

RENATO ROSSI    GIUSEPPE RESSA

# IL MANUALE DI CLINICA PRATICA



**quindicesimo modulo**

© 2004 Pillole.org

Edito on line da Pillole.org - © 2004 Pillole.org tutti i diritti riservati – riproduzione vietata

quindicesimo modulo pag 1/11

## IL PAZIENTE CON SINTOMI INSPIEGABILI

Rossi:

Capita talora di vedere pazienti che lamentano sintomi "strani" apparentemente non inquadrabili in nessun quadro nosografico noto.

Ressa:

Ovviamente dobbiamo chiarire che vuol dire "sintomi inspiegabili" e in rapporto a che.

Una prima scrematura va fatta per le sindromi bizzarre in cui la psiche la fa da padrone, in questo caso il malessere psicologico è esso stesso la malattia e il clinico attento deve saper cogliere, dal linguaggio corporeo del paziente, la chiave di lettura giusta, senza rincorrere diagnosi organiche inesistenti (ricordandosi sempre che ogni sintomo clinico può essere simulato da un disagio psichico).

Rossi:

Purtroppo il modo di vivere di oggi accentua situazioni di disagio psicologico e sociale che spesso il paziente esprime con disturbi di tipo somatico.

Penso non solo alle classiche nevrosi con ansia, insonnia, ecc., ma anche ad una serie di sindromi (le vertigini, l'astenia, i "dolori dappertutto", le dispepsie, certe cefalee, ecc.) che ogni medico di medicina generale conosce bene perchè le vede con frequenza ma che non si trovano in nessun trattato di clinica medica e alle quali non si riesce a trovare una spiegazione di tipo etiologico classico. Non per niente oggi si parla di modello bio-psico-sociale di malattia: situazioni di conflitto, consapevoli o vissute anche in modo inconscio dal paziente, si estrinsecano con una serie di disturbi mal catalogabili che non sono altro che una richiesta di aiuto che il paziente, non riuscendo ad intravedere vie d'uscita (risoluzione di problemi familiari, di lavoro, economici, ecc.), indirizza verso il lato corporeo.

Ressa:

Poi ci sono le vere sindromi organiche, non su base funzionale, che non riusciamo a spiegare, a catalogare, cioè, in una malattia nosologicamente definita.

Questo può accadere per vari motivi: per incapacità di saper unificare tutti i sintomi in un'unica patologia (che al clinico non viene in mente in quel momento) oppure perchè questi ultimi, esplicitati dal paziente, sono riconducibili, in realtà, a malattie distinte e separate che ci ostiniamo a voler, a tutti i costi, mettere sotto un unico ombrello.

In quest'ultimo caso, quello che non rientra nella conclusione diagnostica, viene considerato "inspiegabile" e il goffo clinico lo liquida con una scrollata di spalle, ricorrendo spesso all'aforisma "che essendo la medicina una scienza non esatta, non tutto si può spiegare".

Rossi:

Direi che corriamo tutti ogni giorno un doppio pericolo. Da una parte quello di etichettare come funzionali o psichici dei sintomi che invece hanno una causa organica e dall'altra di richiedere molti esami alla ricerca di una patologia organica che non esiste. Ovviamente non c'è un metodo sicuro per districarsi tra questi due fuochi. Una pratica che è abbastanza peculiare della Medicina Generale è quella di sfruttare il fattore tempo: il fatto che noi siamo il punto di riferimento costante del paziente ci permette talora di "star a vedere cosa succede", di prendere tempo, nell'attesa che magari quel sintomo che non riusciamo a capire o a interpretare non si risolva spontaneamente o non si chiarisca meglio. E' una pratica a cui, devo dire, ricorro non raramente, magari somministrando nel frattempo un placebo (per far capire al paziente che comunque mi prendo

carico del suo malessere). E' sempre importantemente però rivalutare il caso a distanza di 1-2 settimane per non correre il rischio di errori brucianti.

Ressa:

Vi è anche un altro rischio. Negli anni, l'acquisita "sicurezza" professionale, può portare a equiparare pericolosamente il sintomo "inspiegabile" al sintomo "inesistente" cioè inventato, oppure poco importante o, ancora, ascrivibile a patologie preesistenti, in quest'ultimo caso più che "sintomo inspiegabile" parlerei di sintomo "spiegato male".

