriore produce abduzione cordale.

Cenni di fisiologia laringea

La laringe svolge tre funzioni:

- Funzione respiratoria
- Funzione sfinterica
- Funzione fonatoria

Funzione respiratoria

La **funzione respiratoria** della laringe è di vitale importanza e la laringe "dedica" più tempo a tale funzione, che a qualunque altra delle sue funzioni.

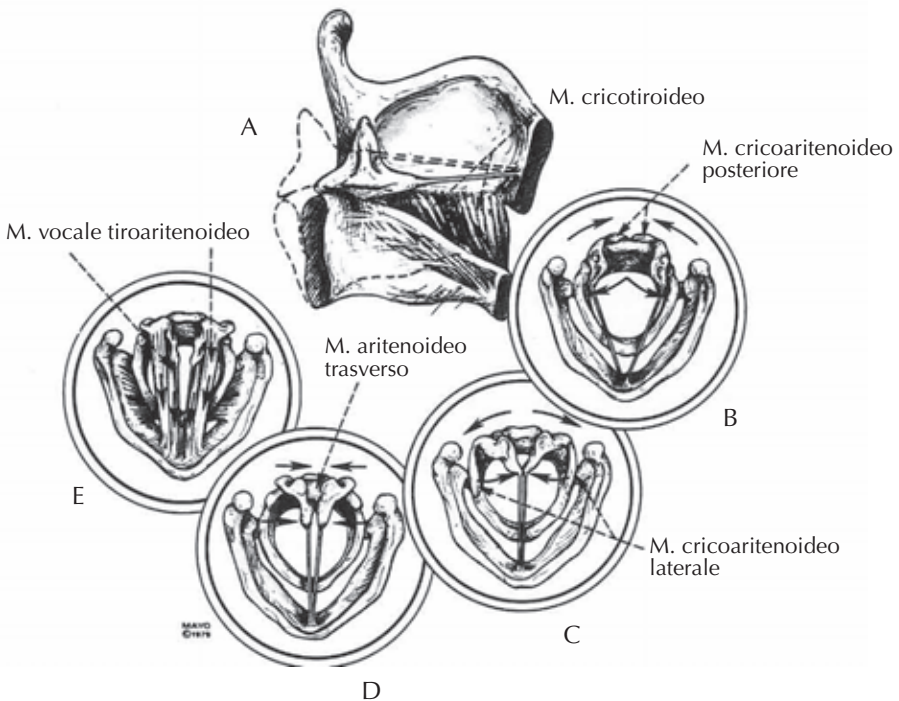


Figura 7 Il gruppo degli "aritenoidi".



Filogeneticamente la laringe nasce negli anfibi, come organo di controllo respiratorio. Gli anfibi respirano “gonfiando” il cavo orale e successivamente “spingendo” l’aria nei polmoni: mancando la pressione negativa, tipica dei mammiferi, tra polmoni e pleure, è necessario che l’aria venga letteralmente spinta all’interno dei polmoni stessi. Tale azione è mediata dalla muscolatura stessa del cavo orale. Successivamente è necessario mantenere l’aria all’interno dei polmoni, per il tempo necessario alla realizzazione degli scambi gassosi. In tale fase entra in gioco la laringe, chiudendo lo sfintere glottico.

Durante la respirazione normale, la rima glottica è aperta: le corde vocali sono poste in completa abduzione durante l’inspirazione, mentre si adducono leggermente verso la linea mediana, mantenendo sempre aperta la via aerea, durante l’espirazione (16,17). In tal modo la laringe “collabora” con il diaframma all’atto di rallentare lo svuotamento polmonare, che altrimenti sarebbe immediato, per effetto del ritorno elastico del polmone stesso (18,19). Tale azione risulta accentuata nel neonato, ove il controllo diaframmatico non è tale da garantire un rallentamento dell’espirazione. Così nel neonato si osserva un’espirazione rapida, ma bloccata a metà della fase stessa da una completa chiusura glottica.

L’apertura della glottide è essenzialmente passiva durante la fase espiratoria, ed attiva durante l’inspirazione, grazie alla contrazione dei muscoli cricoaritenoidi posteriori, mediata dal nervo la-

ringeo inferiore e sostenuta dal centro del respiro. La contrazione dei cricoaritenoidi posteriori, in particolare, si attiva immediatamente prima dell’attività inspiratoria del diaframma, si mantiene durante tutta l’inspirazione e si protrae nella prima parte dell’espirazione, secondo una modalità di attivazione vantaggiosa per l’economia del sistema respiratorio, in quanto previene la contrazione diaframmatica contro una via respiratoria più o meno completamente ostruita (20).

Collaborano all’abduzione inspiratoria delle corde vocali i muscoli laringei estrinseci, che determinano abbassamento della laringe stessa verso la gabbia toracica, e suo allontanamento dall’osso ioide.

Nella maggior parte degli studi strutturali, eseguiti sulla muscolatura intrinseca della laringe, sono state riscontrate caratteristiche istologiche ed enzimologiche peculiari. In particolare le fibre dei muscoli laringei appaiono più piccole, di diametro meno costante e più ricche di fibre di tipo I, rispetto ad altri muscoli striati umani o animali. La ricchezza di fibre di tipo I risulta particolarmente evidente nel muscolo cricoaritenoidio posteriore, nel quale è evidenziabile una presenza rilevante di enzimi ossidativi. Le altre fibre di questo muscolo sono di tipo IIa e IIc: questi dati vengono comunemente messi in correlazione con l’attività respiratoria fasica continua del muscolo cricoaritenoidio posteriore, poiché sono simili a quelle di altri muscoli ventilatori, e ben si correlano alla possibilità di contrazione,



● Le manifestazioni faringo-laringee della patologia da **REFLUSSO**

anche in condizioni di anaerobiosi. Il muscolo cricotiroideo presenta al contrario la maggiore percentuale di fibre di tipo II (21).

Nell'ambito delle funzioni respiratorie della laringe va preso in considerazione il ruolo dell'innervazione afferente della laringe, sostenuta dal nervo laringeo superiore. Essa non è solamente alla base di importanti riflessi protettivi, quali la tosse, e che verranno trattati a seguire, ma presiede ad importanti funzioni laringee di controllo della respirazione stessa.

A controllare tale funzione si riconoscono essenzialmente 2 tipologie di recettori:

- Il primo gruppo è rappresentato da recettori di pressione, sensibili a depressioni endolaringee. Essi possono essere eccitati ostruendo la bocca durante l'inspirazione. Il flusso aereo si bloccherà e proseguendo l'atto inspiratorio si determinerà depressione endolaringea. Il risultato dell'eccitazione di tali recettori è l'abduzione delle corde vocali. Evidentemente tale riflesso risulta utile non durante l'occlusione forzata dell'apertura labiale, ma quando vi sono cause di aumento delle resistenze delle alte vie respiratorie da malformazioni o patologie a carico di lingua, setto nasale, palato e turbinati inferiori. In tal caso l'ulteriore apertura della rima glottica causa diminuzione delle resistenze complessive.
- Il gruppo restante è rappresentato da recettori di flusso, che vengono eccitati durante ogni inspirazione.

Essi reagiscono solo al flusso inspiratorio e non a quello espiratorio e sono in realtà termocettori attivati dal freddo ("riconoscono" un flusso inspiratorio da uno espiratorio in quanto l'aria inspirata è più fredda). Quando il flusso diminuisce generano senso di soffocamento a livello centrale e determinano apertura della glottide. Tali recettori possono essere ingannati quando l'aria inspirata è troppo calda, e ciò spiega il senso di soffocamento quando ci si trova in ambienti troppo caldi.

Funzione sfinterica

La **funzione sfinterica** della laringe è necessaria per evitare l'introduzione di cibo o di corpi estranei nella via aerea. In particolare i meccanismi di protezione delle vie aeree inferiori durante la deglutizione sono consentiti da una dinamica complessa, che coinvolge sia la muscolatura laringea estrinseca, sia quella intrinseca. La laringe riveste un ruolo fondamentale durante la seconda fase (fase faringea) della deglutizione, che incomincia con l'inibizione della respirazione, riflesso spontaneo scatenato dai recettori posti nella mucosa faringea e laringea, ed in particolare a livello dell'epiglottide, delle pliche ariepiglottiche, delle bande ventricolari (false corde) e della zona interaite-noidea (22). All'inibizione della respirazione segue un complesso di attività muscolari, dirette alla chiusura dello **sfintere glottico**, con adduzione delle corde vocali e delle pliche ventricolari. Simultaneamente viene attivata la mu-



scolatura laringea estrinseca con elevazione ed anteriorizzazione della laringe e compressione dello spazio iotiroepiglottico. L'epiglottide viene quindi spinta indietro e in basso contro le false corde, precedentemente sollevate per effetto dell'elevazione della laringe.

La laringe prosegue la propria elevazione e la spinta in avanti contemporaneamente alla spinta verso il basso del bolo. Vari sono i meccanismi, ipotizzati per giustificare il movimento dell'epiglottide durante la deglutizione. Fink propone un modello di ripiegamento dell'epiglottide durante la deglutizione: l'avvicinamento della laringe all'osso ioide determina il ripiegamento e l'avvicinamento delle pliche ariepiglottiche, l'occlusione del lume e l'accorciamento del legamento tiroideo. Per tali ragioni l'epiglottide assume progressivamente una posizione orizzontale. La forza necessaria per deprimere l'epiglottide verso un piano orizzontale aumenta con l'età, ed è correlabile all'aumento della rigidità della cartilagine (23).

L'attività dei recettori laringei persiste per tutta la durata del transito del bolo e, di conseguenza, la respirazione rimane inibita fino all'eliminazione del contenuto faringeo.

Altra importante funzione protettiva, operata dalla laringe, è data dal **riflesso della tosse**. Se irritata da un corpo estraneo, la mucosa del vestibolo laringeo reagisce con un riflesso, il cui arco riflesso afferente è rappresentato dal nervo laringeo superiore, che determina una rapida adduzione delle corde vocali ed un profondo atto espiratorio

attivo. La conseguente, rapida apertura della rima della glottide determina un violento flusso aereo espiratorio "esplosivo" (tosse), atto ad eliminare il corpo estraneo in causa.

Il medesimo riflesso può essere scatenato da recettori posti a livello della trachea, o dei bronchi, ma la maggior parte dei recettori è posta a livello laringeo. Le afferenze giungono a livello del tronco, dove tuttavia non è stato ancora riconosciuto un vero e proprio "centro della tosse". La via efferente si trasmette lungo il vago e lungo i nervi motori spinali da C2 a S2, includendo il nervo frenico. Esiste inoltre un *input* corticale, che permette l'inizio o la soppressione volontari della tosse (24).

Va osservato come durante la chiusura dello sfintere laringeo si abbia una massiva ed indifferenziata adduzione delle pareti laringee, comprendente l'adduzione sia delle vere corde vocali, sia delle false corde. L'adduzione completa delle false corde è mediata dalla contrazione del muscolo tiroaritenideo e, durante questa fase, le false corde vengono spinte verso il basso contro le vere corde vocali, determinando scomparsa del ventricolo laringeo. Simultaneamente la cartilagine tiroidea si solleva, avvicinandosi all'osso ioide, al fine di aumentare la pressione sottoglottica (a differenza di quanto accade con la deglutizione, durante la quale la laringe viene elevata assieme all'osso ioide, ma tale modello è in contraddizione con quello di Fink *et al.*, i quali sostengono l'avvicinamento della laringe all'osso ioide, durante la deglutizione (23).



● Le manifestazioni faringo-laringee della patologia da **REFLUSSO**

Ciò accade anche durante la “**manovra di Valsalva**” volontaria, il vomito, la minzione, la defecazione ed il parto e non accade durante la fonazione normale, in cui invece l’adduzione coinvolge solamente le vere corde vocali.

I recettori che presiedono al riflesso della tosse e quelli che determinano apnea durante la deglutizione sono innervati dal nervo laringeo superiore, e si dividono in 4 categorie:

- Chemiocettori, in grado di reagire alla presenza di liquidi a bassa osmolarità (reagiscono all’acqua distillata, ma non a soluzioni a maggiore osmolarità, quali la soluzione fisiologica).
- Chemiocettori che reagiscono a tutte le soluzioni povere di cloruro.
- Meccanocettori, che reagiscono allo stiramento della parete (in particolare allo stiramento, determinato dalla presenza di un corpo estraneo) e che sono collocati nella compagine della muscolatura liscia di tutto l’albero respiratorio.

Evidentemente il riflesso della tosse e la produzione d’apnea sono in competizione tra di loro, in quanto l’apnea stessa ostacolerebbe l’innesco della tosse. In realtà l’attivazione di un riflesso, o dell’altro, dipende dalla sede in cui si trova il recettore eccitato. I recettori ipofaringei tendono a produrre apnea per consentire la deglutizione, mentre quelli laringei sovraglottici scatenano il riflesso della tosse.

Esistono infine analoghi recettori, posti nella regione sottoglottica. Essi producono apnea e tendono a mantenerla, finché risultano eccitati. L’effetto di tale

riflesso ha lo scopo d’impedire ulteriore aspirazione del corpo estraneo, qualora questo abbia già sorpassato la glottide. Altri recettori che innescano il riflesso della tosse sono ovviamente collocati a livello tracheale e bronchiale e anche in questo caso vi sono recettori che rispondono a stimoli chimici, meccanocettori che reagiscono allo stiramento della parete e recettori che rispondono a stimoli tattili. La concentrazione più elevata di recettori per la tosse è, dunque, a livello laringeo, nella metà inferiore della trachea, nella carena tracheale e a livello dei bronchi medi.

Gli stimoli afferenti si muovono lungo i nervi IX (glossofaringeo) e X (vago), fino a giungere ai centri del tronco cerebrale, ove tuttavia non è ancora stato riconosciuto un vero e proprio “centro della tosse”.

La via efferente è trasmessa dal nervo X e dai nervi spinali da C2 a S2, includendo il nervo frenico.

Lo **starnuto** è un meccanismo analogo nel quale il riflesso è innescato da una stimolazione trigeminale e la fase espulsiva si verifica attraverso le fosse nasali. Anche nel caso dello starnuto avviene un’espirazione forzata a glottide chiusa, tramite contrazione improvvisa del retto addominale, del tiroaritenoido, dell’elevatore del palato e rilasciamento del diaframma. Prima del termine dell’espirazione avviene l’apertura della glottide e in questa fase l’espirazione continua a sfintere velofaringeo chiuso. Successivamente tale sfintere si rilascia improvvisamente e l’aria viene espulsa attraverso le fosse nasali. Fra le differen-



ze che esistono tra il riflesso della tosse e quello dello starnuto va ricordato che la tosse è più frequentemente accessuale e che può anche essere scatenata volontariamente, mentre lo starnuto non può essere volontario.

Il **singhiozzo** è invece caratterizzato da una contrazione spasmodica ripetitiva dei muscoli inspiratori ed in particolare modo del diaframma a cui si associa una brusca parziale chiusura della glottide per cui l'aria passando attraverso una brusca fessura dà luogo ad un rumore caratteristico.

Il **riso** ed il **pianto** sono anch'essi dei singolari comportamenti respiratori inseriti nell'ambito di atti motoricamente complessi in cui l'espiazione e l'inspirazione sono alternate a contrazioni glottiche che interrompono bruscamente e momentaneamente il flusso aereo e si associano a particolari emissioni sonore (3).

Fisiologia dell'emissione vocale

Fisiologia cellulare delle corde vocali

La mucosa che riveste il lume laringeo è costituita da epitelio respiratorio pseudo-stratificato con ciglia vibratili, ad eccezione delle corde vocali, del margine delle pliche ventricolari e delle pliche ariepiglottiche, che sono rivestite da epitelio squamoso stratificato. Dunque, la commessura posteriore presenta epitelio respiratorio ed una piccola striscia di tale tessuto può essere presente a livello della commessura anteriore.

La mucosa è generalmente ricca di ghiandole a secrezione sieromucosa e

di ammassi di tessuto linfatico, soprattutto a livello del ventricolo.

Questa differente distribuzione dell'epitelio nell'ambito glottico risponde a precise esigenze funzionali. La glottide membranosa è, infatti, dotata del rivestimento epiteliale maggiormente specializzato nella resistenza meccanica, mentre a livello commessurale è presente l'epitelio più efficace nella gestione della *clearance muco-ciliare* (CMC). Le cellule dell'epitelio stratificato cordale hanno necessità fisiologiche diverse rispetto a quelle dell'epidermide. Devono, infatti, resistere ad intense sollecitazioni vibratorie e devono essere ottimizzate per un ambiente mucoso. Per rispondere a tali esigenze, le cellule epiteliali cordali sono prive dello strato corneo superficiale e si mantengono metabolicamente attive anche nei piani più superficiali, sino alla loro desquamazione nel lume aereo. Gli elementi cellulari mostrano, inoltre, un citoscheletro particolarmente sviluppato, con un efficace sistema di desmosomi, che garantisce coerenza tra le cellule anche sotto forti sollecitazioni vibratorie.

Gli studi di microscopia elettronica hanno evidenziato un aspetto a microcreste della superficie di rivestimento dell'epitelio squamoso, presente già nelle cellule di ricambio, immediatamente sottostanti a quelle in via di desquamazione. Queste, prima di staccarsi definitivamente, presentano una fase di fluttuazione, nella quale rimangono legate alle cellule più giovani mediante ponti che si distaccano dalla sommità delle creste di queste ultime. Vi sono numerose ipotesi circa il significato funzio-



nale delle microcreste: maggiore aderenza del muco, maggior assorbimento dell'acqua mediante aumento dell'area d'interfaccia. La superficie frastagliata delle corde vocali può essere paragonata al battistrada di uno pneumatico, con la funzione di aumentare la trazione del flusso aereo fonatorio sulle corde vocali, ottimizzandone così la vibrazione.

Nella glottide umana la funzione della CMC riguarda fundamentalmente l'epitelio cilindrico ciliato della commessura posteriore. Nell'uomo sono molto evidenti le vie della CMC nella trachea, dirette in alto, con verso antero-posteriore atto a raggiungere la regione commessurale posteriore.

Lo scopo di tale disposizione è quello di orientare i flussi di muco delle vie respiratorie inferiori verso l'ipofaringe, destinandolo alla deglutizione. Ciò potrebbe spiegare l'elettiva localizzazione alla glottide posteriore di malattie delle basse vie respiratorie, come nel caso della TBC laringea.

Fukuda ha condotto studi comparativi sui flussi della CMC laringo-tracheale nel cane e nell'uomo. Nei modelli canini si è riusciti ad identificare delle vere e proprie correnti di CMC cordale, dirette in senso antero-posteriore.

Queste osservazioni non si sono ripetute nelle laringi umane. Nell'uomo manca, infatti, una vera e propria CMC glottica. La notevole efficacia e velocità della CMC tracheale e sottoglottica, che riescono a sospingere un film mucoso molto fluido sull'epitelio squamoso glottico, e la superficie frastagliata di quest'ultimo sono, tuttavia, in grado di

garantire un'ottimale lubrificazione ed umidificazione cordali.

Le differenze di CMC tra la glottide del cane e quella umana rispondono, verosimilmente, ad esigenze funzionali differenti. L'assenza di un vero e proprio mantello mucoso, nell'uomo, può rendere più fine e modulabile la vibrazione cordale (3).

Fonazione

Si definisce "**fonazione**" il processo, grazie al quale si produce un suono laringeo.

Ferrein nel 1741, dopo i suoi esperimenti sulla laringe di alcuni animali, fu il primo a dimostrare che la vibrazione delle corde vocali è responsabile della voce, pensando che le corde vocali si muovessero sull'aria circostante, alla stregua di corde vibranti.

Helmholtz nel 1863 ha fornito una spiegazione più accurata, mostrando che la fonazione è il prodotto di un flusso d'aria, rilasciato attraverso la glottide.

Oggi sappiamo che l'apparato fonatorio, dal punto di vista fisiologico, può essere suddiviso in tre parti:

- Una **parte soffiante**, rappresentata da polmoni, bronchi e trachea, responsabile dell'ampiezza del suono emesso. L'ampiezza, o intensità (*loudness*), è infatti in rapporto alla quantità d'aria emessa e, di conseguenza, alla pressione aerea sottoglottica. Perché la voce sia ad intensità costante deve essere mantenuta costante la pressione sottoglottica.
- Un **restringimento vibrante**, rappresentato dalla glottide, responsabile dell'altezza, o frequenza (*pitch*), del



suono emesso. Tale caratteristica fisica del suono è in rapporto al grado di chiusura della rima glottica e soprattutto allo stato di tensione delle corde vocali stesse. Secondo la teoria muco-ondulatoria la componente vibrante è rappresentata dalle pliche mucose delle corde vocali che, separate dal legamento vocale a mezzo della lamina di Reinke, sono libere di vibrare per effetto della spinta aerea, esercitata dalla pressione sottoglottica. All'aumentare della tensione e della lunghezza delle corde aumenta la frequenza, ma è importante notare come essa aumenta anche *all'aumentare della pressione sottoglottica*. In altre parole, all'aumentare dell'intensità vocale tende ad aumentare anche l'altezza vocale.

- Una serie di **cavità di risonanza**, rappresentate dallo spazio sovraglottico, dal cavo orale, dal lume faringeo, dalle fosse nasali e dai seni paranasali, responsabili del timbro, o colore, del suono emesso, ma anche dell'articolazione del suono emesso.

Partecipano alla gestione dell'emissione vocale il sistema nervoso centrale, la funzione uditiva, grazie al cosiddetto *feedback uditivo*, il livello educativo genitoriale o del gruppo sociale d'appartenenza, la postura, la costituzione fisica, la situazione ormonale, la situazione emotiva, il *feedback kinestesico* dei gruppi muscolari coinvolti nella funzione fonatoria. Quest'ultimo, assieme al feedback uditivo, permette il controllo dinamico dei parametri della propria voce.

Durante la fonazione si verificano importanti modificazioni della dinamica respiratoria: l'attività muscolare respiratoria varia in funzione della pressione sottoglottica e della quantità d'aria, residua nei polmoni. In particolare il periodo inspiratorio tende a diminuire, mentre si allunga la fase espiratoria. Come diretta conseguenza di ciò i volumi respiratori subiscono notevoli variazioni e la pressione espiratoria incrementa in modo proporzionale all'intensità fonemica (25,26).

Inoltre, al fine di mantenere costante il flusso aereo durante la fonazione, e quindi di mantenere costante l'intensità vocale, occorre mantenere costante la pressione sottoglottica. I muscoli inspiratori antagonizzano le forze espiratorie durante la fonazione, lasciando prevalere, ma di poco, l'attività delle forze espiratorie. Per tale motivo l'espirazione risulta prolungata. Man mano che i polmoni si svuotano la forza di ritorno elastico tende a calare. In questa fase vengono progressivamente de-reclutati i muscoli inspiratori, al fine di mantenere le forze espiratorie un poco al di sopra di quelle inspiratorie. Successivamente, quando le forze di ritorno elastico sono pari a zero, si assiste ad un progressivo reclutamento di muscoli espiratori. Tutto il fenomeno è finemente sincronizzato, al fine di garantire una pressione in uscita costante e, di conseguenza, un flusso espiratorio costante.

Frequenza fondamentale

È oggi noto come la vibrazione della glottide produca un suono ad una frequenza tipica ed individuale, definita come "frequenza fondamentale".

Il suono prodotto possiede determinate caratteristiche spettrali acustiche, che dipendono dal modo in cui si realizza il ciclo vibratorio, ed in particolare dalla durata delle fasi d'apertura e chiusura della glottide. In altre parole la frequenza fondamentale corrisponde esattamente alla frequenza di vibrazione delle corde, e viene espressa in cicli di vibrazione al secondo (Hz). Tale frequenza è direttamente controllata dagli stati di tensione e di lunghezza delle corde vocali: a maggiori lunghezze e tensioni corrispondono suoni di maggiore frequenza e viceversa. Le dimensioni delle corde vocali, ed in particolare la lunghezza è responsabile delle differenze tra uomo e donna, nella produzione della frequenza fondamentale.

Inoltre, la frequenza fondamentale genera armoniche più alte in corrispondenza delle cavità superiori della via aerea. Tali concentrazioni d'energia sonora, dovute alla cavità di risonanza, sono definite "frequenze formanti". Il modo in cui la laringe produce i suoni è stato spiegato grazie al modello della teoria mioelastica, elaborato da Van der Berg nel 1958 e successivamente evoluto da Lieberman nel 1968 (27).

La teoria mioelastica

L'apertura e la chiusura periodica delle corde vocali è prodotta dall'interruzione tra la tensione-massa delle corde e delle forze aerodinamiche, esercitate sopra ed intorno a loro dalla corrente aerea espirata. Il contenzioso maggiore della teoria è quello per cui le corde vocali addotte ed unite passivamente sulla linea mediana vengono aperte e chiuse,

grazie alla pressione aerea infraglottica. Sulle corde vocali agiscono 2 forze:

- Le forze aerodinamiche-aerostatiche che spostano le corde vocali dalla loro posizione addotta in preparazione alla fonazione.
- Le forze del tessuto che agiscono per riportare le corde in posizione addotta.

Il bilancio tra le forze citate determina lo stato di apertura/chiusura della rima glottica. Poiché l'aria espirata, durante il suo passaggio nella costrizione cordale, perde pressione, prevarranno le forze del tessuto, determinando chiusura glottica. Tale fenomeno fa aumentare la pressione infraglottica e, quindi, fa prevalere le forze aerodinamiche-aerostatiche che, di conseguenza, riapriranno la rima glottica. Ciò si traduce in un'alternanza di apertura e chiusura glotti-

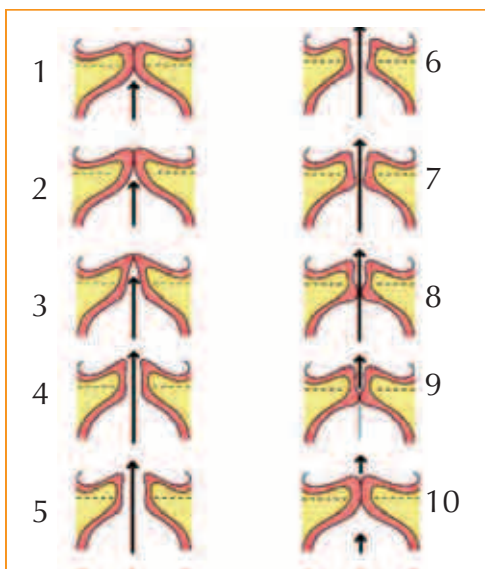


Figura 8 Il ciclo vibratorio cordale.



ca (**ciclo vibratorio**). Il ciclo vibratorio determina la comparsa di un'onda, che in condizioni fisiologiche percorre la faccia superiore della corda vocale dal bordo libero in direzione mediolaterale, nota con il nome di **onda mucosa**.

