

## Malattia da reflusso gastroesofageo: fatti e incertezze

Giovanni Cammarota, Rossella Cianci, Luca Miele, Antonio Martino, Vittoria Vero, Alessandra Forgione, Antonio Grieco, Giovanni Gasbarrini

**Riassunto.** La varietà di presentazione clinica della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), il complesso meccanismo etiopatogenetico e le scarse correlazioni tra sintomi e quadro clinico hanno generato negli ultimi anni numerose ricerche in campo clinico e sperimentale. Nella presente rassegna viene rivisitata la letteratura internazionale della MRGE circa gli aspetti clinici, diagnostici e terapeutici, oggetti di controversie nella pratica clinica.

**Parole chiave.** Dolore toracico non cardiaco, esofago di Barrett, malattia da reflusso gastroesofageo: sintomi tipici e atipici.

**Summary.** *Gastroesophageal Reflux Disease: facts and uncertainties.*

In these years the increasing interest regarding clinical presentation of Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) is certainly due to the complex pathogenic mechanism and the poor correlations between symptoms, clinical picture and endoscopic findings. In this paper we review clinical, pathological and therapeutical features of GERD focusing on controversial findings in clinical practice.

**Key words.** Angina-like chest pain, disease Barrett's esophagus, gastroesophageal reflux disease: typical and atypical symptoms.

### Introduzione

Sebbene si tratti di patologia comunemente diffusa e rappresentata in tutte le fasce d'età, la varietà di presentazione clinica della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), il complesso meccanismo etiopatogenetico e le scarse correlazioni tra sintomi e quadro clinico<sup>1</sup>, rendono molto difficile un'accurata elaborazione dei dati epidemiologici. Il conosciuto "iceberg di Castell", infatti, è da tempo il simbolo della stratificazione della popolazione di pazienti con questa patologia: la porzione emergente dall'acqua è quella sicuramente meglio conosciuta, formata da pazienti che lamentano sintomi da reflusso gastro-esofagei imponenti o complicanze che ne giustificano il ricovero, la sorveglianza e il trattamento continuativo anche in regime di ricovero ospedaliero. Sotto questo segmento di iceberg, però, vi è la cosiddetta porzione "affiorante", rappresentata dai pazienti portatori di una sintomatologia che comporta una o più consultazioni mediche, spesso un trattamento farmacologico, talvolta *ex iuvantibus*, ma quasi mai approfondimenti diagnostici che portino alla conferma di una diagnosi, solo presunta, di malattia da reflusso gastroesofageo. A rendere meno oggettivabile una analisi epidemiologica è, con ogni

probabilità, la parte sommersa dell'iceberg, ovvero il più ampio gruppo di potenziali pazienti che lamenta sintomi lievi e sovente saltuari, talvolta misconosciuti o sottostimati, sfuggendo, quindi, ad ogni tipo di sorveglianza statistica.

### Storia naturale

La storia naturale della malattia da reflusso, dunque, allo stato attuale, è basata sull'osservazione di gruppi di pazienti che ricorrono alle cure mediche e sui quali è possibile raccogliere dati precisi, forniti oltre che dalle tecniche tradizionali quali quelle radiologiche ed endoscopiche anche da sofisticate tecniche sviluppate negli ultimi quindici anni: manometria esofagea e pH-metria esofago-gastrica delle 24 ore.

Nel soggetto normale, il reflusso gastro-esofageo è prevenuto dalla barriera antireflusso: una struttura complessa costituita da vari elementi anatomici (diaframma, legamento freno-esofageo, tratto intra-addominale dell'esofago, mesentere dorsale, angolo di His, valvola gastroesofagea, fibre muscolari gastriche del collare di Helvetius, sfintere esofageo inferiore), la cui funzione è regolata dall'azione di fattori nervosi ed ormonali.

## Ruolo dell'infezione da *Helicobacter pylori*

Recentemente, la MRGE è stata correlata all'infezione cronica gastrica da *Helicobacter pylori*. Al momento attuale sostenere un ruolo dell'*H. pylori* nella patogenesi della MRGE è un'operazione puramente speculativa, ma in linea teorica il germe potrebbe contribuire allo sviluppo della malattia da reflusso attraverso meccanismi diversi: infiammazione del cardias con conseguente indebolimento della funzione dello sfintere; aumentata secrezione acida gastrica associata ad una gastrite prevalentemente antrale; rallentato svuotamento gastrico; produzione di citotossine dannose all'epitelio esofageo.