I vecchi maestri, però, ammonivano: "Il paziente ha sempre ragione!" e devo dire che i peggiori errori che ho fatto nella professione sono scaturiti proprio dall'inosservanza di questa raccomandazione; con apparente paradosso, questo non è successo all'inizio della carriera ma dopo i primi 15-20 anni.

Rossi:

La conoscenza del paziente non dovrebbe aiutarci?

Ressa:

Magari fosse così. Essa può talora aiutare, come pure essere un pericoloso boomerang se il curante, nell'analisi dei dati a disposizione, ha la lavagna diagnostica già scritta; il clinico prudente cancella, invece, le informazioni precedentemente acquisite nella cura del paziente e non si siede sempre su diagnosi già acquisite nella storia del malato.

Rossi:

Hai qualche caso da raccontarci?

Ressa:

Perbacco, mi inviti a nozze! Proprio quest'anno mi è capitato il caso di una mia anziana paziente, etichettata come affetta da demenza su base cerebro vascolare, che ha accusato un progressivo peggioramento della sua motilità, con andatura a piccoli passi, riferita astenia ingravescente e umore depresso.

All'inizio ho cercato di spiegare ai congiunti che la malattia avanzava inesorabile, in questo corroborato anche dal parere di illustri neurologi chiamati a consulto, essi affermavano, inoltre, che la demenza spesso si complica con una depressione, tutto il quadro era quindi spiegabile in questi termini.

La paziente stava pericolosamente "arretrando" dalla passeggiatina intorno al palazzo a una "clausura" in casa, poi su una poltrona, era arrivata sulla soglia dell'allettamento. Mi ero industriato a spiegare all'anziano coniuge che era senz'altro il caso di ingaggiare una badante "perchè purtroppo le demenze non perdonano!"; la paziente continuava a lamentarsi che "non ce la faceva ad uscire" e io a insistere "che senza uno sforzo di volontà non c'era un farmaco che le aprisse la porta di casa". La sindrome più che inspiegabile era spiegata male, ma "il paziente ha sempre ragione", con grosso ritardo si accese la lampadina diagnostica e, corroborato da indagini di laboratorio, ho fatto diagnosi di polimialgia reumatica, la paziente, con 20 milligrammi di corticosteroidi esce tutti i giorni, cammina spedita e magnifica le mie capacità diagnostiche (sic!), il marito è raggianti. In caso contrario si sarebbe allettata, con tutte le conseguenze del caso, "perchè la demenza alla fine fa così".

Rossi:

Mi fai venire in mente un caso un pò simile che mi è capitato all'inizio della mia carriera. Una paziente anziana, mi pare di 75 anni, affetta da qualche anno da lieve decadimento cerebrale, comincia a mostrare un aggravamento dei sintomi con comparsa di comportamenti strani e imprevedibili e aggressività. Un quadro classico, spiegavo ai familiari, rassegnatevi, non c'è terapia che tenga. Mi aveva ingannato il fatto che un mese prima la paziente era stata ricoverata e in ospedale avevano confermato la diagnosi di demenza. Però non era mai stata eseguita una TAC cerebrale. Ad un certo punto, su richiesta della figlia e devo dire quasi infastidito, prescrissi questa benedetta TAC e, indovina, risultò una neoplasia cerebrale (probabile astrocitoma mi sembra) inoperabile.

La sorte non sarebbe cambiata se avessi chiesto l'esame due mesi prima ma, come vedi, la lavagna diagnostica già scritta aveva fatto i suoi danni.

Ressa:

Proprio così. Anche qui più che sintomi inspiegabili erano sintomi interpretati male.

Ma tornando al discorso principale c'è da aggiungere che, in rari casi, la diagnosi è veramente difficile perchè i sintomi, "apparentemente inspiegabili" coinvolgono contemporaneamente organi o apparati senza un apparente collegamento tra loro, che invece c'è, eccome.

In queste circostanze, che, ripeto sono rare, quando non ci si capisce nulla, bisogna pensare a due entità nosologiche con le loro varianti: le collagenopatie e le vasculiti.

\*\*\*

## LA MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO

Rossi:

La malattia da RGE (conosciuta anche con la sigla inglese GERD : Gastro-Esophageal Reflux Disease) è una condizione cronica o recidivante caratterizzata da sintomi (tipici e atipici) dovuti al reflusso di acido gastrico nell'esofago e talora nell'albero respiratorio.

Si tratta di una condizione molto frequente tanto che secondo alcuni dati epidemiologici più della metà della popolazione ha sofferto o soffre di sintomi come il bruciore retrosternale o il rigurgito.