È bene ricordare che tale dinamica vibratoria è esclusivamente a carico della mucosa di rivestimento delle corde vocali, libera di muoversi grazie alla presenza della lamina di Reinke, che la separa dal legamento vocale. Il legamento vocale, invece, non varia la propria posizione durante la fonazione.

Il ciclo vibratorio

Timcke *et al.* iniziarono da pionieri, nel 1958, l'analisi fotogramma per fotogramma di film ultraveloci delle corde vocali durante la fonazione (28). Ogni ciclo vibratorio è costituito da un'apertura, da una chiusura e da una fase di accollamento dei margini cordali liberi. Il quoziente di velocità esprime il rapporto tra la durata della fase di chiusura (adduzione) e la durata della fase d'apertura (abduzione). In una voce normale questo rapporto è sempre inferiore ad 1,0. In altre parole in una voce normale il ciclo vibratorio è costituito da adduzioni più veloci, rispetto alle abduzioni. Tuttavia, quando l'intensità vocale aumenta, aumenta anche il quoziente di velocità.

Una seconda misura del comportamento delle corde vocali, durante il ciclo vibratorio, è dato dal quoziente di apertura, ossia dal rapporto tra la durata dell'apertura cordale (cioè la somma dei tempi di adduzione e di abduzione)

e la durata dell'intero ciclo. Nella voce normale questo parametro varia tra 0,6 e 0,8, a testimonianza del fatto che in un ciclo vibratorio la fase d'accollamento dei margini è sempre di durata inferiore alla fase in cui la rima glottica è aperta. Anche tale parametro tende a crescere con il crescere dell'intensità vocale.

La modalità con cui avviene il ciclo vibratorio, viene definita registro di fonazione o più semplicemente "registro". Come si vedrà in seguito esistono differenti registri vocali, caratterizzati da particolari quozienti di velocità e d'apertura.

Va infine citata un'altra caratteristica della voce: il tipo di attacco vocale. Specialmente le vocali, ma anche le consonanti, possono essere prodotte isolatamente, o nel contesto della parola, per mezzo di tre differenti tipologie di attacco vocale (29):

- **Attacco duro, glottale o "stopped"**: la voce è prodotta da una prima adduzione della glottide, aumentando quindi la pressione infraglottica ed iniziando successivamente la fonazione. Ne risulta un suono esplosivo, definito colpo di glottide.
- **Attacco calmo o statico**: le corde vocali si adducono quando comincia l'espirazione. L'attacco risulta morbido, atraumatico, ma istantaneo.
- **Attacco soffiante**: l'adduzione incomincia dopo l'inizio dell'espirazione. L'effetto è quello di una voce velata, udibile appena prima della vocale. Questo tipo d'attacco è molto utilizzato nel canto moderno.

Anatomia dell'albero tracheobronchiale

La **trachea** è un organo cavo verticale, impari e mediano, a forma di cilindro appiattito nella parte posteriore, lungo circa 12 cm e si estende dal margine inferiore della 6^a vertebra cervicale a quello della 4^a vertebra dorsale.

La trachea è in continuità superiormente con la laringe ed inferiormente con i due bronchi principali, nei quali si divide a livello della **carena tracheale**.

Nel **collo** rapporta anteriormente con l'istmo della tiroide, posteriormente con l'esofago e lateralmente con i lobi tiroidei, le paratiroidi ed i nervi ricorrenti.

A livello del **torace** si colloca nel mediastino anteriore, rapportandosi anteriormente con il timo (nel bambino), posteriormente con l'esofago e lateralmente con le pleure mediastiniche. A sinistra, inoltre, nel tratto sovrastante l'arco aortico, rapporta con il nervo ricorrente sinistro. A livello della biforcazione sono presenti numerosi linfonodi tracheobronchiali.

I due **bronchi principali**, destro e sinistro, sono separati dalla carena e divergono, formando con la trachea stessa un angolo che è più aperto nel caso del bronco destro (essendo tale bronco più verticale, rispetto al controlaterale).

Istologicamente la parete tracheale è costituita da una tonaca esterna fibrocartilaginea, formata da una serie di anelli di cartilagine ialina (da 16 a 20), discontinui nel loro terzo posteriore (**pars membranacea**), dove sono presenti fibrocellule muscolari lisce a de-

corso trasversale (muscolo tracheale) ed una tonaca fibrosa.

Internamente si trova la tonaca mucosa, costituita da un epitelio di rivestimento di tipo respiratorio, cilindrico ciliato pluristratificato con cellule caliciformi mucipare intercalate. La tonaca propria include poche ghiandole tubuloacinose ramificate a contenuto sieromucoso.

La struttura dei bronchi è del tutto analoga, differenziandosi soltanto per il fatto che gli anelli cartilaginei sono completi e che il loro diametro va gradualmente riducendosi, fino ad essere sostituiti da placche cartilaginee a livello delle diramazioni più periferiche.

Cenni di fisiologia dell'albero tracheobronchiale

La trachea ed i bronchi consentono il passaggio dell'aria inspiratoria ed espiratoria, completando il processo di riscaldamento, umidificazione e depurazione, incominciato a livello delle vie aeree superiori e svolto in massima parte dalla mucosa nasale.

Il movimento mucociliare (*clearance* mucociliare) convoglia le particelle estranee verso la laringe e verso la faringe, dove vengono successivamente espulse o deglutite.

Durante gli atti respiratori la trachea ed i bronchi vanno incontro ad *accorciamento* ed *allargamento* nella fase inspiratoria, e ad *allungamento* e *restringimento* nella fase espiratoria. L'esagerata contrazione bronchiale espiratoria (bronco-spasmo) è alla base della sintomatologia dispnoica, tipica dell'asma.



Anatomia dell'esofago

Suddivisione anatomica dell'esofago

L'esofago umano è un organo cavo, impari e mediano, la cui principale funzione è il trasporto del bolo alimentare dalla faringe allo stomaco. Presenta uno sfintere muscolare a ciascuna delle sue estremità e la sua lunghezza mediana, tra i due sfinteri, è di circa 22 cm nelle femmine adulte e 24 cm nel maschio, estendendosi verticalmente dalla 6^a vertebra cervicale, corrispondente al margine inferiore della cricoide, all'11^a vertebra dorsale.

Lo **sfintere esofageo superiore (UES – upper esophageal sphincter)** è costituito principalmente da fasci di muscolatura striata, del muscolo **cricofaringeo**, ma al suo funzionamento partecipano il **costrittore faringeo inferiore** e i fasci muscolari circolari dell'esofago superiore.

In particolare l'ancoraggio anteriore del muscolo cricofaringeo alla cartilagine cricoide della laringe giustifica il fatto che la maggiore forza contrattile dello sfintere esofageo superiore ha direzione antero-posteriore.

Lo **sfintere esofageo inferiore (LES – lower esophageal sphincter)**, come la maggior parte del tratto gastroenterico, è composto interamente da muscolatura liscia e possiede forma circolare, ed è innervato dal nervo vago.

La tonaca muscolare dell'esofago è composta da due tonache sovrapposte: una interna a fibre muscolari circolari ed una più esterna a fibre longitudinali. Le fibre muscolari sono di tipo striato nel terzo superiore dell'organo,

e di tipo liscio nei due terzi medio ed inferiore. L'innervazione motoria della tonaca muscolare è data dai nervi laringei per la muscolatura striata, e dal vago, assieme al simpatico cervicale e toracico, per la muscolatura liscia.

La **vascolarizzazione** dell'esofago è ad opera di rami delle arterie vertebromidollari, componenti ipoassiali delle arterie segmentarie, variamente anastomizzati tra loro. Il sistema venoso è tributario sia della **vena azygos**, sia della **vena porta** e l'anastomosi tra i due sistemi avviene prevalentemente a livello dei vasi venosi sottomucosi.

A livello del collo l'esofago rapporta anteriormente con la trachea, lateralmente con i lobi della tiroide e con i nervi ricorrenti, e posteriormente con il rachide, dal quale l'organo è separato dalla fascia prevertebrale, previa interposizione di uno strato di tessuto connettivo lasso. Tale strato connettivale si pone in continuazione superiormente con lo strato retrofaringeo, ed inferiormente con il mediastino posteriore, nel quale l'esofago toracico decorre. Sempre nella parte cervicale, dato il graduale spostamento verso destra della trachea e verso sinistra dell'esofago, una parte della faccia anteriore dell'organo non rimane coperta dalla trachea, ma bensì dal lobo laterale sinistro della ghiandola tiroide.

Nel torace l'esofago mantiene i suoi rapporti anteriori con la *pars membranacea* della trachea, sino alla biforcazione di questa nei due bronchi principali e contrae rapporti, più in basso, con i linfonodi tracheobronchiali e con il pericardio.

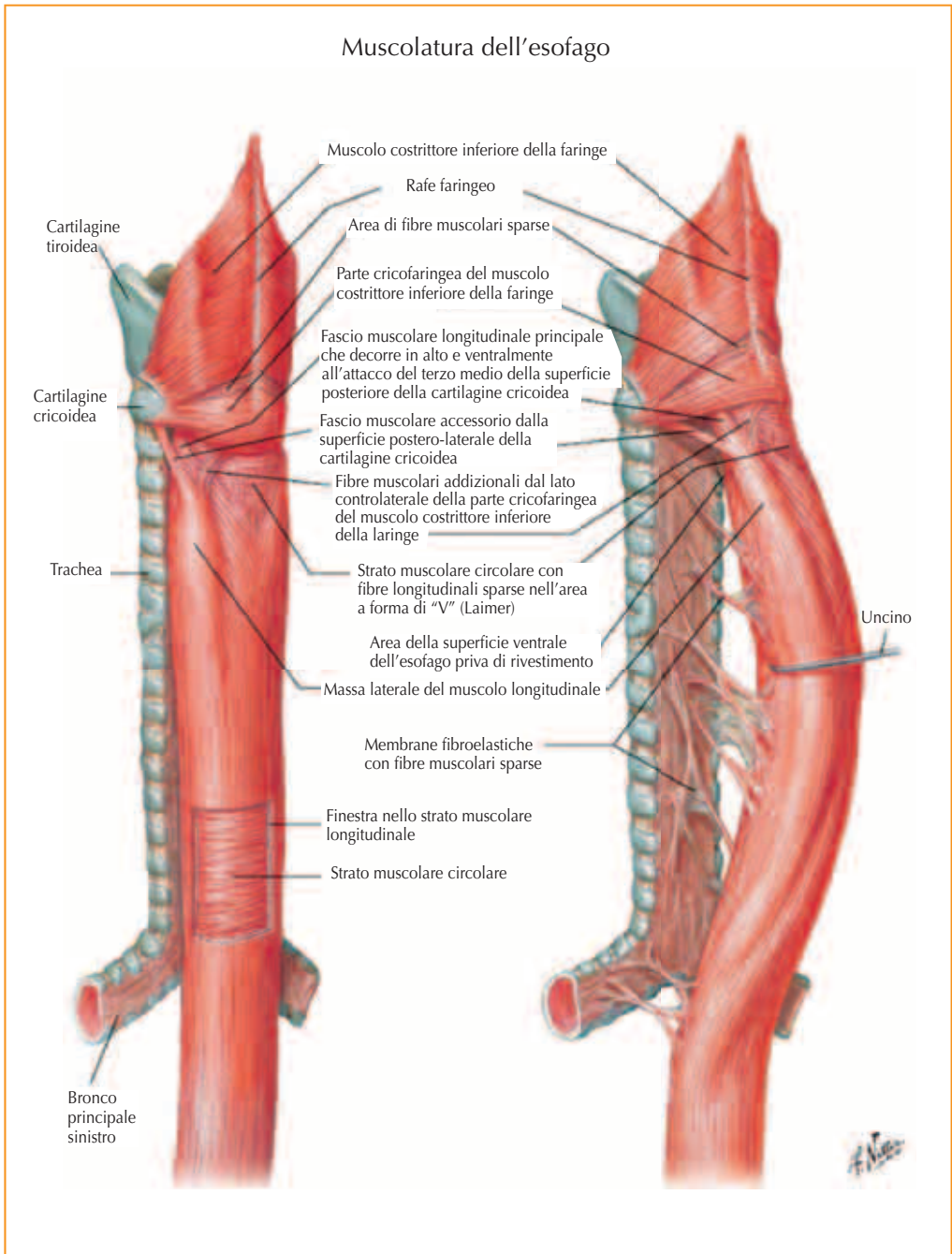


Figura 9 Muscolatura dell'esofago (da Netter).



Oltrepassato il diaframma attraverso il forame esofageo, l'esofago addominale rapporta anteriormente con il fegato e posteriormente con l'aorta addominale. I pilastri diaframmatici destro e sinistro circoscrivono una fessura muscolare che costituisce, per l'esofago, un vero e proprio sfintere (30).

Il lume esofageo

Il lume esofageo è virtuale, ma data la distensibilità delle pareti il viscere può essere percorso dal bolo alimentare. In esofagoscopia il lume appare ellittico, a maggiore diametro trasversale e presenta, in senso cranio-caudale, 4 restringimenti: il **restringimento cricoideo**, corrispondente al castone della cricoide, il **restringimento aortico** e quello **bronchiale**, corrispondenti alle impronte aortica e bronchiale, ed infine il **restringimento diaframmatico**, in corrispondenza del passaggio tra esofago toracico ed addominale. Il restringimento di maggiore entità, e quindi di maggiore interesse clinico, è rappresentato dal complesso dei restringimenti aortico e bronchiale.

Nel tratto toracico il lume si fa ovoidale e l'esofago, a questo livello, riceve le pulsazioni trasmesse dall'arco aortico, presentando ritmiche modificazioni di ampiezza, sincrone con i movimenti respiratori.

La mucosa presenta due pliche orizzontali permanenti, una anteriore ed una posteriore, prossime al limite superiore dell'organo, ed una serie di pieghe verticali, che scompaiono con la distensione esofagea, provocata dal transito del bolo alimentare (30).

La mucosa di rivestimento dell'esofago è costituita da epitelio pavimentoso stratificato non cheratinizzato, con ghiandole sieromucose annesse, all'esterno del quale trova sede una *muscularis mucosae* e, quindi, una tonaca sottomucosa particolarmente lassa, senza formazioni ghiandolari. Queste fungono da piano di clivaggio e consentono un ampio scivolamento della mucosa sul piano sottostante. Prossimalmente allo stomaco vi è il brusco passaggio da epitelio mucoso, tipico dell'intestino cefalico, ad epitelio prismatico alto semplice con *orletto a spazzola*, tipico dell'intestino addominale.

Cenni di fisiologia esofagea

Funzione dell'esofago

La funzione dell'esofago è di far progredire il bolo alimentare dalla faringe allo stomaco: a tal fine rivestono un'importanza fondamentale lo sfintere esofageo superiore e lo sfintere esofageo inferiore. Lo UES è tonicamente chiuso in condizioni di riposo, mentre si rilascia nel momento della deglutizione. Il ritardato, o mancato, temporaneo rilasciamento dello sfintere è noto come "**acalasia esofagea**" ed è causa di diverticoli da pulsione faringoesofagei.

Fisiologia della deglutizione

La deglutizione del cibo avviene attraverso una serie di movimenti muscolari, volontari ed involontari, strettamente coordinati e correlati tra loro, e suddivisi in tre fasi: la **fase orale** (volontaria), la **fase faringea** e la **fase esofagea** (involontarie).



● Le manifestazioni faringo-laringee della patologia da **REFLUSSO**

La **fase orale**, invero preceduta da alcune fasi anticipatorie che includono ad esempio la salivazione, conseguente alla vista del cibo, è uno stadio preparatorio che include la triturazione meccanica del cibo attraverso la masticazione ed il suo mescolamento con la saliva, al fine di rendere il bolo più vischioso. In tale momento il contatto tra il cibo e le amilasi salivari fa incominciare la digestione. Il cibo ingerito, dopo essere stato organizzato in un *quantum* ideale (boccone per i cibi solidi, sorso per i cibi liquidi), viene spinto attraverso l'istmo delle fauci in alto e indietro verso l'orofaringe ad opera della spinta linguale posteriore. Nel momento in cui il bolo alimentare raggiunge la faringe il processo diviene involontario. Già in questa fase, ed in particolare durante la masticazione, la laringe si "prepara" alla successione di movimenti riflessi che caratterizzano la fase faringea, anteriorizzandosi. I principali protagonisti di questa fase, ed in parte della successiva, sono i muscoli della lingua, che contrariamente a quanto accade in tutti gli altri muscoli striati dell'organismo, riescono a rendere la contrazione ed i movimenti linguali molto potenti e molto raffinati allo stesso tempo (la lingua, ad esempio, è l'unico muscolo che contraendosi si allunga, nell'atto di venire estrusa dalla bocca). Anche la funzione chinestesica di tutta la muscolatura buccale è estremamente raffinata e complessa, informando in ogni momento della masticazione il sistema nervoso centrale di quali parti del boccone possono essere masticate e deglutite, e quali, invece, debbono venire eliminate.

La **fase faringea** prevede il passaggio del bolo nell'esofago, attraverso lo sfintere esofageo superiore. La presenza del bolo nella faringe stimola recettori a livello del palato molle (innervato dal trigemino), della parete posteriore della faringe (innervata dal glossofaringeo) e dell'epiglottide (innervata da fibre afferenti del nervo laringeo superiore). L'organizzazione nervosa del complesso fenomeno dispone di localizzazioni ancora non del tutto conosciute a vari livelli del SNC (31). Attualmente si conoscono almeno 7 centri, coinvolti nella fase faringea della deglutizione: 3 centri a livello del lobo dell'insula, 1 centro cerebellare, 2 prefrontali ed uno bulbare, a livello del nucleo ambiguo. Gli impulsi attivano una serie di movimenti riflessi:

- Innalzamento ed arretramento del palato molle, contrazione dei pilastri tonsillari posteriori con conseguente chiusura dello sfintere velofaringeo. I muscoli deputati a questo fenomeno, che permette l'isolamento del rinofaringe, sono innervati prevalentemente dal nervo vago ed in minima parte dal V paio di nervi cranici.
- Innalzamento della laringe con repropulsione dell'epiglottide e chiusura degli sfinteri glottico ed ariepiglottico, con conseguente protezione delle vie aeree sottostanti.
- A velo sollevato comincia una vera e propria peristalsi faringea che facilita il transito del bolo attraverso i seni piriformi.
- Il transito del bolo viene ulteriormente facilitato da una continua posteriorizzazione della lingua con



movimento antero-superiore dell'osso ioide.

- L'innalzamento e l'anteriorizzazione della laringe, determina apertura passiva dello sfintere esofageo superiore. Tale fenomeno è reso possibile dalla simultanea perdita della contrazione tonica delle fibre del **muscolo cricofaringeo**, conseguente alla contrazione delle fibre longitudinali ed oblique sovrastanti, che partecipano alla genesi della peristalsi faringea.
- Rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore simultaneamente al rilasciamento dello UES.

La sequenza di contrazioni muscolari, assai complessa, è in definitiva regolata da impulsi afferenti delle seguenti 4 paia di nervi cranici: V, VII, IX e X, mentre le risposte motorie sono trasportate dai 5 nervi: V, VII, IX, X e XI e dall'ansa cervicale (C1 e C2). Il processo si conclude in poco più di 1 secondo, mentre l'apertura dello **UES** perdura circa 500 ms.

La **fase esofagea** permette il transito del bolo attraverso il lume dell'esofago ed incomincia con la peristalsi faringea, che a sua volta determina contrazione della tonaca muscolare a fasci longitudinali. Ciò causa accorciamento del viscere. La successiva contrazione sequenziale dei differenti tratti della tonaca muscolare interna, a fasci muscolari circolari, genera un'onda peristaltica che materialmente trasporta il bolo alimentare fino allo stomaco. In particolare si possono riconoscere tre tipologie di peristalsi.

- La **peristalsi primaria** consegue all'atto deglutitorio volontario e rappresenta il meccanismo principale di trasporto del bolo. Incomincia direttamente con la richiusura dello UES e si trasmette longitudinalmente in forma di una serie di contrazioni sfasate, che generano un'onda peristaltica, la quale impiega 8-10 secondi per raggiungere l'esofago distale.
- La **peristalsi secondaria** è una contrazione peristaltica della tonaca muscolare interna, che si attiva senza stimolazione centrale. Si genera a seguito di distensione dell'esofago e perdura finché il viscere non si è svuotato. La sua importanza emerge nel caso di particolari alimenti, particolarmente solidi, che richiedono più tempo per transitare in esofago, rendendo non del tutto sufficiente l'onda peristaltica primaria. La peristalsi secondaria è, dunque, un sistema di *clearance* esofagea, atta a svuotare l'esofago in caso di inefficienza dell'onda primaria.
- Le **contrazioni terziarie** non rappresentano una vera e propria onda peristaltica. Sono una serie di contrazioni isolate, identificabili con lo studio radiografico dopo ingestione di bario radio-opaco, e non se ne conosce il ruolo fisiologico.

Nel caso di una serie di deglutizioni volontarie in rapida successione (10s o meno tra i vari atti deglutitori) si osserva scomparsa delle peristalsi sia per effetto di un fenomeno d'inibizione centrale, sia come conseguenza della refrattarietà delle placche neuromuscolari



esofagee. Al posto delle normali onde peristaltiche compare un'unica grande onda al termine della successione degli atti deglutitori.

L'intero processo deglutitorio coinvolge nel suo complesso l'intervento di circa 50 muscoli.

Il transito del bolo lungo la via digerente, durante le tre fasi della deglutizione, non è costante ma può prevedere fisiologiche inversioni di percorso od arresti. Ad esempio il breve arresto del percorso del bolo alimentare a livello delle vallecole glossoepiglottiche è del tutto fisiologico, ed è responsabile del completamento della sensazione del gusto (il cosiddetto "retrogusto").

Altri casi di arresto del bolo alimentare sono, invece, patologici, come avviene ad esempio in caso di acalasia esofagea, diverticolosi, paralisi ricorrente.

Fisiologia degli sfinteri esofagei

Il lume esofageo possiede una pressione inferiore a quella registrabile nella faringe e nello stomaco, pertanto il ruolo degli sfinteri esofagei superiore ed inferiore è quello di mantenere una costante chiusura, così da prevenire anomali movimenti di aria o del bolo alimentare nell'esofago.

In assenza di uno sfintere superiore fisiologicamente tonico, l'aria entrerebbe nel tratto digerente durante l'inspirazione. Alla stessa stregua un'incontinenza dello sfintere inferiore faciliterebbe il reflusso di contenuto gastrico nell'esofago stesso.

Lo UES mantiene una chiusura costante con un insieme di forze, delle quali

quella preponderante ha direzione anteroposteriore. La pressione fisiologica è di circa 100 mmHg in senso anteroposteriore e 50 mmHg in senso laterale.

Il LES contratto tonicamente mantiene una pressione da 10 a 45 mmHg più elevata, rispetto alla pressione intragastrica (la quale è variabile in relazione alla presenza del bolo ed al volume di riempimento). Esso perde fisiologicamente il proprio tono nel momento della deglutizione, come risposta alla scarica neuronale dei centri della deglutizione e rimane aperto sino a che l'onda peristaltica raggiunge l'esofago distale. È l'onda peristaltica stessa a determinarne una nuova chiusura.

Nonostante le numerose controversie del passato è oggi universalmente accettato che il LES è in grado di mantenere la propria pressione di chiusura indipendentemente dall'effetto "barriera", esercitato dalle fibre muscolari del diaframma, al cui livello si colloca. Pertanto la presenza di un'ernia jatale da scivolamento non può essere messa in correlazione con fenomeni di reflusso gastroesofageo.

Questo dato è stato confermato dai dati epidemiologici, che non dimostrano significative differenze nella prevalenza di ernia jatale in soggetti con e senza reflusso gastroesofageo.

Il mantenimento della pressione tonica del LES è frutto di un **controllo nervoso estrinseco** e di un **controllo nervoso intrinseco**.

Il **controllo nervoso estrinseco** si esplica attraverso fibre nervose eccitatorie che partono dal tronco (nucleo ambiguo e nucleo motore dorsale del vago) e che



decorrono lungo il nervo vago, e attraverso fibre adrenergiche che originano nei gangli cervicali e paravertebrali.

Il **controllo nervoso intrinseco** è assicurato dal sistema nervoso gastroenterico, una fitta rete di neuroni, ampiamente anastomizzati tra loro, che ricevono impulsi dalla mucosa esofagea, li modulano con impulsi estrinseci, e danno poi ordini motori alla muscolatura dell'esofago sia per controllare la peristalsi, sia per controllare gli sfinteri esofagei (32).

L'importanza del sistema nervoso enterico è dimostrata dal fatto che una vagotonia tronculare non interferisce con la pressione di chiusura a riposo, né abolisce la peristalsi.

Inoltre l'iniezione di tossina botulinica o di atropina produce un calo marcato del tono del LES a riposo, dimostrando che esso è determinato dall'attività di sinapsi colinergiche (33).

Il neurotrasmettitore responsabile del rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore è invece una combinazione del **polipeptide intestinale vasoattivo (VIP)** ed **ossido nitrico**.