Al contrario, altri potenziali meccanismi farebbero ipotizzare per l'*H. pylori* un ruolo addirittura protettivo riguardo all'insorgenza della MRGE, come, ad esempio: diminuita secrezione acida associata ad una gastrite localizzata prevalentemente al corpo; infiammazione gastrica prossimale che potrebbe contribuire alla funzionalità della giunzione gastroesofagea; l'ammonio prodotto dalla colonizzazione gastrica da parte dell'*H. pylori* potrebbe costituire un potenziale sistema tampone.

## Manifestazioni cliniche

La MRGE include una grande varietà di sintomi e quadri morfologici derivanti dall'esposizione della mucosa esofagea all'acido e agli altri secreti gastrici. La gravità delle manifestazioni cliniche è correlata alla concentrazione di acido del materiale refluito, nonché alla frequenza e alla durata della esposizione al reflusso. Vari studi in pazienti con MRGE hanno dimostrato una correlazione tra l'infusione intraesofagea di soluzioni a pH acido, in un range compreso tra 1 e 4, e la comparsa di dolore in regione epigastrica. Pertanto, minore è il pH del materiale refluito, più lungo è il tempo di clearance esofagea, più alto è il rischio di avere una malattia con manifestazioni cliniche più severe.

La sintomatologia si presenta spesso scatenata da vari fattori, quali l'iperalimentazione, una dieta ricca in acidi grassi, caffeina, cioccolato, uso di alcol, fumo e stress. Nei pazienti con manifestazioni cliniche di moderata entità, la maggior parte degli episodi di reflusso si verifica durante il periodo post-prandiale. Con il progredire della gravità della MRGE si cominciano ad osservare un numero maggiore di episodi di reflusso notturni, che possono essere più lesivi per la mucosa esofagea, essendo ridotta, durante il riposo, la capacità di clearance esofagea e la salivazione. La maggior parte dei pazienti con MRGE non presenta un quadro endoscopico di esofagite, che, peraltro, quando presente, è di modesta gravità. Solo in poco più del 15% si evidenzia la presenza di una severa esofagite ulcerativa.

Data l'ampia varietà della sintomatologia nei soggetti con malattia da reflusso gastroesofageo, risulta utile, per una migliore valutazione del quadro clinico, distinguere tra quadri sintomatologici

tipici (pirosi retrosternale, rigurgito, ipersalivazione, eruttazioni, disfagia, odinofagia) in quanto facilmente riferibili ad una eziologia esofagea, e quadri cosiddetti atipici (dolore toracico simil-cardiaco, laringiti, tosse cronica, asma bronchiale, polmoniti *ab ingestis*, apnea del sonno<sup>2</sup>, sinusite cronica<sup>3</sup> ecc.), in cui la localizzazione dei sintomi è apparentemente di origine extraesofagea.

Spesso, infatti, i pazienti con reflusso gastroesofageo possono riferire una sintomatologia alquanto aspecifica, che può presentarsi sia isolata che associata alla sintomatologia tipica. Il dolore toracico simil-anginoso presenta un capitolo ancora poco conosciuto, ma affascinante, legato alla malattia da reflusso gastroesofageo.