Ressa:

Non penso che il GERD colpisca il 50% dei miei pazienti. Per esempio molti soffrono saltuariamente di pirosi o rigurgito, specie dopo eccessi alimentari, ma non sono affetti da GERD, basta prendere un qualsiasi antiacido e tutto passa.

Rossi:

Ovviamente vi è una gradazione di intensità dei sintomi: in molti casi il disturbo è lieve e/o episodico (e in questi casi di solito il paziente non richiede una consulenza medica ma si limita all'autotrattamento); in altri casi, che sono però la minoranza, il reflusso G-E è più intenso e continuo, tanto che i pazienti ricorrono alle cure del medico. In effetti sono questi i casi che si debbono classificare come GERD. Tieni conto che la definizione di GERD prevede che il reflusso sia persistente e cronico o comunque recidivante.

Ressa:

Ma perchè si verifica questo reflusso?

Rossi:

Il reflusso di acido gastrico nell'esofago è causato in genere da un tono insufficiente dello sfintere esofageo inferiore. Da ricordare che alcuni farmaci possono ridurre il tono dello sfintere esofageo inferiore, per esempio i teofillinici, i nitrati e i calcioantagonisti.

Ressa:

Non dimenticare gli antispastici che spesso i pazienti assumono “per il groppo allo stomaco”

Rossi:

Talora al reflusso G-E si associa un'ernia jatale, tuttavia non tutte le ernie jatali comportano reflusso, soprattutto se sono di dimensioni contenute.

Ressa:

Giusta precisazione: riscontrare una piccola ernia jatale non ci autorizza alla diagnosi di GERD, se la clinica non ci sta.

Quali sono le conseguenze del reflusso cronico o recidivante?

Rossi:

Se questi episodi di reflusso sono protratti nel tempo e recidivanti la mucosa dell'esofago può andare incontro a fenomeni di flogosi e di danni più o meno consistenti, anche se non necessariamente il reflusso si associa sempre ad esofagite. Anzi i casi di reflusso G-E senza esofagite oggi hanno il privilegio di costituire una specie di entità autonoma a sè stante detta NERD (Non Erosive Reflux Disease). Questi casi sono molto frequenti, addirittura fino al 50% dei casi di

reflusso [10].

Le lesioni esofagee, quando presenti, possono comunque essere di entità variabile tanto che si distinguono 4 gradi di esofagite, oltre ad una particolare forma di trasformazione dell'epitelio della mucosa esofagea detta esofago di Barrett.

La tabella 1 mostra la classificazione delle lesioni esofagee.

**TABELLA 1. La classificazione delle lesioni esofagee**

**Esofagite I° grado:** erosione unica

**Esofagite di II° grado:** erosioni multiple

**Esofagite di III° grado:** erosioni confluenti

**Esofagite di IV° grado:** stenosi, ulcerazioni

**Esofago di Barrett:** presenza di epitelio colonnare con metaplasia intestinale

Ressa:

Come facciamo la diagnosi di reflusso G-E?

Rossi:

La diagnosi è essenzialmente **clinica** e si basa sulla valutazione dei sintomi riferiti dal paziente. Tradizionalmente i sintomi vengono classificati in tipici e atipici.

I **sintomi tipici** sono ben noti a tutti: pirosi retrosternale e rigurgito di acido con quella tipica sensazione sgradevole in bocca.

I **sintomi atipici** sono invece vari: si va dal dolore retrosternale o alla deglutizione a disturbi respiratori (tosse cronica e asma per esempio possono esser dovuti al reflusso G-E, per altri particolari rimando ai rispettivi capitoli); ma ci possono essere anche eruttazioni, singhiozzo, nausea persistente apparentemente immotivata, laringite cronica. Secondo alcuni anche episodi aritmici potrebbero essere dovuti al GERD (vedi il capitolo sulla fibrillazione atriale).

Ressa:

Bene, bene! Questo mi piace un mondo. Diagnosi clinica quindi, alla faccia della medicina dagli effetti speciali e dai mille esami strumentali, c'è sempre qualche Cretinetti che sentenzia "la gastroscopia è negativa QUINDI lei non ha nulla".

Rossi:

La diagnosi non può che essere clinica in considerazione dei seguenti fatti:

1) la EGDS, pur in presenza di malattia da RGE, può essere negativa, cioè non mostrare segni di esofagite, reflusso o ernia jatale; ho già detto che il NERD può rappresentare fino al 50% dei casi di reflusso

2) la PH esofagea è meno accurata di quanto si credeva un tempo per la diagnosi perchè il reflusso non è sempre presente ma è variabile e potrebbe essere assente quando viene eseguito l'esame.

