

LA MALATTIA DA REFLUSSO FARINGO-LARINGEO: TRA FALSI MITI ED EVIDENCE-BASED MEDICINE

Relazione Ufficiale 54° Congresso Nazionale della
Società Italiana di Foniatria e Logopedia

A cura di Maria Rosaria Barillari e Andrea Nacci

P UNIVERSITY S A
UNIVERSITY
PRESS

ATTI DI CONVEGNO

La malattia da reflusso faringo-laringeo: tra falsi miti ed evidence-based medicine : relazione ufficiale 54. Congresso nazionale della Società italiana di foniatria e logopedia / a cura di Maria Rosaria Barillari e Andrea Nacci. - Pisa : Pisa university press, 2023. - (Atti di convegno)

616.324 (23.)

I. Barillari, Maria Rosaria II. Nacci, Andrea <1967- > 1. Reflusso gastroesofageo

CIP a cura del Sistema bibliotecario dell'Università di Pisa

UPI
UNIVERSITY
PRESS ITALIANE

Membro Coordinamento
University Press Italiane



In copertina: particolare tratto dall'opera *Medicine* di Gustav Klimt (1901).

© Copyright 2023

Pisa University Press

Polo editoriale - Centro per l'innovazione e la diffusione della cultura
Università di Pisa

Piazza Torricelli 4 - 56126 Pisa

P. IVA 00286820501 - Codice Fiscale 80003670504

Tel.+39 050 2212056 - Fax +39 050 2212945

E-mail press@unipi.it - PEC cidic@pec.unipi.it

www.pisauniversitypress.it

ISBN 978-88-3339-845-7

L'opera è rilasciata nei termini della licenza Creative Commons: Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale (CC BY-NC-ND 4.0) Legal Code: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.it>



L'Editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare, per le eventuali omissioni o richieste di soggetti o enti che possano vantare dimostrati diritti sulle immagini riprodotte. L'opera è disponibile in modalità Open Access a questo link: www.pisauniversitypress.it

Indice

Prefazione	7
Epidemiologia del reflusso faringo-laringeo in Italia e nel mondo <i>L. Maiolino, C. De Filippis, S. Saitta, E. Grigaliute, I. La Mantia</i>	9
Fisiopatologia e basi biologiche del reflusso faringo-laringeo <i>M.R. Barillari, A.R. Fetoni, E. Cunsolo, J.R. Lechien, S. Capobianco, A. Nacci</i>	19
Ruolo del reflusso biliare nella patologia faringo-laringea <i>J. Galli, M.R. Marchese, E. De Corso, G. Cammarota</i>	35
La diagnosi clinica di faringo-laringite da reflusso <i>A. Nacci, S. Capobianco, M.R. Barillari, B. Fattori, L. Bastiani</i>	55
Segni obiettivi faringo-laringei e diagnostica strumentale di reflusso faringo-laringeo: attualità e controversie <i>C. Robotti, M. Gitto, F. Dimattia, A. Eplite, A. Schindler</i>	73
Diagnosi clinica e strumentale di malattia da reflusso gastro-esofageo <i>M. Cacciatore, G. Adamo, G. Scaramuzza, P. Visaggi, N. de Bortoli</i>	89
The overlooked advantages of impedance technology and esophageal manometry in testing for laryngopharyngeal reflux symptoms <i>I. Solomon, E.K. Devore, T.L. Carroll</i>	103
Il reflusso faringo-laringeo nel neonato e nell'età evolutiva <i>D. Farneti, V. Caragli, A. Arcangeletti, M.C. Guarnaccia, E. Genovese, M.R. Barillari</i>	113



Reflusso faringo-laringeo e voce cantata: una malattia professionale? <i>S. Capobianco, M.R. Barillari, B. Fattori, G. Ruoppolo, L. Bastiani, A. Nacci</i>	129
It may not be reflux: how voice disorders can present like LPR <i>T.L. Carroll, J.L. Winston</i>	143
Disfagia e faringo-laringite da reflusso <i>B. Fattori, S. Capobianco, C. D'Anna, R. Pagani, A. Nacci</i>	155
Reflusso faringo-laringeo e patologia flogistica naso-sinusale <i>P. Viola, D. Pisani, A. Astorina, G. Chiarella</i>	167
Patologia flogistica dell'orecchio medio e reflusso faringo-laringeo <i>F. Forli, S. Capobianco, A. Nacci, F. Lazzerini, S. Berrettini</i>	177
LPRD, GERD e lesioni del cavo orale <i>G. Costa, A. Rodio, A. Puzzuoli Fantoni</i>	193
Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) e reflusso faringo-laringeo <i>C. Vicini, I. Visconti, A. Cannavici, G. Meccariello, L. Stringa, R. Gobbi, E. Firinu, P. Frasconi, S. Frassinetti, A. De Vito, G. Cammaroto</i>	205
Reflusso faringo-laringeo e carcinoma della laringe <i>S. Bassani, C. Liberale, G. Molteni</i>	215
La gestione della protesi fonatoria nei pazienti con segni di reflusso gastro-faringeo <i>G. Mannelli, G. Cosi, L. Comini, I. Carmignani, L. Mazzetti, G. Parrinello, P. Lovino Camerino, G. Molteni, P. D'Alessio, A. Maniaci, S. Cocuzza, P. Guarino, C. Ingelido, M. Reale, G.P. Santoro</i>	225
Therapeutic options for laryngopharyngeal reflux: an overview of the current evidence <i>J.R. Lechien</i>	235
Terapia dietetico-comportamentale e reflusso faringo-laringeo: ruolo della dieta mediterranea <i>S. Angelino, M.I. Maiorino, K. Esposito</i>	245
Ruolo dello stile di vita nella prevenzione della sintomatologia LPRD-correlata <i>M.R. Barillari, M. Angelillo, A. Maniaci, S. Capobianco, A. Nacci, U. Barillari</i>	255
La terapia farmacologica <i>N. Pizzorni, S. Rocca, A. Saibene, F. Mozzanica, A. Schindler</i>	269

La terapia riabilitativa logopedica nel paziente affetto da GERD/LPRD	279
<i>G. Mirra, M.R. Barillari, G. Costa, U. Barillari</i>	
GERD ed LPRD: quando la terapia chirurgica?	293
<i>S. Tolone, L. Docimo</i>	
La fonochirurgia delle lesioni laringee correlate al reflusso faringo-laringeo	299
<i>G. Cantarella, M. Alde', L. Battilocchi, A. D'Onghia, L. Pignataro</i>	
Distress psicologico e malattie da reflusso gastroesofageo e laringofaringeo	317
<i>M. Fabrazzo, E. Caporusso, G. Giordano, P. Bucci</i>	
Uso delle app per il monitoraggio dei sintomi LPR-correlati	327
<i>M. Spadola Bisetti, N. Angelillo, B. Di Costanzo</i>	
Elenco degli autori e delle autrici	333

Prefazione

«Torce di antichi re illuminatemi, spada di Orlando spianami il cammino». Non ci potrebbe essere per me una frase più significativa, pur prendendola in prestito dalla coloritura poetica del giovane Pascoli, per illustrare l'arduo compito che mi accingo a svolgere: la presentazione della Relazione Ufficiale di un prestigioso congresso scientifico, quale il 54° Congresso Nazionale della Società Italiana di Foniatria e Logopedia.

La rilevanza di un tale ardire assume ancora più enfasi se si prende in considerazione il titolo, vera e propria overture dell'argomento tematico, che introduce nel suo dipanarsi il tarlo del dubbio, elevando l'oggetto della trattazione al valore di "mito".

Il carattere antropogonico del mito è propriamente quello che, in una visione evolutiva, specifica le variazioni adattative subite dal genere umano, in ordine al suo plasmarsi alle differenti condizioni sociali, ambientali e culturali che si sono succedute lungo il fluire irrefrenabile ed imprevedibile dei tempi.

L'uomo quindi nel divenire sempre più "faber" ha assunto connotati che via via si sono discostati dalle primitive origini, modellandosi in rapporto alle multiformi modificazioni dell'ambiente, spesso forzate nonché indotte artificialmente dall'inesorabile incedere del fenomeno "progresso", implacabile foriero di un continuo allontanamento dai fondamenti originari su cui è stata edificata la bioarchitettura dell'organismo umano.

La marcata modificazione dell'originale habitus costitutivo sembra proprio significare l'impalcatura su cui si inerpica lo studio di sempre "nuove" patologie, dapprima ignote o misconosciute, o addirittura inesistenti.

In tale logica del divenire si inserisce anche la patologia da reflusso faringo-laringeo per argomentare il quale non si può, parafrasando Bernardo di Chartres, non salire come un «nano sulle spalle dei giganti» e rimembrare le considerazioni iniziali effettuate da *Coffin* nel 1903 che ebbe a scrivere di



«eruttazioni di gas nello stomaco» e di «iperacidità» capaci di determinare raucedine e rinorrea posteriore.

Lo scorrere del XXI secolo è stato prodigo di chiarimenti sia di ordine fisiopatologico che diagnostico e terapeutico, in rapporto soprattutto al progressivo sviluppo tecnologico che ha consentito l'adozione di metodiche strumentali particolarmente utili per la comprensione dei meccanismi patogenetici che stanno alla base di una tale disfunzione.

Nel progressivo dissolversi della nebulosità deterministica del reflusso faringo-laringeo si è venuto ad attestare sempre più il concetto di "tratto aereo-digestivo" integrato, cioè di un insieme strutturale che è espressione di un "continuum" anatomico-funzionale ad attività interconnesse.

L'"episteme" medica non è comunque subordinata a limiti conoscitivi, secondo i dettami imposti da un continuo divenire in cui si succedono ipotesi e teorie che tracciano il cammino, non sempre agevole, verso la conoscenza della "verità".

È nell'ottica di un siffatto perfezionamento conoscitivo che due appassionati specialisti della materia, Maria Rosaria Barillari ed Andrea Nacci, hanno abbracciato "toto corde" l'idea di curare la redazione della presente Relazione Ufficiale, affrontando con ardore tutte le fatiche logistiche ed organizzative che una tale opera impone.

Tali presupposti, insieme all'esaustività tematica ed alla levatura scientifica dei numerosi Autori coinvolti nella stesura, costituiscono gli elementi fondanti ed essenziali per il favorevole esito e l'ottima riuscita dell'opera.

Nel congratularmi vivamente con Maria Rosaria ed Andrea, mi sia consentito di osannare a quella disciplina foniATRica che ci rende colleghi e soprattutto amici.

Luigi Maiolino
Presidente SIFEL 2021-2023

Epidemiologia del reflusso faringo-laringeo in Italia e nel mondo

L. Maiolino, C. De Filippis, S. Saitta, E. Grigaliute, I. La Mantia

Le prime osservazioni cliniche concernenti la patologia da reflusso faringo-laringeo (LPR) furono riportate da Coffin nel 1903, suscitando in alcuni un particolare interesse ed in altri, invece, un senso di non celato scetticismo.

L'aver rilevato, infatti, la presenza di disfonia e di rinorrea posteriore in pazienti con "reflusso gassoso dallo stomaco" ed "iperacidità gastrica" condusse l'autore ad ipotizzare una stretta correlazione tra i due eventi, fenomeno che non poteva non suscitare perplessità agli albori del ventesimo secolo, quando si era ancora lontani dall'avvento di tutte quelle metodiche strumentali che risulteranno utili ai fini dell'individuazione delle effettive dinamiche patogenetiche.

Solamente, però, nel 1968 comparvero in letteratura i primi rilievi concernenti la correlazione tra reflusso faringo-laringeo e manifestazioni granulomatose cordali/ulcere da contatto (Cherry e coll., 1968). Bisognerà attendere il 1988 per incrementare le evidenze scientifiche a supporto dell'LPR ad opera di Koufman (Koufman e coll., 1988) che, sulla base di studi specifici da lui appositamente condotti, riuscì a porre in evidenza il nesso patogenetico tra la patologia da reflusso gastro-esofageo e le refluenze a carico del distretto faringo-laringeo, come da lui stesso confermato nel prolungamento dello studio (Koufman, 1991).

Da quel momento numerose osservazioni cliniche si sono variamente succedute al fine di poter delineare un quadro nosologico ben classificabile sia sotto il profilo diagnostico che terapeutico. In un siffatto contesto, al fine di potere quantizzare la significatività di riscontro della patologia, è quanto mai opportuno analizzare i rilievi epidemiologici variamente condotti nel tempo.

Il rilievo numerico dei segni e sintomi riconducibili a reflusso faringo-laringeo ha incontrato nei vari anni, comunque, delle difformità di riscontro, in



parte riconducibili a criteri valutativi non sempre omogenei o codificati ed in parte alle diverse abitudini di vita delle popolazioni prese in esame.

Uno dei primi studi epidemiologici in tal senso è stato condotto nel 2000 proprio da Koufman che volle individuare in quanti pazienti con presenza di segni e sintomi da reflusso faringo-laringeo si riscontrasse positività diagnostica strumentale per LPR.

L'autore ha studiato 113 pazienti, 49 di sesso maschile (età media: 55,4 anni) e 64 di sesso femminile (età media: 53,7 anni), nell'ambito dei quali ha rilevato un valore di prevalenza di segni e sintomi di LPR pari al 50%, contesto in cui ha potuto individuare la presenza della seguente sintomatologia faringo-laringea correlata:

- Disfonia 88%
- Vellicchio faringeo 88%
- Tosse cronica 55%
- Globo faringeo 40%
- Disfagia 37%
- Piroso gastrica 33%

Lo studio ha consentito all'Autore di constatare anche il valore epidemiologico della coesistenza tra patologie di diverso genere del distretto laringeo e presenza di reflusso faringo-laringeo. Il riscontro maggiore è stato riportato per le patologie neoplastiche del tratto laringeo, come di seguito elencato:

- Carcinoma della corda vocale 67%
- Degenerazione polipoide 100%
- Papillomatosi 80%
- Cisti intracordale 100%
- Stenosi sottoglottica 100%
- Granuloma vocale 88%

Una precisazione particolarmente importante ha comunque riguardato la mancanza di un nesso di causalità tra la presenza di reflusso faringo-laringeo e manifestazione neoplastica laringea (Koufman e coll., 2000). È stato stimato che circa il 10% dei pazienti che consultano lo specialista otorinolaringoiatra e più del 50% di quelli che presentano disfonia sono interessati da segni e sintomi riconducibili a reflusso faringo-laringeo. Tale condizione,

peraltro, secondo quanto riportato da diversi autori, presenta tassi variabili di diffusione nella popolazione, riportando valori di prevalenza che vanno dal 7,1% al 64% (Hah JH e coll., 2015). La prevalenza dei sintomi da reflusso faringo-laringeo, infatti, è soggetta a variazioni nelle diverse parti del mondo, essendo stimata da europei, asiatici occidentali/africani e asiatici orientali/oceanici rispettivamente nella misura del 22,7%, 24,5% e 24,4% (Lechien e coll., 2020).

L'ampliamento delle conoscenze circa le correlazioni tra LPR e sintomatologia ORL ha permesso di aggiornare le percentuali di riscontro delle diverse manifestazioni possibili, valori che comunque sono soggetti a variazioni a seconda delle casistiche riportate dai vari autori. Le dissimilitudini riscontrabili in letteratura dipendono essenzialmente dalle diverse metodiche di studio adottate e dalla mancanza di vere e proprie codificazioni della patologia da reflusso faringo-laringeo.

Spantideas nel 2015 condusse un'indagine epidemiologica su 340 persone, indagando circa la sussistenza di eventuali correlazioni con potenziali fattori di rischio, secondo la seguente distribuzione:

- Maschi: 53,8%
- Femmine: 46,2%
- Età media: 46,86
- Fumatori: 51,2 %
- Non fumatori: 48.8%
- Assunzione di alcol: 29,7%
- Nessuna assunzione di alcol: 70,3%

In ordine a tale ripartizione, fu rilevata una maggiore prevalenza di sintomatologia otorinolaringoiatrica LPR-correlata nei soggetti fumatori ed in quelli consumatori di bevande alcoliche, secondo caratteristiche di dose-dipendenza, con riscontri di proporzionalità diretta tra la frequenza delle soprastanti abitudini di vita e quella di riscontro della patologia da reflusso faringo-laringeo.

Lo studio di Spantideas ha previsto anche una "quantizzazione" sintomatologica che è stata valutata sulla base del punteggio ottenuto nelle risposte date dai pazienti al Reflux Symptoms Index (RSI), studiato e validato ad opera di Belafsky e collaboratori nel 2008. La valutazione finale dei dati poté constatare la presenza, in valore percentuale, dei seguenti sintomi:



- Pirosi gastrica 52,0%
- Vellichio faringeo 48,2%
- Globo faringeo 40,6%
- Disfonia 38,5%
- Rinorrea posteriore 38,2%
- Tosse cronica 32,3%
- Disfagia 29,1%

L'autore non rilevò differenze di riscontro tra il sesso maschile e quello femminile, mentre individuò una prevalenza nell'intervallo di età compreso tra i 50 ed i 64 anni (40,2%).

La stessa modalità di studio, mediante somministrazione del questionario RSI, è stata adottata da Chen e coll. nel 2016 su 4100 soggetti di una regione della Cina, di età compresa tra i 10 ed i 70 anni, riscontrando un tasso di prevalenza pari a 5,0%, con picco massimo nel campione compreso tra i 30 ed i 39 anni di età. Il rilievo era più evidente nei lavoratori dell'industria, 7,89%, rispetto alla popolazione scolastica, 3,14% (Chen e coll., 2016).

Massawe in uno studio condotto su 256 pazienti con segni e sintomi riconducibili a LPR poté riscontrare un valore medio di prevalenza pari al 18,4% nel sesso maschile e 17,6% in quello femminile, con variabilità dei rilievi sintomatologici:

- Globo faringeo 95,7%
- Disfonia 88,1%
- Vellichio faringeo 83,0%
- Rinorrea posteriore 70,2%
- Pirosi gastrica 38,3%
- Tosse cronica 31,9%
- Disfagia 14,9%

Mentre per quanto concerne il riscontro dei segni clinici rilevò in ordine decrescente di frequenza:

- Secrezione laringea 90,9%
- Ipertrofia della commessura 89,4%
- Posteriore 88,6%
- Edema corde vocali 79,5%
- Edema laringeo diffuso 75,0%

- Obliterazione parziale ventricolare 72,7%
- Edema sottoglottico 34,1%

Ulteriore valutazione è stata condotta dall'autore circa i fattori di rischio, ponendo al primo posto il coricarsi entro due ore dopo cena (87,2%), seguito dall'ingestione di cibi grassi o piccanti (72,3%), mentre per quanto riguarda le co-morbilità la prevalenza di riscontro era per il diabete mellito (42,6%), seguito dall'ipertensione arteriosa (34,0%) ed all'ultimo posto dalla bronchite cronica (12,8%) (Massawe e coll., 2021).

Valenza epidemiologica assumono anche gli studi che hanno cercato di valutare il grado di efficacia dei vari provvedimenti terapeutici adottati.

In uno studio retrospettivo effettuato su 65 pazienti affetti da reflusso faringo-laringeo, tutti trattati con pantoprazolo 20 mg., 2 volte al giorno, e suddivisi in due distinti gruppi, uno che seguiva anche le regole alimentari e di stile di vita prescritti, l'altro che invece non aderiva a tali ultime prescrizioni. La analisi dei dati ha rilevato che, pur notando una riduzione dei valori di RSI in entrambi i gruppi, il decremento maggiore si registrava nel gruppo di pazienti che avevano seguito le prescrizioni dietetiche e di stile di vita con un valore di comparazione di $P = 0.001$ (Lechien e coll., 2019).

Quanto sopra riferito mette in risalto come nella patologia da reflusso faringo-laringeo non vi sia una sintomatologia ben codificata e l'impiego di procedure diagnostiche sistematizzate ed omogenizzate, tutti fattori che non rendono semplice una delineazione ben stabilita della sua incidenza e prevalenza.

Ulteriori delucidazioni peraltro potranno probabilmente derivare da un maggiore approfondimento epidemiologico circa l'appropriata suddivisione clinico-diagnostica tra reflusso gastro-esofageo e reflusso faringo-laringeo, anche se le due manifestazioni fenomenologiche talora trovino una dinamica patogenetica comune (Groome e coll., 2007).

La "incertezza" epidemiologica è riconducibile anche alla variabilità casistica con cui si repertano alcuni segni clinici. In alcuni studi, per esempio, l'esofagite erosiva è stata riscontrata in una percentuale pari al 50% circa dei pazienti con GERD e solamente in un intervallo compreso tra il 10% ed il 30% dei pazienti con LPR.

La diversità dei valori di prevalenza dei sintomi e dei segni di reflusso faringo-laringeo dipende anche dalle caratteristiche metodologiche con cui



vengono condotti i diversi studi, cioè dai criteri di inclusione ed esclusione e dagli strumenti clinici utilizzati. La valutazione di segni e sintomi con strumenti diagnostici avanzati è necessaria per la distinzione del tipo di reflusso (non acido, acido, misto).

Uno studio eseguito su oltre 2.000 soggetti adulti, basato sulla valutazione delle abitudini di vita, delle condizioni di salute e sul Reflux Symptom Index, ha messo in luce che i sintomi di LPR sono molto diffusi nella popolazione generale e che possono essere influenzati in modo significativo dalla presenza di reflusso gastroesofageo, depressione, sindrome dell'intestino irritabile e dalle abitudini di vita (Salihefendic e coll., 2017).

Dati recenti riportano valori di prevalenza nella popolazione adulta variabili dal 5 al 30%, in rapporto alle diversità dello stile di vita, della tipologia dietetica e della regione geografica di appartenenza (Lechien e coll., 2020).

L'estrapolazione di dati epidemiologici diviene ancora più difficile se si prende in considerazione la popolazione pediatrica e quella anziana, in quest'ultima anche per la tendenza che spesso ha di segnalare manifestazioni cliniche atipiche di svariate malattie digestive. Tra l'altro, la popolazione geriatrica è in crescita nei paesi occidentali, costituendo ad esempio oltre il 16% della popolazione statunitense.

Per quanto concerne l'età pediatrica, Carr e coll. nel 2000 riscontrarono la presenza di LPR nel 84% dei soggetti in età pediatrica che erano giunti alla loro osservazione per la presenza di sintomatologia respiratoria. In un altro lavoro Block e coll. hanno riportato i dati rilevati su 340 soggetti, di età media di 7,2 anni, affetti da disfonia, riscontrando la presenza di LPR in circa il 36% dei casi.

La prevalenza di LPR nella popolazione anziana rimane sconosciuta, nonostante alcuni studi riportino che il 10-30% dei pazienti che si sottopongono a visite otorinolaringoiatriche presentano sintomi di LPR. Secondo studi di coorte di grandi dimensioni, la prevalenza di GERD aumenta con l'invecchiamento e colpisce il 6-17% della popolazione anziana degli Stati Uniti e fino al 31,5% degli individui europei di età > 60 anni.

L'esatta proporzione di pazienti con GERD con sintomi e risultati laringofaringei non è stata analizzata in questi studi, rendendo difficile qualsiasi stima di LPR nelle popolazioni di maggiore età. Dal punto di vista clinico, i pazienti più anziani con LPR riportano punteggi relativi ai sintomi e alla qualità della vita complessivamente inferiori al momento della diagnosi.

Inoltre, il tempo di trattamento necessario per ottenere sollievo dai sintomi sembra essere più lungo rispetto ai pazienti più giovani. La degenerazione neurosensoriale legata all'età porta alla conclusione che i soggetti anziani avvertono meno fortemente il reflusso acido.

Si sospetta che l'LPR sia associato a molte condizioni maggiormente prevalenti nella popolazione anziana. Il morbo di Parkinson, la fibrosi polmonare, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, la sclerosi sistemica, e altre condizioni aumentano in prevalenza con l'invecchiamento e le relative menomazioni nella fisiologia respiratoria, digestiva o della deglutizione possono essere associate ad un aumentato rischio di reflusso.