## Il dolore toracico non cardiaco

La comparsa di dolore toracico in correlazione al reflusso gastroesofageo può, spesso, mimare la sintomatologia anginosa di origine cardiaca. Da tempo si conosce che il cuore e l'esofago hanno stessa innervazione sensoriale e stessi territori di proiezione del dolore<sup>4-5</sup>. È anche noto che la stimolazione acida porti ad un aumento del ritmo nodale, ad aumento della extrasistolia ed a riduzione del flusso coronarico con conseguente incremento delle resistenze del microcircolo e stimolazione vagale<sup>6</sup>. Tale dolore viene descritto come una compressione o un bruciore, localizzato in regione retrosternale, ed irradiantesi al dorso, al collo, alla mandibola o agli arti superiori. Frequentemente peggiora dopo i pasti, al risveglio e durante i periodi di stress emotivo. Può, anche, essere scatenato dall'esercizio fisico, rendendo, così, difficoltosa la diagnosi differenziale con l'angina cronica da sforzo. Tale sintomatologia può durare da pochi minuti ad alcune ore, oppure presentarsi in maniera intermittente per parecchi giorni. Spesso si risolve spontaneamente o dopo l'assunzione di antiacidi. Talvolta il dolore toracico di origine esofagea può essere indistinguibile dal dolore di origine cardiaca. La maggior parte dei pazienti con dolore toracico simil-anginoso riferisce anche una sintomatologia tipica di MRGE. Tuttavia, circa il 10-20% dei pazienti non presenta alcun sintomo riferibile ad una origine esofagea. Negli ultimi anni l'utilizzo di metodiche diagnostiche più accurate, sia nell'ambito cardiologico che in quello gastroenterologico, ha permesso di accertare l'origine di tale sintomatologia in numerosi casi dubbi. Si deve considerare la possibilità di una origine esofagea dell'angina nei casi in cui tutti gli accertamenti diagnostici cardiologici, compresa la coronarografia, siano risultati nella norma<sup>7,8</sup>. Pertanto in tali pazienti è, ormai, confermata l'opportunità di eseguire una attenta valutazione strumentale della funzione motoria esofagea. L'esame da considerare fondamentale nella diagnostica differenziale è costituito dal monitoraggio pH-metrico delle 24 ore<sup>9</sup>, in associazione al monitoraggio elettrocardiografico, per escludere eventuali episodi ischemici.

Il reflusso viene considerato patologico quando si rileva un incremento nel numero, nella durata degli episodi e del tempo totale di esposizione ad un  $\text{pH} < 4$ . La presenza di una correlazione tra gli episodi di dolore toracico e il reflusso acido viene valutata in base al calcolo del cosiddetto "indice sintomatico", cioè in base al rapporto tra il numero di episodi di dolore toracico di durata superiore a 20 secondi, che compaiono entro 5 minuti dopo un abbassamento di  $\text{pH} < 4$ , ed il numero totale degli episodi di dolore toracico riscontrati. Tra gli altri esami che si possono effettuare ricordiamo: il test di perfusione acida, detto di Bernstein e Baker, positivo e correlato quando evoca la sintomatologia simil-anginosa; positivo non correlato, quando determina solo una sensazione di bruciore retrosternale; gli esami radiologici; la manometria esofagea, in grado di evidenziare la presenza di alterazioni motorie (rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore)<sup>10</sup>.

Secondo i criteri proposti di Janssens, la probabilità di una eziologia esofagea può essere considerata, in base ai risultati dei vari esami, come: 1) sospetta, se gli esami radiologici mostrano la presenza di reflusso gastroesofageo e/o gravi anomalie, o se l'endoscopia, insieme all'esame istologico, mostra segni di esofagite, o se il test di perfusione acida risulta positivo non correlato, oppure se il monitoraggio pHmetrico indica la presenza di un reflusso gastroesofageo patologico; 2) probabile, quando la manometria evidenzia alterazioni motorie; 3) verosimile, quando un episodio doloroso è correlato temporalmente con la presenza di onde pressorie anormalmente elevate o con valori di  $\text{pH} < 4$ , oppure è indotto dal test di perfusione acida.

Comunque, poiché la malattia da reflusso gastroesofageo riguarda la stessa fascia d'età dei pazienti con cardiopatia ischemica, deve essere anche presa in considerazione la possibilità che gli episodi anginosi presentino entrambi i meccanismi eziopatogenetici. Inoltre, la terapia farmacologica dei pazienti con cardiopatia ischemica prevede l'utilizzo di farmaci, quali i nitrati e i calcio-antagonisti, che possono ridurre i valori pressori a livello dello sfintere esofageo inferiore e le contrazioni esofagee ed in tal modo favorire o aggravare le manifestazioni cliniche da reflusso gastroesofageo. Anche gli ACE-inibitori, ed in particolare l'utilizzo di captopril, presenterebbero una azione lesiva per la mucosa esofagea, sebbene il meccanismo non sia ancora conosciuto. La coesistenza di entrambe le patologie può determinare difficoltà nella diagnosi differenziale e nel trattamento. Recentemente è stato studiato, nei pazienti con diagnosi accertata di cardiopatia ischemica, il ruolo svolto dal reflusso gastroesofageo nel determinare il dolore toracico simil-anginoso e l'eventuale relazione con gli episodi ischemici.