La pressione a riposo del LES è dinamica e varia continuamente, anche da minuto a minuto, per effetto di numerosi fattori. Tra essi la quantità e la qualità del cibo ingerito, ma anche altri fattori, quali il fumo di sigaretta e la distensione gastrica. Il primo fa decrescere sensibilmente la pressione a livello dello sfintere, mentre nel secondo caso, in condizioni normali, il LES risponde all'incremento della pressione intra-addominale aumentando la propria pressione a riposo, mantenendosi sempre superiore alla

pressione gastrica. Oltre ai fattori citati, numerosi ormoni e polipeptidi prodotti nel tratto gastroenterico, o in altri distretti corporei, hanno effetto sulle variazioni di pressione del LES. Tra essi vanno ricordati la **colecistochinina** che giustifica la depressione sfinterica, riscontrabile dopo ingestione di grassi, ed il **progesterone**, che spiega i frequenti episodi d'incontinenza cardiaca in corso di gravidanza. Infine, numerosi neurotrasmettitori ed agenti farmacologici interferiscono con il fisiologico funzionamento del LES.

Anatomia dello stomaco

Lo stomaco

Lo stomaco è un organo che ha lo scopo d'immagazzinare, omogeneizzare e rimescolare il bolo alimentare, proseguire i processi digestivi ed immettere gradualmente il bolo nel duodeno.

Si colloca nell'addome superiore, caudalmente al diaframma, in continuità con l'esofago prossimalmente e con il duodeno distalmente. È un organo cavo, a tonache sovrapposte, costituito, dall'esterno all'interno, da una tonaca sierosa, una muscolare (composta da fasci longitudinali, circolari ed obliqui), una tonaca sottomucosa, una *muscularis mucosae* ed infine un rivestimento mucoso, costituito da epitelio cilindrico semplice con *orletto a spazzola*.

Lo stomaco viene suddiviso in: cardias, corpo, fondo, antro e piloro. Quest'ultimo rappresenta la parte più distale e tubulare, con una spessa parete muscolare che costituisce lo **sfintere pilorico**.

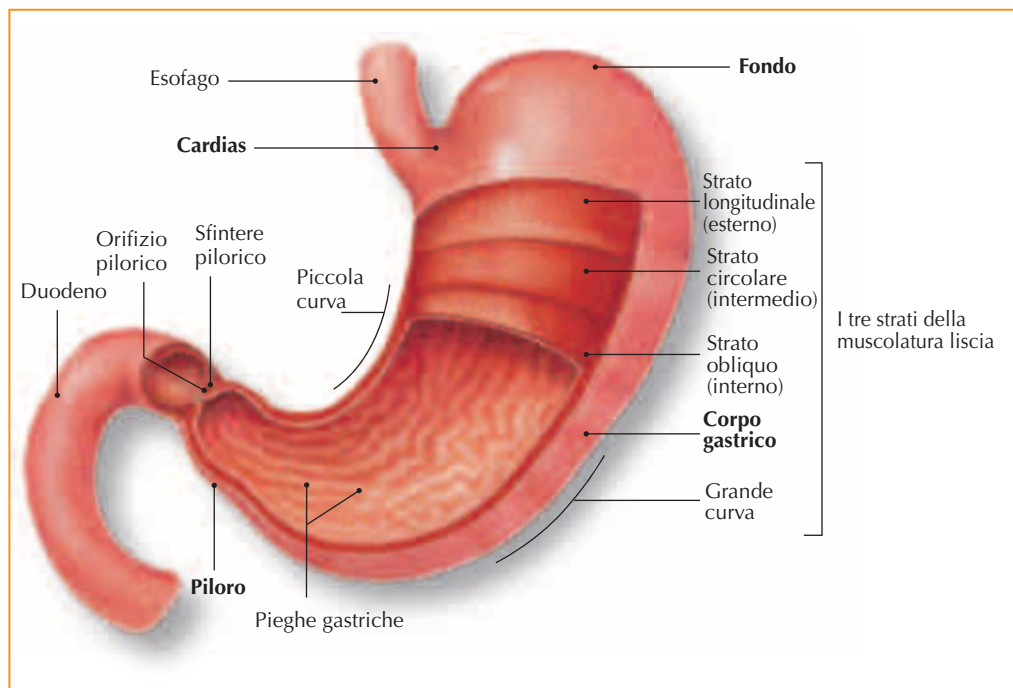


Figura 10 *Lo stomaco.*

La **mucosa** dello stomaco appare come una superficie vellutata, d'aspetto lucido per via del muco che la ricopre, di colore rosa-grigiastro, più pallida a livello di cardias, antro e piloro. Nella regione del corpo si solleva in pliche a direzione prevalentemente longitudinale, più irregolari a livello del fondo, e distendibili in condizioni di riempimento. In tutto il fondo ed il corpo le **pieghe** sono unite da tratti anastomotici assai variabili, che determinano un "disegno" a maglie allungate: esso muta notevolmente nel corso dei differenti stati funzionali del viscere. Si trovano tuttavia alcune plicature più costanti per forma e per sede: vanno segnalate quelle pros-

sime alla "piccola curvatura" dello stomaco (che rappresenta il margine superiore dell'organo), ove si osservano due pieghe principali, che delimitano fra di loro una doccia, chiamata: **via gastrica breve**. Essa conduce direttamente dall'imbocco esofageo al piloro.

Nello stomaco disteso le grossolane pliche longitudinali scompaiono in massima parte ed appare evidente un altro disegno della mucosa, permanente, e che non scompare anche in condizioni di massima distensione. Si tratta di sottili solchi di varia profondità, anastomizzati a rete, che delimitano areole a contorni poligonali, lievemente mammellonate, dell'ampiezza



di alcuni mm²: le **areole gastriche**. Se osservate con una lente d'ingrandimento, le areole gastriche hanno superficie cribriforme, per la presenza di piccole **foveole gastriche**, avvallamenti nei quali sboccano le **ghiandole gastriche** (2). Le foveole sono complessivamente circa 3.500.000 e nel fondo di ciascuna di esse trovano sbocco 4-5 ghiandole tubulo-ramificate.

La mucosa gastrica presenta vari tipi di cellule, in grado di secernere differenti sostanze. In particolare la ghiandola presenta a livello dell'imbocco nel lume gastrico un'area rivestita da cellule mucose in continuità con le cellule che costituiscono l'epitelio di rivestimento gastrico. Più in profondità si trova il cosiddetto **colletto**, costituito da cellule mucose. Nella porzione più profonda del tubulo, dal colletto alla base, la ghiandola è costituita da due categorie cellulari, alternate a cellule endocrine: le cellule parietali, o **delomorfe**, e le cellule principali, o **adelomorfe**.

Irrorazione ematica dello stomaco

La **vascolarizzazione** arteriosa dello stomaco è fornita dai rami del tronco celiaco e dall'arteria mesenterica superiore, mentre la circolazione venosa drena nella vena porta e nella vena mesenterica superiore.

Innervazione dello stomaco

L'**innervazione** è garantita da fibre simpatiche (adrenergiche) e parasimpatiche (colinergiche) del sistema nervoso autonomo.

In particolare l'innervazione **simpatica** è costituita da fibre postgangliari che

derivano dal plesso celiaco, situato in prossimità delle arterie gastriche e gastroepiploiche, mentre le fibre pregangliari derivano dal VII e dall'VIII segmento toracico del midollo spinale. L'innervazione simpatica contiene fibre afferenti nocicettive e fibre motorie per lo sfintere pilorico.

L'innervazione **parasimpatica** è a carico del nervo vago, che prende contatto con le cellule gangliari situate nella sottomucosa (**plesso di Meissner**) o nella muscolare propria (**plesso di Auerbach**). Le fibre postgangliari originate da questi plessi innervano sia i componenti secretori, sia i componenti motori dello stomaco. Le cellule parietali secernenti le cellule adelomorfe e le **cellule G** dell'antro sono innervate da fibre postgangliari vagali.

Oltre alle fibre nervose simpatiche e parasimpatiche, esistono fibre nervose che contengono polipeptidi vari (VIP, enkefaline, colecistochinina, somatostatina...) in grado di agire sulle funzioni secretorie e motorie dello stomaco (**fibre peptidergiche**).

Fisiologia della secrezione acida

Il succo gastrico

Le differenti cellule secernenti della mucosa gastrica e delle ghiandole gastriche producono numerose sostanze, che compongono il **succo gastrico**, secreto come conseguenza della deglutizione o della salivazione ed il cui pH è pari circa ad 1.

Il succo gastrico è composto da:



● Le manifestazioni faringo-laringee della patologia da **REFLUSSO**

- **Muco e bicarbonati:** vengono prodotti dalle cellule calciciformi mucipare superficiali e del colletto della ghiandola, svolgendo un'azione di lubrificazione e di protezione della mucosa.
- **Pepsinogeno:** è prodotto dalle cellule adelomorfe ed in minima parte anche dalle cellule del rivestimento mucoso di tutto lo stomaco.
- **Acido cloridrico (HCl):** viene prodotto dalle cellule delomorfe localizzate esclusivamente a livello del corpo e del fondo dello stomaco, e svolge un'azione d'attivazione enzimatica ed un'azione sterilizzante.
- **Fattore intrinseco:** è prodotto dalle cellule della mucosa del fondo gastrico e svolge un ruolo indispensabile per l'assorbimento della vitamina B12 nel tenue distale.
- **Gastrina:** è prodotta dalle **cellule G** dell'antro ed ha un'azione di stimolo alla secrezione acida gastrica.
- **Lipasi gastrica:** è l'unica lipasi in grado di agire a $\text{pH} < 6$ ed inizia la digestione dei grassi.
- **Amilasi salivare:** contenuta nella saliva, inizia già nella fase orale della deglutizione la digestione dei carboidrati ed entra a far parte del succo gastrico, giungendo assieme al bolo nello stomaco.
- **Acqua ed elettroliti.**

Nella mucosa di rivestimento di tutto lo stomaco si trovano disseminate cellule enterocromaffini che secernono **serotonina** e varie cellule endocrine, secernenti varie sostanze, tra cui somatosta-

tina, enteroglucagone, encefaline, VIP ed altri ormoni. Tali sostanze svolgono differenti azioni o per contiguità (azione paracrina), o a distanza, attraverso il torrente circolatorio (azione endocrina). Alcuni di questi polipeptidi sono presenti anche nelle terminazioni nervose intragastriche (azione neurocrina).

Nella lamina propria della mucosa gastrica, infine, sono presenti cellule non epiteliali, quali i mastociti contenenti istamina, che svolgono un ruolo essenziale nella secrezione dell'HCl.

Secrezione di HCl

L'HCl è prodotto dalle cellule parietali, o delomorfe, delle ghiandole gastriche. Esso riduce la carica batterica degli alimenti ingeriti, e permette la digestione attivando il pepsinogeno a pepsina e la sua secrezione avviene prevalentemente durante i pasti e nel periodo notturno.

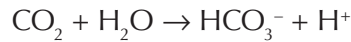
La secrezione d'idrogeno, e del cloro che lo accompagna, avviene contro un gradiente di concentrazione ed elettrico; pertanto, affinché tali ioni passino dalla cellula al lume, occorre un dispendio energetico. L'energia necessaria viene fornita dall'ATP intracellulare. In particolare l'enzima $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasi}$ (**pompa protonica**), sito sulla membrana apicale della cellula delomorfa, catalizza a spese di una molecola di ATP lo scambio di ioni potassio, con ioni idrogeno intracellulari, derivanti da H_2O . Nella reazione l'idrogenione viene estruso dalla cellula, verso il lume, mentre sul versante ematico viene eliminato bicarbonato (**onda alcalina**), all'origine dell'alcalosi postprandiale.



La figura 11 mostra nel dettaglio le reazioni biochimiche che sono alla base della secrezione acida della cellula parietale:

1. L'attivazione dei canali per cloro (Cl^-) e potassio (K^+) del versante endoluminale determina un flusso di ioni Cl^- in uscita dalla cellula. Ciò genera un potenziale transmembrana negativo, pari a circa -40 mV . Esso facilita la diffusione passiva degli ioni K^+ , derivante dall'azione delle pompe Na/K del versante vascolare (4), dal citoplasma al lume.
2. L'enzima **anidrasi carbonica** catalizza la produzione di bicarbonato (HCO_3^-) e idrogenioni (H^+) a partire dall'anidride carbonica (CO_2), in ingresso dal torrente ematico, attraverso

so la membrana del versante vascolare della cellula parietale.



L'aumento di concentrazione del bicarbonato endocellulare ed il contemporaneo calo di concentrazione di ioni Cl^- stimola le pompe che, a livello del versante vascolare, estrudono HCO_3^- in antiporto con Cl^- . Si ripristina in tal modo la concentrazione del cloro citoplasmatico, mentre il bicarbonato estruso diffonde passivamente dal liquido interstiziale al torrente vascolare, generando l'**onda alcalina**.

3. Gli idrogenioni rimasti nel citoplasma vengono estrusi nel lume, in antiporto con ioni K^+ , ad opera della pompa protonica APTasica . Viene

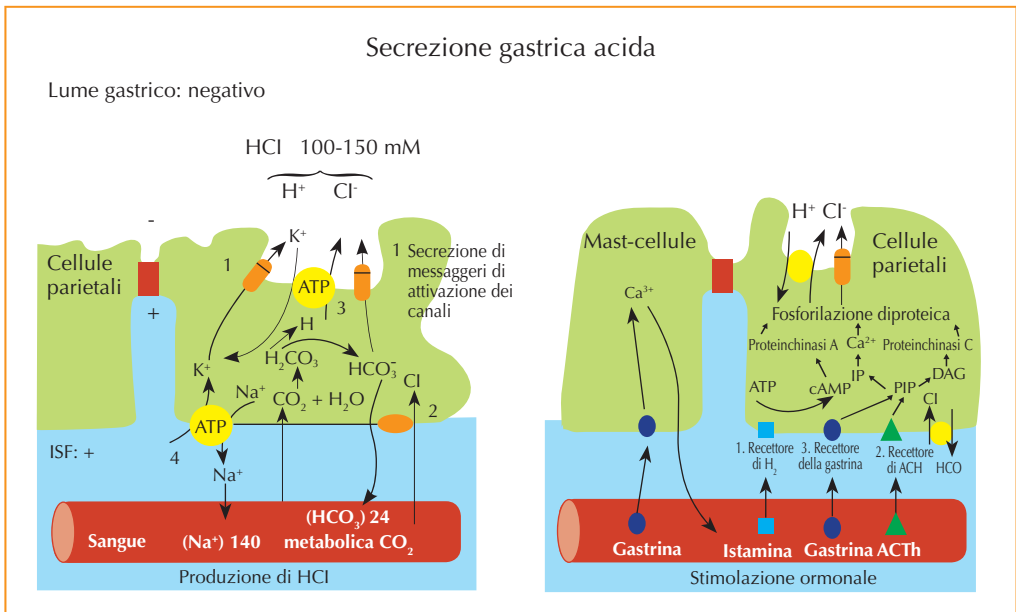


Figura 11 La secrezione acida (da Paulev).



● Le manifestazioni faringo-laringee della patologia da **REFLUSSO**

così ristabilita anche la concentrazione del potassio endocellulare, che prosegue il suo ciclo in uscita attraverso i canali ed in ingresso attraverso la pompa protonica stessa.

4. La concentrazione cellulare di cationi è mantenuta dall'azione delle pompe Na/K del versante vascolare, che scambiano sodio (Na^+), in uscita, con K^+ in ingresso.

Il risultato finale è la secrezione, nel lume della ghiandola gastrica, di ioni potassio e cloro, i quali si combinano per dare acido cloridrico (HCl), che viene liberato nel lume endogastrico.

La secrezione attiva di idrogeno si accompagna anche ad un cambiamento morfologico dell'apice della cellula, che da una struttura tubulo-vescicolare passa ad una struttura di tipo canalicolare con microvilli, che aumentano la superficie funzionale.

La regolazione della secrezione acida avviene ad opera di recettori, posti sul versante vascolare della cellula parietale.

Qui sono presenti recettori specifici per l'istamina (H_2), la gastrina, l'acetilcolina e per le prostaglandine.

L'**istamina** determina la formazione di AMP ciclico (cAMP) all'interno della cellula, con successiva attivazione della pompa protonica.

Gastrina ed **acetilcolina** stimolano la pompa protonica tramite il calcio intracellulare, aumentando la permeabilità della membrana del versante vascolare al calcio circolante.

In particolare la **gastrina** viene secreta dalle cellule G antrali a seguito di impulsi vagali, in risposta alla presenza di polipeptidi d'origine alimentare nel lu-

me gastrico (polipeptidi integri nel lume gastrico indicano che il pepsinogeno non viene attivato a pepsina, segno che il pH si è elevato) e come conseguenza di altri stimoli. Il neuropeptide, ad esempio, rappresenta un altro fattore che stimola la secrezione di gastrina, mentre la somatostatina ne inibisce la produzione. Anche i farmaci bloccanti la pompa protonica, generando aumento del pH endoluminale, stimolano la produzione di gastrina.

L'**acetilcolina**, rilasciata direttamente a seguito di stimolazione vagale, determina l'attivazione della pompa protonica. Le **prostaglandine** sembrano agire su recettori vicini ai recettori H_2 , impedendo che l'istamina attivi l'adenilato ciclasi. In tal modo viene meno la formazione di cAMP intracellulare e non si attiva la pompa protonica (32).

I messaggeri intracellulari per l'attivazione della pompa protonica sono dunque rappresentati dal calcio e dal cAMP.

Il **nervo vago**, oltre a stimolare direttamente le cellule parietali ad attivare la pompa protonica, stimola anche le cellule G alla produzione di gastrina.

La risposta secretoria ai vari stimoli può essere suddivisa in tre fasi temporali:

- La **fase cefalica** è data da vista, odorato e gusto del cibo, da sensazioni tattili orali sulla consistenza dell'alimento e dal pensiero del cibo, che stimolano la secrezione di saliva e determinano stimolazione ipotalamico-vagale, con conseguente secrezione di HCl e di gastrina.
- La **fase gastrica**, dovuta alla distensione dello stomaco, indotta dalla



presenza del bolo alimentare, stimola la produzione di gastrina (per la presenza di peptidi) e determina stimolazione vagale, con conseguente liberazione di acido cloridrico.

- Nella **fase intestinale** le proteine, i peptoni e gli aminoacidi che vengono assorbiti a livello del duodeno stimolano la secrezione idrogenionica tramite induzione al rilascio di gastrina, e tramite l'**enteroxantina**, prodotta dal tenue stesso.

Tra gli altri fattori che interferiscono con la produzione di HCl vanno ricordati il caffè, le bevande alcoliche, il latte ed i brodi di carne, che stimolano la secrezione acida, mentre grassi e carboidrati la inibiscono.

La regolazione a *feedback* della secrezione acida avviene tramite la **somatostatina**, secreta dalle **cellule D** che sono dislocate assieme alle cellule G nella mucosa dell'antro pilorico. Tali cellule possiedono recettori per gli ioni H^+ endoluminali e, tramite la somatostatina, inibiscono sia la secrezione di gastrina, sia quella dell'acido cloridrico.

Un altro inibitore della secrezione di HCl è rappresentato dalla **secretina**, prodotta dalle **cellule S** duodenali quando il pH del lume duodenale si abbassa.

Il rapporto tra funzione delle cellule S e fase intestinale, entrambe di pertinenza duodenale, trova ragione nel fatto che se nel lume duodenale giungono polipeptidi ancora non del tutto digeriti si attiva un'ulteriore liberazione di HCl, mentre quando nel lume duodenale giungono troppi idrogenioni la secrezione acida viene inibita.

I **fattori protettivi** che impediscono all'acido cloridrico ed alla pepsina di danneggiare la mucosa gastroduodenale sono molteplici:

- Il **muco**, prodotto dalle cellule caliciformi mucipare disseminate nella mucosa di tutto lo stomaco, e di colletti ghiandolari, forma un film protettivo che ostacola meccanicamente la retrodiffusione di macromolecole, tra cui la pepsina stessa.
- Il **bicarbonato**, secreto dalle cellule epiteliali, penetra nel gel mucoso, creando un gradiente progressivo nello spessore di questo, che va dal pH 6 del versante epiteliale al pH 1 del versante luminale. In tal modo il film mucoso protettivo rallenta la retrodiffusione degli idrogenioni, pur non impedendola del tutto.
- Oltre al gradiente del pH, il film mucoso possiede un **potenziale elettrico** con una differenza di potenziale di circa 40 mV tra la mucosa ed il lume. Questo gradiente elettrico ostacola la diffusione di ioni carichi positivamente verso la membrana (e pertanto ostacola la retrodiffusione degli idrogenioni).
- L'**adesività** delle cellule della mucosa gastrica la rendono impermeabile all'acqua e, conseguentemente, agli ioni H^+ .
- Altro fattore protettivo è l'**elevato** turnover cellulare della mucosa gastrica, che consente il rapido ricambio di cellule, eventualmente danneggiate.
- Le **prostaglandine E**, prodotte nello stomaco, stimolano la produzione di muco e di bicarbonato.

Epidemiologia del reflusso faringo-laringeo

I membri del *Consensus Group*, riunitisi a Montreal nel 2006 allo scopo di delineare una definizione universale, affidabile ed omogenea di malattia da reflusso gastroesofageo, hanno posto la fine ad annose controversie, circa le manifestazioni probabili, o presunte, del reflusso, definendo la malattia da reflusso come una “sindrome”, per via della moltitudine di segni e sintomi, non sempre associati ad alterazioni anatomiche, che ne traggono origine.

Le sindromi esofagee sono state ulteriormente suddivise in sindromi sintomatiche, tra le quali si riconoscono la

sindrome tipica da reflusso e la sindrome da reflusso con dolore toracico, e le sindromi con lesioni esofagee, che includono l'esofagite da reflusso, la formazione di stenosi, l'esofago di Barrett e l'adenocarcinoma esofageo.

Accanto ad esse è stata finalmente riconosciuta l'esistenza di sindromi extraesofagee, all'interno delle quali si parla di “associazioni certe”, tra cui quelle con tosse, laringite cronica posteriore, asma ed erosione dentale, e di “associazioni possibili”, quali faringite cronica, fibrosi polmonare idiopatica ed otite media ricorrente (34).

Tabella 4.

La nuova definizione e classificazione delle sindromi da reflusso

Il reflusso si manifesta:
 Nel 60-70% dei casi come una sindrome extraesofagea.
 Nel 20-30% con un'esofagite erosiva.
 Nel 6-10% con un esofago di Barrett.

GERD: Sindromi esofagee		LPR: Sindromi extraesofagee	
Sindromi sintomatiche	Sindromi con danno esofageo	Associazione certa	Associazione possibile
Sindrome tipica da reflusso	Esofagite	Tosse da reflusso	Faringite cronica
Sindrome “atipica” da reflusso con dolore toracico o con disfagia esofagea	Stenosi	Laringite posteriore da reflusso	Sinusite idiopatica
	Esofago di Barrett	Asma da reflusso	Fibrosi polmonare idiopatica
	Adenocarcinoma esofageo	Erosione dentale da reflusso	Otite media ricorrente



Se i dati epidemiologici della GERD sono oggi ampiamente documentati, allo stato attuale mancano studi su incidenza e prevalenza delle sindromi extra-esofagee da reflusso.

La variabilità dell'incidenza reale del LPR, documentata nei pochi studi pubblicati a riguardo, è legata essenzialmente all'assenza, fino ad oggi, di opinioni condivise a proposito del suo ruolo patogenetico o favorente nelle patologie croniche delle vie aeree (35).

Secondo Koufman *et al.*, manifestazioni a carico delle vie aerodigestive superiori di un LPR si possono riscontrare nel 50% di tutti i pazienti disfonici (36).

In generale il 10% dei pazienti che si rivolgono allo specialista ORL ha sintomi correlabili alla GERD (37).

Degli oltre 13500 pazienti trattati presso il Centro di Videolaringostroboscopia delle Vie Aerodigestive Superiori "Enrico De Amicis" dal 1995 ad oggi abbiamo avuto modo di riscontrare una prevalenza di quadri endoscopici compatibili con una laringite cronica posteriore da LPR pari al 32,1%. Tra questi pazienti solo il 39,2% mostrava anche sintomi e segni gastroenterologici, men-

tre il restante 60,8% denunciava solo sintomi "otorinolaringoiatrici".

I numeri che abbiamo appena riportato dimostrano allora un dato di importanza assoluta: la patologia predominante nei nostri pazienti risulta proprio essere la patologia da reflusso (38).

Nel professionista della voce, ed in modo particolare nel cantante professionista, il reflusso laringo-faringeo rappresenta un problema di frequente riscontro.

Un recente studio multicentrico, condotto su un vasto campione di coristi d'opera, ha messo in evidenza un'incidenza di sintomi riferibili alla GERD quasi doppia, rispetto alla popolazione generale (42% contro 25%). GERD e LPR debbono pertanto essere oggi considerate come patologie "professionali" del cantante (39).

Ulteriori studi epidemiologici saranno necessari per chiarire definitivamente l'incidenza e la prevalenza delle patologie correlate al reflusso, ed il suo impatto nella patogenesi delle più comuni patologie croniche delle vie aerodigestive superiori, specie in conseguenza dei recenti consensi comuni a riguardo, raggiunti grazie agli ultimi meeting internazionali.

Fisiopatologia ed eziopatogenesi del reflusso

Fisiologicamente, il reflusso gastroesofageo è impedito da una serie di meccanismi di difesa:

- La **barriera antireflusso** è normalmente costituita da una serie di strutture anatomiche che controllano la frequenza ed il volume del normale reflusso acido (40).
- La **clearance acida endoluminale** agisce riducendo il tempo di contatto tra il succo gastrico e la mucosa delle vie digestive superiori, e si realizza attraverso la peristalsi esofagea, la forza di gravità e la secrezione salivare e ghiandolare esofagea (41).
- I **fattori di resistenza epiteliale** tendono a limitare il danno, durante il contatto tra l'acido di provenienza gastrica e la mucosa stessa.

La **barriera antireflusso** è composta da alcune strutture *anatomiche* che concorrono staticamente alla sua funzione:

- Membrana freno-esofagea.
- Tratto esofageo intra-diaframmatico.
- Lunghezza della porzione intra-addominale dell'esofago.
- Bretella di Laimer (fibre provenienti dallo stomaco, che formano una bretella attorno all'esofago distale, contribuendo a mantenere l'angolo acuto di His).

- Angolo di His, costituito dall'angolo acuto tra il margine inferiore sinistro dell'esofago e il fondo gastrico.

Alla funzione della barriera contribuisce una struttura *dinamica funzionale*: lo **sfintere esofageo inferiore** (lower esophageal sphincter – LES). Esso possiede un'attività contrattile essenzialmente riflessa, ma anche autonoma in risposta a specifici stimoli neuro-ormonali.