I segni più comuni associati ad LPR negli anziani comprendono: l'ipertrofia della commessura posteriore, l'eritema laringeo diffuso, l'eritema dei pilastri anteriori, l'ipertrofia delle tonsilla linguale e l'incompetenza glottica posteriore.

Conclusioni

La non conformità dei mezzi diagnostici, la scarsa individuazione di criteri di inclusione ed esclusione, la variabilità dei sintomi e la sovrapponibilità di essi con altre condizioni patologiche a carico delle VADS, rendono le indagini relative all'epidemiologia dell'LPRD molto complesse. Considerando il notevole impatto sulla qualità della vita, il bisogno di studi clinici epidemiologici aumenta notevolmente. In fondo, il concetto della medicina di precisione dovrebbe essere applicato a tutti i pazienti per rendere la presa in carico e le cure più specifiche possibili.

Bibliografia

- Belafsky PC, Rees CJ Laryngopharyngeal reflux: the value of otolaryngology examination. *Current Gastroenterology Report*. 2008; 10: 278-282.
- Block BB, Brodsky L. Hoarseness in children: the role of laryngopharyngeal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007; 71: 1361-9.
- 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.



- Chen XM, Li Y, Guo WL, Wang WT, Lu M. Prevalence of laryngopharyngeal reflux disease in Fuzhou region of China. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 2016; 51: 909-913.
- Cherry J, Mergulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope*. 1968; 78: 1937-40.
- Gibson WS Jr, Cochran W. Otolgia in infants and children—a manifestation of gastro- esophageal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1994; 28: 213-8.
- Groome M, Cotton JP, Borland M, McLeod S, Johnston D, Dillon JF. Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2007; 117: 1424-1428.
- Hah JK, Sim S, An SY, Sung MW, Choi HG. Evaluation of the prevalence of factors associated with laryngeal diseases among the general population. *Laryngoscope*. 2015; 125: 2536-2542.
- Kamani T, Penney S, Mitra I, Pothula V. The prevalence of laryngopharyngeal reflux in the English population. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2012; 269: 2219-2225.
- Koufman JA, Wiener GJ, Wu WC, Castell DO. Reflux laryngitis and its sequelae: the diagnostic role of ambulatory 24-hour monitoring. *Journal of voice*. 1988; vol. 2; 1: 78-89.
- Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*. 1991; 101(Suppl. 53): 1-78.
- Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2000; 123: 385-388.
- Lechien JR, Huet K, Khalife M, De Marrez Lg, Finck C, Harmegnies B, Saussez S. Alkaline, protein, low-fat and low-acid diet in laryngopharyngeal reflux disease: our experience on 65 patients. *Clinical Otolaryngology*. 2019; 44(3): 379-384.
- Lechien JR, Saussez S, Muls V. Laryngopharyngeal reflux: a state-of-the-art algorithm management for primary care physicians. *J Clin Med*. 2020; 9(11): 3618.
- Massawe WA, Nkya A, Abraham SA, Babu KM, Moshi N, Kahinga AA, Ntunaguzi D, Massawe ER. Laryngopharyngeal reflux disease, prevalence and clinical characteristics in ENT department of a tertiary hospital Tanzania. *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2021; 7: 28-33.
- Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Oesophagus*. 2004; 53: 1730-1735.

Salihefendic N, Zildzic M, Cabric E. Laryngopharyngeal Reflux Disease – LPRD. *Med Arch.* 2017; 71: 215-218.

Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA, P Birchall J, Pearson JP. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? *Laryngoscope.* 2002; 112: 1930-4.

Fisiopatologia e basi biologiche del reflusso faringo-laringeo

M.R. Barillari, A.R. Fetoni, E. Cunsolo, J.R. Lechien, S. Capobianco, A. Nacci

Introduzione

La Malattia da Reflusso Faringo-Laringeo (*Laryngo-Pharyngeal Reflux Disease*, LPRD) è una condizione clinica su base infiammatoria riguardante il tratto aero-digestivo superiore. Essa risulta correlata all'effetto nocivo (diretto e indiretto) del refluito gastro-duodenale a carico della mucosa faringo-laringea, con conseguenti alterazioni morfologiche ed insorgenza di sintomi fastidiosi quali: tosse cronica, continua necessità di schiarirsi la voce, bolo faringeo, disfonia, affaticamento vocale, episodi di laringospasmo e faringodinia. (Lechien e coll., 2017). Per moltissimi anni si è esclusivamente ed erroneamente correlata l'LPRD alla Malattia da Reflusso Gastro- Esofageo (*Gastro Esophageal Reflux Disease*, GERD), definendo il quadro clinico faringo-laringeo nell'ambito della sintomatologia atipica/extra-esofagea della GERD. Sebbene le due condizioni cliniche possano coesistere, riconoscendo indubbiamente aspetti fisiopatologici comuni, è ormai noto in letteratura che "*LPRD is not GERD and GERD is not LPRD!*". Tale affermazione è in parte correlata alla mancanza di adeguati meccanismi di difesa intrinseci a livello faringo-laringeo che rendono tale distretto anatomico particolarmente e più precocemente suscettibile al danno refluito-mediato rispetto al tratto esofageo, con comparsa di sintomatologia faringo-laringea anche in assenza di una chiara ed evidente sintomatologia GERD-correlata (pirosi retro- sternale e rigurgito di acido). Per comprendere meglio gli aspetti fisiopatologici dell'LPRD dobbiamo ricordare che le manifestazioni cliniche di tale patologia si rendono evidenti quando viene a crearsi uno squilibrio tra meccanismi difensivi (estrinseci ed intrinseci) e fattori aggressivi (HCl, pepsina, Sali biliari, tripsina ed enzimi pancreatici).

In condizioni fisiologiche il reflusso di materiale gastro-duodenale è impedito da una serie di meccanismi anti-reflusso rappresentati prevalentemente dalla presenza di barriere anatomiche, dalla normale motilità esofagea con i



meccanismi di *clearance* acida endoluminale esofagea (studi manometrici della motilità esofagea rivelano che nel 73% dei pazienti affetti da reflusso associato a manifestazioni atipiche/extraesofagee, si riscontrano turbe della motilità), capaci di ridurre il tempo di permanenza del succo gastrico in esofago, e dalle resistenze intrinseche mucosali. Ricordiamo innanzitutto che la porzione distale dell'esofago è posta a cavallo tra il torace, che ha pressione negativa, e l'addome, dove invece si riscontra una pressione positiva; in tale situazione, pertanto, il flusso retrogrado di materiale gastro-duodenale verso l'esofago tenderebbe ad essere favorito. Per ridurre tale fenomeno a livelli fisiologici (alcuni episodi di reflusso nelle 24 h non configurano una GERD!) entra in gioco la barriera anti-reflusso, costituita come precedentemente accennato, oltre che dall'attività peristaltica dell'esofago anche da una serie di componenti anatomo-funzionali, inclusi: lo sfintere crurale, l'angolo di His, il legamento freno-esofageo e lo sfintere esofageo inferiore o LES (*Lower Esophageal Sphincter*), una struttura dinamica funzionale che svolge un ruolo predominante, specie nella sua porzione sottodiaframmatica. Il LES è un'area di muscolatura liscia tonicamente contratta della parte distale dell'esofago, pari a circa 2-4 cm, che si rilassa in risposta all'atto deglutitorio per consentire la propulsione del bolo alimentare nello stomaco. Il tono basale del LES (15-30 mmHg) è dunque l'elemento in grado di mantenere l'equilibrio tra la pressione negativa intraesofagea endo-toracica (- 5mmHg) e la pressione positiva intragastrica endo-addominale (+ 5mmHg). Varie teorie sono state proposte per tentare di spiegare come il materiale refluito sia in grado di attraversare la giunzione gastro-esofagea, ma le più accreditate risultano essere le seguenti:

- Rilassamenti transitori (inappropriati) del LES, ovvero riduzioni della pressione del LES, della durata di almeno 5 secondi, accompagnati da una inibizione funzionale delle crura diaframmatiche, ma non precedenti dall'atto deglutitorio, la cui eziologia non è del tutto nota;
- Ipotonia del LES (< 10 mmHg), maggiormente coinvolta anche nei reflussi prossimali e relativamente alla quale giocano un ruolo importante alcune abitudini voluttuarie (caffeine, teina e alcol) e l'uso di alcune sostanze/farmaci (progesterone, serotonina, glucagone, dopamina, morfina, benzodiazepine e anticolinergici);
- Sovvertimento anatomico dovuto alla presenza di Ernia iatale, specie in caso di ernia iatale da scivolamento o assiale.

Le ipotesi eziopatogenetiche descritte fino ad ora spiegano prevalentemente il superamento della prima grande barriera anti-reflusso ma, per ledere le strutture faringo-laringee, è necessario chiamare in causa le alterazioni del tono muscolare dello Sfintere Esofageo Superiore o UES (*Upper Esophageal Sphincter*) che avrebbero un ruolo cruciale soprattutto nei reflussi prossimali e dunque nella genesi dell'LPRD. L'UES, situandosi tra l'ipofaringe e l'esofago cervicale, separa la pressione atmosferica dalla pressione negativa intra-toracica; è composto dalle fibre striate del muscolo crico-faringeo e da alcune fibre dell'adiacente muscolatura sia faringea che esofagea. In condizioni basali, a livello della giunzione faringo-esofagea, la pressione endoluminale è più elevata rispetto ai tratti adiacenti prossimale e distale, ed è massima proprio all'altezza del muscolo crico-faringeo (per un tratto di circa 1 cm); ciò ostacola, in condizioni fisiologiche, l'afflusso di aria in esofago ed il reflusso di contenuto esofageo in faringo-laringe. Una volta superata questa importante ed ulteriore barriera difensiva da parte del contenuto gastro-duodenale, si raggiunge il tratto faringo-laringeo che non avrà altro modo di difendersi se non mediante difese intrinseche mucosali; la scarsa presenza di quest'ultime determinerà una reazione infiammatoria ed alterazione della normale sensibilità della mucosa laringea che non è fisiologicamente predisposta, a differenza della mucosa esofagea, a resistere ad insulti chimico-fisici indotti dal refluito stesso. Studi presenti in letteratura dimostrano come la mucosa esofagea sia in grado di resistere senza danni a circa 50 episodi di reflusso al giorno, mentre un numero minimo di reflussi (< 3 nelle 24 h) sarebbe in grado di innescare una reazione infiammatoria di grado variabile con compromissione della normale integrità di membrana ed interruzione delle giunzioni intercellulari (Postma e coll., 2001).

Meccanismi difensivi

Il nostro organismo ha a disposizione una serie di meccanismi difensivi verso il reflusso, maggiormente attivi a livello esofageo ma piuttosto esigui o del tutto assenti a livello laringeo. Tra questi ricordiamo: le barriere anatomiche, la clearance acida endoluminale esofagea con la peristalsi esofagea e l'azione tampone esercitata dalla saliva, e i fattori di resistenza intrinseci pre-epiteliali ed epiteliali. La secrezione mucosa di ione bicarbonato, la presenza di molecole di adesione e l'espressione di mucine e di *stress proteins* a



livello laringeo sono alcuni degli argomenti maggiormente discussi in letteratura in relazione all'LPRD (Axford e coll., 2001; Komatsu e coll., 2015).

Per quanto riguarda la secrezione mucosa di ione bicarbonato, questa è strettamente dipendente dall'espressione epiteliale cellulare degli isoenzimi della Anidraasi Carbonica (CA); tali isoenzimi sono localizzati a livello citoplasmatico e rappresentano un importante sistema tampone, mediante la loro capacità di neutralizzare ioni H^+ in eccesso. Le isoforme enzimatiche dell'anidraasi carbonica sono dunque fondamentali nella regolazione del pH e nel trasporto del diossido di carbonio. Alcuni autori hanno dimostrato che gli isoenzimi dell'anidraasi carbonica di tipo I, II III sono presenti nelle cellule epiteliali laringee in condizioni fisiologiche, seppur con notevole variabilità inter-individuale (Johnston e coll., 2004). CA III, nello specifico, è stata riscontrata nelle cellule epiteliali squamose dell'esofago e a livello della commessura posteriore della laringe. In caso di GERD, è stato evidenziato come a livello della mucosa esofagea infiammata vi siano livelli aumentati di CA III nell'epitelio squamoso esofageo, con una ridistribuzione della sua espressione dagli strati cellulari basali a quelli soprabasali. Si ritiene che questi cambiamenti siano dovuti proprio all'esposizione al reflusso e rappresentino un tentativo di contrastare il danno; aumentano notevolmente sia in soggetti con GERD che con esofago di Barrett mentre esistono dati contrastanti a livello laringeo in caso di LPRD. Come già detto, CA III è in grado di aumentare la capacità tampone cellulare della mucosa esposta al reflusso e quindi di modificare, verso valori più neutri, il pH del refluito con conseguente riduzione/abolizione dell'azione lesiva indotta dalla pepsina. L'espressione di CA III in risposta al reflusso risulta essere però totalmente assente a livello del piano cordale vero e proprio mentre aumenta, almeno in una prima fase, a livello della regione inter-aritenoidea, probabilmente proprio per incrementare l'effetto protettivo della commessura posteriore laringea che è maggiormente e primariamente esposta al danno da LPRD (Axford e coll., 2001). Inoltre, a livello cordale, manca la clearance mucociliare, presente invece a livello dell'epitelio cilindrico ciliato della commessura posteriore. Di conseguenza, il contatto tra refluito e mucosa cordale sarebbe in grado di innescare molto precocemente un processo flogistico mentre la commessura posteriore avrebbe una maggior resistenza al danno refluito indotto, seppur limitata nel tempo e nettamente inferiore rispetto all'esofago, specie in caso di esposizione alla pepsina. Studi condotti da

Johnston e coll. (Johnston e coll., 2003) hanno dimostrato come l'esposizione prolungata alla pepsina in ambiente acido, porti ad una *down-regulation* dell'espressione di CAIII e di alcune *stress proteins* quali la Sep 70, a livello dell'epitelio laringeo, determinando così un deficit notevole dell'azione difensiva della barriera mucosa.

Altro ruolo fondamentale nell'ambito della barriera anti-reflusso, è svolto dalle molecole di adesione, quali la E-caderina e le mucine (Liu e coll., 2021). L'E-caderina fa parte delle *gap-junction* e riveste dunque un ruolo cruciale nel mantenimento dell'integrità strutturale epiteliale, oltre alla sua funzione di barriera. In presenza di GERD l'adesione inter-cellulare subisce un'alterazione con conseguente aumento delle dimensioni degli spazi intercellulari e diffusione del danno attraverso gli spazi mucosali; la pepsina penetra così negli spazi intra ed intercellulari già dilatati dall'allentamento delle E-caderine e dalla riduzione di mucine e anidrasi carboniche, danneggiando così le strutture che mantengono la coesione intercellulare (Gill e coll., 2005). La ridotta espressione di E-caderina in presenza di LPRD sembrerebbe inoltre svolgere un ruolo chiave nello sviluppo di alterazioni morfologiche micro e macroscopiche a carico del tratto laringeo e potrebbe anche contribuire allo sviluppo del carcinoma squamoso della laringe in pazienti affetti da LPRD.

Le mucine, invece, sono glicoproteine ad alto peso molecolare che formano un biofilm protettivo sulla superficie delle cellule epiteliali dove forniscono una barriera contro la materia particolata e i microorganismi. Le mucine ancorate alla membrana possono avere ruoli addizionali che riguardano le interazioni proteiche che si svolgono sulla superficie cellulare. Complessivamente svolgono dunque funzione di: lubrificazione, protezione e trasporto. Sono state identificate ad oggi ben 16 differenti mucine a livello dell'intero tratto aero-digestivo; di queste, le mucine MUC3-4, MUC5AC, MUC5B, MUC8, MUC12 e MUC15 sono state identificate a livello dell'epitelio laringeo normale; di queste, alcune sono mucine transmembrana (MUC4), mentre le MUC5AC e 5B sono i maggiori costituenti del biofilm mucoso presente a livello laringeo. In pazienti con documentata LPRD, è stata dimostrata una ridotta espressione di MUC2 e MUC3A, con alterazione dell'integrità della barriera epiteliale e riduzione delle mucine MUC5AC e 5B, in grado di alterare la costituzione del biofilm mucoso (Samuels e coll., 2008); questa globale riduzione della secrezione di mucine da parte dell'epitelio laringeo, comporta un abbassamento delle difese nei confronti degli



episodi di reflusso e conseguente predisposizione della mucosa laringea al danno LPR-mediato, con metaplasia della mucosa stessa e alterazione dell'espressione (*down-regulation*) dei geni per le mucine (Ali e coll., 2014).

A livello del cover cordale, tale disidratazione mucosa associata ad aumento della viscosità del gel mucoso, si ripercuote negativamente sui meccanismi di vibrazione cordale, con riduzione dell'ampiezza di vibrazione del margine cordale, ridotta propagazione dell'onda mucosa, presenza di muco denso endo-laringeo e conseguenti disturbi faringo-laringei come *raclage*, disfonia e tosse stizzosa. Da una recente revisione della letteratura inerente la fisiopatologia dei disturbi vocali in relazione al reflusso, è emerso come l'LPR sia in grado di determinare una serie di alterazioni istopatologiche a livello cordale con possibile deiscenza cellulare epiteliale, microtraumatismi, presenza di infiltrati infiammatori, disidratazione dello spazio di Reinke e della mucosa cordale ed ispessimento epiteliale, che potrebbero giustificare gli episodi di disfonia in pazienti con LPR anche in assenza di una chiara obiettività laringea (Lechien e coll., 2017).

Altro meccanismo difensivo è rappresentato dall'*Epidermal Growth Factor* salivare (EGF), componente prodotto dalle ghiandole salivari e dalla mucosa del tratto gastro-intestinale, considerato responsabile dei rapidi meccanismi di rigenerazione epiteliale a livello del tratto oro-faringeo e del tratto digestivo. In vivo induce sviluppo delle cellule epiteliali, promuove la neoangiogenesi, inibisce la secrezione acida gastrica ed accelera i processi di guarigione delle ferite. Alcuni studi dimostrano come le concentrazioni salivari di EGF in pazienti affetti da LPR risultano essere significativamente più basse rispetto al gruppo di controllo (Eckley e coll., 2004).

Infine, il grado di severità del quadro clinico e delle lesioni sia a livello esofageo che laringeo, è in stretta correlazione non solo alla composizione del materiale refluito, ma anche e soprattutto al tempo di contatto tra agente lesivo e mucosa (Ylitalo e coll., 2004); sembra che il sinergismo tossico derivante dall'azione lesiva dell'HCL, della pepsina e degli acidi biliari refluiti, in associazione a un tempo di esposizione prolungato al reflussato, siano in grado di esercitare un effetto lesivo diretto sulla mucosa esofagea/faringo-laringea più marcato rispetto a reflussi brevi ripetuti, inducendo anche una disfunzione più severa della barriera anti-reflusso.

I fattori aggressivi

I fattori aggressivi considerati i principali attori del danno biologico LPR-mediato sono prevalentemente rappresentati da: acido cloridrico, pepsina, tripsina, sali biliari ed enzimi pancreatici.

Pepsina

La pepsina è considerata ad oggi come il principale mediatore del danno LPR-mediato. Si tratta di un enzima proteolitico che deriva dalla degradazione del pepsinogeno, a sua volta indotta dall'HCl, e che svolge un ruolo cruciale nell'ambito dei processi digestivi gastrici. Essendo fisiologicamente attiva a pH acido (1.5-2.0), per diversi anni il suo ruolo patogenetico a livello faringo-laringeo è stato sottovalutato, dal momento che tale distretto anatomico presenta valori di pH certamente non acidi (6.8-7.0) che poco si presterebbero al danno pepsina-mediato. Gli studi iniziali condotti da Piper (Piper e coll., 1965) avevano messo in evidenza come la pepsina fosse inattiva una volta raggiunti valori di pH pari a 6.5, pertanto potrebbe spiegare la propria azione lesiva in faringo-laringe solo in caso di episodi di reflusso ripetuti nel tempo o di maggior durata (> tempo di contatto tra refluito e mucosa) talora favoriti da abitudini voluttuarie/ alimentari o da uno stile di vita scorretto. Tali episodi andrebbero a determinare un abbassamento dei valori medi di pH, modificando la neutralità fisiologica di tale ambiente e creando così un ambiente favorevole all'attività proteolitica della pepsina con conseguente innesco di meccanismi infiammatori e danno cellulare. Molti anni dopo Johnston (Johnston e coll., 2007) ha evidenziato un concetto rivoluzionario alla base del danno LPR-mediato; i suoi risultati hanno infatti dimostrato che l'epitelio laringeo in condizioni fisiologiche di pH è esposto alla sola pepsina inattiva ma ciò non significa che sia preservato dal danno pepsina-indotto. Nello specifico gli autori hanno dimostrato che la pepsina diviene irreversibilmente inattiva solo a valori molto alti di pH, pari a 8.0; di conseguenza l'epitelio laringeo a pH neutro fisiologico, risulterebbe esposto ad una pepsina inattiva ma stabile, che può essere riattivata a seguito di abbassamenti transitori del pH laringeo, mantenendo circa l'80% della sua attività basale e quindi capace, anche in caso di esposizione prolungata (> 24h) a valori neutri di pH, di riprendere la propria attività proteolitica. Inoltre, l'epitelio laringeo non è esposto al solo danno extra-cellulare dal



momento che, attraverso un meccanismo di endocitosi mediata dal recettore, la pepsina può essere attivamente trasportata in vescicole endocitosiche all'interno della cellula, trovando un ambiente acido, specie a livello dell'Apparato del Golgi (5.0) e dei lisosomi (4.0), e mediando così un importante danno intracellulare. In sintesi, i principali meccanismi descritti in letteratura attraverso cui la pepsina è in grado di danneggiare la mucosa faringo-laringea riguardano (1) *down-regulation* della E-caderina con riduzione dei meccanismi di adesione inter-cellulare (combinazione con il recettore di tipo 2 delle chemochine CXC con conseguente secrezione di IL-8 e alterazione dei livelli di E-caderina/ β catenina). In tal caso l'adesione inter-cellulare subisce un'alterazione con conseguente aumento delle dimensioni degli spazi intercellulari, distruzione delle strutture che mantengono la coesione inter-cellulare e diffusione del danno attraverso gli spazi mucosali; (2) riattivazione mediante riesposizione a valori di pH < 6.5 o trasporto in ambiente intracellulare a pH acido; (3) alterazione dell'espressione di Anidrasi Carbonica III (CA III) a bassi valori di pH con conseguente attenuazione/blocco dei meccanismi di neutralizzazione acida, particolarmente evidente ed irreversibile a livello dell'epitelio cordale e meno accentuata a livello della commessura posteriore. L'iniziale incremento compensatorio di CAIII nella regione inter-aritenoidea suggerisce una maggiore resistenza di tale area nei confronti del reflusso seppur limitata nel tempo; (4) riduzione dei livelli di "stress proteins" a livello dell'epitelio squamoso laringeo, in particolare *down-regulation* di Sep 70 e Sep 53 (*Squamos Epithelial Heat Shock Protein 70 e 53*), con compromissione della risposta allo stress da parte della mucosa faringo-laringea; (5) *down-regulation* dell'espressione dei geni per le mucine (MUC3, MUC 4 e MUC5AC) nelle cellule epiteliali delle vie aeree superiori con secrezione di muco denso, alterazione dei normali processi di lubrificazione e protezione delle VADS e maggiore predisposizione della mucosa laringea al danno indotto dal reflussato (Li e coll., 2022; Lou e coll., 2021; Bulmer e coll., 2010).

La presenza di muco particolarmente denso è a sua volta causa di numerosi sintomi LPR-correlati quali *postnasal drip*, bolo faringeo e *raclage*. Inoltre, studi sperimentali dimostrano come le soluzioni contenenti pepsina siano in grado di produrre più danni a livello delle strutture epiteliali laringee rispetto alle soluzioni corrispondenti senza pepsina con pH simile. In base a quanto riportato da Johnston et al. (2003) e Bulmer et al. (2010) i

tessuti laringei sono essenzialmente resistenti ai danni a pH 4.0, ma sono fortemente danneggiati a pH 4.0 quando è presente la pepsina.