Nei pazienti con cardiopatia ischemica, la comparsa di dolore toracico viene generalmente attribuita ad una origine cardiaca. Tuttavia vari autori hanno dimostrato che esami provocativi, quali il test di perfusione acida esofagea o la distensione

intraesofagea con palloncino, possono provocare una sintomatologia anginosa indistinguibile da quella di origine cardiaca. Altre osservazioni, sia sperimentali che cliniche, hanno mostrato la comparsa di alterazioni elettrocardiografiche durante la stimolazione viscerale. Tale evenienze possono essere spiegate dall'innescò di un riflesso gastrointestinale con una riduzione, causata dal reflusso gastroesofageo, del valore soglia in cui compaiono la sintomatologia anginosa e le alterazioni elettrocardiografiche, oltre che da alterazioni primariamente cardiovascolari.

In numerosi studi l'esecuzione contemporanea di monitoraggio pHmetrico ed ECGrafico, in pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica, ha evidenziato una aumentata incidenza di MRGE. Reflusso gastroesofageo patologico era presente sia in pazienti con storia di piroso retrosternale che in pazienti senza disturbi tipici. Inoltre, in una piccola percentuale di casi è stata anche evidenziata una stretta relazione temporale tra reflusso acido ed episodi di angina pectoris con alterazioni ischemiche ECGrafiche. Tale correlazione potrebbe essere spiegata dal verificarsi di episodi di reflusso gastroesofageo tali da determinare dolore ed aumento di frequenza cardiaca, simili a quelli rilevabili durante un importante esercizio fisico.

È stato, inoltre, ipotizzato che la contemporanea comparsa di reflusso acido e di ischemia miocardica possa ridurre la soglia dolorifica, rendendo così evidenti molti episodi di ischemia miocardica, episodi che altrimenti sarebbero rimasti silenti. Comunque, nei pazienti con cardiopatia ischemica sono frequenti gli episodi di dolore toracico simil-anginoso, correlabili al reflusso acido in base del monitoraggio pH-metrico, non associati ad alterazioni dell'elettrocardiogramma.

Tali episodi sono più frequenti nei pazienti che eseguono terapia con nitrati e calcio-antagonisti da lungo tempo. Pertanto, la presenza di un reflusso gastroesofageo patologico deve essere sospettata in tutti i casi nei quali, nonostante una terapia farmacologica completa, si abbia un peggioramento della sintomatologia anginosa, non responsiva ai nitrati. In tali situazioni assume particolare importanza l'esecuzione di una valutazione funzionale esofagea. Il monitoraggio pHmetrico delle 24h rappresenta l'esame "gold standard", perché permette di identificare il ruolo svolto dal reflusso gastroesofageo nel determinare la sintomatologia dolorosa.

Quindi, una appropriata terapia farmacologica per la MRGE potrà sia migliorare il quadro clinico sia ridurre l'eventuale rischio di episodi ischemici indotti dal reflusso, laddove sia stato dimostrato un reflusso gastroesofageo patologico<sup>11</sup>.

### Un algoritmo diagnostico-terapeutico

Nello sviluppare un algoritmo diagnostico-terapeutico per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo, bisogna attualmente tener conto di alcuni dati di fatto.

La prima constatazione è che una gran parte delle persone che soffrono di sintomi da reflusso non consultano il medico, e, quando lo fanno, l'ansia e la preoccupazione di essere affetti dal cancro o da altre gravi malattie sono tali da causare possibili conseguenze sull'approccio iniziale alla malattia.

Il secondo dato di fatto è che gran parte dei pazienti con MRGE si rivolge al medico di base e solo una parte di essi va direttamente dallo specialista gastroenterologo o dal chirurgo.

Si hanno, così, due livelli di investigazione diversi: il ruolo del medico di base è di minimizzare la sintomatologia, mentre quello dello specialista è di minimizzare le incertezze diagnostiche.

La terza considerazione è che la clinica della malattia da reflusso gastroesofageo è molto impegnativa, si dilunga per anni, richiede un'assistenza continuativa ed è spesso basata sulla valutazione dei sintomi e condizionata da limitazioni finanziarie.