Il mantenimento della pressione tonica del LES è frutto di un **controllo nervoso estrinseco** e di un **controllo nervoso intrinseco**.

Il **controllo nervoso estrinseco** si esplica attraverso fibre nervose eccitatorie che partono dal tronco (nucleo ambigu e nucleo motore dorsale del vago) e che decorrono lungo il nervo vago, e attraverso fibre adrenergiche che originano nei gangli cervicali e paravertebrali.

Il **controllo nervoso intrinseco** è assicurato dal sistema nervoso gastroenterico, una fitta rete di neuroni, ampiamente anastomizzati tra loro, che ricevono impulsi dalla mucosa esofagea, li modulano con impulsi estrinseci, e danno poi ordini motori alla muscolatura dell'esofago sia per controllare la peristalsi, sia per controllare gli sfinteri esofagei (32).

Mentre la pressione intragastrica a riposo è di 5 mmHg, la pressione intraeso-



fagea è pari a -5 mmHg. In condizioni fisiologiche la pressione del LES è di 15-30 mmHg, quindi superiore a quella endogastrica, impedendo il rigurgito di bolo e succo gastrico in esofago. La pressione dello sfintere esofageo superiore è invece pari a 100 mmHg. Fisiologicamente l'attività inibitoria fasica, che genera apertura del LES, avviene in concomitanza di ogni atto deglutitorio (inibizione post-deglutitoria). Essa dura in media 5 secondi ed è seguita da una nuova contrazione. In particolare tale rilasciamento fisiologico inizia circa 1,5-2,5 secondi dopo l'inizio della deglutizione raggiungendo l'apice dopo 3-4 secondi, in modo da

mantenere aperto lo sfintere con l'arrivo dell'onda peristaltica. In clinostatismo tale inibizione favorisce il reflusso, mentre in ortostatismo il fenomeno viene impedito dalla bolla gastrica. L'attività inibitoria fasica può avvenire spontaneamente, senza relazione con atti deglutitori, rappresentando il *rilasciamento transitorio inappropriato* (transient lower esophageal sphincter relaxation – TLESR). Fisiologicamente si tratterebbe di un meccanismo di ventilazione gastrica, in risposta ad una distensione della cavità gastrica ed alla presenza d'aria in essa. Soltanto una minoranza di pazienti con GERD presenta una pressione del LES

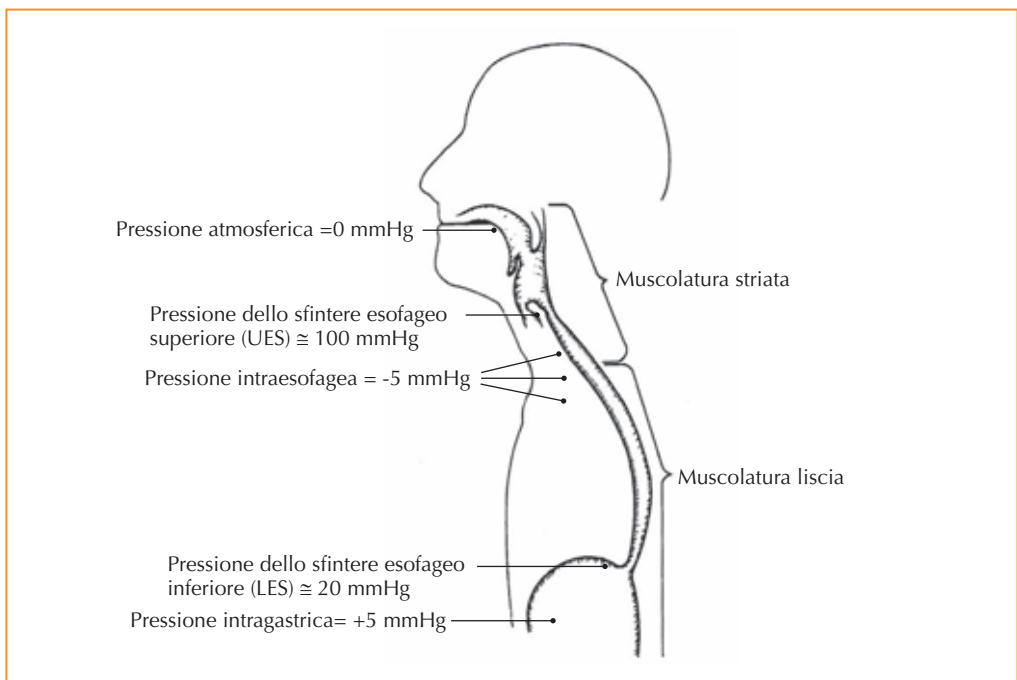


Figura 12 Distribuzione della pressione nella prima parte del tratto gastroenterico (da Sataloff, Vol. 2).



costantemente bassa (<6 mmHg) cosicché si determina un episodio di reflusso ogni qualvolta la pressione endogastrica risulti superiore. Questa tipologia di pazienti, con continui episodi di rigurgito, presenta solitamente esofagiti severe ed ulteriori complicanze.

La maggior parte dei pazienti con GERD, invece, ha un normale tono a riposo del LES e non possiede un'ernia jatale. Tali pazienti presentano episodi transitori inappropriati di depressione del tono del LES, soprattutto notturni, al pari degli individui sani, ma durante questi episodi, fisiologici, si verifica reflusso (33). Le cause di aumento di frequenza e durata degli episodi di TLESR non sono note.

La **clearance acida endoluminale** agisce riducendo il tempo di permanenza del succo gastrico in esofago. Essa ha inizio con la peristalsi esofagea, finalizzata al trasporto nello stomaco di materiale eventualmente refluito, e si completa con l'azione tampone, esercitata dalla saliva. Normalmente essa si completa in 3-5 minuti, ma lo svuotamento esofageo prolungato, il clinostatismo e le alterazioni quali-quantitative della salivazione comportano una **clearance** esofagea prolungata.

I **fattori di resistenza tissutali** sono rappresentati da fattori pre-epiteliali, quali un *film* idrofilo che limita la retrodiffusione degli idrogenioni, per via della presenza di bicarbonato di derivazione salivare, e da fattori epiteliali. Questi ultimi sono costituiti dalle giunzioni intracellulari, che ostacolano il passaggio degli idrogenioni grazie anche alla presenza di molecole preposte alla medesima

funzione (bicarbonato, proteine, fosfati) e da proteine di membrana che estrudono idrogenioni dal citosol, in caso di acidificazione intracellulare. La struttura stessa dell'epitelio di rivestimento esofageo, dunque, rende tale epitelio parzialmente resistente all'azione erosiva del succo gastrico. Tali fattori di protezione sono assenti a livello degli altri tratti delle vie aerodigestive superiori.

La patogenesi della GERD è dunque multifattoriale e include rilassamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore, anomalie del tono basale dello sfintere stesso, sino alla beanza, ma anche ernia jatale, alterazione della **clearance** acida esofagea, ritardato svuotamento gastrico ed alterazione dei fattori difensivi della mucosa esofagea.

In particolare:

- **L'ernia jatale**, da incontinenza dello jatus esofageo del diaframma o da brachiesofago, si associa a scivolamento diaframmatico, evidenziabile in esofagogastroscoopia con manovra di Valsalva, determina separazione del LES dal forame diaframmatico e contribuisce alla patogenesi del reflusso, originando alterazioni funzionali dello sfintere stesso. I pilastri diaframmatici destro e sinistro circoscrivono una fessura muscolare che costituisce, per l'esofago, un vero e proprio sfintere (30).
- **L'alterata clearance esofagea** è responsabile di una prolungata esposizione acida della mucosa dell'esofago (41).
- Il **ritardato svuotamento gastrico**, causando distensione dello stomaco,



è in grado di aumentare significativamente il numero di episodi di rilasciamento transitorio del LES, contribuendo al reflusso post-prandiale (42).

- Il calo di efficienza dei **fattori difensivi mucosali** non attua il normale ostacolo alla retrodiffusione degli idrogenioni nel tessuto esofageo.

Tra le cause d'**insufficienza secondaria** dello sfintere esofageo inferiore si ricordano la sclerodermia, la variante miopatia della sindrome da pseudo-obstruzione intestinale cronica, la gravidanza, il fumo e l'assunzione di agenti che rilasciano la muscolatura liscia. Il progesterone prodotto in gravidanza ed il fumo di sigaretta, in particolare, agiscono determinando depressione del LES.

Il reflusso è altresì facilitato dall'incremento della pressione endogastrica che si verifica in corso di condizioni, quali obesità, gravidanza, ascite, uso di abiti e/o di cinture troppo stretti. Ciò tende a far incrementare il numero e la durata degli episodi di rilasciamento transitorio inappropriato del LES.

Tra gli altri fattori facilitanti il reflusso si ricordano la vicinanza del contenuto gastrico alla giunzione gastroesofagea, tipica del clinostatismo, le alterazioni della motilità esofagea da disturbi neurologici, o da causa infettiva (tripanosomiasi), l'assunzione di sostanze acide o che deprimono il tono dello sfintere esofageo inferiore. Anche tutte le condizioni che provocano alterazioni quali-quantitative della salivazione, quali il fumo di sigaretta e la xerostomia, possono facilitare le lesioni da reflusso (43).

Alcool, fumo e cibi molto caldi, inoltre, possono determinare calo dell'efficacia

dei fattori di protezione tissutali, facilitando la retrodiffusione degli idrogenioni a livello epiteliale.

Tabella 5

Effetti di peptidi ed ormoni sulla pressione del LES

Aumento pressione del LES	Calo pressione del LES
Gastrina	Secretina
Motilina	Colecistochinina
Sostanza P	Glucagone
Polipeptide pancreatico (PP)	Polipeptide gastrico inibitorio (GIP)
Bombesina	Polipeptide intestinale vasoattivo (VIP)
Enkefaline	Peptide istidina-isoleucina (PHI)
Pitressina	Progesterone
Angiotensina	

Nella genesi della patologia da reflusso il livello di secrezione acida gastrica non sembra oggi giocare un ruolo determinante: per quanto pazienti con marcato aumento di secrezione acida, quali i soggetti affetti da sindrome di Zollinger-Ellison, presentino una maggiore incidenza di esofagite erosiva e di esofago di Barrett, è attualmente dimostrato che al di sotto di certi livelli, la quantità di acido cloridrico (HCl) secreto a livello gastrico non interferisce significativamente nella patogenesi della GERD (44) e che in assenza di gravi compli-



canze la secrezione acida dei soggetti con esofagite non differisce da quella dei soggetti normali (45).

Tabella 6

Effetti di neurotrasmettitori e principi attivi sulla pressione del LES

Aumento pressione del LES	Calo pressione del LES
Colinergici	Ossido nitrico
α -adrenergici	β -adrenergici (dopamina)
Metoclopramide	Nitrati
Cisapride	Atropina
	Bloccanti dei canali del calcio
	Morfina
	Diazepam
	Teofillina

Anche l'infezione da *Helicobacter pylori* non incide significativamente nella storia naturale della patologia. Al contrario, le forme più severe di gastrite sostenute da infezione da parte dei ceppi più virulenti del batterio, si associano a diminuzione della secrezione acida e a diminuzione dell'incidenza delle complicazioni della GERD. Ciononostante il trattamento dell'infezione non si associa a peggioramento della patologia, né compromette in alcun modo il trattamento acido-soppressivo con inibitori della pompa protonica (46-48).

Il ruolo del reflusso non acido, in particolare quello del reflusso di sostanze secrete a livello duodenale, quali bile

e tripsina, rimane tutt'oggi controverso ed oggetto di studi. Mentre il singolo reflusso duodenogastroesofageo non produce esofagite, come dimostrato in pazienti sottoposti a gastrectomia, i soggetti che presentano reflusso sia acido, sia biliare, sono soggetti ad un'elevata incidenza di esofagite (67%) (49). Allo stesso modo è stato osservato come il reflusso duodenogastroesofageo sia più comune, rispetto al solo reflusso gastroesofageo, negli individui con esofago di Barrett (50).

Numerose evidenze dimostrano che il reflusso laringo-faringeo è un'entità clinica indipendente dalla GERD; tra esse si ricordano:

- Bassa incidenza di esofagite in pazienti con LPR.
- Biopsia esofagea negativa in pazienti con LPR.
- PH-metria faringea patologica in pazienti con LPR.
- Prevalenza dei sintomi di notte nella GERD e di giorno del LPR.
- Non significativa prevalenza di pirossi in pazienti con LPR.
- Non significativa prevalenza di disfonia in soggetti con GERD.

Mentre la patogenesi dei sintomi esofagei del reflusso conclamato è ben conosciuta, i meccanismi alla base dei **sintomi extraesofagei** sono tuttora poco chiari.

In particolare per quanto concerne il ruolo del reflusso nella genesi della tosse cronica sono state formulate differenti ipotesi.



La prima e più evidente di esse chiama in causa il diretto contatto dell'acido (e/o della pepsina) con la mucosa respiratoria, conseguente ad effetto irritante diretto da microaspirazione. Ciò stimolerebbe l'iperreattività bronchiale ed il riflesso della tosse (51).

Accanto a questa ipotesi si ritiene che la macroaspirazione di materiale acido nella via aerea potrebbe determinare ostruzione meccanica del lume respiratorio e polmonite chimica.

La terza ipotesi fa riferimento al riflesso vago-vagale, elicitato dall'acidificazione dell'esofago distale, causa di laringospasmo e di broncocostrizione (52). In particolare la presenza di HCl in esofago stimola le afferenze periferiche vagali dei neuroni sensoriali primari, costituite dal ganglio nodoso, che convogliano segnali al nucleo del tratto solitario, localizzato a livello del bulbo dorso-mediale. In tale sede il segnale viene integrato con altre afferenze e stimola i motoneuroni delle vie aeree nel nucleo ambiguo e nel nucleo motorio dorsale del nervo vago, originando un segnale efferente parasimpatico, che si traduce in broncocostrizione.

Di fatto l'evidenza che la mucosa non solo ipofaringolare, ma anche ipoglottica del paziente reflussore risulti iperemica, congesta ed ipervascolarizzata, deporrebbe significativamente per la prima ipotesi, per quanto i segni di flogosi riscontrabili a livello del primo tratto della trachea potrebbero essere conseguenza della tosse cronica.

Il LPR può evidentemente essere chiamato in causa come fattore eziologico,

o predisponente, nella genesi di asma bronchiale e tale osservazione viene supportata dall'evidenza che i pazienti affetti da asma bronchiale presentano una prevalenza particolarmente elevata di reflusso. Va comunque messo in evidenza come l'asma potrebbe essere non una conseguenza, ma una causa di reflusso: durante la crisi di spasmo bronchiale, infatti, l'elevata pressione negativa intra-pleurica che si genera può predisporre a fenomeni di reflusso. Inoltre l'iperinsufflazione polmonare, causata dall'incarceramento dell'aria negli alveoli, determina dilatazione della porzione crurale del diaframma, riducendo il tono dello sfintere esofageo inferiore. Infine, i farmaci utilizzati per il trattamento dell'asma stesso, quali la teofilina, causano riduzione del tono basale del LES e facilitano, di conseguenza, il reflusso (53). Una evidenza indiretta dell'importanza del reflusso nell'indurre broncospasmo è rappresentata dall'evidenza che il broncospasmo insorge più frequentemente nelle ore notturne, similmente a quanto avviene per le manifestazioni dirette della GERD (54).

Lo stesso reflusso viene recentemente ritenuto un importante fattore di rischio nella genesi di altre patologie delle basse vie aeree, quali la fibrosi polmonare idiopatica (55-57) e la broncopneumopatia cronico-ostruttiva (58,59).

Per quanto concerne le vie aeree superiori il reflusso viene oggi definitivamente riconosciuto come causa di laringite posteriore, ma viene considerato una potenziale causa o concausa di altre condizioni cliniche, quali carie



● Le manifestazioni faringo-laringee della patologia da **REFLUSSO**

odontogena, tonsillite linguale, faringite cronica, otite media, ipertrofia adenoidica, sinusite, rinite, poliposi nasale, stenosi coanale e, indirettamente, attraverso l'edema mucoso del tratto oro-faringo-laringeo che genera, roncopia e apnee notturne (60-62).

Numerose lesioni cordali acquisite, inoltre, presentano un tasso d'incidenza nettamente superiore nei pazienti con LPR, rispetto ai non reflussori.

Nella patogenesi di LPR più che di vero e proprio reflusso acido si tratterebbe di reflusso di gas acidi, contenuti nello stomaco, che tendono a generare un quadro d'irritazione cronica delle regioni glottica e sovraglottica posteriori.

La sintomatologia può manifestarsi in forma episodica, con periodi di acuzie e di remissione, in relazione allo stress, all'attività fisica ed all'alimentazione.

Probabilmente anche lo sfintere esofageo superiore (UES), la cui funzione è quella di chiudersi quando minime quantità di acido entrano in contatto con la mucosa faringea, al fine di evitare ulteriori esposizioni all'acido cloridrico, gioca un ruolo determinante nella patogenesi delle manifestazioni extraesofagee del reflusso.

I pazienti con LPR sono reflussori diurni, in posizione seduta, con esposizione acida breve e non manifestano dismotilità esofagea o una *clearance* prolungata. Inoltre, solamente un terzo di questi soggetti è colpito da esofagite (63).

Certamente la mucosa faringo-laringea non dispone dei fattori di prote-

zione della mucosa esofagea, nei confronti degli insulti acidi e, soprattutto, peptici.

Inoltre, la laringe manca, a livello cordale di una *clearance* muco-ciliare (CMC), presente invece a livello delle basse vie aeree. Nella glottide umana la funzione della *clearance* muco-ciliare riguarda fondamentalmente l'epitelio cilindrico ciliato della commessura posteriore. Nell'uomo sono molto evidenti le vie della CMC nella trachea, dirette in alto, con verso antero-posteriore atto a raggiungere la regione commessurale posteriore.

Lo scopo di tale disposizione è quello di orientare i flussi di muco delle vie respiratorie inferiori verso l'ipofaringe, destinandolo alla deglutizione. Nell'uomo manca una vera e propria CMC glottica (3).

Se normalmente possono accadere sino a 50 episodi di reflusso gastroesofageo, senza che compaia una patologia esofagea, sono sufficienti pochi episodi di LPR alla settimana per generare un danno alle strutture faringo-laringee (64). Il danno faringo-laringeo, inoltre, si manifesta già a pH 5, invece che a pH 4, livello pHmetrico considerato indicativo (51).

Mentre le lesioni tipiche della GERD sono prevalentemente causate dall'acido cloridrico, quelle che predominano il corso di LPR sono generate sia dall'HCl, sia dalla pepsina attivata. Nelle manifestazioni extraesofagee del reflusso, dunque, l'acido agisce sia da agente patogenetico, sia da promotore, attivando il pepsinogeno in pepsina (cosa che avviene per valori di pH uguali o inferiori a 5) (51).



Tabella 7
Differenze tra GERD e LPR

GERD	LPR
Obesità	-
Alterazione clearance esofagea	Clearance esofagea normale
Alterazioni motilità esofagea	Normale motilità esofagea
Clinostatismo	Ortostatismo
Incontinenza LES	Incontinenza UES
Episodi prolungati di reflusso	Frequenti brevi episodi di reflusso
Reflusso liquido abbondante	Reflusso gassoso
Danno da acido	Danno da acido e da pepsina

Tra i fattori di rischio che giustificano la maggiore incidenza delle manifestazioni del reflusso nel professionista vocale, ed in particolare nel cantante d'opera, vanno ricordati:

- Abitudine a cenare in tardo orario, dopo l'esibizione e comunque poco tempo prima di coricarsi.
- Sonno spesso irregolare, legato alla necessità di effettuare, in corso di tournée, continui viaggi e spostamenti.
- Sovrappeso.
- Abitudini voluttuarie (alcool, fumo, consumo di dolci).
- Abituale tendenza a ricorrere, in corso di fonastenia o di disodia, a rimedi "fai da te" (tisane, inalazione di cortisonici, FANS).
- Ansia e stress da prestazione.
- Consumo di bevande gassate e vini frizzanti.
- Tecnica vocale (incremento della pressione addominale, protratto nel tempo, per eccessiva sollecitazione diaframmatica).

In definitiva le differenti modalità di comparsa di GERD e LPR, i diversi meccanismi eziopatogenetici, i fattori di rischio sono parzialmente sovrapponibili tra le due entità cliniche, ma soprattutto, come s'illustrerà più avanti, i differenti cortei sintomatologici e le dissimili risposte al trattamento medico, tali da giustificare schemi terapeutici ben distinti, consentono di definire il LPR non come una semplice estensione prossimale della malattia da reflusso gastroesofageo, ma come un'entità nosologica ben distinta ed autonoma, che deve prevedere un preciso iter diagnostico ed un trattamento mirato (36, 65-68).

Alterazioni anatomico-patologiche delle vie aerodigestive superiori in corso di LPR

Le lesioni extraesofagee sono principalmente causate dal contatto diretto di materiale acido con una mucosa non adeguatamente protetta, quale quella di rivestimento di laringe, orofaringe, rinofaringe, trachea, seni paranasali ed orecchio medio. Recentemente si sta consolidando l'ipotesi che il danno tissutale che caratterizza le sindromi extraesofagee da reflusso sia indotto dalla pepsina, mentre solo occasionalmente il danno è sostenuto da sostanze alcaline, di derivazione bilio-pancreatica. In funzione del pH e del tempo di contatto della sostanza acida con la mucosa, si assiste a:

- Iniziale rottura delle barriere cellulari con retrodiffusione di ioni H^+ nell'epitelio di rivestimento (primo stadio).
- Aumento della permeabilità epiteliale intercellulare, conseguente al danno dei complessi giunzionali della cellula, ma non ancora della componente cellulare stessa. Si osserva pertanto dilatazione degli spazi intercellulari con integrità citologica (secondo stadio).

- Acidificazione degli spazi intercellulari e del citosol con perdita d'integrità cellulare. In tale fase sono rilevabili microscopicamente edema e necrosi tissutale (terzo stadio).

A livello della mucosa interaritenoidica, in particolare, l'abbassamento del pH intercellulare determina aumento della concentrazione ionica intracellulare, con conseguente edema cellulare da incremento della pressione osmotica e necrosi per rottura della membrana cellulare. Il passaggio dal danno microscopico, tipico delle forme non erosive, a quello macroscopico, avviene tramite infiltrazione da parte di cellule infiammatorie all'interno dell'epitelio danneggiato e degli strati subepiteliali. Tali elementi cellulari, richiamati da citochine e chemiochine rilasciate dalle cellule epiteliali stesse, hanno il compito di rimuovere i residui necrotici, ma la loro azione è fortemente aspecifica ed è alla base dell'ampliamento del danno infiammatorio epiteliale.

In particolare a livello della mucosa respiratoria si osservano infiltrazioni a carattere linfocitario e granulocitario, che



migrano in superficie sino alle cellule epiteliali, interponendosi tra loro. Le forme croniche sono caratterizzate da discontinuità epiteliale, microscopicamente corrispondenti a piccole ulcerazioni, e da una più marcata presenza di cellule flogistiche (69).

Le alterazioni macroscopiche tendono a comparire nelle fasi più avanzate e interessano essenzialmente la mucosa interaritenoidica della laringe. Esse consistono essenzialmente nell'ispessimento della mucosa, che appare iperemica e talora rivestita settorialmente da depositi fibrinosi. Nelle forme croniche più severe si possono avere ulcerazioni e sanguinamenti (62).

Caratteristica comune in tutti i distretti respiratori è il tentativo di autoprotezione della mucosa, attraverso una mutazione metaplastica dell'epitelio di superficie, che da epitelio colonnare respiratorio diviene di tipo pavimentoso, più resistente all'insulto acido. Il processo metaplastico si estende anche ai dotti escretori ghiandolari, evidentemente coinvolti nel fenomeno irritativo.

Analogo significato di azione protettiva sembra svolgere l'ispessimento fibroialino a carico della membrana basale, particolarmente evidente a livello cordale in caso di laringite cronica iperplastica (pachidermia).

La stimolazione cronica della mucosa è alla base della fibrosi profonda della tonaca propria con scompaginamento della normale architettura globulare delle ghiandole salivari, che rispondono con un'iperplasia della componente mucipara, rispetto a quella sierosa. L'incremento della secrezione mucosa è un meccanismo di protezione inefficace, in quanto solamente le ghiandole antrali sono in grado di produrre un secreto capace di contrastare l'acidità del succo gastrico.

I fenomeni descritti giustificano in maniera eloquente tutti i rilievi endoscopici che verranno discussi in seguito, ed in particolare l'edema della commessura posteriore, i depositi mucosi a livello del piano glottico e, più in generale, l'associazione tra laringite cronica posteriore da LPR e patologia neoforattiva della laringe.

Sintomatologia della sindrome esofagea da reflusso

Nella patologia da reflusso gastroesofageo vanno distinte tre categorie di sintomi: sintomi tipici da coinvolgimento esofageo, sintomi "atipici" da coinvolgimento esofageo ed infine sintomi extraesofagei. Questi ultimi, non necessariamente presenti in associazione alle altre 2 categorie sintomatologiche, sono caratteristici del reflusso laringofaringeo.

I caratteristici sintomi da compromissione esofagea sono rappresentati da:

- Dolore epigastrico e pirosi retrosternale.
- Rigurgito acido.
- Frequenti eruttazioni.

La **pirosi retrosternale** è un dolore bruciante sottosternale e retrosternale che compare a breve distanza di tempo dopo ingestione di cibo (circa 30-60 minuti dopo i pasti), in associazione o meno a rigurgito acido di alimenti parzialmente digeriti, ed irradiato superiormente verso l'orofaringe. Per quanto la pirosi sia il sintomo più frequentemente lamentato dai pazienti con GERD, esso non è patognomonico della malattia da reflusso, in quanto può presentarsi anche in altre condizioni cliniche, quali l'acalasia esofagea.