In conclusione, appare dunque chiaro che l'esposizione alla pepsina in diversi ambienti di pH predispone l'epitelio laringeo all'insorgere di meccanismi infiammatori ad essa correlati. Pertanto è evidente come l'inibizione della secrezione acida gastrica non possa rappresentare l'unica alternativa terapeutica in pazienti con LPRD dal momento che questa non blocca la risalita della pepsina in faringo-laringe e dunque non ne previene il danno. Prevenire l'attivazione della pepsina sarà la vera chiave del trattamento.

Acido Cloridrico (HCl)

L'acido cloridrico è uno dei principali determinanti dell'irritazione esofagea legata al reflusso. La sua azione nociva però non è trascurabile a livello faringo-laringeo dal momento che la mucosa laringea, essendo sprovvista di adeguati meccanismi di protezione, risulta molto più sensibile alla stimolazione acida rispetto all'esofago. Il meccanismo può essere correlato a due aspetti principali (1) a livello esofageo l'anidrasi carbonica III (CA III) protegge la mucosa secernendo attivamente bicarbonato per neutralizzare il valore del pH e contrastare il reflusso acido. La mancanza o la scarsissima presenza di CA III a livello laringeo, dimostrata nella maggior parte dei pazienti con LPRD, porta ad uno squilibrio nella regolazione del pH alterando, in caso di episodi di reflusso, la neutralità fisiologica di tale ambiente e favorendo l'infiammazione LPR-correlata (Campagnolo e coll., 2014; Li e coll., 2022); (2) E-caderina è una glicoproteina transmembrana del tessuto epiteliale con ruolo fondamentale a livello delle giunzioni adesive intercellulari. Forma una barriera permeabile nelle cellule epiteliali del tratto faringo-laringeo, impedendo la diffusione della maggior parte dei soluti e mantenendo giunzioni serrate tra le cellule. Il reflusso acido può ridurre l'espressione della E-caderina e causare un aumento della permeabilità intercellulare, danneggiando così le cellule della mucosa faringo-laringea (Kim e coll., 2018). Altro elemento importante è l' $H^+/K^+-ATPasi$, un enzima chiave coinvolto nella secrezione acida. L' $H^+/K^+-ATPasi$ si distribuisce principalmente nello strato superficiale delle cellule parietali gastriche e secerne acido cloridrico nel lume gastrico attraverso lo scambio di H^+ e K^+ . Altman e coll. (Altman e coll., 2011; Altman e coll., 2003) hanno dimostrato che l' $H^+/K^+-ATPasi$ è presente nelle cellule sierose e nei dotti delle ghiandole sottomucose della



laringe umana ma in concentrazioni di gran lunga inferiori rispetto a quella dello stomaco. In sintesi, l'HCl agisce su CA III, E-caderina e H⁺/K⁺-ATPasi laringea causando danno faringo-laringeo. Il ruolo fisiologico dell'H⁺/K⁺-ATPasi laringea sarà il fulcro delle future ricerche in ambito di LPRD.

È riportata inoltre in letteratura un'azione sinergica della pepsina e dell'HCl a bassi valori di pH che sarebbe in grado di alterare l'espressione genica di alcuni fattori di crescita coinvolti nei processi di angiogenesi, vasculogenesi e riparazione tissutale (*transforming growth factor beta 1*, *vascular endothelial growth factor*, *fibroblast growth factor*, *matrix metalloproteinases 1 e 2*), a livello dei fibroblasti laringei della commessura posteriore; ciò sembra essere strettamente dipendente dal maggior tempo di esposizione della mucosa all'azione cloridro-peptica (Ylitalo e coll., 2006; Ylitalo e coll., 2004).

Nel caso specifico di LPRD, dunque, l'HCl può agire sia da agente patogenetico che da promotore, attivando il pepsinogeno in pepsina a bassi valori di pH.

Tripsina

La tripsina è secreta dalle cellule pancreatiche sotto forma di zimogeno. È l'attivatore più efficace del *proteinase-activated receptor-2* (PAR-2), coinvolto nell'infiammazione intestinale e nella risposta epiteliale infiammatoria neurogena. L'attivazione di PAR-2 da parte della tripsina influenza la regolazione del LES, specie a livello della muscolatura liscia circolare (CSM), la cui disfunzione è alla base della patogenesi dell'LPRD. Nello specifico, la stimolazione di PAR-2 da parte della tripsina andrebbe ad influenzare l'attività contrattile della CSM con conseguente secrezione di sostanze pro-infiammatorie quali IL-8 e TRPV 1 (*transient receptor potential vanilloid type 1*), causando disfunzione della barriera epiteliale, principalmente a livello dello strato basale dell'epitelio squamoso dell'esofago e della laringe (Xiaopeng e coll., 2017; Shan e coll., 2012).

Sali biliari

Anche il reflusso duodeno-gastro-esofageo, contenente acidi biliari ed enzimi pancreatici (reflusso alcalino o debolmente acido), è responsabile della genesi del danno sia a livello esofageo che laringeo (Galli e coll., 2006); in particolare sembrerebbe che gli acidi biliari primari (non coniugati), quali l'acido chenodesossicolico, insieme alla tripsina, risultino particolarmente

attivi a valori di pH pari a 7.0, contrariamente agli acidi biliari coniugati (acido glicocolico e taurocolico) che, in sinergismo con la pepsina, causerebbero un maggior danno mucoso in ambiente acido (pH 1.2-2.5). Sasaki ha condotto numerosi studi sull'argomento (Sasaki e coll., 2016; Sasaki e coll., 2020; Sasaki e coll., 2005); in particolare, esponendo la mucosa laringea di ratto all'acido taurocolico e all'acido chenodesossicolico in un range di pH variabile tra 1.5-7.4, ha riscontrato come l'acido taurocolico è dannoso per la mucosa laringea ad un pH di 1.5, mentre l'acido chenodesossicolico innesca un processo infiammatorio severo a pH di 7.4; ciò a conferma che la bile è in grado di causare danno a livello della mucosa laringea sia in ambiente acido che alcalino. Microscopicamente, come dimostrato da Adami e coll. (Adami e coll., 2004) mediante studi condotti su mucosa canina, il danno indotto dal reflusso biliare è in grado di determinare: infiammazione intra-epiteliale, metaplasia della mucosa cordale, erosioni, ulcerazioni, infiltrazione stromale e perigliandolare, fibrosi. Studi molto recenti hanno evidenziato come, in condizioni debolmente acide, l'acido chenodesossicolico sia in grado di indurre a livello laringeo fenomeni di apoptosi, desquamazione epiteliale, dilatazione degli spazi inter-cellulari e aumentata permeabilità in modo molto più marcato rispetto alla pepsina, danneggiando l'integrità strutturale e la barriera intrinseca anti-reflusso (Lou e coll., 2021).

Infine, il reflusso biliare è particolarmente temibile in quanto considerato un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di Ca laringeo, data la sua capacità di indurre a livello cellulare il fenomeno della transizione epitelio-mesenchimale (Sasaki e coll., 2019; De Corso e coll., 2020).

In caso di reflussi misti, contenenti le diverse sostanze finora menzionate, il danno alla mucosa ipo-faringo-laringea potrebbe essere più grave associandosi a sintomatologia più accentuata (Li e coll., 2022). Hurley et al. (Hurley e coll., 2019) hanno riscontrato che sotto l'azione dell'acido cloridrico, l'attività proteolitica della pepsina subisce un potenziamento, inducendo i neutrofili a interrompere l'integrità della barriera epiteliale e favorendo una più rapida diffusione del danno. Roh et al. (Roh e coll., 2006) hanno evidenziato un'azione sinergica della pepsina e degli acidi biliari nel danneggiare più gravemente il tessuto sottoglottico in condizioni acide mentre Doukas et al. (Doukas e coll., 2019) hanno dimostrato che condizioni fortemente acide (pH \leq 4.0) potenziano gli effetti cancerogeni degli acidi biliari sulle cellule ipofaringee. Precedenti studi hanno suggerito che gli acidi biliari inibisco-



no l'attività della pepsina, suggerendo un minor danno pepsina-mediato in caso di reflussi misti. Tuttavia Ali et al. (Ali e coll., 2013) hanno concluso che gli acidi biliari non attenuano l'attività della pepsina e che la combinazione dei due potenzia l'effetto dannoso in condizioni non acide. Attualmente, il meccanismo dell'interazione tra acidi biliari e pepsina non è del tutto chiaro.

È inoltre fondamentale ricordare che circa il 30-50% degli episodi di LPR sono correlati al reflusso gassoso (distensione gastrica con conseguente rilassamento completo e improvviso dello UES) e dunque al riflesso dell'eruttazione (opposto funzionale della contrazione dell'UES).

Ipotesi sempre più insistenti sottolineano l'importanza di considerare non solo una *reflux theory* ma anche una *reflex theory* alla base della fisiopatologia dell'LPRD, con un certo grado di disfunzione del sistema nervoso autonomo e iper-responsività neuronale alla base della sintomatologia LPRD-correlata. Durante gli episodi di reflusso, infatti, il contatto con il materiale refluito prossimalmente può essere in grado di determinare un insulto flogistico acido-peptico diretto (*reflux theory*) o, in alternativa, attivare meccanismi riflessi di tipo vagale a livello faringeo, esofageo e delle vie aeree (Huang e coll., 2013) con comparsa di sintomi quali tosse e *raclage*.

Conclusioni

Lo squilibrio tra meccanismi difensivi e fattori aggressivi a livello faringo-laringeo è certamente alla base della sintomatologia e dei quadri obiettivi correlati all'LPRD. Sebbene ampiamente studiato in letteratura, l'esatto meccanismo patogenetico dell'infiammazione mucosa indotta dal reflusso non è del tutto chiaro. Non solo l'HCl, ma soprattutto la pepsina sembrerebbe svolgere un ruolo chiave a livello laringeo, potendo fungere da potenziale biomarcatore del danno LPR-mediato oltre che da bersaglio terapeutico. Ulteriori studi sono comunque necessari anche per determinare il meccanismo della risposta immunitaria della mucosa nei confronti delle lesioni causate dal reflusso, al fine di fornire una diagnosi definitiva per l'LPRD e migliorare il trattamento attuale.

Bibliografia

- Adami T. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 2098-2016.
- Ali MS, Parikh S, Chater P, Pearson JP. Bile acids in laryngopharyngeal refluxate: Will they enhance or attenuate the action of pepsin? *Laryngoscope.* 2013; 123: 434-439.
- Ali M, Bulmer D, Dettmar P, Pearson J. Mucin gene expression in reflux laryngeal mucosa: histological and in situ hybridization observations. *Int J Otolaryngol.* 2014; 2014: 264075.
- Altman KW, Haines GR, Hammer ND, Radosevich JA. The H⁺/K⁺-ATPase (proton) pump is expressed in human laryngeal submucosal glands. *Laryngoscope.* 2003; 113: 1927-1930.
- Altman KW, Kinoshita Y, Tan M, Burstein D, Radosevich JA. Western Blot confirmation of the H⁺/K⁺-ATPase proton pump in the human larynx and submandibular gland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 145: 783-788.
- Axford SE, Sharp N, Ross PE, Pearson JP, Dettmar PW, Panetti M, Koufman JA. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001; 110(12): 1099-108.
- Barillari MR, Mirra G, Barillari U. Il reflusso laringo-faringeo: dalle basi fisiopatologiche alla valutazione foniatrico-logopedica. *Coop. Libreria Editrice Università di Padova,* 2018.
- Bulmer DM, Ali MS, Brownlee IA, Dettmar PW, Pearson JP. Laryngeal mucosa: its susceptibility to damage by acid and pepsin. *Laryngoscope.* 2010; 120(4): 777-82.
- Campagnolo A, Priston J, Thoen R, Medeiros T, Assunção A. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 18: 184-191.
- De Corso E, Baroni S, Salonna G, Marchese M, Graziadio M, Di Cintio G, Paludetti G, Costamagna G, Galli J. Impact of bile acids on the severity of laryngo-pharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2020; 46: 189-195.
- Doukas SG, Cardoso B, Tower JI, Vageli DP, Sasaki CT. Biliary tumorigenic effect on hypopharyngeal cells is significantly enhanced by pH reduction. *Cancer Med.* 2019; 8: 4417-4427.
- Eckley CA, Michelsohn N, Rizzo LV, Tadokoro CE, Costa HO. Salivary epidermal growth factor concentration in adults with reflux laryngitis. *Otol Head Neck Surg.* 2004; 131: 401-406.



- Galli J, Cammarota G, De Corso E, Agostino S, Cianci R, Almadori G, Paludetti G. Biliary laryngopharyngeal reflux: a new pathological entity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 14(3): 128-32.
- Gill GA, Johnston N, Buda A, Pignatelli M, Pearson J, Dettmar PW, Koufman J. Laryngeal epithelial defenses against laryngopharyngeal reflux: investigations of E-cadherin, carbonic anhydrase isoenzyme III, and pepsin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005; 114(12): 913-21.
- Huang WJ, Shu CH, Chou KT, et al. Evaluating the Autonomic Nervous System in Patients with Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 148(6): 997-1002.
- Hurley BP, Jugo RH, Snow RF, Samuels TL, Yonker LM, Mou H, Johnston N, Rosen R. Pepsin triggers neutrophil migration across acid damaged lung epithelium. *Sci Rep*. 2019; 9: 13778.
- Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope*. 2007; 117: 1036-1039.
- Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*. 2004; 114(12): 2129-34.
- Johnston N, Bulmer D, Gill GA, Panetti M, Ross PE, Pearson JP, Pignatelli M, Axford SE, Dettmar PW, Koufman JA. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003; 112(6): 481-91.
- Komatsu Y, Kelly L, Zaidi A, Rotoloni C, Kosovec J, Lloyd E, Waheed A, Hoppo T, Jobe B. Hypopharyngeal pepsin and Sep70 as diagnostic markers of laryngopharyngeal reflux: preliminary study. *Surg Endosc*. 2015; 29(5): 1080-7.
- Lechien JR, Saussez S, Harmegnies B, Finck C, Burns JA. Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: A Multifactorial Model of Etiology and Pathophysiology. *J Voice*. 2017; 31(6): 733-752.
- Leone C, Cunsolo E. Il Reflusso Laringo-Faringeo. *Quaderni monografici AOOI* 2013. TorGraf Editore.
- Li Y, Xu G, Zhou B, Tang Y, Liu X, Wu Y, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022; 279(6): 2743-2752.
- Liu D, Qian T, Sun S, Jiang JJ. Laryngopharyngeal Reflux and Inflammatory Responses in Mucosal Barrier Dysfunction of the Upper Aerodigestive Tract. *Inflamm Res*. 2021; 5(13): 1291-1304.

- Lou Z, Gong T, Zhang C, Silverman M, Lin Z, Jiang J. The integrity and barrier function of porcine vocal fold epithelium: its susceptibility to damage by deoxycholic acid compared with pepsin. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021; 278: 4893-4899.
- Piper DW, Fenton BH. pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut*. 1965; 6: 506-508.
- Postma GN, Tomek MS, Belafsky PC, Koufman JA. Esophageal motor function in laryngopharyngeal reflux is superior to that in classic gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2001; 110(12): 1114-6.
- Roh J, Lee Y, Park HT. Effect of acid, pepsin, and bile acid on the stenotic progression of traumatized subglottis. *J Gastroenterol*. 2006; 101: 1186-1192.
- Samuels TL, Handler E, Syring ML, Pajewski NM, Blumin JH, Kerschner JE, Johnston N. Mucin gene expression in human laryngeal epithelia: effect of laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008; 117(9): 688-95.
- Sasaki CT, Vageli DP. miR-21, miR-155, miR-192, and miR-375 deregulations related to NF-kappaB activation in gastroduodenal fluid-induced early preneoplastic lesions of laryngeal mucosa in vivo. *Neoplasia*. 2016; 18: 329-338.
- Sasaki CT, Hajek M, Doukas SG, Vageli DP. The role of bile reflux and its related NF- κ B activated pathway in progression of hypopharyngeal squamous cell cancer. *Oral Oncol*. 2020; 105: 104668.
- Sasaki CT, Marotta J, Hundal J, Chow J, Eisen RN. Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005; 114(3): 192-7.
- Sasaki CT, Doukas SG, Costa J, Vageli DP. Biliary reflux as a causal factor in hypopharyngeal carcinoma: New clinical evidence and implications. *Cancer*. 2019; 125: 3554-3565.
- Shan J, Oshima T, Chen X, Fukui H, Watari J, Miwa H. Trypsin impaired epithelial barrier function and induced IL-8 secretion through basolateral PAR-2: a lesson from a stratified squamous epithelial model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 303: G1105-G1112.
- Xiaopeng B, Tanaka Y, Ihara E, Hirano K, Nakano K, Hirano M, Oda Y, Nakamura K. Trypsin induces biphasic muscle contraction and relaxation via transient receptor potential vanilloid 1 and neurokinin receptors $\frac{1}{2}$ in porcine esophageal body. *Eur J Pharmacol*. 2017; 797: 65-74.
- Ylitalo R, Baugh A, Li W, Thibeault S. Effect of acid and pepsin on gene expression in laryngeal fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004; 113(11): 866-71.
- Ylitalo R, Thibeault SL. Relationship between time of exposure of laryngopharyngeal reflux and gene expression in laryngeal fibroblasts. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006; 115(10): 775-83.

Ruolo del reflusso biliare nella patologia faringo-laringea

J. Galli, M.R. Marchese, E. De Corso, G. Cammarota

Epidemiologia e definizione

Le malattie da reflusso sono molto diffuse nella popolazione generale. La prevalenza tuttavia varia in base all'area geografica. In America la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) arriva ad interessare il 20% degli abitanti, in Europa il 9% (EL-Serag e coll., 2014) ed in Asia orientale circa il 5%. La prevalenza è strettamente correlata alla diffusione di due principali fattori di rischio che sono l'obesità e il tipo di dieta (Lofdahl e coll., 2011). La MRGE è un disturbo della motilità gastrointestinale caratterizzato dalla risalita del contenuto dello stomaco nell'esofago o nelle prime vie aerodigestive (VADS) (ipofaringe, laringe, orofaringe e rinofaringe) che causa una serie di sintomi tra cui i principali sono il bruciore retrosternale e il rigurgito. A questi ultimi possono associarsi sintomi delle VADS che secondo alcuni Autori (Katzka e coll., 2020), nell'ipotesi di un'eziologia comune, costituirebbero le manifestazioni extraesofagee del MRGE mentre secondo altri sarebbero manifestazioni riferibili piuttosto ad un'entità nosologica a sé stante riconosciuta con il nome di *reflusso faringolaringeo* (RFL) contraddistinta pertanto da caratteristiche epidemiologiche patogenetiche, clinico-diagnostiche e terapeutiche indipendenti (Koufmann e coll., 1991). Negli ultimi anni l'interesse verso i rapporti tra i disturbi della mucosa laringea in particolare ma di tutta la mucosa delle VADS e il reflusso gastro-esofageo (GER) è stato crescente. A questo si aggiunge il ruolo anche del contenuto duodenale nel determinismo delle principali manifestazioni irritative e cancerogene a tali livelli con l'estensione delle manifestazioni patologiche anche ad un'ulteriore identità patologica nota come reflusso duodeno-gastro-esofageo (DGER). In particolare, la combinazione dell'azione lesiva di certi acidi biliari sulla mucosa laringea sana e la presenza di componenti della bile, attivi indifferentemente in condizioni di acidità e in ambienti non-acidi dimostrate di recente (Sasaki e coll., 2005), hanno consentito di



identificare una nuova entità patologica quale la laringite biliare offrendo un'interessante opzione per spiegare quei casi di laringite refrattaria alla terapia antiacida convenzionale.

Prevalenza. La prevalenza del reflusso faringolaringeo (RFL) non è trascurabile. In generale il 10% dei pazienti che si rivolgono ad uno specialista otorinolaringoiatra ha sintomi ascrivibili al RFL e, nella metà dei casi, almeno un episodio di reflusso documentato alla pH-impedenzometria esofagea; inoltre il 69% di quelli che si rivolgono per raucedine ha una disfonia RFL relata e nel 73% dei casi una pH-impedenzometria esofagea positiva (Koufman e coll., 2000). Le ricerche da cui sono dedotti questi dati sono le uniche in cui sia stata impiegata una metodica diagnostica obiettiva quale la pH-impedenzometria esofagea. La maggior parte degli studi invece si basa solo sulla ricorrenza della sintomatologia senza una conferma strumentale: nella popolazione cinese i sintomi da RFL ricorrono nel 18.8% (Lam e coll., 2006) della popolazione, mentre in Grecia nel 5% e in Gran Bretagna nel 30%. L'incertezza del dato epidemiologico aumenta se si considera che si tratta di sintomi aspecifici spesso comuni ad altre patologie delle prime vie aeree (es. rinosinusite cronica, laringite cronica da fumo o alcool relata, laringite allergica etc.) e che la pH-impedenzometria non è in grado di riconoscere il reflusso misto o non acido presente invece nella metà dei pazienti con disturbi e segni di reflusso (Carroll e coll., 2012). A tale riguardo nuove tecniche diagnostiche meno invasive come la rilevazione di pepsina e tripsina nelle mucose delle vie aeree o di bile ed acidi biliari nel secreto salivare, potrebbero al contrario rappresentare strumenti utili in futuro a stabilire le reali incidenza e prevalenza di malattia. Infine dal momento che la dieta costituisce il principale fattore di rischio per il reflusso (Zalvan e coll., 2017) e che molti studi sono svolti su popolazioni con diverse abitudini alimentari, non è possibile allo stato attuale dedurre l'incidenza del RFL nella popolazione generale mondiale.

Fisiopatologia

In accordo con i dati emersi da studi di pH-impedenzometria esofagea il reflusso può essere di tre tipi: acido, non acido e misto. In generale il reflusso è composto da **acido cloridrico**, **pepsina**, **bile** e **tripsina** presenti in concentrazione diversa. La fisiopatologia della malattia da RFL è complessa ed è

causata dall'azione di tutti e 3 i componenti che provocano un danno diretto sulla mucosa laringea oltre che una conseguente alterazione del sistema di *clearance* mucociliare. L'attività ciliare dell'epitelio di rivestimento della laringe infatti si riduce ad un pH di 5.0 e si arresta in presenza di un pH pari a 2. È stato dimostrato che tanto più vario è il contenuto del refluito gastrico tanto più è grave il danno delle mucose ipofaringolaringee (Lee e coll., 2018). In particolare bile e pepsina sono i principali responsabili di tale danno mucosale a livello delle VADS (Sharma Yadlapati e coll., 2020). La mucosa della laringe è circa 100 volte più sensibile dell'esofago all'**acido cloridrico** (Katzka e coll., 2020) per cui anche piccole quantità di acido possono provocare gravi danni o infiammazioni della mucosa laringea. L'azione lesiva dell'acido cloridrico sui tessuti della laringe si compie da un lato attraverso la riduzione dei meccanismi di difesa della mucosa (riduzione di CA III e E-caderina) e dall'altro per effetto del danno diretto provocato da H⁺/K⁺-ATPasi (Im e coll., 2019; Altaman e coll., 2011; Kitay e coll., 2018; McCormik e coll., 2021; Bao e coll. 2020).

La pepsina non è presente a livello della mucosa laringea di soggetti sani. È in grado di provocare la riduzione di E-caderina e di CA III (vedi sopra), può penetrare nelle cellule per fenomeni di endocitosi e provocare danno mitocondriale o promuovere l'espressione di pro-oncogeni (Johnston e coll., 2010). Inoltre, essendo in grado di ridurre i meccanismi di protezione dell'epitelio dallo stress cellulare, favorisce i processi di danno e di flogosi cronica attraverso l'attivazione, anche a valori neutri di pH pari a 7, di interleuchine o TNF. L'infiammazione scatenata da questo componente può interessare tessuti circostanti e favorire lo sviluppo di polipi cordali, ipertrofia tonsillare, otiti medie o papillomatosi ricorrente delle vie aeree etc. (Samuels e coll., 2021).