### L'esofago di Barrett

Esiste una unanimità di consenso sull'intraprendere misure terapeutiche volte a minimizzare il rischio di sviluppo di esofago di Barrett e di individuarlo prontamente<sup>12</sup>. In pazienti portatori di mucosa di Barrett dimostrata istologicamente, senza displasia, sarebbe opportuno instaurare un programma di sorveglianza con l'esecuzione di una endoscopia almeno ogni 5 anni. In caso di associata displasia, per prima cosa sarebbe corretto guardarla: se di alto o basso grado; inoltre sarebbe buona norma far rivalutare il reperto da altri due anatomo-patologi, in maniera indipendente.

Se la displasia è di basso grado, si rende necessario effettuare biopsie di controllo ripetutamente ogni anno per determinare una eventuale progressione verso l'alto grado di displasia. Se, dopo un anno, non vi è invece più evidenza di displasia, anche lieve, il paziente può tornare al normale programma-base di sorveglianza. Se vi è evidenza di displasia ad alto grado nella prima endoscopia o durante il follow-up, può essere instaurato, per 3 mesi, un programma terapeutico con inibitori della pompa protonica (IPP) (omeprazolo, rabeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo) ad alto dosaggio, al fine di essere sicuri di non trovarsi di fronte ad una pseudo-displasia infiammatoria. Se, infine, persiste l'alto grado di displasia, il paziente dovrebbe essere valutato per un eventuale intervento chirurgico, a scopo di prevenzione della degenerazione neoplastica.

In via alternativa il paziente potrebbe, in presenza di displasia di alto grado, eseguire ripetute endoscopie con biopsie, al fine di monitorare e rilevare ogni anomalia visibile della mucosa ed essere avviato ad un programma chirurgico solo se in presenza di un tumore dell'esofago.

Altre opzioni terapeutiche come la terapia fotodinamica, oppure laser, sonde termiche o *bicap* sono molto promettenti per il trattamento della displasia, ma sono da ritenersi, al momento attuale, alternative o sperimentali.

### Terapia

L'obiettivo primario di una terapia in caso di MRGE senza mucosa di Barrett o displasia è quello di sollevare il paziente da sintomi spesso invalidanti, sintomi che incidono in maniera notevole sulla qualità di vita. Pertanto, l'identificazione di una esofagite anche modesta, in presenza di sintomi, costituisce una netta indicazione al trattamento immediato con IPP<sup>13-15</sup>. Non si ottiene, in questo caso, una eguale soddisfazione dal trattamento con anti-H2 o da quello con procinetici; anzi, spesso, quando inizialmente somministrati, questi farmaci dovranno inevitabilmente essere sostituiti con un IPP. Tali farmaci vanno somministrati inizialmente a dosi standard. Molte volte può rendersi necessario aumentarne il dosaggio con una doppia somministrazione giornaliera, mentre si è rivelato di scarsa utilità l'associazione di un IPP con un farmaco procinetico. Ad ogni modo, quando un trattamento farmacologico (con un IPP o con un anti-H2 o con un procinetico) ottiene il sollievo dai sintomi, esso dovrebbe essere mantenuto per un periodo di tre mesi. Dopo tale periodo, dovrebbe essere fatto un tentativo di dimezzare il dosaggio del farmaco utilizzato, oppure di somministrarlo al bisogno (soltanto nei giorni di recrudescenza dei sintomi). Al contrario, se i sintomi ricorrono, il paziente dovrebbe avere dinanzi a sé l'opzione terapeutica farmacologica a lungo termine, poiché la MRGE è una condizione clinica cronica e recidivante e fino al 20% dei pazienti che ne sono affetti svilupperà complicazioni.

Comunque, al momento, le evidenze disponibili sono insufficienti a stabilire che il mantenimento della integrità della mucosa dal danno provocato dall'acido possa prevenire lo sviluppo delle complicanze. Inoltre, soprattutto negli anziani, dovrebbe essere fatta attenzione all'interazione del farmaco utilizzato con altri farmaci eventualmente assunti dal paziente.