Ressa:

E' il solito discorso: l'esame strumentale in generale, è stupido di per sè perchè fatto da una macchina non intelligente, sta al medico filtrare i risultati e incastrare i "pezzi diagnostici".

E poi hai mai visto un paziente con un sondino naso gastrico posizionato per 24 ore?

Non ci penso nemmeno!

Rossi

La diagnosi clinica si basa perciò essenzialmente sulla storia del paziente, ed è molto specifica, anche se un pò meno sensibile [1,2].

Ressa:

Forse è utile ricordare cosa significa questo fatto. Una specificità elevata vuol dire che pochi soggetti sani vengono diagnosticati come malati (falsi positivi) mentre caso mai la sensibilità più bassa fa sì che più soggetti malati non vengono diagnosticati (falsi negativi).

Questo vuol dire anche che l'uso della terapia senza accertamenti strumentali non fa certo correre il rischio di dare PPI a troppi soggetti senza malattia.

Rossi:

Esattamente.

Comunque gli esami strumentali conservano un loro ruolo.

La gastroscopia diventa per esempio obbligatoria se il paziente si presenta con segni o sintomi preoccupanti come per esempio un calo ponderale immotivato o uno stato anemico o un'anoressia marcata. Ancora si deve prevedere un controllo endoscopico se il paziente non risponde alla terapia prescritta. Infine l'EGDS è utile per evidenziare un' esofagite e per eseguire dei prelievi biotici.

Ressa:

Ricordo inoltre che un reflusso può essere dimostrato con una radiografia delle prime vie digerenti con pasto opaco specificando bene di effettuarla anche in posizione di Trendelenburg.

Una volta sospettata la diagnosi come ci si deve comportare?

Rossi:

Sono state elaborate numerose linee guida che, in soldoni, suggeriscono di iniziare con un inibitore di pompa protonica a dosaggio pieno [3]. Questo approccio funziona anche da criterio ex-juvantibus nel senso che se i sintomi scompaiono è molto probabile la diagnosi di GERD.

La terapia va protratta per circa 4 settimane e poi si deve rivalutare il paziente.

In associazione agli antisecretivi si usano spesso anche procinetici (metoclopramide e domperidone) che facilitano lo svuotamento gastrico.

Ressa:

In realtà l'unico procinetico che funzionava bene era la cisapride che fu ritirata dal commercio per aritmie pericolose verificatesi negli Stati Uniti dove usavano posologie molto alte.

Posso affermare che attualmente siamo orfani di procinetici veramente efficaci.

Per questo motivo io, all'inizio, prescrivo sempre una terapia combinata tra inibitore di pompa da assumere al mattino appena alzato e un protettore di barriera da assumere lontano dai pasti e la sera prima di andare a letto.

Consiglio sempre alcune norme igieniche e comportamentali, per esempio abolizione del fumo e degli alcolici, evitare eccessi alimentari, cibi grassi, bevande gassate, legumi, cibi molto caldi o molto freddi, dormire con il busto rialzato (nessun paziente ci riesce, ovviamente), perdere peso, evitare di sdraiarsi subito dopo mangiato...

Rossi:

Giusto.

Come dicevo prima il paziente va rivalutato dopo alcune settimane.

Se c'è una buona risposta si può prevedere una terapia di mantenimento con la dose più bassa efficace di PPI, sufficiente a tenere il paziente libero da sintomi (attuando anche la terapia cosiddetta step up/step down cioè di aumento o di riduzione di dosaggio dei farmaci o anche la sospensione

della terapia con successiva ripresa al bisogno in caso di recidive [13]).

Ressa:

E se invece il paziente non risponde o risponde poco?

Rossi:

Se non c'è una buona risposta iniziale si consiglia di aumentare la dose del PPI al massimo dosaggio in due somministrazioni al giorno.

Se i sintomi ancora non migliorano, oppure se dopo un'apparente miglioramento ricompaiono persistenti e non responsivi oppure se, come dicevo prima, sono presenti all'inizio sintomi di allarme bisogna richiedere una EGDS per confermare o escludere la diagnosi di RGE ma soprattutto per valutare se non vi siano condizioni come una grave esofagite, un Barrett o una neoplasia.