Il **rigurgito** acido è il ritorno senza sforzo di materiale acido dallo stomaco sino alla faringe o alla cavità orale. Non è associato a nausea, conati di vomito o contrazioni addominali ed è spesso provocato da variazioni della postura. Quando associato a pirosi retrosternale, è fortemente indicativo di GERD, mentre quando si presenta in modo isolato può essere associato ad esofago di Barrett (in cui la sensibilità all'acido è notevolmente ridotta) o ad acalasia.

Spesso il paziente reflussore accusa frequenti e ripetute **eruttazioni acide**, involontarie, di derivazione gastrica, specie in clinostatismo.

A questi sintomi si aggiungono, sempre nel reflusso classico, altri sintomi di natura esofagea, ma atipici, che spesso rappresentano l'unico corteo sintomatologico della patologia:

- Dolore toracico non cardiaco.
- Disfagia.

Il **dolore toracico** non cardiaco fu descritto per la prima volta durante la guerra civile americana, quando il Dr. Jacob Mendez Da Costa visitò un giovane soldato che lamentava dolore toracico, dispnea e palpitazioni. Data la giovane età del paziente il medico esclude una possibile causa cardiaca della sin-



tomatologia e descrisse la sindrome come “cuore irritabile” (70). Nel 1892 Sir William Osler conì il termine di “esofagismo” per descrivere i sintomi legati allo spasmo esofageo (71), mentre fu nel 1911 che Hertz, per primo, riuscì a riprodurre il sintomo, causando distensione esofagea grazie ad un palloncino gonfiabile (72).

Il dolore d’origine esofagea può talora essere indistinguibile, per tipologia ed intensità, dal dolore toracico, caratteristico dell’*angina pectoris*, ma a differenza di esso è tipicamente postprandiale, esacerbato in clinostatismo e nel decubito sul fianco destro, spesso associato ad altri sintomi legati al reflusso, e responsivo al trattamento con antiacidi. Il sintomo può essere generato anche da disordini motori esofagei, associati a spasmi dell’esofago.

La **disfagia meccanica** d’origine esofagea è lentamente ingravescente, costante, post-deglutitoria e associata a ingestione di cibi solidi. Essa viene riferita come una sensazione di arresto o di difficoltosa progressione del bolo, nel tratto compreso fra regione cervicale, ed epigastrica e si realizza per rallen-

tamento del transito del bolo alimentare nel lume esofageo, conseguente a stenosi peptiche. A differenza della disfagia associata a disordini motori dell’esofago non possiede mai carattere intermittente e viene riferita a livello del terzo inferiore dell’esofago. Clinicamente è indistinguibile da altre forme di stenosi organica e talora può associarsi ad odinofagia, specie in caso d’ingestione di bocconi particolarmente voluminosi. Nella GERD, tuttavia, si può avere anche una disfagia per solidi e liquidi, dovuta a disordini motori, secondari ad esofagite erosiva, a esofago di Barrett, ma anche a sclerodermia. In tal caso il sintomo può essere intermittente e si può localizzare a qualunque livello dell’esofago.

Tra gli altri sintomi che possono associarsi alla GERD vanno ricordati la scialorrea “a getto” (*waterbrush*), ovvero l’improvvisa comparsa di abbondante quantità di saliva in bocca a seguito di piroso, attivata da riflesso vagale dopo abbassamento del pH nel lume orofaringeo, il singhiozzo da spasmo diaframmatico conseguente a stimolazione dei nervi frenici e, raramente, l’emorragia massiva da ulcera peptica esofagea.

Tabella 8

Sintomatologia della sindrome esofagea da reflusso

Sintomi legati alla GERD

Sintomi tipici	Sintomi atipici	Sintomi accessori
Piroso retrosternale	Dolore toracico simil-anginoso	Scialorrea a getto
Rigurgito acido	Disfagia meccanica	Singhiozzo
Eruttazioni ripetute	Disfagia motoria	Emorragia



Sintomatologia della sindrome extraesofagea da reflusso

La sintomatologia legata alla sindrome extraesofagea da reflusso raramente si associa ai classici sintomi della GERD.

Tabella 9

Sintomatologia della sindrome extraesofagea da reflusso

Tosse

Faringodinia

Disfonia mattutina, disfonia da sforzo, fonastenia

Senso di bolo faringeo

Scialorrea

Disfagia

Eccessiva secrezione mucosa

Dispnea

Roncopatia

Anomalie del sonno

Emoftoe

Alitosi

Eruttazioni frequenti

Odinofagia

Otalgia

La **tosse** è spesso citata come il primo sintomo dell'interessamento faringo-laringeo da reflusso e spesso assume carattere cronico persistente. Il reflusso, insieme con la *postnasal drip syndrome* e con l'asma, rappresenta una delle cause più frequenti di tosse cronica. Essa è frequentemente, secca, stizzosa, mattutina o notturna, spesso persistente ed associata a vago dolore puntorio ipofaringo-laringeo. Si manifesta spesso dopo i pasti ed è generata dall'effetto diretto del reflusso acido con la mucosa tracheale, in particolare a livello del cono ipoglottico, oppure da riflesso vagale a partenza esofagea. La tosse da LPR avviene in posizione eretta, anche se alcuni pazienti ne soffrono durante le ore notturne, e in molti casi l'esordio consegue ad un episodio di bronchite acuta infettiva.

La **disfonia** è di tipo cronico ed intermittente e si associa, nelle forme lievi, a:

- Jatus posteriore da lieve (e riscontrabile solamente nell'emissione di note acute) a più marcato, associato a incompleta adduzione delle aritenoidi, rivestite da mucosa edematosa e succulenta.
- Cordite posteriore, associata ad iperemia delle regioni glottica e sovraglottica posteriori.



- Aritenoidite, con difficoltà d'intonazione iniziale (difficoltà di "messa in nota" nel cantante per ritardo adduttore).
- Ristagno di secrezioni mucose a livello del piano glottico, con conseguente rumore sovrapposto al suono laringeo.

La disfonia da laringite cronica posteriore si caratterizza, dunque, da fuga d'aria d'intensità variabile, soprattutto all'inizio della fonazione, peggiore al mattino e dopo clinostatismo, con rumore sovrapposto, difficoltà d'intonazione, instabilità della frequenza fondamentale, riduzione della tessitura sui toni acuti, frequenti *breaks* vocali e fonastenia.

Con il perdurare della sintomatologia, specie in caso di *surmenage*, il paziente si trova costretto, per vincere il dolore puntorio scatenato dalla fonazione, ad adottare strategie posturali e metodiche fonatorie scorrette. Questo vale soprattutto per i professionisti della voce, quali attori, cantanti, insegnanti ed oratori, sottoposti a *surmenage*. S'introduce, in tal modo un vero e proprio "*malmenage* acquisito", comparso a seguito della situazione infiammatoria, in qualità di meccanismo di compenso.

Tale *malmenage*, rappresentato essenzialmente da modalità di fonazione ipercinetiche, può produrre, nel tempo, lesioni cordali più evidenti e che coinvolgono i terzi medio ed anteriore delle corde vocali, sotto forma di noduli, cisti e, soprattutto, polipi, anche in considerazione del fatto che le lesioni cordali in corso di laringite cronica po-

steriore rendono le corde stesse più facilmente suscettibili al danno da fonotrauma.

Non infrequenti sono, ad esempio, i casi di cordite emorragica da sforzo vocale improvviso, in soggetti con varici cordali da LPR.

Il senso di **bolo faringeo** viene talora confuso con la disfagia ed è la sensazione di un corpo estraneo, di "muco" o di una tumefazione, a livello ipofaringo-laringeo. Molti pazienti lo definiscono come "muco in gola". Talora la localizzazione del globo faringeo può essere più alta, a sede orofaringea, oppure rinofaringea.

Il bolo faringeo, spesso molto fastidioso, rappresenta il primo sintomo, a volte l'unico, della sindrome extraesofagea da reflusso e consegue allo spasmo del muscolo cricofaringeo, che si realizza precocemente come riflesso, senza necessità di acidificazione della faringe stessa (73).

La sensazione di corpo estraneo causa necessità di continui e ripetuti atti deglutitori, riflessi o volontari, al fine di eliminarlo, ma tende a ricomparire dopo alcuni secondi dalla deglutizione.

Caratteristica è, inoltre, la continua necessità, da parte del paziente, di "schiarirsi la voce" (*raclage*).

La **scialorrea** non è estremamente comune nel LPR, mentre si manifesta più frequentemente nella GERD, e consegue ad attivazione di un riflesso vagale, da abbassamento del pH a livello del lume faringeo. Si tratta di un importante meccanismo di compenso, in quanto il bicarbonato salivare rappresenta uno

dei fattori principali della *clearance* acida endoluminale esofagea.

L'incremento della **secrezione mucosa** rappresenta un meccanismo difensivo inefficace, da parte delle ghiandole salivari accessorie, presenti in tutto il tratto delle vie aerodigestive superiori. Nel paziente reflussore si osserva un discreto aumento delle secrezioni mucose (molto raramente abbondante), che si traduce nel frequente ristagno di piccoli depositi di muco a livello del piano glottico, spesso presente nelle fasi iniziali della fonazione e prontamente eliminato grazie al *raclage*.

La **disfagia** associata a LPR è una disfagia "alta", o faringea, caratterizzata da difficoltà ad iniziare la deglutizione e scatenata dall'ingestione di cibi solidi o liquidi. Essa va differenziata dalla disfagia meccanica postdeglutitoria, tipica della GERD.

La **dispnea** è frequentemente rappresentata da crisi dispnoiche in clinostatismo, spesso notturne, con senso di "fame d'aria" da laringospasmo parossistico. Esso si manifesta con improvvisa, vigorosa, prolungata ed involontaria adduzione delle corde vocali, senza segni prodromici, e rappresenta un riflesso protettivo conseguente ad attivazione del nervo laringeo superiore (branca afferente) in condizioni di pH pari a 2,5 o inferiori (74,75).

Il laringospasmo può associarsi ad **anomalie del sonno**, essendo talora d'entità tale da causare il risveglio del soggetto. Anche la **roncopatia**, facilitata dall'edema diffuso della mucosa ipofaringea ed orofaringea, può condizionare il riposo notturno.

Nelle forme più severe, associate ad ulcerazione della mucosa, si possono avere saltuari episodi di **emofitoe**.

Ai sintomi elencati si possono talora associare altri e più sfumati quadri sintomatologici, che includono ripetute eruttazioni, odinofagia scatenata dall'ingestione di alimenti piccanti o ad elevata temperatura, otalgia frequente.

Oltre alle manifestazioni faringo-laringee prese in esame si ricorda come il reflusso si associ alla comparsa di asma bronchiale quale causa principale, oppure in qualità di fattore irritativo, scatenante le singole crisi asmatiche. L'80% dei soggetti adulti asmatici mostra anomalie pH-metriche e il 77% dei pazienti con diagnosi di asma bronchiale presenta sintomi e segni, legati al reflusso. Nonostante questo evidente legame tra le due patologie, la relazione di causa-effetto tra asma e LPR non è ancora stata dimostrata in modo univoco. In particolare, come già discusso nell'ambito della fisiopatologia delle manifestazioni del reflusso, non è chiaro quale dei due disturbi induca l'altro e viceversa. Alcuni autori ipotizzano che il reflusso sia secondario all'asma e origini da cambiamenti nella pressione del LES, provocati dall'aumentata pressione intratoracica presente in corso di crisi asmatica, mentre altri ritengono più probabile che il reflusso laringo-faringeo agisca da fattore scatenante o aggravante **l'asma non allergico**.

Frequentemente, inoltre, il paziente asmatico non soltanto non viene indagato dal punto di vista della possibile presenza di un LPR, ma viene inol-



tre sottoposto a trattamenti inalatori a base di prodotti in polvere, che contribuiscono a far incrementare il processo irritativo laringeo. La stessa teofillina, comunemente impiegata nel trattamento dell'asma, determina calo del tono basale del LES e facilita il reflusso.

In ogni caso, a prescindere dal ruolo che può assumere il LPR nella genesi dell'asma, o che può avere l'asma stesso nell'indurre più facilmente episodi di reflusso gastroesofageo, riteniamo che una corretta diagnosi di LPR ed un adeguato trattamento farmacologico nel paziente asmatico siano opportuni, permettendo di ottenere non raramente, la completa remissione delle crisi asmatiche e, comunque, nella quasi totalità dei casi, una sensibile diminuzione di esse.

Tra le altre patologie a carico delle basse vie aeree che vedono il reflusso come fattore causale rilevante, si ricordano la fibrosi polmonare idiopatica, la

broncopneumopatia cronico-ostruttiva, le bronchiectasie, l'atelettasia polmonare, le polmoniti *ab ingestis* e l'ascesso polmonare.

In particolare, attualmente, si stima che i sintomi respiratori siano presenti nel 10-60% dei pazienti affetti da GERD ed il coinvolgimento polmonare è caratteristico soprattutto del paziente anziano.

Vanno, infine, citate alcune manifestazioni patologiche del cavo orale che presentano un'incidenza particolarmente elevata nel paziente reflussore. Tra esse si ricordano: alitosi, frequenti gengiviti, tonsillite linguale, stomatite aftosa, carie odontogena e più in generale erosioni dentarie. Queste ultime rappresentano la manifestazione più frequente, tra le manifestazioni patologiche del cavo orale, conseguenti a reflusso ed è ben noto come una cronica riduzione del pH della cavità orale possa risultare in un'alterazione dello smalto, che possiede un "pH critico" pari a 5,5.



Manifestazioni otorinolaringoiatriche del reflusso nell'infanzia

Il reflusso gastroesofageo è comune nell'età infantile, tanto che nei primi 3 mesi di vita extra-uterina il rigurgito post-prandiale rappresenta, ad esempio, un evento fisiologico, che si manifesta gradatamente con frequenza sempre minore, fino a scomparire intorno a un anno d'età. Tale progressiva scomparsa del rigurgito si associa alla maturazione del LES e all'acquisizione dell'ortostatismo. Il fenomeno può tuttavia persistere durante la vita pediatrica a causa di incompetenza della barriera anti-reflusso, di aumento del numero di TLESR, oppure di deficit morfo-funzionali degli sfinteri. Circa il 90-95% dei bambini con rigurgito ha una GERD patologica. Di essi il 60% guarisce clinicamente entro i 18 mesi d'età, senza necessità di trattamento.

Dopo il primo anno di vita, la persistenza di sintomi, quali rigurgito e vomito, non limitati al periodo post-prandiale ed associati a ritardo nell'accrescimento e a disturbi comportamentali, quali irritabilità, pianto immotivato, difficoltà ad addormentarsi con risvegli improvvisi, deve far supporre l'esistenza di un reflusso gastroesofageo.

Quando la GERD si manifesta nel bambino, si presenta con sintomi e segni

differenti, rispetto a quelli che caratterizzano il reflusso, conclamato o atipico, nell'adulto.

- **Stenosi laringotracheali** della commessura posteriore e del tratto sovraglottico posteriore con conseguente laringospasmo notturno e sindrome delle apnee notturne.
- **Laringomalacia**, tipica del periodo neonatale e caratterizzata da prolasso dei tessuti sovraglottici verso la rima glottica, accentuata dalla posizione prona e ridotta in posizione supina e durante il pianto. Il fenomeno è sostenuto da lassità della cartilagine tiroidea, ma si associa a GERD nel 50% dei casi.
- **Disfunzione tubarica** con otite media secretiva ricorrente, o persistente. Oltre alle ben note cause che giustificano l'elevata incidenza di fenomeni disventilatori a carico dell'orecchio medio durante l'infanzia, si riconosce oggi al reflusso faringo-laringeo un ruolo patogenetico rilevante, giustificato anche dall'evidenza che nel secreto, tipico del *glue ear*, si trovano tracce di HCl, pepsina e pepsinogeno.
- **Rinosinusite cronica**, come espressione di qualsiasi condizione, in gra-



do di provocare edema della mucosa nasale e conseguente disventilazione dei complessi ostio-meatali. Anche a livello nasale si riconoscono due possibili meccanismi eziopatogenetici: l'azione diretta dell'acido sulla mucosa, ed un meccanismo riflesso, caratterizzato da iperreattività del sistema nervoso autonomo. Di fatto la rinosinusite è un processo flogistico a carattere multifattoriale, in cui l'alterazione della ventilazione degli osti dei seni si associa ad ostacolo nel drenaggio delle secrezioni, prodotte all'interno delle cavità paranasali. L'interruzione della comunicazione tra cavità nasali e paranasali determina un'alterazione dell'ambiente sinusale, che favorisce la crescita di agenti batterici.

- **Adenoidite e ipertrofia adenoidea.** Anche in questo caso si tratta di una condizione clinica caratteristica del periodo infantile e favorente fenomeni ostruttivi rinofaringei, tanto da rappresentare un fattore di rischio per patologie disfunzionali della funzione respiratoria nasale, ma anche per la genesi dell'otite media secretiva cronica. Il reflusso è stato chia-

mato in causa come cofattore, favorente l'instaurarsi ed il perdurare di una condizione cronica d'ipertrofia adenoidea.

- **Bronchite cronica e bronchiolite.** Le recenti acquisizioni circa la correlazione tra reflusso e le patologie citate, aprono nuovi orizzonti sulle possibilità terapeutiche nel trattamento di tali condizioni cliniche, peraltro di frequente riscontro nella pratica clinica. Tuttavia, benché sia oggi ben nota l'associazione tra reflusso gastroesofageo e patologia respiratoria pediatrica, è difficile dimostrare un rapporto causa-effetto tra le due condizioni. Tale difficoltà nasce soprattutto dalle limitazioni, imposte dalle metodiche diagnostiche sino ad oggi utilizzate per dimostrare la presenza di un reflusso. Il monitoraggio del pH per 24 h con doppia sonda (esofagea e faringea) rappresenta il "gold standard" tra le metodiche d'indagine, essendo attualmente l'indagine dotata di maggiori sensibilità, specificità ed accuratezza. Tuttavia essa è una tecnica invasiva e, quindi, non sempre proponibile in età pediatrica.

Diagnosi di sindrome extraesofagea da reflusso

L'**esofagogastroduodenoscopia** (EGDS) è stata per anni l'esame di base per la diagnosi di reflusso, indicato addirittura come indagine di I livello nello studio della GERD. L'esperienza clinica acquisita negli anni ha tuttavia dimostrato che di tutti i soggetti con reflusso gastroesofageo accertato l'endoscopia risulta clinicamente dimostrativa solo nel 50-60% dei casi, e che raramente sono rilevabili segni clinici specifici della GERD, il più delle volte evidenziandosi quadri clinici banali riferiti ad iperemia della mucosa esofagea oppure alla presenza di piccole e multiple aree erosive.

Inoltre, mentre tutti i soggetti con diagnosi di GERD presentano alterazioni all'EGDS, solo una minima quota di pazienti con sindrome extraesofagea da reflusso presenta analoghi rilievi endoscopici.

Altrettanto incostante appare l'utilità diagnostica della radiologia.

Lo studio del **transito esofageo** con pasto baritato è certamente affidabile nell'individuare la presenza di una GERD e nel dare informazioni con buona approssimazione sulla motilità e sulla *clearance* esofagea, ma non sempre fornisce informazioni quantitative circa l'entità del reflusso. La più comune anomalia osservabile con tale indagine è la presenza di un'eventuale ernia jata-

le, ma si tratta di un riscontro non necessariamente predittivo di reflusso.

La **manometria esofagea** riveste un ruolo marginale nella diagnosi della GERD, ma è particolarmente utile per valutare il grado di alterazione della motilità del corpo esofageo ed il tono basale del LES. Inoltre, nell'ipotesi di una correzione chirurgica della beanza sfinterica, indica in fase pre-operatoria il grado d'insufficienza funzionale dello sfintere, condizionando la procedura chirurgica. Infine, la manometria esofagea viene impiegata nel *follow-up* del trattamento chirurgico del reflusso gastroesofageo, per valutare a distanza di tempo il grado di continenza cardiaca.

Attualmente l'impiego di metodiche più sofisticate, quali la **scintigrafia con gamma camera**, ha mostrato carenze applicative, evidenziando un reflusso gastroesofageo solo nel 30% dei pazienti con diagnosi endoscopica pregressa di GERD.

Il **monitoraggio multicanale dell'impedenza esofagea** è utile nel definire la motilità esofagea e la capacità di progressione del bolo alimentare nel contesto del lume esofageo, ma per via del fatto che spesso i soggetti con LPR presentano una normale motilità dell'esofago, non trova impiego nella diagnosi della sindrome extraesofagea da reflusso.



Oggi la metodica diagnostica di più largo impiego è rappresentata dal monitoraggio nell'arco delle 24 ore del pH esofageo; essa ha rappresentato sin dalla sua prima introduzione, nel 1974, il "gold standard" nella diagnosi della GERD e nel mettere in evidenza numero, frequenza ed entità di episodi di reflusso gastroesofageo.

Tale metodica si basa sulla rilevazione del contenuto acido mediante un microelettrodo, posizionato su di una sonda flessibile in silicone, ed introdotto nel lume esofageo per via trans-nasale. Attualmente si fa largo utilizzo di sonde a 2 elettrodi, in grado di registrare le variazioni di pH sia a livello dello sfintere esofageo inferiore (3-5 cm al di sopra di esso), sia a livello dello sfintere esofageo superiore (e più in particolare a livello ipofaringeo, immediatamente al di sopra dell'UES), e che forniscono dati che vengono registrati dal computer ogni 6-8 secondi. È possibile in tal modo misurare, in un arco di 24 ore, la variazione del pH faringo-esofageo, determinando quindi la reale entità del reflusso gastroesofageo.

L'introduzione della **pH-metria faringo-esofagea a bi-canale** (*double probe*) ha dimostrato che il reflusso non necessariamente coincide con acidificazione della faringe e che brevi, transitori episodi di reflusso laringo-faringeo si possono registrare anche in soggetti sani, asintomatici e senza segni endoscopici di laringite posteriore. Per tali ragioni alcuni Autori hanno proposto una soglia di definizione pH-metrica faringea del LPR, identificando nel reflusso la-

ringo-faringeo patologico la presenza di almeno un episodio di acidificazione laringo-faringea a pH minore o uguale a 4 nelle 24 ore. Va tuttavia ricordato che il danno faringo-laringeo si manifesta già a pH 5 (51).

Per tale motivo la pH-metria può essere impiegata per studiare le modalità ed i tempi d'insorgenza del reflusso, ma a nostro parere aggiunge poco alla diagnosi di sindrome extraesofagea da reflusso, la cui diagnosi è essenzialmente endoscopica.

L'iter che proponiamo, nella diagnosi di sindrome extraesofagea da reflusso in assenza di sintomi gastroenterologici, vede pertanto nella videoendoscopia digitale ad alta risoluzione delle vie aerodigestive superiori l'esame strumentale cardine, dopo un'attenta anamnesi che includa l'accurata valutazione della storia clinica del paziente, e dopo la valutazione foniatrica dell'eventuale disfonia.

Tabella 10
Iter diagnostico del LPR

Anamnesi accurata
Laringoscopia indiretta
Esami strumentali della voce
Esame percettivo della voce
Spettrografia
Vocaligramma (MDVP)
Fonetografia
Videolaringostroboscopia digitale ad alta risoluzione
pH-metria faringo-esofagea bi-canale



Agli esami strumentali citati si aggiungono alcuni test diagnostici che possono, in certi casi, affinare la diagnosi stessa.

Il **PPI test** (test di soppressione acida) si basa sulla valutazione della risposta sintomatologica ad un periodo di trattamento standard, a base di inibitori della pompa protonica. Poiché, tuttavia, il trattamento a breve termine con PPI è sicuramente efficace nella diagnosi di GERD (70%) per via della riduzione della pirosi retrosternale, ma fornisce meno risultati nella riduzione dei sintomi extraesofagei da reflusso, esso è inefficace nella diagnosi del LPR.

Il **test di Bernstein** (test di perfusione acida) consiste nella perfusione dell'esofago con una soluzione salina isotonica, alternata ad una soluzione di acido clo-

ridrico, attraverso sondino nasogastrico. In particolare i sintomi associati alla GERD vengono scatenati dalla soluzione acida e tendono a scomparire con infusione di soluzione salina. Si tratta di un esame molto sensibile nel definire se un dolore retrosternale sia associato a GERD, ma può essere falsamente negativo, specie nei pazienti già in trattamento. Esso non trova alcun impiego nella valutazione del paziente con sospetto LPR. I **test di sensibilità laringea** si sono dimostrati utili nella definizione del quadro di LPR, mettendo in evidenza la diminuzione della sensibilità laringea, tipica del soggetto con LPR. Tali test si effettuano insufflando aria sulle aritenoidi, per quantificare il riflesso di chiusura glottica, visualizzandolo in sede endoscopica.



Rilievi endostroboscopici

In **videolaringostroscopia** sono osservabili il piano glottico, il tratto vocale, il cono ipoglottico ed eventualmente la trachea ed i bronchi.

Il quadro endoscopico caratteristico del LPR è quello della cosiddetta **laringite cronica posteriore**, che risulta così caratterizzato:

- Iperemia e, nei casi avanzati, teleangectasie capillari diffuse, anche se spesso irregolari, del vestibolo laringeo e del piano glottico, con prevalenza a carico delle strutture posteriori (aritenoidi, processi vocali, porzione posteriore delle false corde, regione posteriore dei vestiboli laringei)
- Cordite monolaterale o bilaterale, con frequenti ectasie capillari a livello intramucoso e sottomucoso.



Figura 13 Iperemia posteriore.

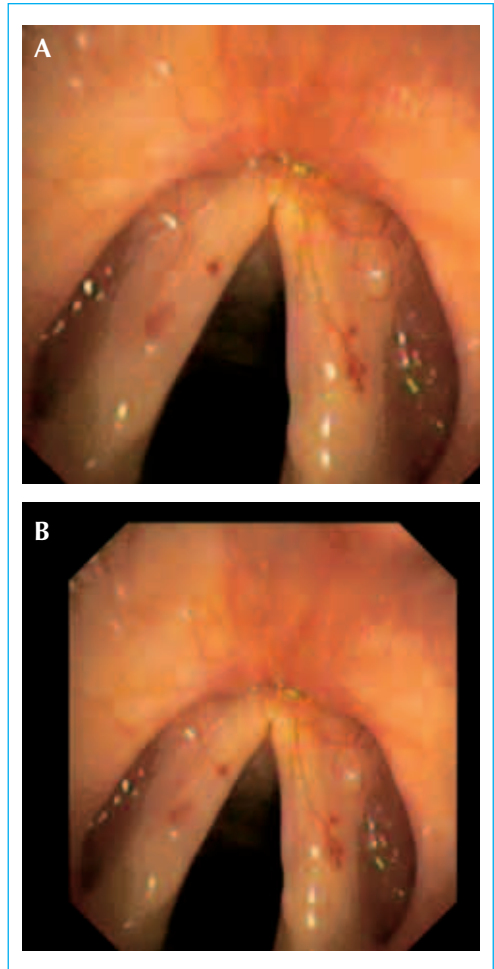


Figura 14 A-B Teleangectasie e varici cordali.