L'opzione chirurgica è da prendere in considerazione per i pazienti più giovani (sotto i 40 anni di età) che per migliorare la loro qualità di vita non vogliono essere costretti alla terapia in maniera continuativa. Prima, però, è opportuno che il paziente sia stato chiaramente informato, sia da parte del chirurgo che da parte del gastroenterologo, sui rischi ed i benefici cui potrebbe andare incontro sia con l'opzione farmacologica sia con quella chirurgica. Sebbene siano ancora insufficienti i dati disponibili, la *funduplicatio* per via laparoscopica sembra essere abbastanza sicura e forse preferibile alla chirurgia tradizionale, a meno che non vi sia una ernia iatale non riducibile oppure un "esofago corto"<sup>16,17</sup>. Essa può anche ridurre i costi della chirurgia tradizionale per la ridotta durata della degenza ospedaliera. La scelta di una *funduplicatio* totale (di Nissen) o parziale dipende dal chirurgo in caso di peristalsi esofagea normale; mentre nei pazienti con una peristalsi diminuita, la *funduplicatio* sec. Nissen può risultare in una più alta incidenza di disfagia post-operatoria rispetto alla parziale. Pertanto, un esame manometrico pre-operatorio, che valuti anche la funzionalità dello sfintere esofageo inferiore, risulta importante.

E ciò non soltanto per approfondire la diagnosi ma anche per facilitare il follow-up post-chirurgico.

Un approccio chirurgico trans-toracico può essere utile in caso di secondo intervento su un "esofago accorciato" oppure in caso di soggetti obesi.

Per i pazienti con esofago di Barrett il programma di sorveglianza dovrebbe comunque continuare dopo un intervento chirurgico, anche se il paziente è asintomatico, poiché è nota la possibile progressione di tale lesione in neoplasia.

Non è certo, comunque, che – per i pazienti al di sopra di 60 anni – i benefici della chirurgia superino gli eventuali rischi.

## Conclusione

La malattia da reflusso gastroesofageo richiede un corretto inquadramento clinico al fine di caratterizzare al meglio la condizione clinico-patologica del paziente e di iniziare quanto prima una terapia appropriata, onde evitare le possibili complicanze.

## Bibliografia

- Colas-Atger E, Bonaz B, Papillon E, Gueddah N, Rolachon A, Bost R, Fournet J. Relationship between acid reflux episodes and gastroesophageal reflux symptoms is very incostant. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 645-51.
- Wolf SM, Furman Y. Sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *Ann Intern Med* 2002; 136: 490-1.
- Di Baise JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 843-50.
- Gasbarrini G, Labriola E, Scodotto G, Addari F. Cholecysto-cardiac painful syndrome in patient with cholelithiasis. *Anatomo-clinical contribution. Arch Patol Clin Med* 1967, 44: 405-21.
- Dalla Volta et al, *Relazione S.I.M.I.* 1990.
- Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Cardioesophageal reflex: a mechanism for "linked angina" in patients with angiographically proven coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1261-8.
- Mehta AJ, de Caestecker JS, Camm AJ, et al. Gastro-oesophageal reflux in patients with coronary artery disease: how common is it and does it matter? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1996; 8: 973-8.
- Borlotti A, Marzocchi A, Bacchelli S, et al. The esophagus as a possible cause of Chest pain in patients with and without angina pectoris hepato-gastroenterology 1990; 37: 316-8.
- Dhiman RK, Saraswat VA, Naik SR. Ambulatory esophageal pH monitoring: technique, interpretations and clinical indications. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 241-50.
- Hirsch DP, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Transient lower esophageal sphincter relaxations a pharmacological target for gastro-esophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 17-26.
- Orlando RC. The pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease: the relationship between epithelial defense, dysmotility, and acid exposure. *The American Journal of Gastroenterology* 1997; 92: 3S-7S.
- Tharalson EF, Martinez SD, Garewal HS, Sampliner RE, Cui H, Pulliam G, Fass R. Relationship between rate of change in acid exposure along the esophagus and length of Barrett's epithelium. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 851-6.
- Rohss K, Hasselgren G, Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 954-8.
- Dent J. Management of reflux disease. *Gut* 2002; 50: iv 67-71.
- Ofman JJ, Dorn GH, Fennerty MB, Fass R. The clinical and economic impact of competing management strategies for gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 261-73.
- Sarani B, Scanlon J, Jackson P, Evans SR. Selection criteria among gastroenterologists and surgeons for laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2002; 16: 57-63.
- Markus PM, Horstmann O, Kley C, Neufang T, Becker H. Laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc* 2002; 16: 48-53.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Giovanni Cammarota  
 Università Cattolica del Sacro Cuore  
 Istituto di Medicina Interna e Geriatria  
 Largo Gemelli, 8  
 00168 Roma  
 E-mail: gcammarota@rm.unicatt.it