La **bile** è secreta dal fegato ed è principalmente composta da acidi biliari che intervengono nella regolazione dell'infiammazione, variazione della flora intestinale e nella digestione e nell'assorbimento dei grassi (Li e coll., 2014). L'incremento dei livelli di bile è correlato alla gravità dei sintomi del RFL (De Corso e coll., 2020). Infatti è ormai ampiamente dimostrato che gli acidi biliari sono in grado di determinare un danno della mucosa delle VADS sia da soli che in combinazione con l'acido cloridrico e la pepsina e sono ormai considerati un fattore di un rischio elevato nell'attivazione della cascata cancerogenetica a tale livello (De Corso e coll., 2007) ed in partico-



lare nei tumori del distretto faringolaringeo (Sereg e coll., 2015). Gli acidi biliari principalmente agiscono sulla trasformazione delle cellule epiteliali in cellule mesenchimali favorendo, attraverso la migrazione di queste nella mucosa, la formazione di tessuto cicatriziale a livello laringotracheale, il rimodellamento delle vie aeree e la crescita di tessuto tumorale (Aldhahrani e coll., 2018). La bile favorisce l'attivazione del fattore di necrosi NF-kB e di altre citochine (IL-6, IL-1beta, EGFR, TNG-a etc.) in grado di innescare l'abnorme espressione di pro-oncogeni in particolare a livello della mucosa ipofaringolaringa.

Il reflusso biliare

Il reflusso biliare o alcalino consiste nella progressione retrograda del contenuto duodenale nello stomaco attraverso il piloro e successivamente nell'esofago (Figura 1). È un evento fisiologico che diventa patologico quando eccessivo. Definito *alcalino* o *biliare* fino al 1999, recentemente è stato riclassificato in *reflusso duodeno-gastrico* (DGR) o *duodeno-gastro-esofageo* (DGER). Entrambe le definizioni si riferiscono agli organi interessati dal reflusso, ma la particolarità è che si tratta di un contenuto composto non solo da bile ma anche da altre componenti del secreto pancreatico e duodenale (tripsina e lectina) non necessariamente associate ad un ambiente alcalino (>pH 7) (Vaenzi e coll., 1999).

Il DGR può essere *primario* ossia idiopatico o provocato da colecistectomia, colelitiasi (bile litogena), infezione da *Helicobacter Pylori* oppure *secondario* alla alterazione dell'integrità anatomica e/o funzionale del piloro conseguenti alla gastropiloplastica.



Fig. 1 - Reflusso biliare o alcalino.

Il DGER è in grado di provocare infiammazioni della mucosa gastrica o esofagea tipo gastrite o esofagite alcalina, lesioni preneoplastiche quali l'esofago di Barrett o francamente neoplastiche come l'adenocarcinoma o il carcinoma squamocellulare gastrico ed esofageo (Figura 2).

Gli acidi biliari protonati penetrano e dissolvono le membrane cellulari aumentando gli effetti citotossici. Infatti analogamente al processo proteolitico indotto dalla pepsina anche il reflusso biliare causa la distruzione dell'integrità della barriera epiteliale. Ancora oggi non è chiaro il meccanismo di interazione tra acidi biliari e pepsina anche perché i meccanismi alla base del danno delle mucose sono molteplici e si realizzano sia in presenza di ambiente acido che alcalino. In particolare a pH acido sono attivi gli acidi biliari coniugati (acido taurocolico), mentre a pH 7 alcalino sono attivi quelli non coniugati (acido chenodesossicolico) (Kauer e coll., 2005). Inoltre è stato dimostrato che la tripsina, finché non inattivata dalla pepsina, agisce per un'ora in ambienti con pH diversi e determina il distacco delle cellule di superficie dall'epitelio.

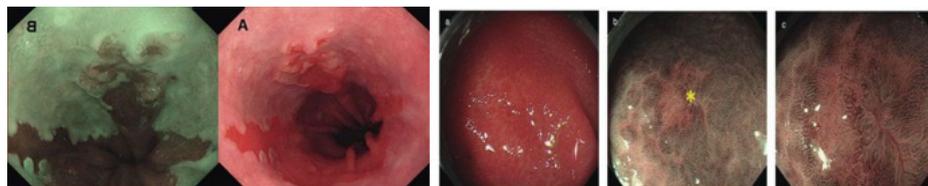


Fig. 2 - DGER e lesioni correlate.

Reflusso biliare e reflusso faringolaringeo

Negli ultimi anni è emersa l'importanza clinica degli effetti dannosi del reflusso non acido (acidi biliari, tripsina e lisolecitina) anche sulle mucose faringolaringee (Li Y. e coll., 2022) (Figura 3).

Il reflusso misto di bile in ambiente acido è il più dannoso. Esso provoca un danno grave della mucosa che si traduce in reazioni infiammatorie di tipo essudativo, fibro-cicatrizziale come ad esempio nelle stenosi laringotracheali, cancerogenetiche come avviene nelle precancerose (leucoplachie e ipercheratosi) e nei tumori maligni (carcinomi squamocellulari faringolaringei).

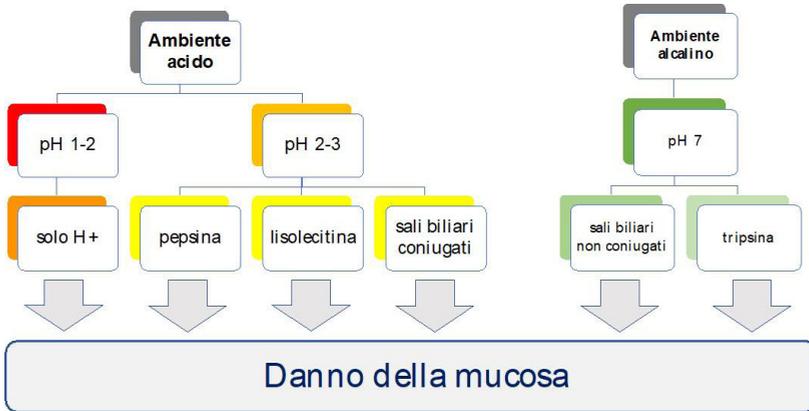


Fig. 3 - Componenti del reflusso misto responsabili del danno della mucosa in relazione al pH (Galli et al., 2006).

RFL e carcinoma. La correlazione tra RFL e cancro della laringe, benché ampiamente studiata in letteratura, rimane ancora oggi controversa. La complessa multifattorialità della trasformazione neoplastica non permette ancora di stabilire un rapporto causale tra reflusso e cancro (Qadeer e coll., 2005). Certamente l'incidenza di RLF in pazienti affetti da carcinoma della laringe è elevata (68-87%) (Galli e coll., 2001; Galli Cammarota e coll., 2006). Ma mentre il reflusso puramente acido con conseguente azione lesiva del complesso cloridro-peptico sembra avere un ruolo ancora non ben definito di fattore e prevalentemente di cofattore nel processo di cancerogenesi delle VADS, il reflusso biliare invece ha consolidato negli anni la sua azione lesiva mutagena a tale livello tanto da essere considerato un fattore di rischio indipendente (Galli Calo e coll., 2003; Cianci e coll., 2003) (Figure 4 e 5).

Il reflusso cronico del contenuto duodenale favorisce la cancerogenesi nell'epitelio faringolaringeo attraverso lo stimolo infiammatorio cronico e il sinergismo con i noti fattori di rischio indipendenti esogeni quale l'assunzione abituale di superalcolici, il fumo e le professioni operaie (Cammarota e coll., 2004). Alcuni Autori (Correa e coll., 1992) hanno suggerito che nel reflusso alcalino le sostanze cancerogene possono formarsi come conseguenza della colonizzazione batterica dello stomaco causata dalla presenza del reflusso gastro-duodenale o dalla ridotta secrezione acida. Inoltre esiste una correlazione tra l'entità del reflusso e la crescita batterica. Infatti i batteri possono determinare, in primo luogo, la trasformazione dei nitrati sali-

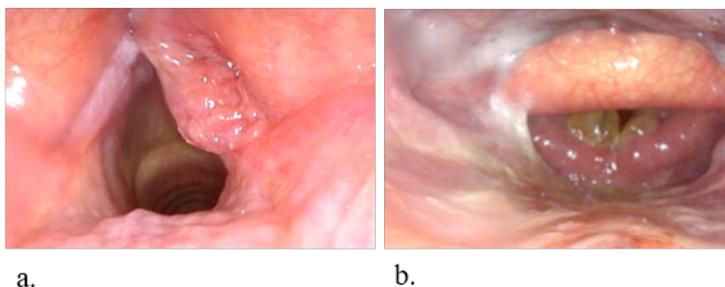


Fig. 4 - a. Tumore glottico; b. tumore della laringe.



Fig. 5 - Precancerosi laringea.

vari e di quelli presenti nella dieta, in nitriti, che successivamente coniugati con le amine o gli amidi, generano gli “N-nitroso composti” (nitrosamine o nitrosamidi) che sono potenti sostanze cancerogenetiche per la loro attività di alchilazione del DNA (Hawksworth e coll., 1971). Le amine necessarie per questo processo derivano dal cibo o dallo stesso reflusso alcalino poiché gli acidi biliari presenti nello stomaco rappresentano un’eccellente risorsa di amido.

In pazienti gastrectomizzati l’alta concentrazione di “N-nitroso composti” coniugati con gli acidi biliari, in particolare l’acido taurocolico e glicolico, i più rappresentati nel reflusso alcalino, può indurre in modo statisticamente significativo la trasformazione dell’epitelio di rivestimento della laringe specialmente se reso meno resistente dall’esposizione al fumo ed all’alcol (Lorusso e coll., 2000). Questi dati supportano l’ipotesi che il DGER, insieme alla pepsina ed ai residui acidi nei pazienti gastresecati, come già osservato per il reflusso acido, costituisca un ulteriore fattore di rischio o co-fattore per l’insorgenza di tumore della laringe, rischio che aumenta dieci volte a distanza di venti anni dalla resezione gastrica probabilmente per la distanza



della laringe dallo stomaco e perché, come è noto, è l'esposizione cronica al reflusso che costituisce la condizione di maggior rischio per la trasformazione neoplastica delle mucose (Galli e coll., 2006) (Figura 6).

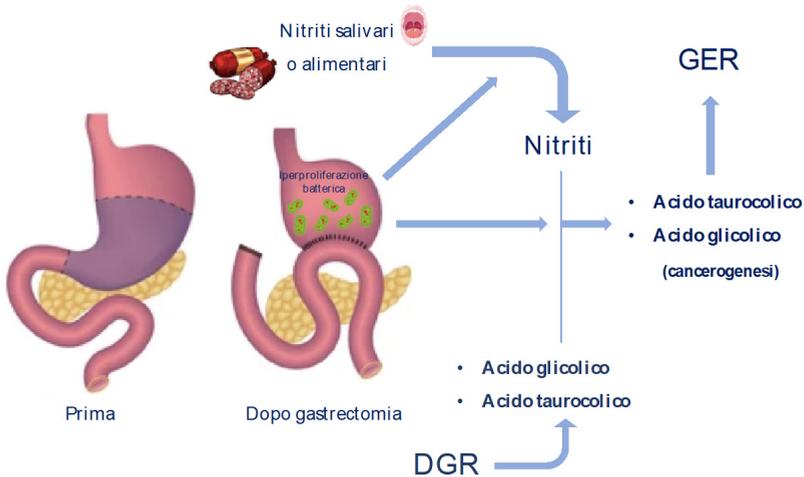


Fig. 6 - Possibili meccanismi della cancerogenesi laringea indotta dagli "N-nitroso composti" coniugati con gli acidi biliari dopo gastrectomia. DGR = reflusso duodenogastrico; GER = reflusso gastro-esofageo (da Galli e coll., 2006 bis).

Il modello finora descritto spiega il meccanismo di cancerogenesi nei pazienti gastrectomizzati ma non è adatto per i soggetti affetti da reflusso primario in cui il pH acido inibisce la proliferazione batterica. In questi casi i modelli di cancerogenesi più probabili includono da un lato l'infiammazione cronica, il conseguente stress ossidativo e la produzione di radicali dell'ossigeno e, dall'altro lato, l'iper-espressione dei noti markers tumorali EGFR e COX-2 a livello delle mucose faringolarinee in analogia a quanto avviene nell'esofago (Sung e coll., 2003). In particolare l'espressione della COX-2 è direttamente correlata al tempo di esposizione e alla quantità di acidi biliari nel materiale refluito.

Adhami e coll. (Adhami e coll., 2004) hanno dimostrato da un lato che la pepsina e gli acidi biliari in ambiente acido (pH 1-2) sono gli agenti più pericolosi per le mucose faringo-laringee e che rispetto alla commissura posteriore paradossalmente siano le corde vocali ad essere più soggette a trasformazioni dopo esposizione cronica al RFL acido e/o biliare pur essen-

done meno a contatto diretto. Tale differenza è stata da noi definita come “*paradosso della commissura posteriore*” in quanto la parte posteriore della laringe pur essendo vicina al tratto digestivo superiore raramente costituisce la sede primaria di tumori della laringe. Il rationale di questa definizione, nata inizialmente da osservazioni prevalentemente empiriche, trova una sua giustificazione oggettiva nei risultati delle ricerche di Johnston e coll. (2003) in che hanno dimostrato a livello della commissura posteriore livelli di anidra carbonica, enzima deputato a neutralizzare i protoni intracellulari, più elevati rispetto a quelli riscontrati nella laringe sovraglottica ed in quella glottica anteriore (Figura 7).

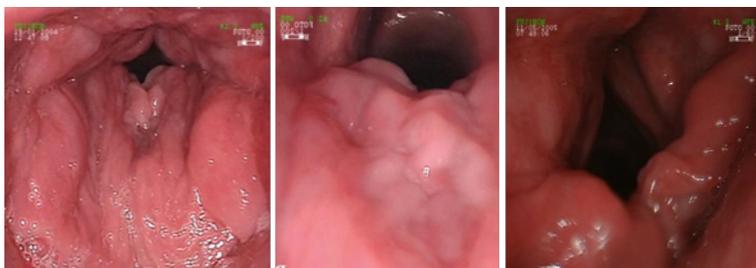


Fig. 7 - Iperplasia della commissura posteriore.

Un recente studio di scuola (Galli, De Corso e coll., 2021) ha analizzato la presenza di acidi biliari nella saliva dei pazienti affetti da malattia da reflusso faringo-aringo quali *biomarker* del RLF evidenziando l’impatto degli stessi sulla gravità del RLF, sulla presenza di esofagite e sull’insorgenza di tumori delle prime vie aereodigestive. A tale scopo 62 pazienti sono stati sottoposti a pH metria esofagea ed al dosaggio di acidi biliari bilirubina e pepsinogeno I-II nella saliva. In base ai livelli salivari di acidi biliari sono stati poi suddivisi in RLF acido, misto e alcalino. I risultati hanno evidenziato che nella maggior parte dei casi (58.6%) il RLF è misto ed a seguire acido ed alcalino, rispettivamente nel 19.3% e 16.1% dei casi. Inoltre tra tutti, il dosaggio salivare di acidi biliari si è rivelato il test più accurato (sensibilità 86.9% e valore predittivo positivo pari a 80.7%), semplice, di basso costo e non invasivo. Infine tale dosaggio ha dimostrato di rappresentare un *marker* di gravità del RLF ed un indicatore prognostico. Infatti da un lato i punteggi di RSI e RFS erano superiori nel gruppo di pazienti esposti a reflussi misti rispetto a quelli esposti all’acido puro; dall’altro i pazienti con esofagite o storia di tumori



delle VADS avevano anch'essi un'elevata concentrazione di acidi biliari nella saliva. Questi risultati confermano il ruolo lesivo degli acidi biliari sia da soli che in combinazione con l'acido cloridrico e la stretta correlazione tra gli elevati livelli di acidi biliari, esofagite e carcinomi del distretto faringolaringeo.

Sintomi e segni del RFL. Il RFL può provocare una varietà di sintomi tra i quali i più frequenti sono: necessità di schiarire la voce, tosse secca, raucedine, sensazione di corpo estraneo in gola (Lechien e coll., 2019), faringodinia. Si tratta tuttavia di sintomi che benché presenti in più del 70% dei pazienti (Lee e coll., 2014) sono spesso aspecifici e peraltro presentano una prevalenza variabile con l'età ed il genere. In particolare nelle donne, ad esempio, è più frequente la disfonia per ragioni anatomiche, istologiche e funzionali (Gao e coll., 2018), mentre per il progressivo deterioramento neurosensoriale dovuto all'età, i soggetti anziani percepiscono meno i sintomi irritativi del RFL (Mendelsohn e coll., 2018). In generale, pur trattandosi di sintomi comuni alle manifestazioni extraesofagee della MRGE si differenziano per caratteristiche fisiopatologiche e ricorrenza. La raucedine correlata al RFL ad esempio è tipicamente presente al risveglio e migliora nel corso della giornata, la necessità di schiarire la gola è molto più frequente nei pazienti con RFL (87% vs 3%), mentre la sensazione di bruciore è più rara (20% vs 83%) (Koufman e coll., 1991). Tra i segni clinici più comuni vi sono l'ipertrofia della commissura posteriore l'edema e l'iperemia della mucosa retrocricoida, aritenoida ed interaritenoida e più in generale laringea, (Chen e coll., 2018). Di recente Hwang e coll. (2015) hanno descritto l'associazione tra l'ipertrofia delle tonsille linguali (ITL) ed il RFL che sembra avere un ruolo emergente in tal senso in associazione ad altri quali l'obesità, la giovane età e il fumo di sigaretta. Dati preliminari di Scuola documentano che questo segno ricorre tra il 34.5% e il 62.4% dei soggetti con sintomi e segni di RFL.

I meccanismi etiopatogenetici ipotizzati alla base di questa ipertrofia linfatica indotta dal reflusso sono tre: a. il contatto diretto del contenuto duodenogastrico (la pepsina in particolare) che costituisce esso stesso uno stimolo antigenico per il tessuto linfatico. Infatti l'esposizione al RFL attiverebbe i macrofagi con rilascio di fattori pro-infiammatori responsabili dell'alto indice proliferativo dei linfociti presenti nel tessuto ipertrofico della tonsilla linguale (Kim e coll., 2018) (Figura 8 e 9); b. il danno diretto dell'epitelio del-



Fig. 8 - Ipertrafia della base della lingua e delle pareti del faringe in paziente affetto da RFL.

le cripte tonsillari indotto da bile e pepsina indurrebbe una infiammazione locale, la cosiddetta criptite, che potrebbe a sua volta essere sostenuta dai batteri residenti che potrebbero mantenere nel tempo uno stimolo antigenico dell'epitelio specializzato delle cripte, con conseguente incremento del numero dei linfociti e quindi iperplasia tonsillare; c. il biofilm di *Helicobacter Pylori* favorito dal DGER, potrebbe indurre direttamente l'iperplasia linfatica attraverso un meccanismo flogogeno diretto (Galli e coll., 2020).

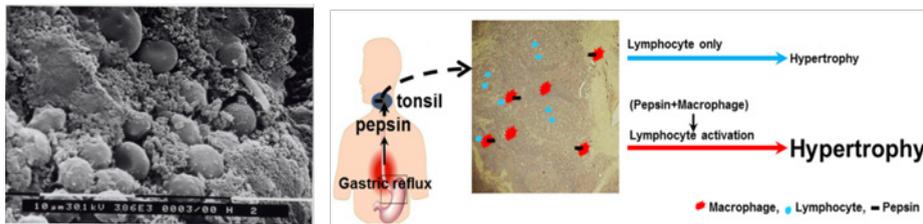


Fig. 9 - il contatto diretto del contenuto duodenogastrico rappresenta uno stimolo antigenico per il tessuto linfatico (da Kim e coll., 2018).

La relazione tra i segni endoscopici di reflusso laringo-faringeo, l'ipertrofia della tonsilla linguale, il grado di infiammazione delle cripte e la presenza di segni tipici della mucosa faringea quale l'ipertrofia follicolare della parete posteriore nota anche come ad "acciottolato romano", è stata studiata da Galli e coll. (2020 bis) mediante tecnologia *Narrow Band Imaging* (NBI). L'NBI per l'elevato potere di risoluzione offre la possibilità di intercettare con maggiore dettaglio, attraverso i peculiari algoritmi colorimetrici della metodica, i segni della flogosi dal moment che essa determina, per l'aumento del flusso vascolare, la dilatazione dei capillari e il cambiamento delle strutture microvascolari e di conseguenza, nelle fasi iniziali, l'iperemia e l'edema



mucosale tipiche dell'insulto chimico indotto a tale livello dal refluito. I dati di Galli e coll. (2020 bis) in accordo con la letteratura (Harris e coll., 2017) confermano la relazione tra il grado di ipertrofia delle tonsille linguali ed i segni endoscopici di RFL suggerendo il ruolo del reflusso gastrico sulle modifiche immunomediata della mucosa delle VADS. In particolare l'NBI ci ha consentito di identificare endoscopicamente in modo peculiare ed obiettivo la presenza dell'infiammazione delle cripte tonsillari associata alla ipertrofia in pazienti affetti da RFL definita criptite. Quest'ultima e l'aspetto ad "acciottolato romano" della mucosa faringea (Figure 10 e 11), sembrano così rappresentare due segni irritativi precoci della MRFL e la tecnologia endoscopica NBI sembra avere in tal senso un reale valore aggiunto in termini di specificità diagnostica.

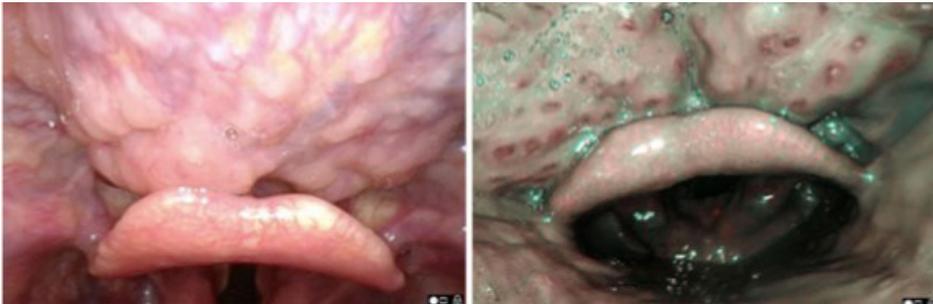


Fig. 10 - Tonsilla linguale vista con luce tradizionale bianca (a sinistra) e con luce NBI (a destra) che mette in evidenza l'infiammazione delle cripte (da Galli e coll. bis, 2020).

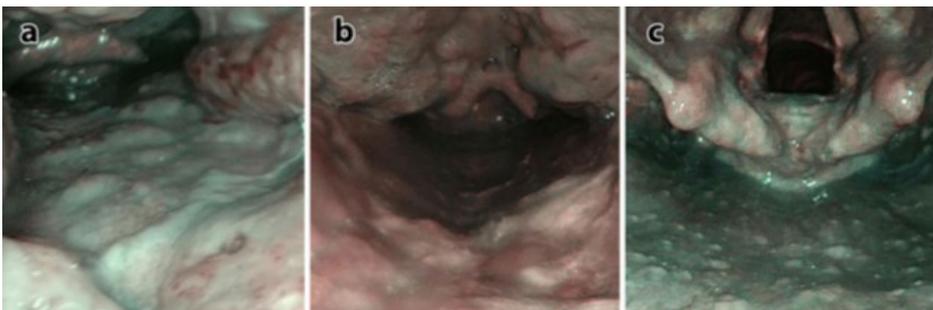


Fig. 11 - Aspetto "acciottolato" della mucosa del faringe.

