Tosse cronica da reflusso gastroesofageo

Data 27 marzo 2016
Categoria pneumologia

Criteri diagnostici e terapia della tosse cronica da reflusso gastroesofageo.

La tosse cronica indotta dal Reflusso Gatroesofagaeo (GERC, in inglese Gastroesophageal reflux induced chronic cough) è una forma particolare di GER con sintomo predominante la tosse. La terapia si basa su Inibitori di Pompa Protonica (IPP), spesso a dosaggio doppio, e procinetici che risolvono la tosse. Si definisce GERC refrattario quando i sintomi non rispondono ad una terapia con IPP a doppio dosaggio per 12 settimane. La prevalenza del GERC è incerto, ma è stimato essere tra il 10% e il 40%. Il fenomeno non è ben conosciuto ma ci sono studi che indicano che potrebbero essere in causa fattori diversi a scatenarlo, come un'incompleta soppressione dell'acidità, un reflusso non acido, un rilassamento dello sfintere esofageo inferiore e una ipersensibilità dell'esofago.

Alla pH-metria delle 24 ore l'incompleta soppressione acida è presente nel 4%-17% dei pazienti con un GER anomalo e un 7%-11% dei pazienti che hanno sintomi nonostante la terapia standard con IPP. Il reflusso acido può continuare a scatenare la tosse attraverso la microaspirazione o il riflesso esofago-tracheobronchiale. Inoltre ci potrebbe essere una scarsa compliance dei pazienti oppure differenze di risposta alla terapia tra i pazienti.

Il reflusso non acido è un componente importante che include un reflusso debolmente acido (pH 4-7), 95% dei casi, o debolmente alcalino (pH >7), 5% dei casi. Il reflusso non acido interessa il 50% - 95% dei pazienti con GER in terapia o senza terapia con IPP rispettivamente. Nei pazienti con GERC senza terapia con IPP il reflusso è acido nel 65% dei casi, debolmente acido nel 29% e debolmente alcalino nel 6%. In contrasto nei pazienti con GERC refrattario il reflusso è debolmente acido nel 74% dei casi, debolmente alcalino nel 17% e acido nel 4%. La tosse indotta dal reflusso debolmente acido potrebbe essere dovuta alla distensione esofagea per aumento del volume del reflusso.

Il rilassamento dello sfintere esofageo inferiore, (TLESR, transient lower esophageal sphincter relaxations) mediato dal nervo vago, è dovuto al volume gastrico e il ruolo è quello di sfogare l'aria dallo stomaco dopo un pasto ed è il principale meccanismo alla base del reflusso. Gli IPP possono ridurre l'acidità e il volume del reflusso ma non sono in grado di ristabilire la disfunzione dello sfintere esofageo inferiore diminuendo gli episodi di reflusso.

L'ipersensibilità esofagea è definita come una esagerata risposta della mucosa a stimoli normali o sottosoglia. Non è chiaro se questo fenomeno interessa la patogenesi del GERC ma si sa che alcuni pazienti con GER senza erosione della mucosa esofagea sono sensibili alla somministrazione di soluzione acida intraesofagea, alla distensione e alla stimolazione elettrica rispetto ai pazienti con esofagite erosiva. La funzione dei terminali sensoriali periferici possono essere modificati da mediatori dell'infiammazione rilasciati dalla mucosa esofagea in seguito a infiammazione o danneggiamento causati dal reflusso. Di conseguenza la soglia dello stimolo è diminuita nei afferenti sensoriali primari risultando in una ipersensibilità.

Diagnosi

La diagnosi è di esclusione. Occorre eseguire una RX del torace, una TAC dei seni paranasali, una spirometria ed un eventuale test di provocazione bronchiale e un'analisi dello sputo per escludere le cause di tosse cronica come tosse variante asma, sinusite e bronchite eosinofila. Una volta escluse queste cause, la diagnosi di GERC viene posta quando la terapia convenzionale con IPP fallisce. La pH-impedenziometria esofagea multicanale è l'esame più attendibile perché fornisce informazioni sulla presenza di qualunque tipo di bolo che refluisce in esofago (gassoso, liquido o misto liquido-gassoso); il significato di tale differenziazione può essere compreso ad esempio se si considerano recenti segnalazioni della letteratura circa il ruolo del reflusso gassoso quale elemento in grado di indurre sintomi esofagei in pazienti endoscopicamente negativi e che non rispondono a terapie con farmaci antisecretivi; inoltre fornisce informazioni circa la natura acida (valori di pH intraesofageo inferiori a 4), debolmente acida (se il pH è compreso tra 4.0 e 7.0) o debolmente alcalina (se il pH è superiore a 7.0).