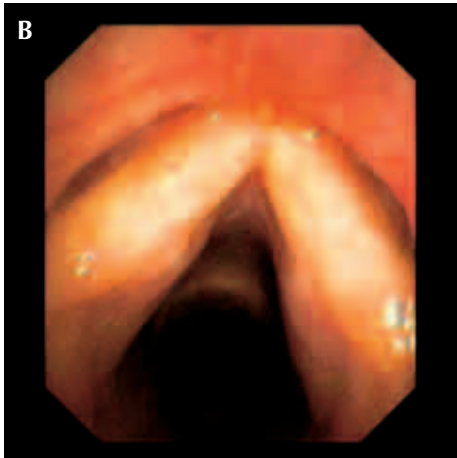
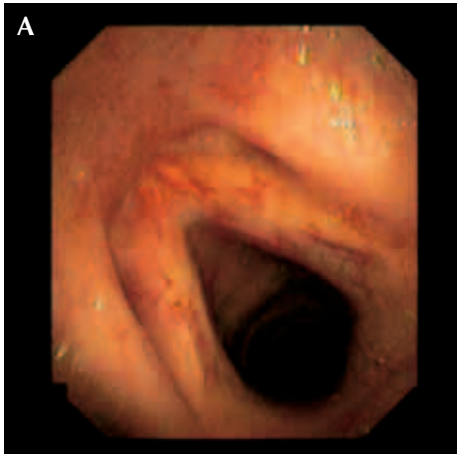


Figura 15 A-B Teleangiectasie e varici cordali.

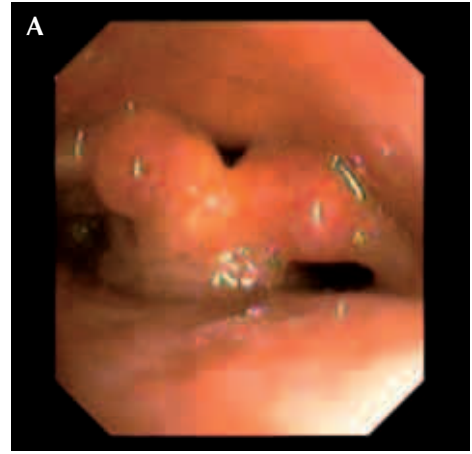


Figura 16 A-B Aritenoidite.

- Ipervascolarizzazione dei cappucci aritenoidi.
- Edema della commessura posteriore con flogosi diffusa alla regione retrocricoidea in toto, che appare macerata e "succulenta". L'edema della commessura è spesso respon-

sabile della formazione di una plica mucosa orizzontale, che aggetta nel lume laringeo e che può, nelle forme avanzate, andare incontro a metaplasia squamosa, con tendenza a desquamare e ad estendersi alle corde vocali, generando un quadro di pachidermia laringea.

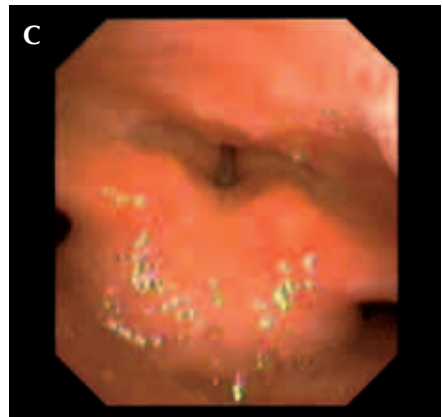
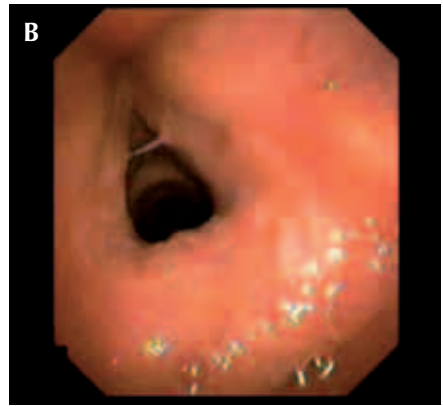
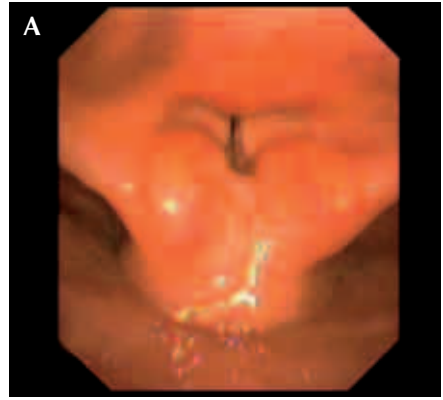
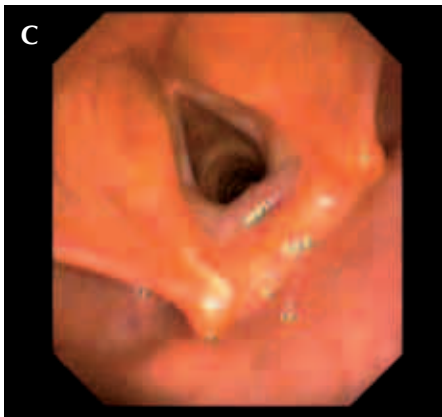
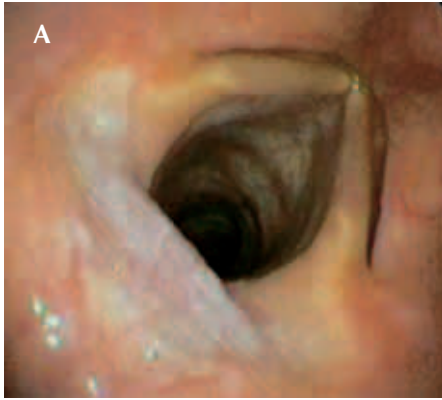


Figura 17 A-B-C Edema della commessura posteriore.

Figura 18 A-B-C Edema della regione retrocricoidea.

- Frequenti depositi di muco, di scarsa entità, sul piano glottico.

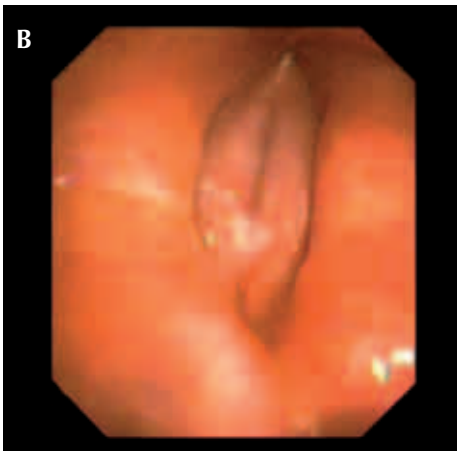
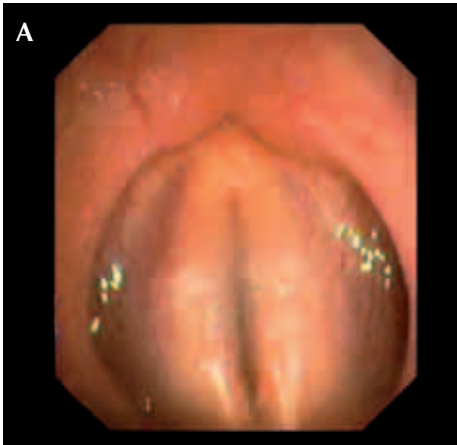


Figura 19 A-B Depositi di muco a livello del piano glottico.

- Edema cordale e pseudo-sulcus vocale (edema della faccia superiore delle corde vocali, che mima una solcatura o un edema sottoglottico).



Figura 20 Pseudo-sulcus vocale.

- Eversione ventricolare (obliterazione parziale o completa della regione ventricolare, per l'estroflessione della mucosa edematosa).

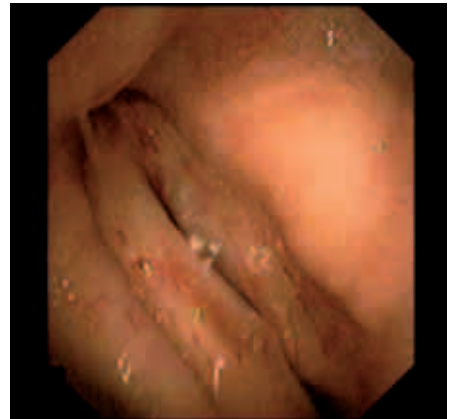


Figura 21 Eversione ventricolare.

- Tracheite, con eritema e teleangectasie capillari delle pareti laterali e posteriore del cono ipoglottico.

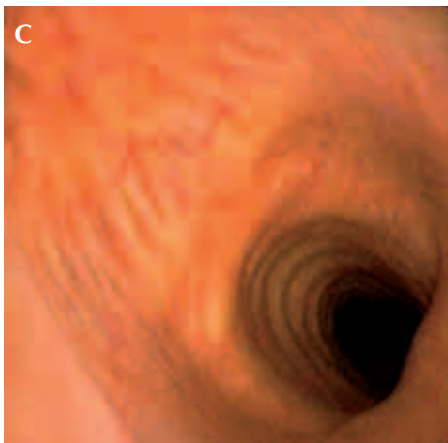
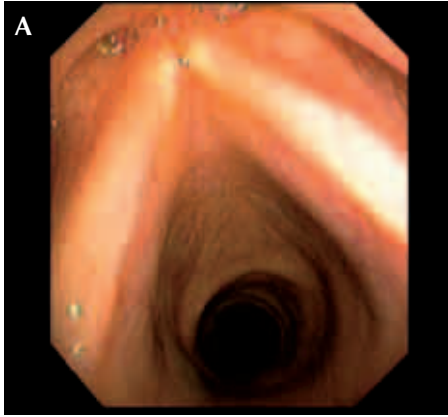


Figura 22 A-D Tracheite.

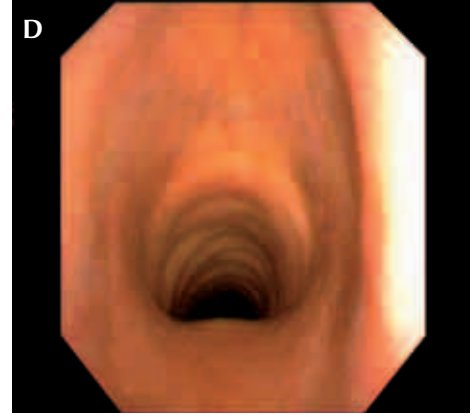


Figura 22 A-D Tracheite.

In certi pazienti, è addirittura dimostrabile una prevalenza di lato dei segni endoscopici, consensuale al decubito prevalente su di un fianco preferito durante il sonno. La regione retrocricoaidea è meglio evidenziabile facendo effettuare al paziente la cosiddetta “**prova del trombettiere**” (emissione forzata d’aria in un beccuccio chiuso).



Figura 23 Regione retrocricoaidea, evidenziata durante la “prova del trombettiere”.

Esaminando la regione dell'aditus esofageo è talora possibile osservare aree eritematose ed edematose che mostrano chiaramente la "strada" percorsa dagli acidi gastrici nel risalire verso la laringe.

Non è infrequente, nel paziente con laringite cronica posteriore, il riscontro di un'adduzione incompleta con **insufficienza glottica posteriore** di grado variabile. Questo tipo di fonazione può essere espressione di esaurimento funzionale in corso di aritenoidite, oppure può conseguire all'ostacolo meccanico ad un'adduzione completa, indotto dal turgore e dall'edema della mucosa aritenoidica. Un certo grado di fuga d'aria fonatoria si realizza, comunque, nella maggior parte dei soggetti con LPR, in particolare all'inizio della fonazione ed esprime un ritardo nell'adduzione aritenoidica.

L'ulcerazione della mucosa in prossimità del processo vocale può estendersi al terzo posteriore della CV. Tale ulcera può andare incontro a metaplasia squamosa e presentarsi come un'area interessata da flogosi, rivestita da un ammasso irregolare e biancastro di fibrina, non sanguinante (**Ulceri di Jackson**). Tale lesione, tipica delle forme avanzate di laringite da reflusso esofageo, può evolvere sino alla formazione di un granuloma vero e proprio, si colloca sempre a livello del terzo posteriore di una CV, o poco al di sopra di essa, e viene talora inquadrato erroneamente come area leucoplasica. L'esame istologico mette in evidenza un quadro flogistico acuto e

cronicizzato, unitamente alla metaplasia squamosa.

Sul piano funzionale il granuloma di Jackson, se si localizza sulla corda vocale, determina assenza dell'onda mucosa solo al terzo posteriore ed eventuale assenza dell'onda mucosa controlateralmente, nell'area di contatto con l'altra CV.

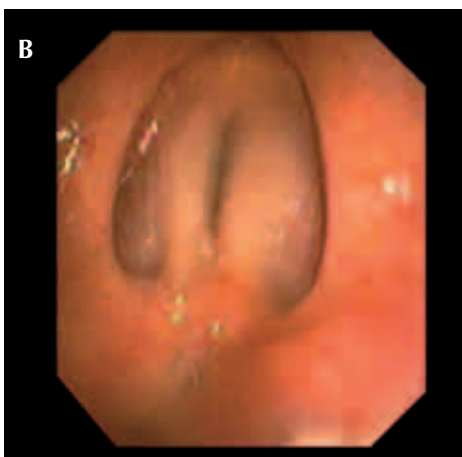
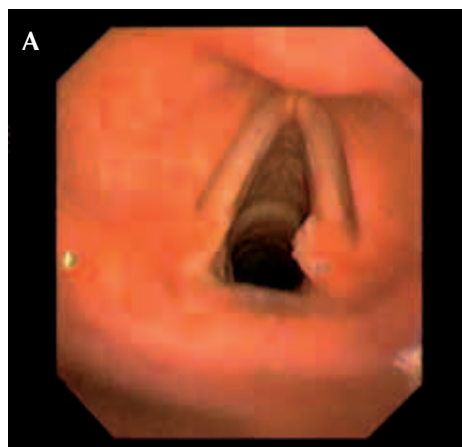


Figura 24 A-B *Ulceri di Jackson.*

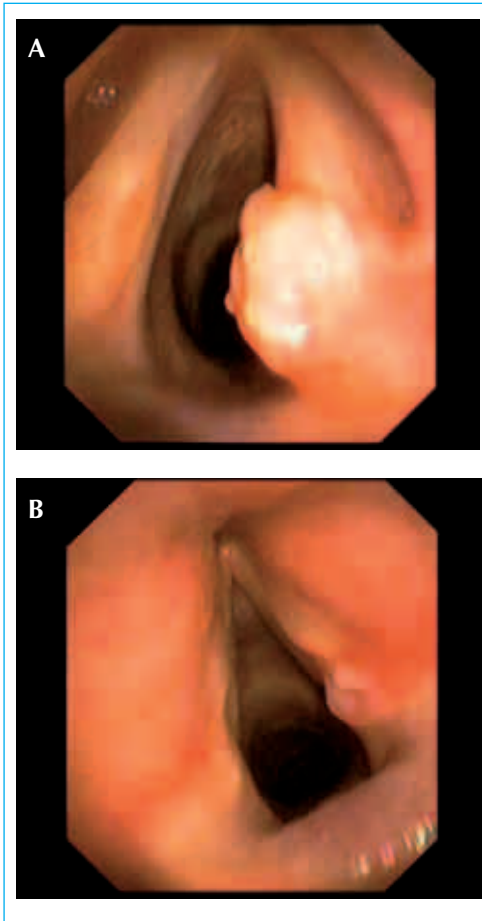


Figura 25 A-B *Ulcera di Jackson.*

Spesso la malattia da reflusso laringofaringeo si associa a ipertrofia della tonsilla linguale, talora anche monolaterale. La diagnosi endoscopica della laringite posteriore da LPR viene facilitata dall'esame stroboscopico. In corso di laringite posteriore da reflusso, infatti, è possibile riscontrare riduzione dell'ampiezza di vibrazione cordale e una progressione dell'onda mucosa limitata alla regione anteriore del piano glottico.

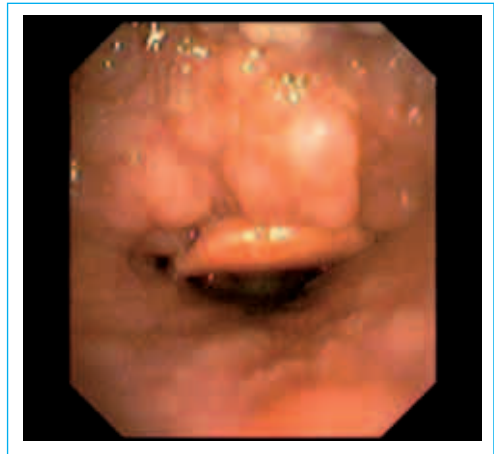


Figura 26 *Ipertrofia della tonsilla linguale.*

Nelle forme caratterizzate da edema cordale, inoltre, si può osservare un ciclo vibratorio con asimmetria di fase. Sempre nel corso dell'esame stroboscopico, in caso di presenza di depositi di muco a livello del piano glottico, si osserva il muco stesso che viene mobilizzato dall'onda mucosa, in direzione medio-laterale, verso i ventricoli laringei. L'indagine stroboscopica della laringe risulta più sensibile e specifica se effettuata in videoendoscopia digitale ad alta risoluzione, piuttosto che con i "classici" endoscopi, rigidi o flessibili, a fibre ottiche.

L'unico limite della videoendostroboscopia digitale è rappresentato dalla soggettività d'interpretazione dei rilievi endoscopici stessi. Nella maggior parte dei casi una cattiva interpretazione di tali dati porta ad una mancata diagnosi per sottostima del grado di flogosi posteriore. In altri casi si può erroneamente attribuire alla laringite posteriore, di



● Le manifestazioni faringo-laringee della patologia da **REFLUSSO**

frequente riscontro nel paziente disfonico, l'origine dei sintomi lamentati.

Allo scopo di standardizzare l'interpretazione dei dati anamnestici e dei rilievi endoscopici sono state recentemente introdotte due tipologie di punteggi, il

Reflux Symptom Index (RSI) ed il *Reflux Finding Score* (RFS). Entrambi i punteggi aiutano il clinico ad orientarsi verso il sospetto diagnostico di LPR, facendo riferimento il primo alla sintomatologia ed il secondo ai rilievi endoscopici (76).

Tabella 11
Reflux Symptom Index

Nell'ultimo MESE ha sofferto dei seguenti disturbi? (0: no – 5: problema severo. LPR se >5)

Raucedine o disfonia	0	1	2	3	4	5
Necessità di schiarire la voce (<i>raclage</i>)	0	1	2	3	4	5
Sensazione di muco in gola o retrofaringeo	0	1	2	3	4	5
Difficoltà a deglutire cibo, liquidi o compresse	0	1	2	3	4	5
Episodi di tosse dopo i pasti o in clinostatismo	0	1	2	3	4	5
Dispnea, soffocamento o "fame d'aria"	0	1	2	3	4	5
Tosse stizzosa, continua, fastidiosa	0	1	2	3	4	5
Sensazione di qualcosa "attaccato" in gola o di un "grumo" a livello della gola	0	1	2	3	4	5
Dolore toracico o bruciore gastrico	0	1	2	3	4	5

Tabella 12
Reflux Finding Score

Fortemente suggestivo di LPR per punteggi >11

Edema sottoglottico	0: assente	2: presente
Eversione ventricolare	2: parziale	4: completo
Eritema – iperemia	2: aritenoidi	4: diffuso
Edema cordale	1: lieve 2: moderato	3: severo 4: polipoide
Edema laringeo diffuso	1: lieve 2: moderato	3: severo 4: ostruente
Ipertrofia della commessura posteriore	1: lieve 2: moderato	3: severo 4: ostruente
Granuloma o granulazione posteriore	0: assente	2: presente
Presenza di muco denso a livello laringeo	0: assente	2: presente



Anche l'introduzione della tecnologia d'illuminazione NBI (Narrow Band Imaging), in grado di evidenziare selettivamente le reti vascolari mucosa e sottomucosa, permette una migliore visualizzazione dei segni di LPR in corso di videoendoscopia, aumentandone la sensibilità e la specificità.



Figura 27 Aritenoidite.



Figura 29 Tracheite.



Figura 30 Tracheite (NBI).



Figura 28 Aritenoidite (NBI).



Figura 31 Ulcera di Jackson.



Figura 32 *Ulcera di Jackson (NBI).*

In relazione al quadro endoscopico alcuni Autori hanno proposto una “classificazione otorinolaringoiatrica” della laringite cronica posteriore da LPR.

Tabella 13 Classificazione endoscopica della laringite posteriore

Grado A:
eritema e/o edema posterolaterale

Grado B:
eritema e/o edema posterolaterale e anteriore

Grado C:
erosione e/o granulazione posterolaterale

Grado D:
erosione e/o granulazione posterolaterale (granuloma esteso anche anteriormente)



Trattamento del LPR

Correzione dello stile di vita

Il reflusso gastroesofageo è strettamente connesso con alcuni comportamenti a rischio, quali l'abitudine di coricarsi a stomaco pieno, a sottoporsi a sforzi fisici dopo l'assunzione dei pasti o a consumare pasti molto rapidi. Vi sono inoltre alcuni alimenti che debbono essere evitati poiché per varie ragioni possono indurre il reflusso. Tra essi si ricordano sostanze che generano ipotono del LES, alimenti acidi, cibi che generano aumento della pressione intragastrica ed alimenti che si associano a ritardato svuotamento gastrico. Giocano un ruolo determinante anche il volume e la consistenza degli alimenti ingeriti.

Per l'elenco dettagliato degli accorgimenti circa lo stile di vita e degli alimenti da sconsigliare al paziente con LPR si rimanda all'appendice.

Terapia farmacologica

L'obiettivo della terapia farmacologica del LPR è quello di ridurre il grado di acidità a cui sono esposte le vie aerodigestive superiori.

La classe dei farmaci più ampiamente impiegata è rappresentata dagli inibitori della pompa protonica, in grado di bloccare la secrezione di HCl da parte delle ghiandole antrali.

L'efficacia ottimale è quando gli inibitori della pompa protonica vengono somministrati 30-40 minuti prima del pasto.

Tabella 14

Inibitori della pompa protonica

Omeprazolo
Pantoprazolo
Lansoprazolo
Rabeprazolo
Esomeprazolo

Per ottenere la regressione della sintomatologia correlata alla sindrome extraesofagea da LPR è necessario protrarre il trattamento per circa 3 mesi, un periodo di gran lunga superiore a quello che caratterizza il trattamento della GERD. Ciò è dovuto essenzialmente alla minore risposta alla terapia del LPR.

Esistono due possibili approcci farmacologici: il primo è noto anche come "step-up" e consiste nell'incominciare il trattamento prima con farmaci più blandi e di minore efficacia, quali gli anti-H₂, per poi continuare con i PPI, incrementando progressivamente il dosaggio. L'approccio "step-down" consiste, invece nell'iniziare con un trattamento più aggressivo, a dosaggio pieno, continuando poi con un periodo di mantenimento a dosaggio dimezzato.

Tutti gli studi e le Linee Guida Internazionali indicano che quest'ultimo approccio risulta essere il più efficace.

Come per tutti i protocolli terapeutici, occorre però considerare il ruolo di al-



● Le manifestazioni faringo-laringee della patologia da **REFLUSSO**

cuni fattori che possono interferire con il trattamento.

Tra le più frequenti cause di fallimento terapeutico, oltre al reflusso biliare ed al ritardato svuotamento gastrico, si ricorda la *compliance* inadeguata da indicazioni insufficienti da parte del clinico: si ricorda in particolare che i PPI vanno assunti prima dell'attivazione delle pompe protoniche.

In particolare nella monosomministrazione, come detto in precedenza, il farmaco deve essere assunto 30-40 minuti prima della colazione mattutina, mentre nella bisomministrazione anche 30-40 minuti prima della cena.

L'elevata efficacia dei PPI, che rappresentano il caposaldo terapeutico del trattamento delle patologie da reflusso (77), ha indotto oggi a ridurre l'impiego di altri farmaci, quali antiacidi o inibitori dei recettori H_2 .

L'efficacia dei PPI nel trattamento specifico di LPR è stata dimostrata in numerosi studi clinici (78-84), in cui i PPI hanno determinato un miglioramento significativo o la risoluzione dei segni e dei sintomi esofagei (disfagia, odinofagia, flemma eccessiva, pirosi) e laringei (raucedine, mal di gola, schiarimento della gola, tosse, eritema, edema, deposito di muco),

anche in pazienti senza reflusso acido documentato. L'impiego dei PPI, inoltre, induce guarigione completa delle lesioni esofagee e laringee già dopo 4 settimane di trattamento, senza determinare l'insorgenza di eventi avversi correlati al trattamento.

In particolare, il PPI di più recente introduzione, esomeprazolo, in virtù della sua maggiore capacità di inibire l'acidità del reflusso, controllando meglio la secrezione acida nelle 24 ore rispetto agli altri PPI, caratteristiche già ampiamente evidenziate anche nell'ambito del trattamento della MRGE, si è dimostrato notevolmente efficace anche nelle manifestazioni più complesse della patologia da reflusso, quale LPR. Esomeprazolo consente alla maggioranza dei pazienti con LPR di raggiungere un adeguato livello di soppressione acida e di ottenere un più marcato miglioramento di tutti i sintomi dopo 4-8 settimane di terapia. La terapia di LPR con esomeprazolo, inoltre, è risultata associata a significativi miglioramenti dei punteggi relativi all'esame obiettivo laringeo in tutti i pazienti responder.