Diagnosi

La pH-impedenzometria esofagea nelle 24 ore è l'esame strumentale di scelta per confermare la diagnosi clinica. Essa ha largamente sostituito la tradizionale pH-metria che, non essendo in grado di rilevare il reflusso non-acido, ha dimostrato una bassa sensibilità pari al 70-80% con 20-50% di falsi negativi (Borges e coll., 2018). La pH-impedenzometria esofagea fornisce un preciso profilo del reflusso: tipo (acido, non acido, misto, liquido e/o gassoso), numero e durata degli episodi, *timing* (notte, giorno) e concomitante reflusso gastroesofageo. Tuttavia ha alcuni limiti che non gli consentono ad oggi di avere quel ruolo di *gold-standard* diagnostico che invece la tradizionale pH metria ha nella MRGE classica. Infatti i pazienti con RLF possono non avere nessun episodio di reflusso nelle 24 ore del test, di contro la dieta, lo stress e lo stile di vita influenzano la comparsa degli eventi (Chang e coll., 2015). Inoltre la pH impedenzometria esofagea non correla con i segni ed i sintomi riferiti dal paziente al momento della visita e quindi un test negativo non esclude la presenza di RFL (Becker e coll., 2012). Alla luce di tali aspetti controversi della fase diagnostica alcuni Autori hanno suggerito di prolungare la registrazione a 48 e 96 ore (Chander e coll., 2012) per migliorare l'accuratezza dell'esame altri) l'uso di markers salivari quali acidi biliari e bilirubina e la sistematica applicazione delle moderne tecnologie endoscopiche (Sereg-Bahar e coll., 2015 bis).

Terapia farmacologica. In considerazione dei noti meccanismi fisiopatologici all'origine del reflusso, lo stile di vita e la dieta dovrebbero essere sistematicamente prescritti nelle forme sporadiche di grado lieve. In quelle moderate e gravi i farmaci antiacidi variamente combinati tra loro per tipologia, dosaggio e durata del trattamento, associati ovviamente alle norme igienico alimentari, rappresentano costituiscono la scelta di base per contrastare gli effetti il RFL prettamente acido (Lechien e coll., 2019).

Finora tuttavia la terapia del RFL si è principalmente focalizzata sulla neutralizzazione dell'acidità del succo gastrico (Williams e coll., 2014), ed una scarsa attenzione è stata rivolta invece alla necessità di controllare gli effetti degli acidi biliari sulle mucose delle VADS anche perché sono minori le opzioni terapeutiche attualmente disponibili nella pratica clinica.

Infatti partendo dai dati della letteratura che evidenziano come il 40% dei pazienti che assumono farmaci antiacidi continua a mostrare sintomi



faringolaringei e che di essi il 35-40% presenta un'associazione con reflussi non acidi (Galli e coll., 2003) si deduce l'importanza di differenziare il tipo di reflusso nell'ottica di una terapia mirata. Oggi grazie all'uso della pH-impendenzometria multicanale è possibile ottenere un reale profilo della tipologia di reflusso che consente di identificare i pazienti esposti a reflussi misti o alcalini e di conseguenza di applicare ad essi schemi terapeutici più idonei che combinino dieta, inibitori di pompa protonica (IPP), alginati, magaldrato e citoprotettori mucosali. Gli inibitori di pompa protonica sono importanti per il reflusso acido e misto perché alcalinizzano i gas acidi e il reflusso liquido riducendo l'attività della pepsina (Wilkie e coll., 2018). L'aggiunta di alginati dopo i pasti nel reflusso acido o misto riduce il reflusso gassoso. Mentre è stato dimostrato che la risposta clinica ad alginati e magaldrato dei pazienti affetti da reflusso biliare è simile a quella che si ottiene nel reflusso acido con la combinazione alginati e IPP (Lechien e coll., 2020 bis). In futuro solo una migliore comprensione dei meccanismi molecolari dei componenti non acidi consentirà di mettere a punto nuovi farmaci in grado di ampliare le strategie terapeutiche differenziandole per sottocategorie di pazienti.

In conclusione possiamo ormai affermare che il reflusso biliare da suggestiva ipotesi clinica si è trasformato nelle ultime due decadi in una realtà complessa che ha consentito di ampliare e di chiarire alcune delle principali controversie epidemiologiche, etiopatogenetiche diagnostiche e terapeutiche che ad oggi ancora impediscono alla malattia da RFL di acquisire un suo profilo autonomo rispetto alla classica MRGE.

Il potenziale irritativo e mutageno del reflusso biliare ormai ben noto anche da un punto di vista ultrastrutturale e biomolecolare merita quindi di essere approfondito ricercato e contrastato sistematicamente in ogni nel paziente affetto da segni e sintomi da RFL.

Studi futuri serviranno a chiarire gli aspetti ancora incerti in ambito diagnostico e terapeutico.

Bibliografia

- Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, Vaezi MF. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 2098-2106.
- Aldahrani A, Powell J, Ladak S, Ali M, Ali S, Verdon B, Pearson J, Ward C. The Potential Role of Bile Acids in Acquired Laryngotracheal Stenosis. *Laryngoscope*. 2018; 128(9): 2029-2033.
- Altman KW, Kinoshita Y, Tan M, Burstein D, Radosevich JA (2011) Western Blot confirmation of the H⁺/K⁺-ATPase proton pump in the human larynx and submandibular gland. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 145: 783-788.
- Bao YY, Jiang Q, Li ZW, Yu E, Zhou SH, Yao HT, Fan J, Yong WW. Gastric H(+)/K(+)-ATPase expression in normal laryngeal tissue and laryngeal carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2020; 13: 12919-12931.
- Becker V, Graf S, Schlag C, et al. First agreement analysis and day-to-day comparison of pharyngeal pH monitoring with pH/impedance monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(6): 1096-101.
- Borges LF, Chan WW, Carroll TL. Dual pH Probes Without Proximal Esophageal and Pharyngeal Impedance May Be Deficient in Diagnosing LPR. *J Voice*. 2019 Sep; 33(5): 697-703.
- Bulmer DM, Ali MS, Brownlee IA, Dettmar PW, Pearson JP. Laryngeal mucosa: its susceptibility to damage by acid and pepsin. *Laryngoscope*. 2010; 120: 777-782.
- Cammarota G, Galli J, Cianci R, et al. Association of laryngeal cancer with previous gastric resection. *Ann Surg*. 2004; 240: 817-824.
- Carroll TL, Fedore LW, Aldahlawi MM. pH Impedance and high-resolution manometry in laryngopharyngeal reflux disease high-dose proton pump inhibitor failures. *Laryngoscope*. 2012 Nov; 122(11): 2473-81.
- Chander B, Hanley-Williams N, Deng Y, Sheth A. 24 Versus 48-hour bravo pH monitoring. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46(3): 197-200.
- Chang BA, MacNeil SD, Morrison MD, Lee PK. The Reliability of the Reflux Finding Score Among General Otolaryngologists. *J Voice*. 2015; 29(5): 572-7.
- Chen M, Hou C, Chen T, Lin Z, et al. Reflux symptom index and reflux finding score in 91 asymptomatic volunteers. *Acta Otolaryngol*. 2018; 138(7): 659-663.
- Cianci R, Galli J, Agostino S, et al. Gastric surgery as a long-term risk factor for malignant lesions of the larynx. *Arch Surg*. 2003; 138: 751-754.



- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735-40.
- De Corso E, Baroni S, Agostino S, Cammarota G, Mascagna G, Mannocci A, Rigante M, Galli J. Bile acids and total bilirubin detection in saliva of patients submitted to gastric surgery and in particular to subtotal Billroth II resection. *Ann Surg.* 2007; 245: 880-885.
- De Corso E, Baroni S, Salonna G, Marchese M, Graziadio M, Di Cintio G, Paludetti G, Costamagna G, Galli J. Impact of bile acids on the severity of laryngo-pharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2020; 46: 189-195.
- De Corso E, Baroni S, Salonna G, Marchese M, Graziadio M, Di Cintio G, Paludetti G, Costamagna G, Galli J. Impact of bile acids on the severity of laryngo-pharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2021 Jan; 46(1): 189-195.
- El-Serag H, Sweet S, Winchester C, Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014; 63: 871-880.
- Galli J, Calò L, Agostino S, Cadoni G, Sergi B, Cianci R, Cammarota G. Bile reflux as possible risk factor in laryngopharyngeal inflammatory and neoplastic lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003; 23: 377-38.
- Galli J, Calò L, Posteraro B, Rossi G, Sterbini FP, Paludetti G, Sanguinetti M. Pediatric oropharyngeal microbiome: Mapping in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020; 139: 11047844.
- bis Galli J, Cammarota G, De Corso E, Agostino S, Cianci R, Almadori G, Paludetti G. Biliary laryngopharyngeal reflux: a new pathological entity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 14(3): 128-32.
- Galli J, Cammarota G, Volante M, De Corso E, Almadori G, Paludetti G. Laryngeal carcinoma and laryngo-pharyngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006; 26(5): 260-3.
- Galli J, Frenguelli A, Calò L, Agostino S, Cianci R, Cammarota G. Role of gastroesophageal reflux in precancerous conditions and in squamous cell carcinoma of the larynx: our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2001; 21(6): 350-5.
- bis Galli J, Settini S, Salonna G, Mele DA, De Corso E, Paludetti G. Narrow Band Imaging for lingual tonsil hypertrophy and inflammation, in laryngo-pharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(3): 819-825.
- Gao CK, Li YF, Wang L, et al. Different cutoffs of the reflux finding score for diagnosing laryngopharyngeal reflux disease should be used for different genders. *Acta Otolaryngol.* 2018; 1-7.

- Harris MS, Rotenberg BW, Roth K, Sowerby LJ. Factors associated with lingual tonsil hypertrophy in Canadian adults. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2017; 46(1): 32.
- Hawksworth GM, Hill MJ. Bacteria and N-nitrosation of secondary amines. *Br J Cancer.* 1971; 25: 520-6.
- Hwang MS, Salapatas AM, Yalamanchali S, Joseph NJ, Friedman M. Factors associated with hypertrophy of the lingual tonsils. *Otolaryngol Neck Surg.* 2015; 152(5): 851-855.
- Im N, Lee DY, Kim B, Kim J, Jung K, Kim TH, Baek S. Role of matrix metalloproteinases 7 in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux: decreased e-cadherin in acid exposed primary human pharyngeal epithelial cells. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 5276.
- Johnston N, Bulmer D, Gill GA, Panetti M, Ross PE, Pearson JP, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003; 112: 481-91.
- Johnston N, Wells CW, Samuels TL, Blumin JH. Rationale for targeting pepsin in the treatment of reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010; 119: 547-558.
- Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ* 2020 Nov 23; 371: m3786.
- Kauer WK, Stein HJ. Bile reflux in the constellation of gastroesophageal reflux disease. *Thorac Surg Clin.* 2005; 15: 335-340.
- Kim JH, Jang SJ, Yun JW, Jung MH, Woo SH. Effects of pepsin and pepstatin on reflux tonsil hypertrophy in vitro. *PLoS ONE* 2018; 13: e020709.
- Kitay AM, Schneebacher M, Schmitt A, Heschl K, Kopic S, Alfadda T, Alsaihati A, Link A, Geibel JP. Modulations in extracellular calcium lead to H⁺-ATPase-dependent acid secretion: a clarification of PPI failure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018; 315: G36-G42.
- Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 123(4): 385-388.
- Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991; 101(4 Pt 2, Suppl 53): 1-78.



- Lam P, Wei W, Hui Y, Ho WK. prevalence of pH-documented laryngopharyngeal reflux in Chinese patients with clinically suspected reflux laryngitis. *Am J Otolaryngol.* 2006; 27(3): 186-189.
- bis Lechien JR, Bobin F, Muls V, Eisendrath P, Horoi M, Thill MP, Dequanter D, Durdurez JP, Rodriguez A, Saussez S. Gastroesophageal reflux in laryngopharyngeal reflux patients: Clinical features and therapeutic response. *Laryngoscope.* 2020; 130(8): E479-E489.
- Lechien JR, Huet K, Khalife M, et al. Alkaline, protein, low-fat and low acid diet in laryngopharyngeal reflux disease: Our experience on 65 patients. *Clin Otolaryngol.* 2019; 44(3): 379-384.
- Lee JS, Jung AR, Park JM, Park MJ, Lee YC, Eun YG. Comparison of Characteristics According to Reflux Type in Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018 Jun; 11(2): 141-145.
- Lee JS, Lee YC, Kim SW, Kwon KH, Eun YG. Changes in the quality of life of patients with laryngopharyngeal reflux after treatment. *J Voice.* 2014; 28(4): 487-91.
- Li T, Chiang JY. Bile acid signaling in metabolic disease and drug therapy. *Pharmacol Rev.* 2014; 66: 948-983.
- Li Y, Xu G, Zhou B, Tang Y, Liu X, Wu Y, Wang Y, Kong J, Xu T, He C, Zhu S, Wang X, Zhang J. Effects of acids, pepsin, bile acids and trypsin on laryngopharyngeal reflux disease: physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol.* 2022; 279: 2743-2752.
- Lofdahl HE, Lane A, Lu Y, et al. Increased population prevalence of reflux and obesity in the United Kingdom compared with Sweden: a potential explanation for the difference in incidence of esophageal adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23: 128-32.
- Lorusso D, Linsalata M, Pezzolla F, et al. Duodenogastric reflux and gastric mucosa polyamines in the non-operated stomach and in the gastric remnant after Billroth II gastric resection. A role in gastric carcinogenesis? *Anticancer Res.* 2000; 20: 2197-2201.
- McCormick CA, Samuels TL, Battle MA, Frolkis T, Blumin JH, Bock JM, Wells C, Yan K, Altman KW, Johnston N. H⁺/K⁺ATPase expression in the larynx of laryngopharyngeal reflux and laryngeal cancer patients. *Laryngoscope.* 2021; 131: 130-135.
- Mendelsohn AH. The Effects of Reflux on the Elderly: The Problems with Medications and Interventions. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018; 51(4): 779-787.
- Qadeer MA, Colabianchi N, Vaezi MF. Is GERD a risk factor for laryngeal cancer? *Laryngoscope.* 2005; 115: 486-9.

- Samuels TL, Zimmermann MT, Zeighami A, Demos W, Southwood JE, Blumin JH, Bock JM, Johnston N. RNA sequencing reveals cancer-associated changes in laryngeal cells exposed to non-acid pepsin. *Laryngoscope*. 2021; 131: 121-129.
- Sasaki CT, Marotta J, Hundal J, et al. Bile-induced laryngitis: is there a basis in evidence? *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005; 114: 192-197.
- Sereg-Bahar M, Jerin A, Hocevar-Boltezar I. Higher levels of total pepsin and bile acids in the saliva as a possible risk factor for early laryngeal cancer. *Radiol Oncol*. 2015; 49: 59-64.
- bis Sereg-Bahar M, Jerin A, Jansa R, Stabuc B, Hocevar-Boltezar I. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux – a prospective comparative study. *Clin Otolaryngol*. 2015; 40(3): 234-9.
- Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci*. 2020; 1486: 3-14.
- Sung MW, Roh JL, Park BJ, et al. Bile acid induces Cyclo-Oxygenase-2 expression in cultured human pharyngeal cells: a possible mechanism of carcinogenesis in the upper aerodigestive tract by laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2003; 113: 1059-1063.
- Vaezi MF, Richter JE. Importance of duodeno-gastro-esophageal reflux in the medical outpatient practice. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46(25): 40-7. PMID: 10228763.
- Wilkie MD, Fraser HM, Raja H. Gaviscon® Advance alone versus co-prescription of Gaviscon® Advance and proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018; 275(10): 2515-2521.
- Williams RB, Szczesniak MM, Maclean JC, et al. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 777-785.
- Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, Geliebter J. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 143(10): 1023-1029.

La diagnosi clinica di faringo-laringite da reflusso

A. Nacci, S. Capobianco, M.R. Barillari, B. Fattori, L. Bastiani

Introduzione

La Malattia da Reflusso Faringo-laringeo (LPRD), definita come una infiammazione della mucosa generata dall'azione diretta e indiretta del flusso retrogrado di contenuto gastro-duodenale fino al tratto aero-digestivo superiore, rappresenta ancora oggi una sfida per Gastroenterologi, Otorinolaringoiatri e Foniatri (Koufman e coll., 2002a; Lechien e coll., 2018, 2019a, Nacci e coll., 2023). L'azione dannosa del contenuto gastrico sulla mucosa faringo-laringea induce tra l'altro diminuzione della secrezione di bicarbonato, aumento della viscosità del muco, deiscenza cellulare, microtraumi, ispessimento epiteliale, infiltrato infiammatorio e secchezza della mucosa oro-faringo-laringea (Lechien e coll., 2019b). La LPRD è stata associata a sintomi quali raucedine, disfonia, disodia, odinofonia, odinofagia, faringodinia, bruciore alla gola al palato o al cavo orale, alitosi, raclage, disfagia, globo faringeo, tosse cronica e otalgia. Inoltre LPR è stata correlata, come causa o concausa, ad otite media secretiva, rinorrea posteriore, vocal fold dysfunction, rinosinusite cronica, OSAS, erosione di denti, alterazioni della mucosa orale e recentemente al tumore laringeo (Milstein e coll., 2005; Parsons e Mastronarde, 2010; Woo, 2015; Elhenawi e coll., 2016; Ren e coll., 2017; Salihefendic e coll., 2017; Magliulo e coll., 2018; Anis e coll., 2018; Nacci e coll., 2023). I segni obiettivi associati alla flogosi da LPRD devono tenere in considerazione non solo dei reperti laringei ma anche di quelli riscontrabili a livello del cavo orale e del faringe. A livello del cavo orale possiamo osservare lingua verniciata, iperemia e/o edema dell'ugola e iperemia dei pilastri anteriori; a livello faringeo iperemia e granulazioni infiammatorie del rinofaringe e della parete posteriore di orofaringe e ipofaringe, ipertrofia della base della lingua e muco denso. I reperti laringei includono oblitterazione ventricolare, edema cordale, edema sottoglottico (pseudosulcus), iperemia e ipertrofia della commissura posteriore, edema diffuso della laringe,



iperemia delle aritenoidi e della regione retroaritenoidica, muco denso cordale e granuloma o tessuto di granulazione a livello di un processo vocale. Talora possono essere riscontrate altre lesioni cordali quali noduli, polipi, edema di Reinke, ulcerazioni e cheratosi (Lechien e coll., 2020a).

Diagnosi clinica di LPRD

L'approccio alla LPRD è ancora controverso, ma la maggior parte degli Autori concorda nel ritenere la pH impedenzometria multicanale intraluminale (MII-pH) come il gold standard diagnostico (Hila e coll., 2007; Lee e coll., 2010; Hoppo e coll., 2018). Tuttavia questa tecnologia non è ancora disponibile e/o accessibile in tutte le strutture, e considerando anche l'invasività della metodica, molto spesso la diagnosi di LPRD viene formulata dall'Otorinolaringoiatra e/o Foniatra sulla base di reperti clinici.

Secondo alcuni Autori, sintomi correlabili a LPR sono riscontrati nel 4-10% delle visite ORL (20-30% in caso di sintomi laringei) e fino al 75% in caso di sintomi ORL ricorrenti. Inoltre, durante visite foniatriche per disturbi della voce, la sintomatologia viene attribuita a LPR in oltre il 50% dei casi (O'Rourke e Postma, 2015; Lechien e coll., 2020b). Da sottolineare che secondo la letteratura di settore possono essere presenti sintomi da LPR in assenza di sintomatologia da GERD (Koufman e coll., 2002a). Al contrario, secondo le linee guida del GERD recentemente pubblicate dall'American Journal of Gastroenterology, nel caso in cui non sia presente una patologia da reflusso gastro-esofageo, non può essere diagnosticata LPRD (Katz e coll., 2022).

Già nel 2002 Koufman sottolineava come GERD e LPRD siano due entità nosologiche distinte e in quanto tali i patterns, i meccanismi fisiopatologici, le manifestazioni e talora il trattamento possano differire. Lo stesso Autore inoltre rilevava come i sintomi gastroesofagei caratterizzati da pirosi, dispesia e reflussi acidi fossero presenti raramente in caso di LPR (Koufman e coll., 2002a). Secondo la letteratura di settore, la possibilità che esista una sintomatologia correlabile a LPR in assenza di GERD si basa sul meccanismo fisiopatologico della patologia da reflusso faringo-laringeo, meccanismo trattato in altro capitolo di questo testo. Indipendentemente dai meccanismi fisiopatologici, per effettuare una diagnosi clinica di reflusso faringo-laringeo è necessario conoscere l'ampia gamma di sintomi correlabile a LPR e riconoscerne i quadri obiettivi riscontrabili durante la visita ORL/Foniatrica a livello orale e della regione faringo-laringea.

Reflux Symptom Index – RSI

La diagnosi clinica di LPR si basa su un'accurata anamnesi generale, su una specifica anamnesi ORL/Foniatrica e sulla compilazione di specifici scores. Alcuni di questi strumenti clinici indagano il corredo sintomatologico e devono essere compilati dai pazienti, mentre altri fanno riferimento ai reperti obiettivi ed endoscopici e vengono compilati dall'esaminatore (questi ultimi verranno trattati in altri capitoli di questo testo).

Lo score più utilizzato per la diagnosi clinica di LPR è rappresentato dal Reflux Symptom Index, composto da 9 domande (items) e pubblicato nel 2002 da Belawsky e coll. (Belawsky e coll., 2002) e successivamente adattato e validato in diverse lingue tra cui la lingua italiana (Schindler e coll., 2010) (Tabella 1).

Tabella 1: *Reflux Symptom Index pubblicato da Belawsky e coll. (2002) e la versione italiana validata da Schindler e coll. (2010)*

Within the last month, how did the following problems affect you?	0 = No problem 5 = Severe problem
1. Hoarseness or a problem with your voice	0 1 2 3 4 5
2. Clearing your throat	0 1 2 3 4 5
3. Excess throat mucus or postnasal drip	0 1 2 3 4 5
4. Difficulty swallowing food, liquids, or pills	0 1 2 3 4 5
5. Coughing after you ate or after lying down	0 1 2 3 4 5
6. Breathing difficulties or choking episodes	0 1 2 3 4 5
7. Troublesome or annoying cough	0 1 2 3 4 5
8. Sensations of something sticking in your throat or a lump in your throat	0 1 2 3 4 5
9. Heartburn, chest pain, indigestion, or stomach acid coming up	0 1 2 3 4 5
	TOTAL
Nel corso dell'ultimo mese in che modo è stato colpito dai seguenti sintomi?	0 = Nessun problema 5 = Problema severo
1. Raucedine o problemi di voce	0 1 2 3 4 5
2. Necessità di raschiare la gola	0 1 2 3 4 5
3. Eccesso di muco in gola o muco che discende dal naso	0 1 2 3 4 5



4. Difficoltà ad ingoiare cibi, liquidi o pillole	0 1 2 3 4 5
5. Tosse dopo aver mangiato o dopo essersi disteso	0 1 2 3 4 5
6. Respiro difficoltoso o crisi di soffocamento notturno	0 1 2 3 4 5
7. Tosse stizzosa	0 1 2 3 4 5
8. Sensazione di qualcosa che punge in gola o di una massa in gola	0 1 2 3 4 5
9. Bruciore, dolore toracico, pesantezza o reflusso acido dallo stomaco	0 1 2 3 4 5
	TOTALE

Belawsky e coll., validarono l'RSI studiando 25 pazienti affetti da LPR e 25 controlli. Il valore medio dell'RSI dei pazienti risultava più elevato rispetto ai controlli sani (RSI = 21,2 vs 11,6). I soggetti sani presentavano un 95% CI di 9,7-13,6 per cui il valore di 13 venne considerato come cut-off. Un RSI superiore a 13 infatti viene ancora oggi considerato patologico e può essere indicativo di patologia da reflusso faringo-laringeo. Da rilevare che nella validazione originale dell'RSI effettuata da Belawsky e coll., non veniva effettuata una analisi della dimensionalità, non veniva calcolata la consistenza interna (α di Cronbach) e non veniva effettuata una validazione esterna con relativo/adequato gold-standard per la determinazione del corretto cut-off mediante curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Inoltre, quando l'obiettivo è la costruzione ex novo di un questionario, è necessario che sia soddisfatta la cosiddetta "numerosità campionaria", cioè che il numero di soggetti analizzato per la validazione sia in rapporto di 8-10:1 (8-10 soggetti studiati per ciascun item) (Terwee e coll., 2006; Bagozzi e Yi, 2012). Mentre l'RSI originale sembra presentare quindi delle criticità anche rispetto alla metodologia statistica, al contrario i successivi adattamenti linguistici dello score, compreso quello in lingua italiana, soddisfano pienamente criteri metodologici quali: cross-cultural adaptation, numerosità campionaria, test-retest, analisi della dimensionalità e consistenza interna. In alcuni adattamenti linguistici inoltre, sono state effettuate validazioni esterne mediante gold-standard clinico.