Ressa:

In alcuni pazienti con sintomi più lievi la terapia iniziale potrebbe prevedere un H2 bloccante (ranitidina e simili) da proseguire poi con una strategia al bisogno in caso di buona risposta, mentre in caso di non responders si passa al PPI.

I PPI rimangono comunque i farmaci di scelta e si sono dimostrati superiori agli H2 bloccanti nel guarire le esofagiti erosive e nel prevenire le ricadute [11].

Rossi:

L'approccio che ho appena schematizzato e che viene consigliato dalle linee guida è, come si dice, costo/efficace e riduce i costi e i disagi del paziente in quanto prevede l'esecuzione di indagini strumentali solo in casi ben selezionati come sintomi di allarme o non risposta al trattamento empirico [4]. E' evidente però che difficilmente pazienti con sintomi che recidivano alla sospensione del trattamento o che devono assumere cronicamente farmaci si accontenteranno di una diagnosi clinica per cui opportunità di tipo relazionale porteranno spesso il medico a richiedere un esame endoscopico, se non altro a scopo tranquillizzante.

Ressa:

Cosa ci puoi dire circa le recidive?

Rossi:

Alla sospensione della terapia le recidive sono molto frequenti, soprattutto nei casi con esofagite di una certa importanza. E' stato calcolato che in questi casi vanno incontro, nel giro di alcuni mesi, a recidiva fino a 3-4 pazienti su 5. In questi pazienti si deve prevedere una terapia di mantenimento a lungo termine.

Nei casi in cui si preveda l'uso cronico di PPI ci si è chiesti se valga la pena di testare il paziente per infezione da *Helicobacter Pylori* e in caso di infezione procedere alla eradicazione. In realtà i pareri sono discordanti e alcuni ipotizzano che l'eradicazione possa portare addirittura ad un peggioramento dei sintomi del reflusso.

Secondo altri invece l'HP aggraverebbe una eventuale gastrite atrofica (potenziale causa di carcinoma) per cui l'eradicazione è giustificata soprattutto se si prevede una inibizione gastrica intensa e prolungata. Ma anche questo dato è contestato da alcuni studi. La stessa prevalenza dell'infezione da HP nei pazienti con GERD è oggetto di dibattito e secondo studi recenti sarebbe più bassa che nei pazienti senza GERD [5]. Secondo altri studi l'eradicazione non comporterebbe miglioramenti sui sintomi da reflusso [6]. Per quanto riguarda il problema più generale della eradicazione di HP rimando a quanto detto nel capitolo sulla dispepsia non ulcerosa.

Ressa:



Allora, eradicazione o no nel GERD?

Rossi:

Non è semplice dare delle indicazioni. Consiglierei di prendere in considerazione l'eradicazione nei casi che devono essere trattati cronicamente con dosi elevate di PPI [14].

Ressa:

Rimane da parlare delle complicanze del GERD.

Rossi:

Le complicanze principali sono le ulcerazioni, le emorragie, le stenosi esofagee cicatriziali e l'esofago di Barrett. Il trattamento prolungato con PPI ha lo scopo principale, oltre che quello di combattere i sintomi, di ridurre o prevenire l'instaurarsi di queste complicanze.

Per quanto riguarda l'esofago di Barrett rimando al capitolo sul follow-up delle malattie gastroenterologiche. Ricordo soltanto che questa condizione viene considerata a rischio evolutivo di cancro esofageo per cui le linee guida consigliano un monitoraggio frequente.

In realtà le cose non sono semplici.

Ressa:

Ti pareva che non contestassi anche il Barrett!

Rossi:

Calma. Lasciami almeno citare alcuni studi.

Per esempio secondo uno studio non sarebbe il Barrett ad aumentare il rischio di cancro esofageo ma il reflusso stesso [7]. Un altro studio ha dimostrato che il Barrett è altrettanto frequente nei soggetti con GERD che in quelli asintomatici senza GERD [8]. E' probabile che la relazione RGE e Barrett sia sopravvalutata semplicemente perchè la gastroscopia la fanno solo a chi ha sintomi.

Che poi il Barrett sia una lesione precancerosa e che bisogna attentamente monitorare lo dicono a gran voce tutte le linee guida specialistiche. Ma ci sono dei rompiscatole che **cantano fuori dal coro** e che mettono in discussione che la sorveglianza stretta nel Barrett sia necessaria perchè l'evoluzione verso la neoplasia è rara, specialmente se il tratto di esofago interessato non supera i 3 cm e se non c'è displasia severa [9].