La determinazione di questi parametri assume rilievo clinico in quanto:
* i reflussi debolmente acidi svolgono un ruolo importante in pazienti che hanno un esame endoscopico normale, ma non rispondono alla terapia antisecretiva;
* i reflussi debolmente alcalini, oltre a quelli debolmente acidi, si associano ad una scarsa risposta terapeutica ai farmaci antisecretivi nei pazienti reflussori con o senza lesioni della mucosa esofagea;
* identifica la direzione (oro-aborale o distale-prossimale) del contenuto esofageo;
* riconosce il grado di estensione prossimale del reflusso gastro-esofageo, importante nei pazienti con manifestazioni extraesofagee; i rilevatori impedenziometrici posti ad intervalli fissi sulla sonda esofagea consentono di determinare fino a che punto dell'esofago può giungere il materiale refluito; dato questo che non è possibile ottenere con le normali sondepHmetriche;
* consente di valutare l'associazione tra sintomi e materiale refluito.

I criteri diagnostici del GERC refrattario possono essere definiti come:

1) Tosse cronica con o senza sintomi classici di reflusso,
2) La pH-impedenziometria esofagea multicanale conferma l'acidità anormale o il reflusso non acido, definito come DeMeester score ≥14,72 e/o reflusso non acido ≥a 95%.
3) Tosse che non migliora dopo 8 settimane di terapia con IPP a dosaggio doppio, esempio omeprazolo o simili a 20 mg due volte die, più domperidone 10 mg tre volte die con modifica degli stili di vita, ma risponde ad un aumento della terapiaantireflusso,
4) Altre cause di tosse cronica sono state escluse.
Quando tutte le condizioni sopra sono soddisfatte la diagnosi di GERC può essere fatta.

Terapia

Si consiglia di iniziare con una dose doppia di IPP (per esempio Omeprazolo 20 mg prima di colazione e cena) associata a domperidone prima dei pasti principali per 6-8 settimane. Con questo approccio il 75% dei pazienti con GERC è ancora sintomatico. Lo step successivo è quello di aggiungere Ranitidina 150 mg due volte al di. In questi casi si ha una remissione dei sintomi in circa il 25% dei pazienti con GERC refrattario. Nei pazienti che non rispondono si sospende la Ranitidina e si aggiunge il Baclofene, un GABA agonista usato nel trattamento della spasticità, 10 mg tre volte al di prima dei pasti. Esso ha dimostrato di ridurre la frequenza del TLESR, diminuire gli episodi di reflusso, migliorare i sintomi da reflusso acido nel 72% dei casi e i sintomi da reflusso non acido nel 21% dei casi. Inoltre il Baclofene ha un'attività antitussigena aspecifica ed è stato usato nel trattamento della tosse cronica refrattaria di origine sconosciuta. Tuttavia il Baclofene può diminuire ma non abolire completamente il TLESR. E' documentato che il Baclofene riduce la frequenza del TLESR del 40%-60% e gli episodi di reflusso del 43%.
Nei pazienti che non rispondono si può sostituire il Baclofene con il Gabapentin, usato nel trattamento del dolore neuropatico. Si usa alla dose di 300 mg al di aumentando fino a 1800 mg. L'azione del Gabapentin si manifesta entro 4 settimane e si mantiene fino alla sospensione. Una volta sospeso la tosse può ritornare e questo sottolinea l'efficacia antitussigena del Gabapentin.

ClementinoStefanetti

Bibliografia

1. Li Yu, Gastro-esophageal reflux induced cough with airway hyperresponsiveness. Int J Clin Exp Med. 2014; 7(3): 728–735.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992415/pdf/ijcem0007-0728.pdf

2. Xu X. A stepwise protocol for the treatment of refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. J Thorac Dis. 2016 Jan;8(1):178-85.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740156/pdf/jtd-08-01-178.pdf

3. Lv HJ. Refractory chronic cough due to gastroesophageal reflux: Definition, mechanism and management. World J Methodol. 2015 Sep 26;5(3):149-56.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4572028/pdf/WJM-5-149.pdf

4. DeMeester score. www.synecticsmedical.com/pdf/pHReferenceManual1033.pdf

5. Wise J. Gastroesophageal reflux disease and baclofen: is there a light at the end of the tunnel? Curr Gastroenterol Rep. 2004 Jun;6(3):213-9.

6. Zhang Q. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Gut. 2002 Jan;50(1):19-24.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773078/pdf/gut05000019.pdf

7. Gibson PG. Management of chronic refractory cough. BMJ. 2015 Dec 14;351.

8. Ryan NM. A review on the efficacy and safety of gabapentin in the treatment of chronic cough. Expert Opin Pharmacother. 2015 Jan;16(1):135-45.

9. Nicole M. Ryan. Recent additions in the treatment of cough. J Thorac Dis. 2014 Oct; 6(Suppl 7): S739–S747.
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4222930/pdf/jtd-06-S7-S739.pdf