Effettuando una revisione della letteratura riguardo all'accuratezza dell'RSI, alla sua correlazione con score relativi ai reperti obiettivi laringei quali il Reflux Finding Score (RFS) (Belawsky e coll., 2001), e alla sua correlazione con la MII-pH, si ottengono dati interessanti. Secondo alcuni Autori la correlazione tra RSI, RFS e MII-pH è bassa (Noordzij e coll., 2002; Du-

ricek e coll., 2019, Horvath e coll., 2021; Chang e coll., 2015; De Bortoli e coll., 2012). Inoltre molti AA rilevano un'elevata percentuale di falsi positivi all'RSI se confrontato con i risultati della pH impedenzometria (de Bortoli e coll., 2012; Akbulut e coll., 2019; Mallikarjunappa e coll., 2020; Nacci e coll., 2020). Un'altra criticità è che molti items descritti nell'RSI sono aspecifici e devono essere integrati con altri sintomi ampiamente descritti in letteratura (Andersson e coll., 2010; Lechien e coll., 2020b; Horvath e coll., 2021). Infine secondo alcuni AA, i valori di cut-off dell'RSI e dell'RFS sono inadeguati e andrebbero quindi rivalutati con campioni più numerosi e/o in studi multicentrici (Yu e coll., 2019). Nella letteratura più recente la sensibilità dell'RSI si attesta tra 61,8 e 82,6% mentre la specificità tra 61,1 e 84,6% (Lien e coll., 2015; Li e coll., 2016; Akbulut e coll., 2019; Mallikarjunappa e Deshpande, 2020; Nacci e coll., 2020, Wang e coll., 2021; Zeleník e coll., 2021; Zhang e coll., 2022; Kim e coll., 2022).

Recentemente la Scuola di Pisa ha effettuato una valutazione dell'accuratezza diagnostica dell'RSI (confrontato con la MII-pH) valutando le proprietà psicometriche dello score. Sebbene i risultati mostrino una consistenza interna accettabile, le proprietà psicometriche generali e specifiche per ciascun item dell'RSI evidenziano una bassa capacità di rilevare alcuni sintomi, a cui si aggiunge una formulazione non corretta di alcune domande del questionario (ad esempio domande multiple nello stesso item) (Nacci e coll., 2020).

Il problema principale quando si deve porre diagnosi di LPR è che in realtà non esistono segni e/o sintomi patognomonicamente di patologia da reflusso faringo-laringea, per cui l'utilizzo contemporaneo di score quali l'RSI e l'RFS è comunque di ausilio per migliorare l'accuratezza della diagnosi clinica. Indubbiamente i dati di letteratura ci impongono di cercare di migliorare questi strumenti integrando i segni e i sintomi descritti da Belawsky con altri reperti descritti in letteratura e correlati con LPR.

Reflux Symptom Score – RSS e RSS-12

Una recente review sistematica della letteratura ha dimostrato che molti questionari *patient-reported outcome* (PRO) sviluppati negli ultimi anni per la diagnosi clinica di LPR basata sui sintomi, sono caratterizzati da importanti carenze metodologiche (Francis e coll., 2016). Inoltre la maggior parte di questi strumenti si focalizza soltanto su alcuni sintomi laringei ma non



prende in considerazione globalmente la sintomatologia faringo-laringea, gastroesofagea e respiratoria che si può riscontrare in questi pazienti. È stato riportato inoltre che i pazienti con LPR presentano minori sintomi correlabili a GERD (ad esempio pirosi e reflussi acidi), ma esiste comunque una stretta correlazione tra le due patologie per cui chi è affetto da GERD ha un più alto rischio di presentare LPRD e viceversa (Drinnan e coll., 2015; Mosli e coll., 2018; Fuchs e coll., 2018; Lechien e coll., 2020b). Per questi motivi, Lechien e coll., hanno recentemente proposto un questionario che prendesse in considerazione non solo la sintomatologia ORL/Foniatrica ma anche quella più propriamente addominale e respiratoria. Secondo gli AA infatti, non considerare alcuni sintomi comunemente riportati dai pazienti affetti da LPR, potrebbe essere il motivo per cui alcuni di questi questionari PRO non correlano con l'efficacia dei PPIs in questa patologia (Lechien e coll., 2019c; 2020b). Lechien e coll. quindi, hanno sviluppato e validato l'RSS (Reflux Symptom Score), un *self-administered PRO* che comprende 25 items tra cui 10 relativi a sintomi ORL, 10 a sintomi addominali/digestivi e 5 a sintomi respiratori. Considerando quanto incida LPR sulla qualità della vita, come già ampiamente descritto in letteratura (Koufman e coll., 2002b; Carrau e coll., 2005; Andersson e coll., 2010a, 2010b), gli AA hanno introdotto nell'RSS non soltanto la severità e la frequenza del sintomo, ma anche il grado di impatto sulla qualità della vita mantenendo anche per questo parametro una scala valutativa da 0 a 5 (Figura 1).

L'ultimo item per ciascuna sottoscala, denominato "Other", permette al paziente di segnalare eventuali altri sintomi delle vie aero-digestive non presenti nei rispettivi elenchi. Considerando il numero globale degli items (25) e la valutazione separata di tre elementi quali severità, frequenza e impatto sulla qualità della vita, il paziente deve quantificare 75 parametri, ognuno con una scala da 0 a 5. Da sottolineare che i questionari PRO devono essere utilizzati nella routine clinica, per cui questa versione dell'RSS, nonostante tenga in considerazione l'ampia gamma di sintomi correlabili a LPR, potrebbe risultare lunga e difficile da completare per alcuni pazienti.

Successivamente Lechien e coll., hanno proposto e validato una versione dell'RSS con 12 items (RSS-12). Questa versione *short* include alcuni items presenti nella versione RSS originale mentre altri derivano dall'aggregazione di alcuni items presenti singolarmente nel Reflux Symptom Score originale (Lechien e coll., 2021) (Figura 2). Nell'RSS-12 vengono mantenute le

Reflux Symptom Score

Within the last month, I suffered from one/several followed symptoms

Severity: 0= problem is not severe, 5 = problem very troublesome when it occurs

Frequency: 0= I don't have this complaint over the past month, 1;2;3;4 = I had 1-2;2-3;3-4;4-5 weekly over the past month; 5= complaint occurs daily

	Disorder Frequency	Disorder Severity	Total score	Quality of Life impact	Total score
Ear Nose and Throat Disorders					
1. Hoarseness or a voice problem	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
2. Throat pain	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
3. Pain during swallowing time	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
4. Difficulty swallowing (pills, liquids or solid foods)	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
5. Clearing your throat	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
6. Sensation of something sticking in the throat	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
7. Excess mucous in the throat or post nasal drip sensation	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
8. Ear pressure/pain (daytime or night-time)	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
9. Tongue burning	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
10. Other:	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
Abdominal Disorders					
1. Heartburn, stomach acid coming up	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
2. Regurgitations of liquids, solid foods or burps	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
3. Abdominal pain	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
4. Diarrheas	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
5. Constipation	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
6. Indigestion	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
7. Abdominal distension and/or flatus	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
8. Halitosis	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
9. Nausea	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
10. Other:	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
Chest/respiratory Disorders					
1. Cough after eating or lying down	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
2. Cough (daytime)	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
3. Breathing difficulties, breathlessness, or wheezing	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
4. Chest pain	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
5. Other:	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5

Do you think that this questionnaire well assesses your current complaints? YES - NO **RSS total score:.....** **Quality of Life score:.....**

Fig. 1 - Reflux Symptom Score (RSS), in lingua inglese.

Reflux Symptom Score-12

Within the last month, I suffered from one/several followed symptoms

Frequency: 0= I don't have this complaint over the past month, 1;2;3;4 = I had 1-2;2-3;3-4;4-5 weekly over the past month; 5= complaint occurs daily

Severity: 0= problem is not severe, 5 = problem very troublesome when it occurs

	Disorder Frequency	Disorder Severity	Total score	Quality of Life impact	Total score
Ear Nose and Throat Disorders					
1. Hoarseness or a voice problem	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
2. Throat pain or pain during swallowing	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
3. Difficulty swallowing (pills, liquids or solid foods)	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
4. Throat clearing (not cough)	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
5. Sensation of something being stuck in the throat	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
6. Excess mucous in the throat and/or post nasal drip sensation	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
7. Bad breath	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
8. Heartburn, stomach acid coming up, regurgitation, burping, or nausea	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
9. Abdominal pain or diarrhea	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
10. Indigestion, abdominal distension and/or flatus	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
11. Coughing (not just throat clearing)	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5
12. Breathing difficulties, breathlessness, or wheezing	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5	0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5

RSS total score:..... **Quality of Life score:.....**

Fig. 2 - Reflux Symptom Score-12 (RSS-12), in lingua inglese.



valutazioni di severità, frequenza dei sintomi e il loro impatto sulla qualità della vita con scale da 0 a 5, ma viene esclusa la possibilità, da parte del paziente, di segnalare altri sintomi oltre a quelli presenti in elenco. Sia l’RSS che l’RSS-12 sono stati validati in altre lingue ed è in corso la validazione in lingua italiana.

Nella più ampia versione dell’RSS gli Autori riportano ottimi valori di test-retest ed *internal reliability*, e rilevano discrete correlazioni tra il punteggio dell’RSS, dell’RSI e del Voice Handicap Index. Secondo le analisi condotte da Lechien e coll., utilizzando la MII-pH come gold-standard diagnostico, un valore di cut-off di RSS >13 sarebbe indicativo di LPR, con ottima sensibilità e specificità. Nello studio condotto per la validazione psicometrica della versione ridotta (RSS-12), gli AA riscontrano discreti valori di *internal reliability* (Cronbach’s alpha 0.739) e buoni valori di sensibilità e specificità rispetto al gold standard (MII-pH), determinando un valore di cut-off di RSS >11 per sospetta LPR.

Revised-RSI (R-RSI)

Recentemente la scuola di Pisa ha proposto una versione modificata del Reflux Symptom Index denominata Revised-RSI (R-RSI). Lo sviluppo della versione modificata dell’RSI ha previsto una serie di fasi standard per la costruzione e la progettazione di nuovi questionari. La prima fase è stata dedicata alla ricerca bibliografica per identificare quali sintomi, non presenti nell’RSI originale, fossero stati descritti in letteratura come correlati a LPR. Questo ha permesso di selezionare nuovi items o modificare alcuni di quelli già esistenti. La ricerca bibliografica (MEDLINE, PubMed e SciELO), veniva effettuata da due clinici esperti nella materia, che aggiungendo alcuni sintomi all’RSI e modificando alcune domande già presenti, generavano una iniziale lista di 28 items. Dalla sintesi dei contenuti principali venivano poi selezionate 17 domande eleggibili per la costruzione di una versione modificata dell’RSI. Con lo scopo di valutare se gli items scelti esplorassero completamente l’area che si intendeva indagare (Validità del contenuto), la prima versione dell’R-RSI veniva sottoposta ad analisi della struttura semantica e contenutistica da parte di sei specialisti del settore (tre foniatri/otorinolaringoiatri e tre gastroenterologi), che valutavano la rilevanza degli items (irrilevante, alquanto rilevante, pertinente o molto pertinente), la loro chiarezza e l’adeguatezza dell’affermazione (chiara e adeguata o inadeguata). Dopo la valutazione dei sei specialisti, le nuove domande dell’R-RSI

venivano sottoposte a quattro esperti del settore con esperienza ventennale sull'argomento, che davano un giudizio sul livello di comprensione e chiarezza di ogni domanda (Validità di facciata). Accertati che le domande scelte misurassero il costrutto che effettivamente dovevano valutare, si è passati alla fase del test pilota del questionario. Quindi, con lo scopo di testare la corretta interpretazione delle domande dell'R-RSI, il questionario veniva pre-testato su 35 soggetti che riferivano come le domande somministrate fossero ben comprensibili (Tabella 2).

Tabella 2: Revised-RSI (R-RSI) in lingua italiana (Nacci e coll., submitted)					
Nell'ultimo mese ha presentato i seguenti problemi? Se li ha presentati, in che grado (vedi legenda a lato)	0 = Nessun problema				
	1 = Problema lieve				
	2 = Problema moderato				
	3 = Problema grave				
	4 = Problema severo				
1. Necessità di schiarirsi la gola (saltuariamente o frequentemente)	0	1	2	3	4
2. Raucedine (voce rauca) o alterazione della voce	0	1	2	3	4
3. Sensazione di muco in gola	0	1	2	3	4
4. Sensazione di muco che cola dal naso alla gola	0	1	2	3	4
5. Sensazione dolorosa alla gola	0	1	2	3	4
6. Bruciore a lingua, gola, cavo orale e/o palato	0	1	2	3	4
7. Alterazione del gusto, sensazione di amaro in bocca o alitosi	0	1	2	3	4
8. Tosse secca, stizzosa e fastidiosa	0	1	2	3	4
9. Tosse dopo aver mangiato o essersi sdraiato	0	1	2	3	4
10. Sensazione di qualcosa fermo in gola	0	1	2	3	4
11. Difficoltà a respirare o episodi di soffocamento notturni	0	1	2	3	4
12. Difficoltà a inghiottire cibo o pillole	0	1	2	3	4
13. Dolore quando si deglutisce cibo o saliva	0	1	2	3	4
14. Bruciore di stomaco o bruciore dietro lo sterno	0	1	2	3	4
15. Senso di rigurgito di acido che sale dallo stomaco al cavo orale	0	1	2	3	4
16. Sensazione di rigurgito di liquido fin dietro lo sterno	0	1	2	3	4
17. Dolore toracico (dietro lo sterno)	0	1	2	3	4



In questa fase veniva rilevato che il tempo medio necessario per rispondere alle domande dell'R-RSI era di circa 5 minuti. In una fase successiva veniva valutata l'affidabilità test-retest del questionario, cioè la misura in cui si ottengono risultati simili (stabilità del punteggio) a distanza di tempo. In questo caso il test veniva compilato in due diverse occasioni (test-retest) ad una distanza non superiore a due settimane, e forniva risultati ottimali. Dopo aver verificato la stabilità nel tempo dell'R-RSI mediante la procedura test-retest, si è proceduto con lo studio di validità interna condotto su pazienti sottoposti a visita ORL/Foniatrica presso l'U.O. ORL Audiologia Foniatra Universitaria di Pisa. La versione finale dell'R-RSI, quindi veniva somministrata ad un campione di 213 soggetti (età media $43,4 \pm 15$ DS - range 18 - 81 aa; 57,4% f - 42,6% m). A tutti i soggetti arruolati veniva richiesto non solo di completare l'R-RSI ma anche di rispondere ad altre domande riferite alla storia clinica dei pazienti (Tabella 3).

Tabella 3: Storia clinica storia clinica dei pazienti riferita all'eventuale patologia da reflusso	
Ti è stata diagnosticata faringo-laringite da reflusso (LPR) nell'ultimo anno?	
NO	160/213 (75,1%)
SI	53/213 (24,9%)
Oltre alla LPR ti è stata diagnosticata malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) nell'ultimo anno?	
NO	22/53 (41,5%)
SI	31/53 (58,5%)
Se ti è stata diagnosticata LPR con o senza GERD, la diagnosi è stata fatta sulla base dei tuoi sintomi e/o con esami strumentali?	
Sintomi	4/53 (7,5%)
Esami strumentali	49/53 (92,5%)
- Solo laringoscopia	22/49 (44,9%)
- EGDS e laringoscopia	20/49 (40,9%)
- Laringoscopia e MII-pH	6/49 (12,2%)
- Laringoscopia, EGDS e MII-pH	1/49 (2%)
Attualmente stai assumendo farmaci per la LPRD?	
No	24/53 (45,3%)
Si	29/53 (54,7%)
- IPP e alginati	11/29 (37,9%)

- Solo IPP	8/29 (27,6%)
- Solo alginati	7/29 (24,1%)
- IPP e magaldrato	3/29 (10,3%)

Dalle risposte si poteva rilevare che al 24,9% dei soggetti (53/213) era stata diagnosticata LPR nell'ultimo anno e a 31 di loro, oltre alla LPR era stata diagnosticata anche GERD. Soltanto nel 7,5% dei casi la diagnosi di LPR con o senza GERD, era stata posta esclusivamente sulla base della sintomatologia, mentre al 92,5% dei pazienti la diagnosi era stata posta tramite esami strumentali (Tabella 3). Il punteggio medio dell'R-RSI tra i soggetti senza diagnosi di patologia da reflusso era $4,66 \pm 5,3$ mentre tra i soggetti con precedente diagnosi di LPR o LPR e GERD, il valore medio saliva a $24,94 \pm 7,4$ ($p < 0,0001$).

Relativamente alle proprietà psicometriche dell'R-RSI, sono stati osservati ottimi livelli per tutti i 17 items. Le domande con i più alti valori di "correlazione item-totale sono" stati: "Sensazione di qualcosa fermo in gola" (ITC: 0,718), "Necessità di schiarirsi la gola (saltuariamente o frequentemente)" (ITC: 0,699), "Sensazione di muco in gola" (ITC: 0,687) e "Tosse secca, stizzosa e fastidiosa" (ITC: 0,648). Anche il valore di α di Cronbach, che valuta nel complesso la coerenza interna dell'R-RSI, risultava molto apprezzabile (α Cronbach = 0,910 - CI 95%; 0,890-0,925).

Infine, dopo la validazione interna del test, veniva condotto uno studio di validazione esterna su un gruppo di pazienti studiati attraverso il gold-standard. Sono stati infatti esaminati i tracciati MII-pH di 56 pazienti adulti arruolati consecutivamente presso la U.O. Gastroenterologia Universitaria di Pisa. Del gruppo di studio sottoposto a MII-pH, 41/56 pazienti (73,2%) poteva essere considerato come affetto da patologia da reflusso. L'R-RSI nei soggetti positivi alla MII-pH risultava significativamente più alto rispetto a quelli risultati negativi ($21 \pm 3,7$ vs $14,1 \pm 4,1$; $p = 0,001$). Il punteggio R-RSI ottenuto per ciascun paziente ed il relativo risultato alla MII-pH veniva successivamente utilizzato per calcolare la curva ROC e il valore di cut-off suggestivo di LPR. Considerando il valore con migliore sensibilità al fine di minimizzare il rischio di falsi negativi, il valore di cut-off dell'R-RSI suggestivo di LPR risultava ≥ 18 , (sensibilità: 87,8% - specificità: 73,3% (Tabella 4).



Tabella 4: Proprietà di screening dell'R-RSI considerando come gold standard la MII-pH

	Se%	Sp%	AUC	95% CI	ACCURACY	PPV	NPV	Y	Cut-off
R-RSI	87.8	73.3	89.4	80.2-98.7	83.9	90	69	0.611	18

Se: sensibilità; Sp: specificità; AUC: Area sotto curva; CI: intervallo di confidenza; PPV: valore predittivo positivo; NPV: Valore Predittivo Negativo; Y: Indice Youden.

Sia la validazione interna (effettuata attraverso la risposta a domande mirate sulla pregressa diagnosi di LPR con o senza GERD), sia la validazione esterna attraverso l'esecuzione della MII-pH, hanno dimostrato che il Revised-RSI può rappresentare un valido strumento clinico per sospettare una LPR. Per valutare se l'R-RSI sia più accurato rispetto alla versione originale per una diagnosi clinica di LPR, saranno necessari ulteriori studi multicentrici effettuati su un maggior numero di pazienti.

Conclusioni

La diagnosi clinica di LPR si basa su un'accurata anamnesi e sulla compilazione di specifici score relativi alla sintomatologia e ai reperti obiettivi laringei ed extralaringei. Come sottolineato dalla letteratura, molti questionari *patient-reported outcome* sono caratterizzati da importanti carenze metodologiche e non considerano sintomi che possono caratterizzare o accompagnare il quadro clinico della faringo-laringite da reflusso. Per questo motivo negli ultimi anni sono stati proposti oltre all'RSI, altri questionari quali l'RSS e l'R-RSI che, se utilizzati con altri score relativi ai reperti obiettivi oro-faringo-laringei da reflusso, potrebbero migliorare l'accuratezza, la sensibilità e la specificità della diagnosi clinica di LPR.

Bibliografia

- Akbulut S, Aydinli FE, Kuşçu O, Özcebe E, Yılmaz T, Rosen CA, Gartner-Schmidt J. Reliability and Validity of the Turkish Reflux Symptom Index. *J Voice*. 2020 Nov; 34(6): 965.e23-965.e28.
- Andersson O, Rydén A, Ruth M, Möller RY, Finizia C. Development and validation of a laryngopharyngeal reflux questionnaire, the Pharyngeal Reflux Symptom Questionnaire. *Scand J Gastroenterol*. 2010a; 45(2): 147-59.

- Andersson O, Ryden A, Ruth M, Ylitalo Moller R, Finizia C. Validation of the Swedish translation of LPR-HRQL. *Med Sci Monit.* 2010b Oct; 16(10): CR480-7.
- Anis MM, Razavi MM, Xiao X, Soliman AMS. Association of gastroesophageal reflux disease and laryngeal cancer. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 4(4): 278-281.
- Bagozzi RP, Yi Y. Specification, evaluation, and interpretation of structural equation models. *J Acad Mark Sci.* 2012; 40: 8-34.
- Bailey TW, Dos Santos AP, do Nascimento NC, Xie J, Sivasankar MP, Cox A. Recurring exposure to low humidity induces transcriptional and protein level changes in the vocal folds of rabbits. *Sci Rep.* 2021 Dec 17; 11(1): 24180.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001 Aug; 111(8): 1313-7.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002 Jun; 16(2): 274-7.
- Borrigan M, Mediavilla BG, Legina MA, Fernandez MJG, Strangis D, Fantini M, Maccarini AR, Torre AB. Nasal Breathing Through a Damp Gauze Enhances Surface Hydration of the Vocal Folds and Optimizes Vocal Function. *J Voice.* 2021 Jul 26: S0892-1997(21)00213-7.
- Carrau RL, Khidr A, Gold KF, Crawley JA, Hillson EM, Koufman JA, Pashos CL. Validation of a quality-of-life instrument for laryngopharyngeal reflux. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Apr; 131(4): 315-20.
- Chang BA, MacNeil SD, Morrison MD, Lee PK. The Reliability of the Reflux Finding Score Among General Otolaryngologists. *J Voice.* 2015 Sep; 29(5): 572-577.
- de Bortoli N, Nacci A, Savarino E, Martinucci I, Bellini M, Fattori B, Ceccarelli L, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Savarino V, Berrettini S, Marchi S. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World J Gastroenterol.* 2012; 18(32): 4363-4370.
- Drinnan M, Powell J, Nikkar-Esfahani A, Heading RC, Doyle J, Griffin SM, Leslie P, Bradley PT, James P, Wilson JA. Gastroesophageal and extraesophageal reflux symptoms: similarities and differences. *Laryngoscope.* 2015; 125: 424-430.
- Duricek M, Banovcin P, Halickova T, Hyrdel R, Kollarik M. Acidic Pharyngeal Reflux Does Not Correlate with Symptoms and Laryngeal Injury Attributed to Laryngopharyngeal Reflux. *Dig Dis Sci.* 2019 May; 64(5): 1270-1280.
- Elhennawi DM, Ahmed MR, Abou-Halawa AS. Correlation of obstructive sleep apnoea and laryngopharyngeal reflux: phmetry study. *Clin Otolaryngol.* 2016; 41(6): 758-761.