Altre classi di farmaci, un tempo impiegate per il trattamento della GERD, vengono ancor oggi utilizzate in asso-

Tabella 15

Terapia d'attacco con PPI in corso di GERD e di LPR

GERD:	LPR:
PPI (dosaggio pieno) 1/die per 4 settimane	PPI (dosaggio pieno) 2/die per 3 mesi
Refrattarietà al trattamento: 6-15%	Refrattarietà al trattamento: 40-50%



ciazione ai PPI, per massimizzare l'efficacia terapeutica.

Tra esse vanno annoverati i procinetici, i cui effetti includono aumento della peristalsi esofagea, riduzione del tempo di svuotamento gastrico ed induzione di aumento della pressione dello sfintere esofageo inferiore.

Appartengono a questa classe farmacologica molecole, quali clebopride, metoclopramide, baclofene e betanecolo. La cisapride è stata abbandonata in quanto può indurre la comparsa di aritmie cardiache, mentre il domperidone non è considerato di prima scelta, in quanto pare associarsi ad ipotono del LES.

L'impiego di procinetici può essere utile anche nel trattamento del reflusso biliare.

Un'altra categoria farmacologica largamente impiegata in associazione ai PPI è rappresentata dagli agenti di superficie. Essi agiscono proteggendo meccanicamente la parete ed in particolare l'alginate di sodio in ortostatismo, per via del suo basso peso specifico, tende a "galleggiare" sopra al bolo, ostacolandone il reflusso. Il sucralfato, invece, è una sostanza non idrosolubile, in grado di neutralizzare l'azione della pepsina aderendo alle lesioni peptiche ed alle erosioni ed ostacolando la retrodiffusione degli idrogenioni. In tal modo ostacola l'attivazione del pepsinogeno a pepsina.

Trattamento della laringite da LPR nel professionista vocale

Riteniamo che il trattamento acuto del reflusso nel professionista vocale con necessità di rapida ripresa dell'utilizzo del proprio strumento, oltre all'assun-

zione di PPI a doppio dosaggio ed al rispetto rigoroso della dieta e dello stile di vita suggeriti, debba includere:

- Riposo vocale per 4-6 giorni.
- Mucolitici e sedativi della tosse.
- Frequenti inalazioni con bicarbonato di sodio.
- Prednisone x aerosol.

Può risultare utile anche il lavaggio dei depositi di muco per via endoscopica.

Trattamento chirurgico del LPR

Per quanto attualmente oggetto di discussione, il trattamento chirurgico è riservato ai casi di patologia da reflusso resistenti alla terapia medica e ai casi di patologia da reflusso con complicanze (esofago di Barrett). Attualmente l'intervento di scelta è la fundoplicatio (funduplicatura) per via laparoscopica (fundoplicatio posteriore a 180-270° tipo Toupet nei bambini, fundoplicatio totale a 360° tipo Nissen in tutti gli altri casi) che consiste essenzialmente nella realizzazione di una valvola esofagea inferiore, ottenuta avvolgendo l'esofago con una plica di fondo gastrico, attraverso lo jatus esofageo del diaframma.

Recentemente sono stati proposti interventi di gastroplastica endoluminale o di impianto, per via endoscopica. Tali trattamenti, attualmente meno efficaci, rispetto alla chirurgia classica, sono indicati in pazienti con reflusso resistente al trattamento con PPI, in assenza di ernia jatale o di esofagite severa.

In ogni caso, l'ipotesi di un eventuale approccio chirurgico rappresenta un'opzione che deve essere attentamente valutata, in accordo con lo specialista gastroenterologo.

Complicanze del LPR

Lesioni cordali acquisite e LPR

L'edema cordale causato dal reflusso, inducendo maggiore rigidità cordale ed alterazioni della trasmissione dell'onda mucosa, è alla base di microtraumatismi vocali prolungati nel tempo, che facilitano la genesi di lesioni cordali da *malmenage*. Lo stesso *raclage* e generiche modalità di fonazione ipercinetiche, spesso espressione di compenso in corso di insufficienza glottica posteriore, a sua volta facilitata dall'edema aritenoidico, possono costituire fattori facilitanti la comparsa di lesioni da sforzo, quali noduli e cisti.

Inoltre, l'associazione tra LPR e presenza di dilatazioni capillari e varici cordali, è alla base di una maggiore incidenza di episodi di cordite emorragica da sforzo, o di comparsa di polipi cordali angiomatosi, nel soggetto reflussore.

La stessa tosse stizzosa persistente, tipica del paziente con laringite cronica posteriore, è fonte di continui traumatismi cordali e di aspecifica irritazione della mucosa laringea.

Granuloma laringeo posteriore

È una patologia d'interesse foniatico per le implicazioni terapeutiche di tipo prevalentemente riabilitativo. Netamente più frequenti nel sesso maschile, i granulomi posteriori sono eccezionali nel bambino (mentre i granulomi da intubazione predominano nel sesso femminile). Monolaterale, più raramente

bilaterale, il granuloma laringeo posteriore trova sede a livello del processo vocale nel 75% dei casi, oppure più cranialmente sulla faccia antero-mediale dell'aritenoidico. Macroscopicamente la lesione ha un aspetto pseudopolipoidico, sessile o peduncolata, spesso bilobata con colorito variabile dal grigioreo a rosso-violetto.

Istologicamente si osserva tessuto di granulazione, ricco in fibroblasti e miofibroblasti, con vascolarizzazione a disposizione radiale.

Probabilmente il granuloma è l'evoluzione di un'ulcera di Jackson, dapprima rivestita da fibrina ed epitelio metaplastico squamoso e successivamente andata incontro ad un processo riparativo esuberante, ipervascolarizzato.

Tra le cause si ricordano l'intubazione laringea, la flogosi rinosinusale con secrezione retronasale e successiva flogosi tracheobronchiale cronica, ma certamente la causa in assoluto più frequente è rappresentata dalla patologia laringea da reflusso gastroesofageo.

La maggior incidenza nel sesso femminile dei granulomi da intubazione tracheale trova giustificazione nella mucosa di rivestimento del processo vocale, che nella donna ha uno spessore molto minore, rispetto all'uomo. Ciò facilita frequenti lesioni da decubito, che, andando incontro ad un processo riparativo esuberante, sarebbero alla base della formazione del granuloma.



Carcinoma squamocellulare della laringe

La verosimile correlazione tra LPR e insorgenza di carcinoma laringeo trova giustificazione nell'infiammazione cronica, esercitata dall'acido cloridrico e dalla pepsina nei confronti della mucosa respiratoria. In particolare il complesso HCl-pepsina determina danno a livello delle strutture di giunzione intercellulare dell'epitelio di rivestimento, con aumento di permeabilità e conseguente aumento di acidità della matrice intercellulare. Ciò determina richiamo di liquidi per osmosi e morte cellulare. Altre ipotesi chiamano in causa il ruolo dei radicali liberi. Ulteriori teorie trovano nella flogosi croni-

ca un fattore che agirebbe facilitando l'effetto carcinogenico di altri fattori di rischio, quali l'alcool ed il fumo di sigaretta.

Altri Autori sostengono che responsabile di carcinogenesi possa essere in modo particolare il reflusso biliare, tramite il danno tissutale indotto dalla tripsina pancreaticca.

Al di là dei numerosi studi a proposito della patogenesi del carcinoma laringeo indotto da LPR, i dati epidemiologici dimostrano efficacemente il rapporto esistente tra le due entità cliniche ed il reflusso gastroesofageo sembra essere il principale fattore endogeno, implicato nella patogenesi della patologia neoplastica faringo-laringea.



Ospedale Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano
Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria
Direttore: Dott. Matteo Richichi

Centro di Videostroboscopia
Digitale delle Vie Aerodigestive Superiori
"Enrico De Amicis"

Medico responsabile: Dott. Angelo Formenti

Tel.: 0263632623 – E-mail: videoendoscopia@fbf.milano.it - www.videoendoscopia.it



Appendice

Consigli dietetici per soggetti affetti da patologia da reflusso gastroesofageo atipico

DIETA – ALIMENTI DA EVITARE:

- Pomodoro cotto e crudo, in quanto acido (incluse, ovviamente, le salse di pomodoro, il sugo della pasta e della pizza, il ragù, il ketchup...).
- Agrumi e succhi di agrumi (arancia, mandarino, mandarancio, limone...). Evitare anche mirtillo, lamponi, ananas, pompelmi, kiwi.
- Frutta estiva (uva, albicocca, pesca, susina, prugna...). È possibile assumerla, se privata della buccia.
- Aromi e spezie piccanti (peperoncino, pepe, curry, zenzero, paprika, cannella, noce moscata...).
- Altri alimenti o sostanze acide, o contenenti acidificanti (yogurt acidi, aceto e sottaceti, succhi di frutta industriali, the al limone).
- Chewing-gum e caramelle (a qualunque gusto), in quanto inducono secrezione gastrica in assenza di bolo alimentare.
- Cibi che deprimono la pressione del LES (alcol e superalcolici, grassi, cioccolato in tutte le sue forme, menta, liquirizia, anice).
- Castagne e frutta secca in generale (noci, nocciole, mandorle, arachidi, anacardi...). Verdure agliacee e piante crucifere (cipolla, aglio, erba cipollina, scalogno, porro, cavolfiore, rapa, verza).
- Estratti di carne e dado (sia di carne, sia vegetale).
- Carni grasse (maiale), affumicate ed insaccati. È possibile assumere carni bianche (tacchino, pollo) o magre (vitello, coniglio), bresaola e prosciutto (cotto, crudo).
- Pasti troppo grassi, o fritti.

- Evitare l'uso di condimenti, quali strutto, burro e margarina. Utilizzare, come condimento, solamente l'olio extra-vergine di oliva, limitandone la quantità.
- Paste lievitate a lungo (panettone, colomba pasquale, brioche, pane con molta mollica, Pan di Spagna, pane bianco).
- Bevande e bibite gassate, o frizzanti, in quanto determinano aumento della pressione endogastrica (inclusa l'acqua minerale frizzante, la gazzosa, bibite varie ed i vini frizzanti).
- Latte intero e suoi derivati (formaggi grassi o fermentati, burro, gorgonzola, taleggio, brie, mascarpone e panna). Si possono, invece, assumere formaggi freschi, cremosi e senza grassi (ricotta, mozzarella, feta), formaggi di capra e formaggi di soia.
- Gelato (a qualunque gusto). Evitare, inoltre, i dolci a base di burro, o che contengono creme al cioccolato, mascarpone o panna (tiramisù, torte, pasticcini alla crema...).
- Qualunque alimento che, soggettivamente, risulti di lenta digestione.

INOLTRE:

- Ridurre il sale (in quanto irrita la mucosa gastrica).
- Evitare i brodi: meglio cibi asciutti.
- Mangiare pochi dolci (lo zucchero tende a stimolare l'acidità gastrica).
- Evitare pasti abbondanti e preferire pasti frequenti e leggeri, consumati lentamente. Consumare sempre cene leggere.
- Mangiare lentamente, evitare comunque pasti consumati velocemente o in piedi (panino, fast-food...).
- Alimenti ricchi di fibre sono protettivi, per la capacità delle fibre d'assorbire i gas intestinali, tra i quali l'ossido nitrico, responsabile del rilassamento della muscolatura esofagea.
- È consentito 1 solo caffè (o the) al dì (anche se decaffeinato/deteinato).

PER QUANTO RIGUARDA LO STILE DI VITA:

- Sollevamento della spalliera del letto almeno di 15-20 cm (in modo da evitare di dormire in posizione orizzontale).
- Eliminare il fumo di sigaretta, in quanto questo determina depressione del LES e riduce la salivazione (la saliva è protettiva poiché contiene bicarbonato di sodio).
- Abolire, se possibile, farmaci che inducono depressione del LES (nicotina, caffeina, teofillinici, calcio-antagonisti, progesterone, anticolinergici, benzodiazepine, nitrati, dopamina).
- Evitare farmaci che possono provocare iperacidità e/o flogosi esofagea (FANS, tetracicline, sali di ferro, sali di potassio).
- Evitare il sovrappeso, in quanto si associa ad incremento della pressione gastrica.

- Coricarsi non prima di 2,5-3 ore dopo il pasto (occorre coricarsi assolutamente a stomaco vuoto) ed impiegare, eventualmente, farmaci procinetici 20 minuti prima della cena.
- Evitare di chinarsi spesso per raccogliere oggetti o di compiere esercizi fisici che comportino l'abbassamento del tronco (flessioni, sollevamento pesi, giardinaggio, raccogliere oggetti, lavori domestici). Mantenere, insomma, il più possibile la stazione eretta (soprattutto nelle ore immediatamente successive a ciascun pasto).
- Evitare di indossare abiti, o cinture, troppo stretti in vita.
- Evitare di compiere sforzi fisici a stomaco pieno. Evitare, inoltre, movimenti bruschi a stomaco pieno.
- È consigliato praticare una moderata attività fisica quotidiana.

Trattamento logopedico del granuloma posteriore (Tecnica di Arnoux-Sindt)

La terapia chirurgica trova giustificazione solamente nei casi in cui è necessario un immediato pieno recupero vocale (cantanti ed artisti alla vigilia di concerti).

Il trattamento più opportuno coincide nel trattamento della laringite da reflusso nelle forme ulcerate con processi riparativi in atto, mentre nel caso di voluminosi granulomi è utile aggiungere un protocollo terapeutico, mirato all'espulsione del granuloma stesso. Questo trattamento riabilitativo, finalizzato a promuovere l'ischemia e l'assottigliamento del peduncolo, consiste in una serie di esercizi, in grado di determinare movimenti "a battacchio di campana" del granuloma stesso. Pertanto il presupposto per un effettivo risultato è rappresentato da una seppur minima mobilità della lesione.

Gli esercizi vanno eseguiti in 2 posizioni:

- Paziente in piedi con gambe leggermente divaricate, tronco piegato in avanti, capo flesso, braccia semiflesse e mani appoggiate su di un piano rigido.
- Paziente seduto, con gomiti appoggiati alle ginocchia, busto leggermente inclinato in avanti e testa flessa ed abbandonata.

La successione degli esercizi include:

- Esercizi respiratori: inspirazione orale brusca, pausa in apnea, espirazione brusca orale energica con frequenti brusche interruzioni.
- Emissione di vocali sonorizzate in inspirazione ed in espirazione.
- Emissione energica e ad intensità elevata di vocali sonore.
- Emissione rapida ed intensa di un gargarismo o di una /r/ velare, prima breve e poi prolungata.
- Combinazione tra /r/ velare e vocali in differenti posizioni: prevocalica, postvocalica ed intervocalica.
- Emissione estremamente energica di una vocale, seguita da una /k/ bloccata.
- Emissione di consonanti occlusive sorde in posizioni prevocalica e postvocalica, durante un'energica espirazione.

Il trattamento viene eseguito con cadenza bisettimanale ed il paziente è invitato a ripetere gli esercizi a domicilio, almeno una volta al giorno. Nella maggior parte dei casi si ottiene scomparsa del granuloma entro 15-20 sedute.

Bibliografia

1. Alojmo E: Otorinolaringoiatria. II Ed. Piccin, Cap. 6: 509-523. 1995.
2. Bairati A: Trattato di Anatomia Umana. Minerva Medica, Vol. V: 127-129, 149-150. 1977.
3. Casolino D et al: Le disfunzioni: fisiopatologia, clinica ed aspetti medico-legali. Pacini Editore, 2002; Cap. 2: 59, 64-65, 84.
4. Fussi F, Magagnoli S: L'arte vocale. Omega: 15-22. 1994.
5. Kasperbauer GL: A biomechanical study of the human cricoarytenoid joint. *Laryngoscope* 1998; 108: 1704-1710.
6. Moue WM, Dickinson DR: Cartilages and ligaments of the adult human larynx. *Arch Otolaryngol* 1971; 94: 432-439.
7. Sellars IE, Keen EN: The anatomy and movements of the cricoarytenoid joint. *Laryngoscope* 1978; 88: 667-674.
8. Farabeuf, citato da Polisar (9).
9. Polisar JA: The cricoarytenoid joint. *Laryngoscope* 1959; 69: 1129-1164.
10. Gray, citato da Letson JA jr e Tatchell R.
11. Letson JA jr, Tatchell R: Arytenoid Movement. In *Sataloff RT: Art of Clinical Care*. S. Diego Singular Publishing Group Inc, Cap. 6: 131-145. 1997.
12. Saunders WH: The larynx. *Clinical Symposia*, Ed CIBA, vol. 16, n°3, pag. 74. 1964.
13. Von Leden H, Moore P: The mechanics of the cricoarytenoid joint. *Arch Otolaryngol* 1961; 73: 63-72.
14. Frable MA: Computation of motion at the cricoarytenoid joint. *Arch Otolaryngol* 1961; 73: 73-78.
15. Kmpotic-Nemanic J, Draf W, Helms J: Atlante di anatomia chirurgica della testa e del collo. Ed Italiana. Antonio Delfino Editore, Cap. 2: 58, 76. 2003.
16. Fink BR, Baskin M, Epanchin V: The mechanism of opening of human larynx. *Laryngoscope* 1956; 66: 410-425.
17. Fink BR: Spring mechanism in the human larynx. *Acta Otolaryngol* 1974; 77: 295-304.
18. Giering RW, Daubenspeck JA: Time course of laryngeal aperture response to expiratory loadings in humans. *Respir Physiol* 1990; 81: 371-380.
19. Brody AM: Mechanical compliance and resistance of the lung thorax calculated from the flow recorded during passive expiration. *Am J Physiol* 1954; 178: 189-196.
20. Scharf SM, Feldman NT, Goldman MD, Hant HZ, Bruce E, Ingram RH jr: Vocal cord closure: a cause of upper airway obstruction during controlled ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 391-397.
21. Bronbke K, Dahl HA, Teig E: The Histochemistry of the Posterior Cricoarytenoid (PCA) Muscle in the Dog, compared with the Diaphragm, the Sternothyroid and the Sternomastoid Muscle. *Acta Otolaryngol* 1985; 100: 289-298.
22. Doty RW, Bosma JF: An electromyographic analysis of reflex deglutition. *J Neurophysiol* 1956; 19: 44-51.
23. Fink BR, Martin RW, Rohrmann CA: Biomechanics of the human epiglottis. *Acta Otolaryngol* 1979; 87: 554-559.
24. Principi N, Passali D: La fisiopatologia della laringe e della trachea in pediatria. *Edimes*:107-108. 2001.
25. Draper MH, Landefeld P, Whitteridge D: Expiratory pressure and air flow during speech. *Br Med J* 1960; 1: 1837-1843.
26. Bunn JC, Mead J: Control of ventilation during speech. *J Appl Physiol* 1971; 31: 870-873.
27. Hirano M: Morphological structure of the vocal cord as a vibrator and its variations. *Folia Phoniat* 1974; 26: 89-94.
28. Timcke R, Von Leden H, Moore P: Laryngeal vibrations: Measurements of the glottic wave. *Arch Otolaryngol* 1959; 69:438-444.
29. Aronson AE: I disturbi della voce. Masson, Cap. 1: 15-39. 1985.
30. Rossi G: Trattato di Otorinolaringoiatria. VI Ed. Minerva Medica 2004; 576-577.
31. Schindler O, Schindler A: La disfasia: un quadro multidisciplinare. UTET: 4-5. 2001.
32. Bianchi PA, Conte D: Gastroenterologia. Masson, 1991; Cap. 1: 5-17.
33. Sataloff RT: Professional voice: the science and art of clinical care. III Ed. Plural Publishing Inc 2005; Vol. 2, Cap. 35: 591-652.
34. Vakil N, Zanten SV, Kahrilas P et al.: The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920.
35. Carr MM, Nguyen A, Nagy M, Poje C, Pizzuto M, Brodsky L: Clinical presentation as a guide to the identification of GERD in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 54: 27-32.
36. Koufman JA, Belafsky PC, Bach KK, Daniel E, Postma GN: Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002; 112: 1606-1609.
37. Bouchard S, Lallier M, Yazbeck S, Bensoussan A: The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: when is a pH study indicated? *J Pediatric Surgery* 1999; 34: 1053-1056.
38. Fomenti A, Brambilla S: Malattia misconosciuta o malattia di moda? La patologia da reflusso atipica e l'otorinolaringoiatria. Atri Ufficiali della 1ª giornata lombarda di studio e aggiornamento specialisti ORL libero professionisti: "L'ottimizzazione dell'iter diagnostico". AIOLP, 2005.
39. Cammarota G et al.: Reflux Symptoms in Professional Opera Choristers. *Gastroenterology* 2007; 132 (3): 890-898.
40. Cammarota G, Gasbarini G: La malattia da reflusso gastro-esofago. Attualità e prospettive. Ed Mediserve, Milano, 1999.
41. Kahrilas P, Shi G: Pathophysiology of Gastroesophageal reflux disease. In: Orlando RC. *Gastroesophageal reflux disease*. Marcel Dekker, Inc, New York, 2000: 137-163.
42. Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW: Gastric distention: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985; 89: 779-784.
43. Korsten MA, et al.: Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991; 90: 701-706.
44. Hirschowitz BI: A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1149-1158.
45. Abe Y, et al.: The prevalence of Helicobacter pylori infection and the status of gastric acid secretion in patients with Barrett's esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1213-1221.
46. Gulter S, Kandilci U: The effect of Helicobacter pylori eradication on gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 750-755.
47. Moayyedi P, et al.: Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120-1126.
48. Schwizer W, et al.: Helicobacter pylori and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1738-1742.
49. Vaezi MF, Richter JE: Contribution of acid and duodenogastroesophageal reflux to oesophageal mucosal injury and symptoms in partial gastrectomy patients. *Gut* 1997; 41: 297-302.
50. Stein HJ, Barlow AP, DeMeester TR, Hinder RA: Complications of gastroesophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann Surg* 1992; 216: 35-43.
51. Axford SE, Sharp N, Ross PE, Pearson JP, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA: Cell biology of laryngeal epithelial defences in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110: 1099-1108.
52. Canning BJ, Mazzone SB: Reflex mechanism in gastroesophageal reflux disease and asthma. *Am J Med* 2003; 115 (suppl 3A): S45-S8.
53. Al-Sabbagh G, Wo J: Supraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Seminars in Gastrointestinal Disease* 1999; 10 (3): 113-119.
54. Bauman NM, Sandler AD, Smith RJH: Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 23-32.
55. Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB: Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration: a study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. *Chest* 1976; 69: 512-515.
56. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G: Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804-1808.
57. Raghu G, et al.: High prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-142.
58. El-Serag HB, Sonnenberg A: Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755-760.
59. Mokhlesi B, et al.: Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. *Chest* 2001; 119: 1043-1048.
60. Wilson JA, White A, Von Haacke NP et al.: Gastroesophageal reflux and posterior laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98 (6): 405-410.
61. Iyer VK, Pearson K, Raafat F: Laryngeal mucosal histology in laryngomalacia: the evidence for gastro oesophageal reflux laryngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49 (3): 225-230.
62. Vanden Abbeele T, Bruhier N, Narcy P: Severe laryngeal manifestation of gastroesophageal reflux in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997; 16: 237-238.
63. Weiner GJ, Koufman JA, WU WC et al.: Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24 h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1503-1508.
64. Little FB, Koufman JA, Kohut RI, Marshall RB: Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1985; 94: 516-519.
65. Postma GN, Tamek MS, Belafsky PC, Koufman JA: Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that of classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110(12): 1114-1116.
66. Halum SL, Postma GN, Johnston C, Belafsky PC, Koufman JA: Patients with isolated laryngopharyngeal reflux are not obese. *Laryngoscope* 2005; 115(6): 1042-1045.
67. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L: Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(6): 1243-1250.
68. Ohsakaow SJ, Elto G, Culturi T, et al.: Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 387-392.
69. Smullen JL, Lejeune FE Jr: Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J La State Med Soc* 1999; 151 (3): 115-119.
70. Wooley CF: From irritable heart to mitral valve prolapse: British Army medical reports, 1860 to 1870. *Am J Cardiol* 1985; 55(8): 1107-1109.
71. Osler W: Principles and Practice of Medicine, 6th ed. New York: Appleton, 1906: 1143.
72. Hertz AF: The Sensitivity of the Alimentary Canal. London: London University Press, 1911.
73. Chevalier JM, Brossard E, Monnier P: Globus sensation and gastroesophageal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 273-276.
74. Koufman JA, Blalock PD: Functional voice disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 1059-1073.
75. Loughlin CJ, Koufman JA, Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1196; 106: 1502-1505.
76. Belafsky PC et al.: *Laryngoscope* 2001; 111:979-981.
77. Ford CN: Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005; 294(12): 1534-1540.
78. Monini S, Di Stadio A, Vestri A, Barbara M: Silent reflux: ex juvantibus criteria for diagnosis and treatment of laryngeal disorders. *Acta Otolaryngol*. 2006 Aug; 126(8): 866-71.
79. Rodriguez-Tellez M, Galera-Ruiz H, Arguelles-Arias F, Carmo I, Munoz-Borje F, Herrerias JM: Posterior laryngitis: effects of treatment with omeprazole alone. *Rev Esp Enferm Dig*. 2002 Mar; 94(3): 123-30. English, Spanish.
80. Jaspersen D, Weber R, Hammar CH, Draf W: Effect of omeprazole on the course of associated esophagitis and laryngitis. *J Gastroenterol*. 1996 Dec; 31(6): 765-7.
81. Noordzij JP, Khidr A, Evans BA, Desper E, Mittal RK, Reibel JF, Levine PA: Evaluation of omeprazole in the treatment of reflux laryngitis: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope*. 2001 Dec; 111(12): 2147-51.
82. Uluoğlu SO, Toohil RJ, Shaker R: Outcomes of acid suppressive therapy in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Jan; 124(1): 16-22.
83. DelGaudio JM, Waring JP: Empiric esomeprazole in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2003 Apr; 113(4): 598-601.
84. Miner PB, et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid suppression at steady state than standard doses of other proton pump inhibitors. Presented at the Digestive Disease Week, Orlando, Florida, 18 May 2003, abstract 104096.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE LUCEN 20 mg compresse gastroresistenti. LUCEN 40 mg compresse gastroresistenti. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** 1 compressa contiene: 20 mg o 40 mg di esomeprazolo (come magnesio triidrato). Eccipienti: vedere parte 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compresa gastroresistente. 20 mg: compressa rosa chiara, allungata, biconvessa, rivestita con film. La compressa riporta da un lato la scritta 20 mg e dall'altro la scritta A/EH. 40 mg: compressa rosa, allungata, biconvessa, rivestita con film. La compressa riporta da un lato la scritta 40 mg e dall'altro la scritta A/EI. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1. Indicazioni terapeutiche** LUCEN compresse è indicato per: **Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)** - trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva - trattamento di mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite - trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). **In associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*** e - guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e - prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*. **Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con farmaci antinfiammatori non steroidei** - guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei - prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei nei pazienti a rischio. Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison. **4.2. Posologia e modo di somministrazione.** Le compresse devono essere deglutite intere con l'aiuto di liquidi. **Non masticare o frantumare le compresse.** Nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire, le compresse possono anche essere disperse in mezzo bicchiere di acqua non gasata. Non utilizzare altri liquidi in quanto si potrebbe dissolvere il rivestimento gastroresistente. Mescolare fino a disperdere la compressa e bere il liquido con i granuli immediatamente o entro 30 minuti dalla preparazione. Sciogliere il bicchiere riempiendolo a metà con acqua e berne il contenuto. I granuli non devono essere masticati o frantumati. Per i pazienti che non possono deglutire, è possibile disperdere le compresse in acqua non gasata e somministrarle mediante un sondino gastrico. È importante verificare attentamente l'appropriatezza della siringa e del sondino. Le istruzioni per la preparazione e somministrazione sono riportate nella parte 6.6. **Adulti e adolescenti dai 12 anni di età** **Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) - trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva** 40 mg una volta al giorno per 4 settimane. In caso di esofagite non cicatrizzata o di persistenza dei sintomi si raccomanda di prolungare il trattamento per altre 4 settimane; - trattamento di mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite 20 mg una volta al giorno; - **trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)** 20 mg al giorno nei pazienti che non sono affetti da esofagite. Se il controllo sintomatologico non dovesse essere raggiunto dopo 4 settimane di terapia il paziente deve eseguire ulteriori indagini cliniche. Una volta risolta la sintomatologia, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto assumendo 20 mg una volta al giorno. Negli adulti può essere adottato un regime di assunzione di 20 mg una volta al giorno al bisogno, quando necessario. Nei pazienti trattati con farmaci antinfiammatori non steroidei a rischio di sviluppo di ulcere gastriche e duodenali, non è raccomandato il successivo controllo dei sintomi adottando un regime di assunzione al bisogno. **Adulti in associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*** e - guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e - prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*: 20 mg di LUCEN con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, 2 volte al giorno per 7 giorni. **Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con farmaci antinfiammatori non steroidei** - guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei: la dose usuale è di 20 mg una volta al giorno per 4-8 settimane; - prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei nei pazienti a rischio: 20 mg una volta al giorno. **Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison.** Il dosaggio iniziale raccomandato è di 40 mg di LUCEN 2 volte al giorno. Il dosaggio deve essere adattato individualmente ed il trattamento proseguito sino a quando clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggior parte dei pazienti può essere controllata con dosi da 80 a 160 mg al giorno di esomeprazolo. Dosi superiori a 80 mg/die devono essere suddivise in due somministrazioni giornaliere. **Bambini con meno di 12 anni di età** LUCEN non deve essere impiegato nei bambini con meno di 12 anni di età, in quanto non sono disponibili dati a riguardo. **Pazienti con disfunzioni renali** Nei pazienti con ridotta funzionalità renale non sono necessari adattamenti di dosaggio. In considerazione della limitata esperienza clinica, i pazienti con grave insufficienza renale devono essere trattati con cautela (vedere parte 5.2). **Pazienti con disfunzioni epatiche** Nei pazienti con disfunzioni epatiche lievi o moderate non è richiesto nessun adattamento della dose. Nei pazienti con grave disfunzione epatica non deve essere superata la dose massima di 20 mg di LUCEN (vedere parte 5.2). **Anziani** Negli anziani non è necessario modificare il dosaggio. **4.3. Controindicazioni.** Ipersensibilità nota verso esomeprazolo, verso i sostituti benzimidazolici o verso qualunque altro componente della formulazione. Esomeprazolo, come altri Inibitori della Pompa Protonica (IPP), non deve essere somministrato con atazanavir (vedere parte 4.5). **4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.** In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, emetemesi o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di un'ulcera gastrica, la natura maligna dell'ulcera deve essere esclusa in quanto la terapia con LUCEN potrebbe alleviare i sintomi e ritardare una corretta diagnosi. Pazienti trattati per un lungo periodo (in particolare quelli sottoposti a trattamento per più di un anno) devono essere controllati regolarmente. I pazienti in regime terapeutico di trattamento al bisogno devono essere istruiti a contattare il loro medico qualora i sintomi avvertiti dovessero assumere un carattere diverso. Nei pazienti che seguono questo regime terapeutico devono essere tenute in considerazione le implicazioni dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di esomeprazolo per le interazioni con altri farmaci (vedere parte 4.5). Nei pazienti in cui viene prescritto esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* devono essere tenute in considerazione le possibili interazioni con tutti i componenti della triplice terapia. Claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4, quindi controindicazioni ed interazioni di claritromicina devono essere prese in considerazione qualora la triplice terapia venga instaurata in pazienti già in trattamento con altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP3A4, come cisapride. La specialità medicinale contiene saccarosio. Pazienti con rare patologie ereditarie quali intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza della sucraisi-maltasi non devono assumere questo farmaco. **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione. Influenza di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci. Prodotti medicinali con assorbimento dipendente dal pH.** La ridotta acidità intragastrica correlata al trattamento con esomeprazolo può aumentare o diminuire l'assorbimento di alcuni farmaci se il loro meccanismo di assorbimento è influenzato dall'acidità gastrica. Come osservato per altri inibitori della secrezione acida o antiacidi, l'assorbimento di ketoconazolo e itraconazolo può diminuire durante il trattamento con esomeprazolo. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg/die) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg nei volontari sani determina una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (una diminuzione di circa il 75% dell' $AUC_{(0-24)}$ e C_{max}). Un aumento della dose di atazanavir a 400 mg non compensa l'impatto di omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. Gli IPP, compreso esomeprazolo, non devono essere co-somministrati con atazanavir (vedere parte 4.3). **Farmaci metabolizzati dal CYP2C19.** Esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, CYP2C19. Quando esomeprazolo è associato ad altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19, come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci potrebbero essere aumentate e potrebbe rendersi necessaria una riduzione delle dosi. Ciò va tenuto in particolare considerazione quando esomeprazolo viene prescritto al bisogno. Il trattamento concomitante di esomeprazolo 30 mg promuove una riduzione del 45% della clearance di diazepam, substrato del CYP2C19. Il trattamento concomitante di 40 mg di esomeprazolo promuove nei pazienti epilettici un innalzamento dei livelli plasmatici di valde di fenitoina del 13%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo. Omeprazolo (40 mg/die) aumenta la C_{max} e l' $AUC_{(0-24)}$ di voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%. La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti in trattamento con warfarin ha evidenziato, in uno studio clinico, che i tempi di coagulazione rimanevano entro un range di normalità. Tuttavia, dopo la commercializzazione del prodotto, durante il trattamento concomitante, sono stati riportati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica. Il monitoraggio viene raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarici. Nei volontari sani, il trattamento concomitante di esomeprazolo 40 mg e cisapride promuove un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$), ma non un aumento significativo dei picchi di concentrazione plasmatica di cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione di cisapride non si è ulteriormente allungato con l'associazione di cisapride ed esomeprazolo (vedere parte 4.4). È stato dimostrato che esomeprazolo non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina e chinidina. Non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti negli studi a breve termine in cui è stato valutato la somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o con rofecoxib. **Influenza di altri farmaci sulla farmacocinetica di esomeprazolo.** Esomeprazolo è

metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante di esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg b.i.d.) promuove un raddoppio dell'esposizione (AUC) di esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo ed un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, innalza l'AUC di omeprazolo del 280%. Un adattamento della dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in entrambe le sopra menzionate situazioni, tuttavia, deve essere preso in considerazione nei pazienti con funzionalità epatica gravemente alterata e nei casi in cui è indicato un trattamento a lungo termine. **4.6. Gravidanza e allattamento.** Per LUCEN i dati clinici sull'esposizione in gravidanza sono insufficienti. Con omeprazolo, miscela racemica, non sono state osservate malformazioni o effetti fetotossici negli studi epidemiologici condotti su un vasto numero di donne in gravidanza. Negli studi condotti negli animali non sono stati osservati effetti dannosi diretti o indiretti a carico dello sviluppo embrionale. Studi condotti negli animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, il parto e lo sviluppo postnatale. La prescrizione del farmaco a donne in gravidanza deve avvenire con cautela. Non è noto se esomeprazolo sia escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi nelle donne che allattano, pertanto LUCEN non deve essere usato durante l'allattamento. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Nessun effetto è stato osservato. **4.8. Effetti indesiderati.** Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Non sono state osservate reazioni avverse dose-correlate. Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza (Comuni >1/100, <1/10; Non comuni >1/1000, <1/100; Rare >1/10000, <1/1000; Molto rare <1/10000). **Alterazioni del sangue e del sistema linfatico.** Rare: leucopenia, trombocitopenia. Molto rare: agranulocitosi, pancitopenia. **Alterazioni del sistema immunitario.** Rare: reazioni di ipersensibilità quali ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico. **Alterazioni del metabolismo e della nutrizione.** Non comuni: edema periferico. Rare: iponatriemia. **Disturbi psichiatrici.** Non comuni: insonnia. Rare: agitazione, confusione, depressione. Molto rare: aggressività, allucinazioni. **Alterazioni del sistema nervoso.** Comuni: cefalea. Non comuni: capogiri, parestesia, sonnolenza. Rare: disturbi del gusto. **Disturbi oculari.** Rare: offuscamento della vista. **Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare.** Non comuni: vertigini. **Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino.** Rare: broncospasma. **Alterazioni dell'apparato gastroenterico.** Comuni: dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito. Non comuni: secchezza della bocca Rare: stomatite, candidosi gastrointestinale. **Alterazioni del sistema epatobiliare.** Non comuni: innalzamento dei valori degli enzimi epatici. Rare: epatiti con o senza ittero. Molto rare: insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con malattia epatica preesistente. **Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo.** Non comuni: dermatiti, prurito, rash, orticaria. Rare: alopecia, fotosensibilizzazione. Molto rare: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN). **Alterazioni dell'apparato muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e osseo.** Rare: artralgia, mialgia. Molto rare: debolezza muscolare. **Alterazioni renali e delle vie urinarie.** Molto rare: nefrite interstiziale. **Disordini del sistema riproduttivo e della mammella.** Molto rare: ginecomastia. **Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione.** Rare: malessere, aumentata sudorazione. **4.9. Sovradosaggio.** L'esperienza sul delineato sovradosaggio è molto limitata. Sintomi gastrointestinali e debolezza sono stati descritti in relazione all'assunzione di 280 mg. Dosi singole di 80 mg di esomeprazolo non hanno causato conseguenze. Non è noto un antidoto specifico. Esomeprazolo è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e pertanto non è velocemente dializzabile. Come in tutti i casi di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico, adottando misure di supporto generiche. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1. Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa acida. Codice ATC: A02BC05. Esomeprazolo è S-isomero di omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione specifico e selettivo. Esomeprazolo è un inibitore specifico della pompa acida a livello della cellula parietale. Entrambi gli isomeri di omeprazolo, R- e S-, hanno attività farmacodinamica simile. **Sito e meccanismo di azione.** Esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli intracellulari della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H⁺K⁺-ATPasi - pompa acida promuovendo un'inibizione della secrezione acida basale e stimolata. **Effetti sulla secrezione acida gastrica.** Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg l'effetto sulla secrezione acida si manifesta entro 1 ora. Dopo somministrazioni ripetute con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno per 5 giorni, il picco medio di secrezione acida dopo stimolazione con pentagastrina risulta ridotto del 90% quando valutato 6-7 ore dopo la dose del quinto giorno. Dopo 5 giorni di somministrazione orale con esomeprazolo 20 mg e 40 mg il pH intragastrico viene mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e 17 ore su 24 nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica. La proporzione dei pazienti che mantiene il pH intragastrico a valori superiori a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore è rispettivamente per esomeprazolo 20 mg pari a 76%, 54% e 24% e per esomeprazolo 40 mg pari a 97%, 92% e 56%. È stata dimostrata una correlazione tra l'esposizione al farmaco e l'inibizione della secrezione acida usando l'AUC come parametro surrogato della concentrazione plasmatica AUC. **Effetti terapeutici sull'inibizione acida** Esomeprazolo 40 mg promuove la guarigione dell'esofagite da reflusso in circa il 78% dei pazienti dopo 4 settimane e nel 93% dopo 8 settimane. Una settimana di trattamento con esomeprazolo 20 mg b.i.d. in associazione con appropriati antibiotici promuove l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in circa il 90% dei pazienti. Dopo aver eseguito il trattamento di eradicazione per 1 settimana non è necessario proseguire la monoterapia con farmaci antisecretori per la guarigione dell'ulcera e la risoluzione dei sintomi in pazienti con ulcera duodenale non complicata. **Altri effetti correlati all'inibizione acida.** Durante il trattamento con farmaci antisecretori è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di gastrina in risposta alla diminuita secrezione acida. Un aumento del numero delle cellule ECL, possibilmente correlato ad un aumento dei livelli della gastrinemia, è stato osservato in alcuni pazienti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. Durante il trattamento a lungo termine con farmaci antisecretori, è stato osservato un aumento della frequenza di comparsa di cisti ghiandolari gastriche che rappresentano la fisiologica conseguenza della pronunciata inibizione della secrezione acida. Dette formazioni sono di natura benigna e appaiono reversibili. In due studi con ranitidina, usata come principio attivo di confronto, LUCEN ha dimostrato un miglior effetto nella guarigione delle ulcere gastriche nei pazienti che assumono farmaci antiinfiammatori non steroidei, inclusi i COX-2 selettivi. In due studi con placebo, usato come confronto, LUCEN ha dimostrato un miglior effetto nella prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali nei pazienti che assumono farmaci antiinfiammatori non steroidei (di età superiore a 60 anni e/o con precedenti di ulcera), inclusi i COX-2 selettivi. **5.2. Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento e distribuzione.** Esomeprazolo è sensibile all'ambiente acido ed è somministrato oralmente in forma di granuli gastroresistenti. *In vivo* la conversione a D-isomero è irrilevante. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con picchi di livelli plasmatici riscontrabili approssimativamente 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. La biodisponibilità totale è pari al 64% dopo una singola somministrazione di 40 mg ed arriva all'89% dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Per il dosaggio di 20 mg di esomeprazolo i valori corrispondenti sono pari rispettivamente al 50% e al 68%. Il volume di distribuzione apparente allo steady-state nei soggetti sani è di circa 0,22 L/kg di peso corporeo. Il 97% di esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche. L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di esomeprazolo, sebbene questo non abbia alcuna significativa influenza sull'effetto di esomeprazolo sull'acidità intragastrica. **Metabolismo ed eliminazione.** Esomeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo di esomeprazolo è dipendente dal CYP2C19 polimorficamente espresso, responsabile della formazione di idrossi- e desmetil metaboliti di esomeprazolo. La parte restante dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfonato che rappresenta il principale metabolita plasmatico. I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui rapidi metabolizzatori forniti di un enzima CYP2C19 ben funzionante. La clearance plasmatica totale è pari a circa 17 L/h dopo una singola dose e pari a circa 9 L/h dopo somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione plasmatica di esomeprazolo è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute. La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata a dosi fino a 40 mg b.i.d. L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e porta ad un aumento dell'AUC più che dose proporzionale dopo somministrazioni ripetute. Questa dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute alla diminuzione del primo passaggio metabolico e alla clearance sistemica ed è probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata da esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfonato. Nell'intervallo di tempo tra le somministrazioni, esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma e non ha tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno. I maggiori metaboliti di esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida. Almeno l'80% di una dose orale di esomeprazolo viene escreta come metaboliti nelle urine, il rimanente si ritrova nelle feci. Meno dell'1% del farmaco di origine si ritrova nelle urine. **Popolazione di pazienti particolari.** Approssimativamente il 2,9±1,5% della popolazione, denominata lenti metabolizzatori, ha una funzionalità insufficiente dell'enzima CYP2C19. In questi individui è probabile che il metabolismo di esomeprazolo sia principalmente catalizzato attraverso il CYP3A4. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo era approssimativamente più alta del 100% nei lenti metabolizzatori rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (rapidi metabolizzatori). Il picco medio di concentrazione

plasmatica era aumentato di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia di esomeprazolo. Il metabolismo di esomeprazolo non è significativamente modificato nei soggetti anziani (71-80 anni). Dopo una singola somministrazione di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo è approssimativamente più alta del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia di esomeprazolo. Pazienti con disfunzioni di organo Il metabolismo di esomeprazolo nei pazienti con disfunzioni epatiche lievi-moderate può essere modificato. La velocità metabolica è diminuita nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche in cui è stato osservato un raddoppio dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo di esomeprazolo. Quindi nei pazienti con disfunzione grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg. Esomeprazolo ed i suoi principali metaboliti non hanno alcuna tendenza all'accumulo quando somministrati una volta al giorno. Non sono stati condotti studi nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Poiché il rene è responsabile dell'escrezione dei metaboliti di esomeprazolo ma non dell'eliminazione del composto di origine, si ritiene che il metabolismo di esomeprazolo non venga modificato nei pazienti con funzionalità renale ridotta. **Pediatria: Adolescenti dai 12 ai 18 anni di età** Dopo somministrazioni ripetute di esomeprazolo 20 mg e 40 mg, l'esposizione totale (AUC) ed il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica del farmaco (t_{max}) nei soggetti di 12-18 anni sono risultati simili a quelli osservati negli adulti per entrambe le dosi di esomeprazolo. **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** Gli studi preclinici convenzionali di tossicità ripetuta, genotossicità e tossicità della riproduzione non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. Gli studi di cancerogenesi nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali modificazioni osservate nei ratti sono il risultato di un'elevata e pronunciata ipergastinemia secondaria all'inibizione acida e sono state osservate nel ratto dopo trattamenti protratti nel tempo con gli inibitori della secrezione gastrica. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1. Elenco degli eccipienti.** Glicerolo monostearato 40-55, iprolosa, ipromellosa, coloranti ferro ossido (compresse da 20 e 40 mg: rosso-bruno; compresse da 20 mg: giallo) (E 172), magnesio stearato, acido metacrilico copolimerizzato etilacrilato (1:1) dispersione al 30%, cellulosa microcristallina, paraffina sintetica, macrogoli, polisorbato 80, crospovidone, sodio stearyl fumarato, zucchero granulare (saccarosio e amido di mais), talca, diossido di titanio (E171), trietil citrato. **6.2. Incompatibilità.** Non applicabile. **6.3. Periodo di validità.** 3 anni. 2 anni nelle zone climatiche III e IV. **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione.** Non conservare al di sopra di 30°C. Richiudere bene il flacone dopo l'uso. Mantenere le compresse nel blister originale. **6.5. Natura del confezionamento primario e contenuto delle confezioni.** Flacone di polietilene a prova di manomissione, con tappo a vite in polipropilene fornito di capsula dissecante. Blister in alluminio. LUCEN 20 mg confezioni in flacone da: 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (28x5) compresse. LUCEN 20 mg confezioni in blister o wallet blister da: 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 compresse. LUCEN 40 mg confezioni in flacone da: 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (28x5) compresse. LUCEN 40 mg confezioni in blister o wallet blister da: 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 compresse. **6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione.** Somministrazione attraverso sonda gastrica. 1. Mettere le compresse in un'appropriata siringa e riempirla con circa 25 mL di acqua e circa 5 mL di aria. In alcuni sondini, al fine di prevenire l'ostruzione da parte dei granuli, è necessaria una dispersione in 50 mL di acqua. 2. Disperdere la compressa agitando immediatamente la siringa per circa 2 minuti. 3. Tenere la siringa rivolta verso l'alto e controllare che nel cono non ci siano ostruzioni. 4. Innestare il sondino nella siringa mantenendo la posizione sopradescritta. 5. Agitare la siringa e, tenendo il cono rivolto in basso, iniettare immediatamente 5-10 mL nel sondino. Invertire la posizione della siringa dopo l'iniezione ed agitare (la siringa deve essere tenuta con il cono verso l'alto per prevenire l'ostruzione dello stesso). 6. Girare la siringa con il cono verso il basso e iniettare immediatamente altri 5-10 mL nel sondino. La procedura va ripetuta fino allo svuotamento della siringa. 7. Nel caso si dovesse sciacquare il sedimento rimasto nella siringa, riempire la siringa con 25 mL di acqua e 5 mL di aria e ripetere le operazioni dal punto 5. Per alcuni sondini è necessario usare 50 mL. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** MALESCI Istituto Farmacobiologico S.p.a., Via Lungo L'Erma 7 - 50015 Bagno a Ripoli (FI). Su licenza: AstraZeneca AB. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** LUCEN 20: flacone da 2 compresse - AIC: 035367010/M, flacone da 5 compresse - AIC: 035367022/M, flacone da 7 compresse - AIC: 035367034/M, flacone da 14 compresse - AIC: 035367046/M, flacone da 15 compresse - AIC: 035367059/M, flacone da 28 compresse - AIC: 035367061/M, flacone da 30 compresse - AIC: 035367073/M, flacone da 56 compresse - AIC: 035367085/M, flacone da 60 compresse - AIC: 035367097/M, flacone da 100 compresse - AIC: 035367109/M, flacone da 140 (28x5) compresse - AIC: 035367224/M, blister o wallet blister da 3 compresse - AIC: 035367236/M, blister o wallet blister da 7 compresse - AIC: 035367248/M, blister o wallet blister da 7x1 compresse - AIC: 035367251/M, blister o wallet blister da 14 compresse - AIC: 035367263/M, blister o wallet blister da 15 compresse - AIC: 035367275/M, blister o wallet blister da 25x1 compresse - AIC: 035367287/M, blister o wallet blister da 28 compresse - AIC: 035367299/M, blister o wallet blister da 30 compresse - AIC: 035367301/M, blister o wallet blister da 50x1 compresse - AIC: 035367313/M, blister o wallet blister da 56 compresse - AIC: 035367325/M, blister o wallet blister da 60 compresse - AIC: 035367337/M, blister o wallet blister da 90 compresse - AIC: 035367349/M, blister o wallet blister da 98 compresse - AIC: 035367352/M, blister o wallet blister da 100x1 compresse - AIC: 035367364/M, blister o wallet blister da 140 compresse - AIC: 035367376/M, LUCEN 40: flacone da 2 compresse - AIC: 035367111/M, flacone da 5 compresse - AIC: 035367123/M, flacone da 7 compresse - AIC: 035367135/M, flacone da 14 compresse - AIC: 035367147/M, flacone da 15 compresse - AIC: 035367150/M, flacone da 28 compresse - AIC: 035367162/M, flacone da 30 compresse - AIC: 035367174/M, flacone da 56 compresse - AIC: 035367186/M, flacone da 60 compresse - AIC: 035367198/M, flacone da 100 compresse - AIC: 035367200/M, flacone da 140 (28x5) compresse - AIC: 035367212/M, blister o wallet blister da 3 compresse - AIC: 035367388/M, blister o wallet blister da 7 compresse - AIC: 035367390/M, blister o wallet blister da 7x1 compresse - AIC: 035367402/M, blister o wallet blister da 14 compresse - AIC: 035367414/M, blister o wallet blister da 15 compresse - AIC: 035367426/M, blister o wallet blister da 25x1 compresse - AIC: 035367438/M, blister o wallet blister da 28 compresse - AIC: 035367440/M, blister o wallet blister da 30 compresse - AIC: 035367453/M, blister o wallet blister da 50x1 compresse - AIC: 035367465/M, blister o wallet blister da 56 compresse - AIC: 035367477/M, blister o wallet blister da 60 compresse - AIC: 035367489/M, blister o wallet blister da 90 compresse - AIC: 035367491/M, blister o wallet blister da 98 compresse - AIC: 035367503/M, blister o wallet blister da 100x1 compresse - AIC: 035367515/M, blister o wallet blister da 140 compresse - AIC: 035367527/M. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Gennaio 02/Luglio 06. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Ottobre 2007.

CONFEZIONI

PREZZO PFN 2007

CLASSE

NOTA

20 MG 14 CPR BLISTER

€ 18,42

A

48+1

40 MG 14 CPR BLISTER

€ 23,88

A

48+1

Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA 30 dicembre 2005, 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006

1) Kahrilas P. et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomised controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1249-58. 2) Joel E. Richter et al. Efficacy and Safety of Esomeprazole Compared With Omeprazole in GERD Patients With Erosive Esophagitis: A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Gastroenterology*; vol. 96, No. 3, 2001. 3) S.J. Edwards et al. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1729-1736. 4) Castell D. et al. Esomeprazole (40 mg) compared with Lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroent*. 2002; 97(3):575-583. 5) M.B. Fennerly et al. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:455-463. 6) J. Labenz et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive esophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21:739-746. 7) Miner Jr, Katz Philip, et al. Gastric Acid control with Esomeprazole, Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole: A five way crossover Study *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98 : 2616-2620. 8) Kerstin Rohss et al. Esomeprazole 40 mg provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* (2004) 60:531-539.

NEL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE ACIDO CORRELATE

II VALORE della PROTEZIONE



Depositato presso AIFA in data 25.09.2006

LUCE - 0620



LUCEN®

esomeprazolo

- Maggiore efficacia clinica nella **guarigione** della Esofagite da reflusso rispetto ad Omeprazolo, Lansoprazolo e Pantoprazolo.⁽¹⁻⁶⁾
- Maggiore rapidità nel **controllo della piroisi** rispetto ad Omeprazolo, Lansoprazolo e Pantoprazolo.^(1,2,4,6)
- Maggiore efficacia nel **controllo della secrezione acida** rispetto a tutti gli altri PPI.^(7,8)



LUCE - 0729

Depositato presso AIFA in data 25.09.2006

Cod. 997988