Comunque nel capitolo sul follow-up delle malattie gastroenterologiche viene proposto uno schema di monitoraggio del paziente con GERD, con/senza esofagite e dell'esofago di Barrett.

Non esistono neppure prove forti che il trattamento antisecretivo continuo, nell'esofago di Barrett, riduca il rischio di progressione [12].

Ressa:

E la soluzione chirurgica?

Rossi:

La chirurgia antireflusso (funduplicatio secondo Nissen, oggi eseguita in laparoscopia) viene proposta ai pazienti con complicanze oppure non responsivi o che non tollerano la terapia medica.

L'efficacia a lungo termine della soluzione chirurgica è buona purchè il paziente venga operato da operatori dedicati ed esperti nella metodica.

Il trattamento chirurgico viene proposto anche a soggetti con stenosi esofagee, in certi casi di esofago di Barrett oppure in caso di ernia jatale scivolata nel torace.

Ressa:

Io veramente sapevo che il 50% dei pazienti operati riassume la terapia medica nei giro di pochi

anni, ho sentito parlare anche di trattamenti sperimentali con radio-onde, insomma per il momento io non la consiglio a nessuno.

Rossi:

Diciamo che l'opzione chirurgica deve essere attentamente valutata e individualizzata.

In linea generale si può dire che essa trova indicazione elettiva nei pochi casi in cui il trattamento medico fallisce oppure in presenza di complicanze o ancora quando vi è un'ernia jatale di ampie dimensioni, come ho già detto.

Per quanto riguarda l'efficacia della chirurgia essa sembra più utile sui sintomi tipo pirosi e rigurgito (ne beneficiano dal 75% al 90% dei soggetti sottoposti a intervento), meno sui sintomi extraesofagei come tosse, asma e laringite perchè ne trae beneficio dal 50% al 75% dei pazienti [15].

Nella scelta della chirurgia vanno anche considerate le possibili complicanze: il 10% dei pazienti operati ha disfagia per i solidi, tra il 7% e il 10% accusa diarrea, nausea o senso precoce di sazietà e dal 2% al 3% continua ad avere sintomi permanenti [16].

Per quanto riguarda il confronto tra terapia medica e chirurgica si può dire che, nei pazienti con esofagite erosiva, la chirurgia si mostra lievemente più efficace nel ridurre la pirosi e nel guarire l'esofagite, tuttavia gli studi a lungo termine confermano quanto hai detto, e cioè che da 3 a 5 anni dopo l'intervento il 52% dei pazienti deve continuare ad assumere farmaci [17].

Sulle nuove tecniche chirurgiche è forse ancora presto per esprimere un parere. Esse sono essenzialmente il trattamento endoscopico con radiofrequenza della giunzione gastro-esofagea e la gastroplastica endoscopica. I risultati sembrerebbero incoraggianti ma mancano ancora studi di ampie dimensioni e a lungo termine [18].

## Bibliografia

1. Klauser AG et al. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335(8683):205-8.
2. Locke GR 3d et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
3. Heidelbaugh JJ et al. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Family Physicians Journal* 2003 Oct 1; 68:1311-1318
4. Gerson LB et al. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:395-407
5. Raghunath A et al. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003 April 5; 326:737-739
6. Harvey RF et al. Randomised controlled trial of effects of Helicobacter pylori infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux: Bristol helicobacter project *BMJ* 2004 Jun 12; 328:1417
7. Lagergren J et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-831
8. Gerson LB et al. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123: 461-467
9. Conio M, et al. Long-term endoscopic surveillance of patients with Barrett's esophagus. Incidence of dysplasia and adenocarcinoma: a prospective study. *Am J Gastroenterol* September 2003;98:1931-9
10. Johansson K et al. Oesophagitis, signs of reflux and acid gastric secretion in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1986: 837-847

11. Chiba N et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a metaanalysis. *Gastroenterology* 1997; 112:1798-1810
12. *Clinical Evidence*. Ed. Italiana 2001:238
13. Inadomi JM et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1095-1100
14. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:167-180
15. So JB, Zeitels SM et al. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998;124:28-32
16. Spechler SJ et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331-8
17. Lundell L et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:172-9
18. Lehman GA. Endoscopic and endoluminal techniques for the control of gastroesophageal reflux: are they ready for widespread application? *Gastrointest Endosc* 2000;52:808-11.

\*\*\*