- Francis DO, Patel DA, Sharda R, Hovis K, Sathe N, Penson DF, Feurer ID, McPheeters ML, Vaezi MF. Patient-reported outcome measures related to laryngopharyngeal reflux: a systematic review of instrument development and validation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 155: 923-935.
- Fuchs HF, Müller DT, Berlth F, Maus MK, Fuchs C, Dübbers M, Schröder W, Bruns CJ, Leers JM. Simultaneous laryngopharyngeal pH monitoring (Restech) and conventional esophageal pH monitoring correlation using a large patient cohort of more than 100 patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2018; 31(10).
- Hila A, Agrawal A, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(2): 172-177.
- Hoppo T, Zaidi AH, Matsui D, Martin SA, Komatsu Y, Lloyd EJ, Kosovec JE, Civitarese AA, Boyd NH, Shetty A, Omstead AN, Smith E, Jobe BA. Sep70/Pepsin expression in hypopharynx combined with hypopharyngeal multichannel intraluminal impedance increases diagnostic sensitivity of laryngopharyngeal reflux. *Surg Endosc.* 2018; 32(5): 2434-2441.
- Horvath L, Hagmann P, Burri E, Kraft M. A novel scoring system for evaluating laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2021 May; 46(3): 594-601.
- Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope.* 2007 Jun; 117(6): 1036-9.
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022 Jan 1; 117(1): 27-56.
- Kim YD, Shin CM, Jeong WJ, Kim YJ, Yoon H, Park YS, Kim N, Lee DH. Clinical Implications of the Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire and Reflux Symptom Index in Patients With Suspected Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022 Oct 30; 28(4): 599-607.
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002b; 127: 32-35.
- Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux: a new paradigm of airway disease. *Ear Nose Throat J.* 2002a; 81(9 Suppl 2): 2-6.
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Thill MP, Horoi M, Ostermann K, Huet K, Harmegnies B, Dequanter D, Dapri G, Maréchal MT, Finck C, Rodriguez Ruiz A, Saussez S.

- Validity and reliability of the reflux symptom score. *Laryngoscope*. 2020b Mar; 130(3): E98-E107.
- Lechien JR, Bobin F, Rodriguez A, Dequanter D, Muls V, Huet K, Harmegnies B, Crevier-Buchman L, Hans S, Saussez S, Carroll TL. Development and Validation of the Short Version of the Reflux Symptom Score: Reflux Symptom Score-12. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Jan; 164(1): 166-174.
- Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, Bobin F, Mouawad F, Muls V, Huet K, Harmegnies B, Remacle S, Finck C, Saussez S. Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020a Apr; 129(4): 313-325.
- Lechien JR, Saussez S, Nacci A, Barillari MR, Rodriguez A, Le Bon SD, Crevier-Buchman L, Harmegnies B, Finck C, Akst LM. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds lesions: A systematic review. *Laryngoscope*. 2019b; 129(9): E329-E341.
- Lechien JR, Saussez S, Schindler A, Karkos PD, Hamdan AL, Harmegnies B, De Marrez LG, Finck C, Journe F, Paesmans M, Vaezi MF. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019a; 129(5): 1174-1187.
- Lechien JR, Saussez S, Schindler A, Karkos PD, Hamdan AL, Harmegnies B, De Marrez LG, Finck C, Journe F, Paesmans M, Vaezi MF. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019c May; 129(5): 1174-1187.
- Lechien JR, Schindler A, Hamdan AL, Bobin F, Barillari MR, Harmegnies B, Dequanter D, Rodriguez A, Bartaire E, Ayad T, Karkos P, Crevier-Buchman L, Finck C, Saussez S. The development of new clinical instruments in laryngopharyngeal reflux disease: The international project of young otolaryngologists of the International Federation of Oto-rhino-laryngological Societies. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018; 135(5S): S85-S91.
- Lee BE, Kim GH, Ryu DY, Kim DU, Cheong JH, Lee DG, Song GA. Combined Dual Channel Impedance pH-metry in Patients with Suspected Laryngopharyngeal Reflux. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010; 16(2): 157-165.
- Li J, Zhang L, Zhang C, Cheng JY, Li J, Jeff Cheng CF. Linguistic Adaptation, Reliability, Validation, and Responsivity of the Chinese Version of Reflux Symptom Index. *J Voice*. 2016 Jan; 30(1): 104-8.
- Lien HC, Wang CC, Lee SW, Hsu JY, Yeh HZ, Ko CW, Chang CS, Liang WM. Responder Definition of a Patient-Reported Outcome Instrument for Laryngopharyngeal Reflux Based on the US FDA Guidance. *Value Health*. 2015 Jun; 18(4): 396-403.



- Magliulo G, Iannella G, Polimeni A, De Vincentiis M, Meccariello G, Gulotta G, Pasquariello B, Montevecchi F, De Vito A, D'Agostino G, Gobbi R, Cammaroto G, Vicini C. Laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnoea patients: Literature review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol*. 2018; 39(6): 776-780.
- Mallikarjunappa AM, Deshpande GA. Comparison of Reflux Symptom Index (RSI) with Reflux Finding Score (RFS) and Its Effectiveness in Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux Disease (LPRD). *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Oct; 74(Suppl 2): 1809-1813.
- Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope*. 2005; 115(12): 2256-2261.
- Mosli M, Alkathlan B, Abumohssin A, Merdad M, Alherabi A, Marglani O, Jawa H, Alkhatib T, Marzouki HZ. Prevalence and clinical predictors of LPR among patients diagnosed with GERD according to the reflux symptom index questionnaire. *Saudi J Gastroenterol*. 2018; 24: 236-241.
- Nacci A, Bastiani L, Barillari MR, Lechien JR, Martinelli M, Bortoli N, Berrettini S, Fattori B. Assessment and Diagnostic Accuracy Evaluation of the Reflux Symptom Index (RSI) Scale: Psychometric Properties using Optimal Scaling Techniques. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020 Oct; 129(10): 1020-1029.
- Nacci A, Capobianco S, Mazzoni L, Fattori B, Barillari MR, Genovese E, Berrettini S, Bastiani L. Development of a new self-assessment tool for laryngopharyngeal reflux screening in singers (SVHI-12-LPR). *Folia Phoniatr Logop*. 2023 Feb 23.
- Noordzij JP, Khidr A, Desper E, Meek RB, Reibel JF, Levine PA. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope*. 2002; 112: 2192-2195.
- O'Rourke A, Postma GN. Laryngopharyngeal Reflux. In: *Clinical Laryngology. The Essentials*. Fried MP e Tan M Ed. Thieme Medical Publishers. New York. 2015; 48-55.
- Parsons JP, Mastronarde JG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16(1): 60-63.
- Piper DW, Fenton BH. pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut*. 1965 Oct; 6(5): 506-8.
- Ren JJ, Zhao Y, Wang J, Ren X, Xu Y, Tang W, He Z. PepsinA as a Marker of Laryngopharyngeal Reflux Detected in Chronic Rhinosinusitis Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 156(5): 893-900.
- Salihefendic N, Zildzic M, Cabric E. Laryngopharyngeal Reflux Disease - LPRD. *Med Arch*. 2017; 71(3): 215-218.

- Schindler A, Mozzanica F, Ginocchio D, Peri A, Bottero A, Ottaviani F. Reliability and clinical validity of the Italian Reflux Symptom Index. *J Voice*. 2010 May; 24(3): 354-8.
- Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, Bouter LM, de Vet HC. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007 Jan; 60(1): 34-42.
- Wang JY, Peng T, Zhao LL, Feng GJ, Liu YL. Poor consistency between reflux symptom index and laryngopharyngeal pH monitoring in laryngopharyngeal reflux diagnosis in Chinese population. *Ann Transl Med*. 2021 Jan; 9(1): 25.
- Woo P. Evaluation and management of the dysphonic patient. In: *Clinical Laryngology. The Essentials*. Fried MP e Tan M Ed. Thieme Medical Publishers. New York. 2015; 15-27.
- Yu Y, Wen S, Wang S, Shi C, Ding H, Qiu Z, Xu X, Yu L. Reflux characteristics in patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough complicated by laryngopharyngeal reflux. *Ann Transl Med*. 2019 Oct; 7(20): 529.
- Zeleník K, Hránková V, Vrtková A, Staníková L, Komínek P, Formánek M. Diagnostic Value of the Peptest in Detecting Laryngopharyngeal Reflux. *J Clin Med*. 2021 Jul 5; 10(13): 2996.
- Zhang C, Liu Z, Zhang J, Wang X, Wang J, Zhao J, Li J, Liu L. Comparison of Reflux Symptom Score versus Reflux Symptom Index in screening laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2022 Dec 1.

Segni obiettivi faringo-laringei e diagnostica strumentale di reflusso faringo-laringeo: attualità e controversie

C. Robotti, M. Gitto, F. Dimattia, A. Eplite, A. Schindler

Introduzione

Nella pratica clinica foniatica e otorinolaringoiatrica, il sospetto diagnostico di reflusso faringolaringo (LPR) viene convenzionalmente formulato a fronte del riscontro concomitante di sintomi e segni suggestivi, confermando la diagnosi clinica solo a posteriori (*ex adiuvantibus*) mediante accertamento di una risposta parziale o completa a trial terapeutici empirici (Lechien e coll., 2020). Sebbene infatti la pH-impedenzometria (HEMII-pH) rappresenti idealmente la miglior strategia diagnostica nel sospetto di LPR, occorre sottolineare come molteplici fattori ne ostacolano l'adozione sistematica, tra cui la sua non uniforme disponibilità (Lechien e coll., 2019), la scarsa conoscenza della metodica da parte degli otorinolaringoiatri (Lechien e coll., 2021) e la generalmente ridotta tolleranza nei confronti dell'invasività della procedura (potenzialmente in grado di condurre a risultati falsamente negativi per minor predisposizione all'introito alimentare e all'attività fisica) (Sweis e coll., 2011). Da ultimo, deve essere considerato anche il costo stesso dell'esame (Lechien e coll., 2020), possibile fattore limitante tanto in ambito clinico quanto nella ricerca (in particolare relativamente alla costituzione di gruppi di controllo) (Lechien, 2022).

La centralità dei segni obiettivi nella diagnosi clinica è strettamente correlata alla capacità del LPR di indurre alterazioni morfologiche microscopiche e macroscopiche a carico delle vie aerodigestive superiori (VAS) (Lechien e coll., 2019). L'acido cloridrico, la pepsina, la tripsina e i sali biliari contenuti nel materiale refluyente possono infatti danneggiare in maniera diretta la mucosa faringolaringo, interferendo inoltre con i meccanismi di difesa locoregionali (Li e coll., 2022). Conseguentemente, l'azione singola o sinergica di queste sostanze può condurre ad alterazioni tissutali obiettivamente tra cui rientrano edema, iperemia, ispessimento epiteliale, cheratosi, ipersecrezione mucosa, ulcerazioni e granulazioni (Lechien e coll., 2017).



Risulta tuttavia necessario rimarcare come l'analisi dei segni di LPR a scopo diagnostico sia invariabilmente gravata da notevoli limitazioni, prime fra tutte la ridotta specificità dei rilievi obiettivi e la franca soggettività della loro valutazione (Lechien e coll., 2020). Questo capitolo si propone di offrire una overview dei segni suggestivi di LPR e dei principali sistemi di scoring, analizzando le principali criticità di questa componente della diagnosi clinica e le strategie proposte per superare tali limitazioni.

Reflux Finding Score (RFS): segni laringei

Il primo tentativo di standardizzare la valutazione dei segni laringoscopici suggestivi di LPR si deve a Belafsky, Postma e Koufman (Belafsky e coll., 2001). Nel 2001 i tre autori hanno ideato e proposto il *Reflux Finding Score* (RFS) (Tabella I), un sistema di scoring endoscopico in cui sono stati inclusi otto segni laringei ritenuti suggestivi di possibile LPR:

(1) *edema sottoglottico o pseudosulcus*, ovvero edema della mucosa sottoglottica esteso dalla commissura anteriore sino alla parete posteriore della laringe, distinto pertanto dal *sulcus vocalis* propriamente detto che è limitato invece alla sola porzione membranosa della corda vocale;

(2) *obliterazione ventricolare*, che consiste nella parziale o completa scomparsa dell'ombreggiatura del ventricolo laringeo (di Morgagni) secondaria a edema della corda vocale vera e della falsa corda;

(3) *eritema o iperemia* della mucosa, che può concentrarsi a livello delle sole aritenoidi o interessare diffusamente la laringe;

(4) *edema cordale*, che può presentarsi in gradi variabili da lieve (minimo rigonfiamento) a moderato (quando più percettibile), sino a severo (con caratteristiche di edema sessile) e infine polipoide;

(5) *edema laringeo diffuso*, inteso come rapporto tra le dimensioni delle vie aeree e dimensioni della laringe, di entità variabile da lieve a ostruente;

(6) *ipertrofia della commissura posteriore*, ovvero edema della mucosa interaritenoidica, di grado variabile da lieve (con aspetto "a baffi" del tessuto interaritenoidico), a moderato (delineando un diaframma orizzontale nella porzione posteriore della laringe), sino a severo (in presenza di protrusione della mucosa posteriore entro il lume laringeo) e ostruente (quando una porzione significativa del lume aereo risulta obliterata);

(7) *granuloma o tessuto di granulazione*, localizzato nella maggior parte dei casi a livello dei processi vocali delle aritenoidi;

(8) *muco endolaringeo denso*, che si accumula all'interno del vestibolo laringeo, spesso depositandosi sul piano glottico.

A ciascuno degli item del RFS viene attribuito un punteggio individuale, e la loro sommatoria determina lo score endoscopico complessivo, variabile da 0 a 26. Nello studio di validazione del RFS, condotto su 40 pazienti con diagnosi confermata di LPR mediante pH-metria *dual-probe* (esofagea e faringea) e 40 soggetti di controllo asintomatici, Belafsky e collaboratori affermano come questo strumento goda di buone proprietà psicometriche (responsività, affidabilità inter-rater e intra-rater). Inoltre, viene identificato un cutoff di 7, al di sopra del quale sarebbe possibile affermare che il paziente soffre di LPR con un intervallo di confidenza del 95%.

Tabella 1: Reflux Finding Score (RFS)		
N°	Item	Punteggio
1	Edema sottoglottico (pseudosulcus)	0 = assente 2 = presente
2	Obliterazione ventricolare	2 = parziale 4 = completa
3	Eritema (iperemia)	2 = solo aritenoidi 4 = diffuso
4	Edema cordale	1 = lieve 2 = moderato 3 = severo 4 = polipoide
5	Edema laringeo diffuso	1 = lieve 2 = moderato 3 = severo 4 = ostruente
6	Ipertrofia della commissura posteriore	1 = lieve 2 = moderata 3 = severa 4 = ostruente
7	Granuloma/tessuto di granulazione	0 = assente 2 = presente
8	Muco endolaringeo denso	0 = assente 2 = presente
Punteggio totale RFS	
Modificato da: Belafsky e coll. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). Laryngoscope. 2001; 111(8): 1313-1317.		



Negli anni successivi alla sua ideazione, il RFS è stato ampiamente adottato nella pratica laringologica, tuttavia non senza sollevare alcune perplessità in merito alle sue reali affidabilità e validità.

La maggiore controversia è indubbiamente rappresentata dalla validità dei segni laringei. Innanzitutto, sebbene il loro miglioramento dopo la terapia contribuisca di fatto a confermare il sospetto diagnostico, è da sottolineare come la risposta dei segni al trattamento empirico possa essere estremamente variabile o addirittura nulla, rendendola di fatto secondaria in termini diagnostici rispetto alla risoluzione dei sintomi. Inoltre, è noto come una certa quota di segni riferibili a LPR sia riscontrabile anche nei soggetti sani (Belafsky e coll., 2001). Studi condotti su volontari asintomatici hanno infatti dimostrato come alcuni dei segni laringei convenzionalmente attribuiti a LPR – ipertrofia della commissura posteriore e iperemia della mucosa laringea, ad esempio – siano altamente prevalenti nella popolazione generale, rendendo quindi lo scenario di un RFS maggiore di 7 un’evenienza di non infrequente riscontro in individui sani (Chen e coll., 2018; Hicks e coll., 2002). Inoltre, al pari di quanto accade per i sintomi, anche i segni del RFS possono essere identificati in altre condizioni patologiche interessanti le VAS (Lechien e coll., 2019), come ad esempio in caso di laringite allergica (Stachler e Dworkin-Valenti, 2017), sindrome delle apnee ostruttive del sonno (Xavier e coll., 2013), rinosinusite cronica (Jj e coll., 2017), laringofaringite da fumo (As e coll., 2020) e lesioni cordali benigne (Lechien e coll., 2019), creando quadri di overlap in grado di interferire con la diagnosi differenziale.

Una seconda criticità è data inevitabilmente dalla ridotta sensibilità della valutazione dei segni laringoscopici. Molti dei segni laringei suggestivi di LPR vengono sovrastimati all’atto della valutazione endoscopica (Lechien, 2022). Inoltre, l’affidabilità di questa valutazione diminuisce ulteriormente nel contesto di valutazioni non condotte in cieco (limitazione difficilmente superabile della pratica clinica), in quanto la conoscenza del discomfort riportato dal paziente può influenzare variabilmente il giudizio del rater (Chang e coll., 2015). La modalità di valutazione analogica del RFS, priva di riferimenti precisi, ridurrebbe ulteriormente l’affidabilità dello strumento, inficiando così anche il confronto tra studi diversi (Lechien e coll., 2020). A conferma di queste limitazioni, molteplici lavori hanno di fatto dimostrato come l’affidabilità inter-rater del RFS sia tutt’altro che eccellente – tanto per

lo score globale quanto per i punteggi dei singoli item – anche qualora il rating sia condotto da clinici esperti (Branski e coll., 2002; Jahshan e coll., 2022).

Reflux Sign Assessment (RSA): segni laringei ed extra-laringei

Negli ultimi due decenni lo studio dei segni di LPR si è di fatto concentrato sulla laringe, forse sulla scia della massiva adozione del RFS. Occorre tuttavia considerare come l'azione di danno esplicita dal LPR non si limiti al solo distretto ipofaringo-laringeo, estendendosi di fatto alle VAS in toto. Segni extra-laringei di LPR non sono infatti inconsueti, sebbene siano stati sostanzialmente ignorati dalla maggior parte degli studi degli ultimi anni. Pertanto, nel contesto della ridotta specificità dei rilievi obiettivi, appare evidente come la mancata considerazione di ulteriori elementi potenzialmente suggestivi di LPR possa influire negativamente tanto sulla formulazione del sospetto diagnostico quanto sul follow-up del paziente durante e al termine del trattamento.

Allo scopo di combinare in un solo strumento la valutazione di segni laringei ed extra-laringei, il gruppo di studio sul LPR facente capo ai *Young Otolaryngologists* della *International Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* (YO-IFOS) ha sviluppato e validato il *Reflux Sign Assessment* (RSA) (Tabella II) (Lechien e coll., 2020). Gli item del RSA sono stati accuratamente selezionati sulla base di opinioni di esperti e di due revisioni sistematiche della letteratura che descrivono i segni clinici attribuiti al LPR (Lechien e coll., 2019; Lechien e coll., 2019). In particolare, allo scopo di limitare le disparità tra i valutatori, gli autori hanno abbandonato la classificazione dei segni in livelli di severità (lievi, moderati, gravi), ideando invece un sistema di scoring che fosse il più descrittivo possibile. Inoltre, il peso di ciascun item è stato accuratamente definito sulla base della sua prevalenza in una coorte iniziale di 101 pazienti.

L'RSA si compone di tre sezioni che raggruppano 21 item a seconda del distretto di appartenenza:

- (1) *cavo orale* (3 item): eritema dei pilastri palatini anteriori; eritema dell'ugola ± edema; lingua impaniata;
- (2) *faringe* (6 item): eritema delle pareti del rinofaringe ± granulazioni infiammatorie; eritema della parete posteriore di oro- o ipofaringe; granulazioni infiammatorie della parete posteriore di oro- o ipofarin-



ge; ipertrofia della tonsilla linguale; contatto tra epiglottide e tonsilla linguale; muco denso faringeo;

- (3) *laringe* (12 item): edema sottoglottico \pm eritema; eritema della banda ventricolare \pm edema; arrossamento dell'epiglottide \pm edema; alterazioni della commissura posteriore e della regione retrocricoida (eritema, tessuto di granulazione interaritenoidico, ipertrofia della commissura posteriore, eritema retrocricoidico, edema retrocricoidico); alterazioni a carico delle corde vocali (deposito endolaringeo di muco denso, eritema delle corde vocali, edema del margine libero delle corde vocali, lesioni cordali). In particolare, vengono incluse diverse lesioni cordali tra cui granuloma, noduli, polipi, edema di Reinke, ulcerazioni e cheratosi.

Tabella 2: Reflux Sign Assessment (RSA)			
N°	Item	Punteggio	
A) Cavo orale			
1	Eritema dei pilastri palatini anteriori	0 = assente	4 = presente
2	Eritema dell'ugola \pm edema	0 = assente	3 = presente
3	Lingua impaniata	0 = assente	2 = presente
Punteggio parziale (cavo orale)	 / 9	
B) Faringe			
1	Eritema delle pareti del rinofaringe \pm granulazioni infiammatorie	0 = assente	2 = presente
2	Eritema della parete posteriore di oro- o ipofaringe	0 = assente	4 = presente
3 Granulazioni infiammatorie della parete posteriore di oro- o ipofaringe		0 = assente	3 = presente
4	Ipertrofia della tonsilla linguale	0 = nessuna ipertrofia 3 = vallecule esplorabili solo a lingua protrusa 4 = vallecule non esplorabili	
5	Contatto tra epiglottide e tonsilla linguale	0 = assente	4 = presente
6	Muco denso faringeo	0 = assente	4 = presente
Punteggio parziale (faringe)	 / 21	
C) Laringe			
1	Edema sottoglottico \pm eritema	0 = assente	1 = presente

2	Eritema della banda ventricolare ± edema	0 = assente	2 = presente
3	Arrossamento dell'epiglottide ± edema	0 = assente	3 = presente
<i>Commissura posteriore e regione retrocricoidea</i>			
4	Eritema della commissura posteriore	0 = assente 4 = solo a livello di aritenoidi/regione interaritenoidica 5 = diffuso alla commissura posteriore	
5	Tessuto di granulazione interaritenoidico	0 = assente	2 = presente
6	Ipertrofia della commissura posteriore	0 = assente	5 = presente
7	Eritema retrocricoideo	0 = assente	3 = presente
8	Edema retrocricoideo ¹	0 = assente	4 = presente
<i>Corde vocali</i>			
9	Deposito endolaringeo di muco denso	0 = assente	3 = presente
10	Eritema delle corde vocali	0 = assente	1 = presente
11	Edema del margine libero delle corde vocali	0 = assente	1 = presente
12	Lesioni cordali (2 punti per lesione): granuloma/i, noduli, polipo/i, edema di Reinke, ulcerazione/i, cheratosi / 12	
<i>Punteggio parziale (laringe)</i>		<i>..... / 42</i>	
<i>Punteggio totale RSA</i>		<i>..... / 72</i>	
¹ Contatto tra la regione retrocricoidea e la parete posteriore dell'ipofaringe durante la respirazione (apertura della glottide). Modificato da: Lechien JR e coll. Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2020; 129(4): 313-325.			

Lo score complessivo corrisponde alla sommatoria dei punteggi dei singoli item, variabile da 0 a 72.

Per la validazione del RSA sono stati reclutati 106 pazienti adulti con diagnosi di LPR confermata mediante HEMII-pH. Per la definizione dei dati normativi sono inoltre stati arruolati 42 soggetti asintomatici di pari sesso ed età. Tutte le valutazioni da parte dei rater sono state condotte in cieco, riducendo così la possibile influenza dei sintomi nella formulazione dello scoring (Chang e coll., 2015). Lo studio di validazione ha dimostrato nel complesso buone proprietà psicometriche dello strumento, tra cui un'elevata consistenza interna, un'elevata affidabilità test-retest e una significativa



responsività. Il RSA ha dimostrato inoltre una significativa affidabilità inter-rater, superiore a quella del RFS valutato per gli stessi soggetti. Il cutoff del RSA identificato per porre il sospetto diagnostico di LPR è pari a 14, valore a cui sulla curva ROC corrispondono una sensibilità e una specificità di 89.1% e 95.2%, rispettivamente.

A dimostrazione dell'importanza dei segni orali e faringei, uno studio successivo che ha utilizzato il RSA per la valutazione dei segni di LPR in 357 pazienti con conferma diagnostica mediante HEMII-pH, ha evidenziato come due dei tre rilievi obiettivi di più frequente riscontro fossero proprio extra-laringei: (1) eritema dei pilastri palatini (84%); (2) ipertrofia della tonsilla linguale (78%); (3) ipertrofia della commissura posteriore (76%) (Lechien, 2022). Gli stessi segni, in associazione al contatto tra baselinguale ed epiglottide, hanno inoltre dimostrato la più alta sensibilità (72.3%-83.5%). La più alta specificità, per quanto prevedibilmente inferiore alla sensibilità, è stata evidenziata invece per l'ipertrofia del baselinguale (29.4%), l'ipertrofia della commissura posteriore (28.1%) e l'iperemia dei pilastri palatini (23.4%).

Ulteriori criticità dei segni obiettivi e prospettive future

Nonostante il possibile contributo fornito dal nuovo e potenzialmente più robusto strumento di scoring dei segni faringo-laringei, è opportuno ricordare ulteriori criticità che possono variabilmente influenzare la formulazione del sospetto diagnostico di LPR.

Innanzitutto, rimane il problema della ridotta correlazione tra segni e sintomi di LPR. Un elevato punteggio al RFS può infatti associarsi a sintomi scarsi o nulli, o viceversa (Koufman e coll., 1996; Kahrilas e coll., 2008), rendendo talvolta difficile la diagnosi clinica. L'analisi dei segni oro-faringei in aggiunta a quelli laringei potrebbe forse contribuire a tamponare questa limitazione. In particolare, come evidenziato da Lechien e coautori, proprio l'associazione di alcuni segni extra-laringei – e non laringei – ai sintomi più rilevanti sarebbe in grado di massimizzare la sensibilità, la specificità e i valori predittivi positivo e negativo all'atto della formalizzazione del sospetto clinico (Lechien, 2022).

Esiste poi una forte dipendenza della valutazione dalla strumentazione utilizzata. Lo stesso Belafsky, nel lavoro originale sul RFS, suggerisce come la stima dell'entità dell'eritema laringeo sia strettamente influenzata dalla qualità della dotazione videoendoscopica (fibroscopio, monitor, sorgente di

luce) (Belafsky e coll., 2001). Tale limitazione potrebbe essere arginata associando allo scoring del RSA un software di analisi di immagini, in grado ad esempio di quantificare l'entità dell'iperemia mucosa, riducendo così la soggettività della valutazione da parte dell'operatore (Lechien e coll., 2020; Nayak e coll., 2018). Inoltre, considerata la natura intrinsecamente infiammatoria dei segni di LPR, un contributo di rilievo potrebbe essere fornito dal *Narrow Band Imaging* (NBI) quale tecnologia ancillare per identificare e valutare i distretti mucosi interessati da vasodilatazione e aumentata vascolarizzazione (Galli e coll., 2020; Galli e coll., 2020; He e coll., 2019; Wu e coll., 2020).

Una limitazione tecnica aggiuntiva sarebbe inoltre rappresentata dalla tipologia del materiale multimediale utilizzato per lo scoring. In particolare, nel contesto degli studi volti a definire l'affidabilità dei segni obiettivi, il grading dei segni dovrebbe essere condotto sui video integrali delle valutazioni, in quanto la scelta di singoli frame potrebbe influenzare significativamente l'affidabilità della valutazione (Lechien e coll., 2020).

Esisterebbero inoltre delle differenze legate alle caratteristiche tecniche proprie dell'endoscopio (rigido, flessibile, *chip-on-the-tip*), sebbene ad oggi in letteratura esistano poche e discordi opinioni a riguardo (Eller e coll., 2009; Milstein e coll., 2005; Mohammed e coll., 2017; Singendonk e coll., 2016).

Segni, sintomi e pepsina: una triade vincente?

Una possibile strategia per tamponare la ridotta affidabilità e la limitata validità della diagnosi clinica potrebbe essere data dall'associazione della quantificazione di sintomi e segni al dosaggio di un marcatore biochimico di LPR. Tra tutti i possibili attori in causa, il dosaggio salivare della pepsina (Peptest) sembrerebbe rappresentare il candidato più promettente (Knight e coll., 2005; Calvo-Henríquez e coll., 2017).

Le ragioni teoriche della potenziale validità di questo marcatore sarebbero difatti molteplici. Innanzitutto, la pepsina è prodotta esclusivamente a livello gastrico; pertanto, il suo riscontro a livello delle vie aerodigestive superiori – e in particolare nella saliva – rappresenterebbe un'evidenza di LPR intuitivamente più convincente rispetto ai sintomi investigati dai questionari e ai rilievi indiretti identificati mediante laringoscopia (Bardhan e coll., 2012; Wang e coll., 2018). In secondo luogo, il danno infiammatorio microscopico indotto dalla pepsina a carico del distretto faringo-laringeo



(da alterata permeabilità cellulare e intercellulare e alterata espressione di anidrasi carbonica, proteine di stress epiteliale e mucine) (Johnston e coll., 2003; Johnston e coll., 2004; Johnston e coll., 2006) si tradurrebbe macroscopicamente proprio nelle alterazioni morfologiche infiammatorie tipiche del LPR (edema, eritema, lesioni cordali benigne, granulazioni, ipertrofia del baselingua), obiettivabili all'atto dell'esame endoscopico (Johnston e coll., 2012; Dai e coll., 2020; Huang e coll., 2022). Inoltre, la non-invasività e il costo contenuto del Peptest renderebbero questa metodica decisamente più accettabile nella pratica clinica rispetto alla ben più invasiva e indaginosa HEMII-pH (Wang e coll., 2018).

Diversi lavori in letteratura alimentano le aspettative in merito alla potenziale utilità della pepsina salivare, evidenziando in effetti associazioni significative tra sintomi e segni di LPR da un lato e positività al Peptest dall'altro (Divakaran e coll., 2021; Gao e coll., 2023). Occorre però sottolineare come recenti metanalisi smorzino almeno parzialmente l'entusiasmo a riguardo, concludendo come l'utilità diagnostica del dosaggio della pepsina salivare risulti di fatto moderata. Wang e collaboratori, ad esempio, hanno calcolato su un totale di 11 studi una sensibilità e una specificità media del 64% (43-80%) e del 68% (55-78%), rispettivamente (Wang e coll., 2018). I risultati di una metanalisi successiva condotta da Jing e coautori sono ancora meno incoraggianti, con una sensibilità e una specificità media del 61% (50-71%) e del 67% (48-81%), rispettivamente, su un totale di 16 studi (Jing e coll., 2022). Secondo i due gruppi di lavoro, sarebbero molteplici i fattori in grado di determinare la ridotta affidabilità diagnostica della pepsina, tra cui le notevoli disparità tra gli studi relativamente a timing del dosaggio, numero di campioni salivari, associazione alla presenza di sintomi e cutoff diagnostici. Tali questioni aperte dovranno essere affrontate in studi futuri al fine di chiarificare la miglior strategia per l'utilizzo della pepsina nella routine diagnostica del LPR (Calvo-Henríquez e coll., 2017).

Conclusioni

L'analisi dei segni faringo-laringei rappresenta uno dei cardini della formulazione del sospetto diagnostico di LPR nella pratica clinica. Tuttavia, i rilievi obiettivi rimangono gravati da una spiccata soggettività e da scarsa specificità. È quindi fondamentale tenere a mente le limitazioni connesse alla valutazione dei segni al fine di arginare per quanto possibile la varia-

bilità dei giudizi. In aggiunta, il ruolo diagnostico dei marcatori biochimici di LPR come la pepsina non è ancora completamente delucidato. Ulteriori ricerche sono quantomai necessarie al fine di migliorare la precisione e l'accuratezza della diagnosi clinica di LPR.

Bibliografia

- Bardhan KD, Strugala V, Dettmar PW. Reflux revisited: advancing the role of pepsin. *Int J Otolaryngol*. 2012; 2012: 646901.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope*. 2001; 111(8): 1313-1317.
- Branski R C, Bhattacharyya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope*. 2002; 112(6): 1019-1024.
- Calvo-Henríquez C, Ruano-Ravina A, Vaamonde P, Martínez-Capoccioni G, Martín-Martín C. Is Pepsin a Reliable Marker of Laryngopharyngeal Reflux? A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 157(3): 385-391.
- Chang BA, MacNeil SD, Morrison MD, Lee PK. The Reliability of the Reflux Finding Score Among General Otolaryngologists. *J Voice*. 2015; 29(5): 572-577.
- Chen M, Hou C, Chen T, Lin Z, Wang X, Zeng Y. Reflux symptom index and reflux finding score in 91 asymptomatic volunteers. *Acta Oto-Laryngologica*. 2018; 138(7): 659-663.
- Dai YF, Tan JJ, Deng CQ, Liu X, Lv ZH, Li XP. Association of pepsin and DNA damage in laryngopharyngeal reflux-related vocal fold polyps. *Am J Otolaryngol*. 2020; 41(6): 102681.
- Divakaran S, Rajendran S, Thomas RM, Jacob J, Kurien M. Laryngopharyngeal Reflux: Symptoms, Signs, and Presence of Pepsin in Saliva - A Reliable Diagnostic Triad. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 25(2): e273-e278.
- Eller R, Ginsburg M, Lurie D, Heman-Ackah Y, Lyons K, Sataloff R. Flexible laryngoscopy: A comparison of fiber optic and distal chip technologies-part 2: laryngopharyngeal reflux. *J Voice*. 2009; 23(3): 389-395.
- Galli J, Meucci D, Salonna G, Anzivino R, Giorgio V, Trozzi M, Settimi S, Tropiano ML, Paludetti G, Bottero S. Use OF NBI for the assessment of clinical signs of rhino-pharyngo-laryngeal reflux in pediatric age: Preliminary results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020; 128: 109733.



- Galli J, Settimi S, Salonna G, Mele DA, De Corso E, Paludetti G. Narrow Band Imaging for lingual tonsil hypertrophy and inflammation, in laryngo-pharyngeal reflux disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(3): 819-825.
- Gao J, Luo R, Ruan B, Liu Z, Long R, Jiang C, Cheng S, Wang Y, Su L, Li P. Consistency analysis of pepsin immunohistochemistry and pepsin test box in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2023; 37(2): 97-102; 106.
- He C, Yu J, Huang F, Shao J. The utility of narrow band imaging in endoscopic diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Am J Otolaryngol.* 2019; 40(5): 715-719.
- Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richter JE. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice.* 2002; 16(4): 564-579.
- Huang LJ, Tan JJ, Peng LY, Dai YF, Lyu ZH, Huang XQ, Li XP. Mechanism of pepsin promoting lingual tonsil hypertrophy by stimulating macrophage. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2022; 57(10): 1203-1211.
- Jahshan F, Ronen O, Qarawany J, Markel B, Sberro A, Yeung W, Lahav Y, Layous E, Eisenbach N, Sela E, Marshak T. Inter-Rater Variability of Reflux Finding Score Amongst Otolaryngologists. *J Voice.* 2022; 36(5): 685-689.
- Jing W, Luo W, Lou L. Diagnostic utility of salivary pepsin in laryngopharyngeal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2023; 89(2): 339-347.
- Johnston N, Bulmer D, Gill GA, Panetti M, Ross PE, Pearson JP, Pignatelli M, Axford SE, Dettmar PW, Koufman JA. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003; 112: 481-491.
- Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, Postma GN, Belafsky PC, Birchall M, Koufman JA. Effect of Pepsin on Laryngeal Stress Protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) Response: Role in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006; 115(1): 47-58.
- Johnston N, Knight J, Dettmar PW, Lively MO, Koufman J. Pepsin and carbonic anhydrase isoenzyme III as diagnostic markers for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2004; 114: 2129-2134.
- Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, Samuels TL, Stoner GD, Blumin JH, Bock JM. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells. *Laryngoscope.* 2012; 122(6): 1317-1325.
- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, Johnson SP, Allen J, Brill JV, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2018; 135(4),1383-1391, 1391.e1-5.

- Kayalı Dinc AS, Cayonu M, Sengezer T, Sahin MM. Smoking Cessation Improves the Symptoms and the Findings of Laryngeal Irritation. *Ear Nose Throat J.* 2020; 99(2): 124-127.
- Knight J, Lively MO, Johnston N, Dettmar PW, Koufman JA. Sensitive pepsin immunoassay for detection of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2005; 115: 1473-1478.
- Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. *J Voice.* 1996; 10(3): 215-216.
- Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, Calvo-Henriquez C, Crevier-Buchman L, Finck C, Eun YG, Saussez S, Vaezi MF. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 160(5): 762-782.
- Lechien JR, Allen JE, Barillari MR, Karkos PD, Jia H, Ceccon FP, Imamura R, Metwaly O, Chiesa-Estomba CM, Bock JM, Carroll TL, Saussez S, Akst LM. Management of Laryngopharyngeal Reflux Around the World: An International Study. *Laryngoscope.* 2021; 131(5): E1589-E1597.
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Thill MP, Horoi M, Ostermann K, Huet K, Harmegnies B, Dequanter D, Dapri G, Maréchal MT, Finck C, Rodriguez Ruiz A, Saussez S. Validity and reliability of the reflux symptom score. *Laryngoscope.* 2020; 130(3): E98-E107.
- Lechien JR, Bock JM, Carroll TL, Akst LM. Is empirical treatment a reasonable strategy for laryngopharyngeal reflux? A contemporary review. *Clin Otolaryngol.* 2020; 45(4): 450-458.
- Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, Bobin F, Mouawad F, Muls V, Huet K, Harmegnies B, Remacle S, Finck C, & Saussez S. Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020; 129(4): 313-325.
- Lechien JR, Saussez S, Harmegnies B, Finck C, Burns JA. Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: A Multifactorial Model of Etiology and Pathophysiology. *J Voice.* 2017; 31(6): 733-752.
- Lechien JR, Saussez S, Nacci A, Barillari MR, Rodriguez A, Le Bon SD, Crevier-Buchman L, Harmegnies B, Finck C, Akst LM. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds lesions: A systematic review. *Laryngoscope.* 2019; 129(9): E329-E341.
- Lechien JR, Saussez S, Schindler A, Karkos PD, Hamdan AL, Harmegnies B, De Marrez LG, Finck C, Journe F, Paesmans M, Vaezi MF. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2019; 129(5): 1174-1187.



- Lechien JR, Schindler A, De Marrez LG, Hamdan AL, Karkos PD, Harmegnies B, Barillari MR, Finck C, Saussez S. Instruments evaluating the clinical findings of laryngopharyngeal reflux: A systematic review. *Laryngoscope*. 2019; 129(3): 720-736.
- Lechien JR. Do Otolaryngologists Over- or Underestimate Laryngopharyngeal Reflux Symptoms and Findings in Clinical Practice? A Comparison Study between the True Prevalence and the Otolaryngologist-Estimated Prevalence of Symptoms and Findings. *J Clin Med*. 2022; 11(17): 5192.
- Lechien JR. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Laryngopharyngeal Reflux Symptoms and Signs in Clinical Practice. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 (Epub ahead of print).
- Li Y, Xu G, Zhou B, Tang Y, Liu X, Wu Y, Wang Y, Kong J, Xu T, He C, Zhu S, Wang X, Zhang J. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: Physiopathology and therapeutic targets. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022; 279(6): 2743-2752.
- Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: Impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope*. 2005; 115(12): 2256-2261.
- Mohammed H, Coates M, Masterson L, Chan WY, Hassan Y, Nassif R. Role of transnasal flexible laryngo-oesophagoscopy (TNFLO) in investigating patients with globus symptoms. *Clin Otolaryngol*. 2017; 42(6): 1311-1318.
- Nayak A, Kumar S, Arora R, Singh GB. Image analysis of interarytenoid area to detect cases of Laryngopharyngeal Reflux: An objective method. *Am J Otolaryngol*. 2018; 39(2): 171-174.
- Ren JJ, Zhao Y, Wang J, Ren X, Xu Y, Tang W, He Z. PepsinA as a Marker of Laryngopharyngeal Reflux Detected in Chronic Rhinosinusitis Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 156(5): 893-900.
- Singendonk MMJ, Pullens B, van Heteren JAA, de Gier HHW, Hoeve HLJ, König AM, van der Schroeff MP, Hoekstra CEL, Veder LL, van der Pol RJ, Benninga MA, van Wijk MP. Reliability of the reflux finding score for infants in flexible versus rigid laryngoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 86: 37-42.
- Stachler RJ, Dworkin-Valenti JP. Allergic laryngitis: Unraveling the myths. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2017; 25(3): 242-246.
- Sweis R, Fox M, Anggiansah A, Wong T. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23(5): 419-426.

-
- Wang J, Zhao Y, Ren J, Xu Y. Pepsin in saliva as a diagnostic biomarker in laryngopharyngeal reflux: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275(3): 671-678.
- Wu D, Cui X, Guo Y, Geng B, Gao F, Liang H. Narrow band imaging might contribute to the diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41(3): 102403.
- Xavier SD, Moraes JP, Eckley CA. Prevalence of signs and symptoms of laryngopharyngeal reflux in snorers with suspected obstructive sleep apnea. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013; 79(5): 589-593.

Diagnosi clinica e strumentale di malattia da reflusso gastro-esofageo

M. Cacciatore, G. Adamo, G. Scaramuzza, P. Visaggi, N. de Bortoli

Introduzione

La diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) è stata codificata con la Consensus di Lione del 2018 (Gyawali, Kahrilas, et al., 2018) che evidenzia che la diagnosi di GERD non può essere stabilita solo sulla percezione clinica del paziente ma deve essere oggettivata da esami strumentali che identificano la malattia al fine di giustificare la necessità di trattamenti con inibitori di pompa protonica (PPI) a lungo termine o terapia chirurgica anti-reflusso (LARS) (Savarino, Dulbecco, et al., 2017).

La storia clinica, l'utilizzo di questionari sintomatologici e la risposta alla terapia con PPI rappresentano il primo approccio al paziente con sintomi tipici di GERD, ma, da soli, non sono sufficienti per fare una diagnosi conclusiva, rappresentano tuttavia un utile strumento per determinare la necessità di ulteriori indagini (Savarino, de Bortoli, et al., 2017).

Attualmente la diagnosi di GERD include il riscontro endoscopico di esofagite erosiva di grado severo (esofagite di grado C e D della Los Angeles Classification) (Lundell et al., 1999), presenza di reperto istologico di diagnosi di esofago di Barrett (metaplasia intestinale in esofago) con lunghezza superiore a 3cm o di stenosi peptica, esito in genere di esofagiti recidivanti (Gyawali, Kahrilas, et al., 2018).

In assenza di lesioni endoscopiche diagnostiche conclusive o presenza di lesioni borderline diventa discriminare eseguire una pH-impedenziometria delle 24h (MII-pH) al fine di valutare la presenza di esposizione cronica acida (AET) > 6%.

Un'endoscopia normale, tuttavia, non esclude la diagnosi di GERD, ma, se eseguita adeguatamente e previa sospensione di terapia con PPI fornisce informazioni utili sulla storia naturale del paziente e sulla scarsa probabilità che



possa presentare un aggravamento della propria condizione nel corso del tempo (Jones et al., 2006).

Se alla presenza di un'endoscopia normale si associa una esposizione acida esofagea nei limiti (AET distale <4%) ed un numero di reflussi inferiore a 40 episodi nelle 24 ore la diagnosi di GERD può essere esclusa (Savarino, Bredenoord, et al., 2017).

Storia clinica e questionario

I sintomi tipici della GERD sono caratterizzati dalla presenza di bruciore retrosternale e/o di rigurgito di contenuto gastrico in esofago. Tali sono considerati sintomi tipici in quanto hanno maggiori probabilità rispetto ad altri di essere associati ad una diagnosi di GERD e di conseguenza di avere una maggiore risposta al trattamento con PPI. Fra i sintomi tipici è stato recentemente considerato anche la presenza del dolore toracico di origine non cardiaca (previa valutazione cardiologica negativa) (Rushton and Carman 2018).

Esistono poi sintomi atipici come nausea, singhiozzo ed eruttazione che possono essere presenti ma da soli non sono sufficienti per una diagnosi clinica di GERD.

Dalla Consensus di Montreal del 2006 (Vakil et al., 2006) sintomi/segni come: tosse cronica, laringite da reflusso, erosioni dentali sono stati considerati come GERD-correlati in quanto in precedenza era stata osservata una potenziale associazione con la diagnosi di GERD ma necessitano di validazione strumentale.

Dati della letteratura indicano che l'anamnesi di un gastroenterologo ha solo il 70% di sensibilità e il 67% di specificità. Allo stesso modo, questionari come il questionario sulla malattia da reflusso (Reflux Disease Questionnaire, RDQ) (Shaw et al., 2008) e il questionario sulla malattia da reflusso gastroesofageo (GastroEsophageal Reflux Questionnaire, GERDQ) (Jonasson et al., 2013) hanno evidenziato importanti limiti di accuratezza diagnostica.

La maggiore utilità dei test è stata dimostrata a seguito della diagnosi e finalizzata a considerare il management della terapia nel follow-up del paziente.

Test empirico con PPI

Sebbene la risposta sintomatica alla terapia con PPI non equivalga a una diagnosi certa di GERD, essa rappresenta il primo e, occasionalmente, unico approccio al paziente sintomatico. Nei pazienti giovani, senza segni o sintomi di allarme (vedi **Tabella 1**) ma in presenza di sintomi tipici, si suggerire un trial diagnostico terapeutico con PPI a dosaggio standard per almeno 2-4 settimane (de Bortoli et al., 2016; Katz et al., 2022).

Tabella 1: Sintomi di allarme per la definizione del timing dell'endoscopia superiore

SINTOMI DI ALLARME
Disfagia, Ematemesi e/o melena, Vomito ricorrente post-prandiale, Calo ponderale indesiderato del 5% in 3 mesi e/o del 10% in 6 mesi, Familiarità per neoplasia esofagea o gastrica, Sintomi di lunga durata e non precedentemente valutati previa endoscopia, Massa epigastrica o anemia cronica

Il PPI-trial, come test diagnostico per GERD, in pazienti con sintomi tipici, ha una sensibilità del 71% e una specificità di solo il 44% rispetto alla combinazione di endoscopia e pH-metria delle 24h. In presenza di sintomi extra-esofagei (tosse cronica, laringite, ecc.), i tassi di risposta del PPI sono molto più bassi, diminuendo così l'utilità di tale approccio a fini diagnostici (Bytzer et al., 2012).

Le più recenti linee guida americane suggeriscono di non proporre nella pratica clinica il PPI-trial nei soggetti con sintomi extra-esofagei o con diagnosi laringoscopica di GERD, se tali sintomi non sono concomitantemente accompagnati da sintomi tipici (Katz et al., 2022).

Tuttavia, nonostante la bassa specificità, l'approccio terapeutico empirico con PPI è meno costoso dei test diagnostici ed è approvato da numerose linee guida, anche se si associano comunemente ad una sovra-diagnosi di GERD e di conseguenza ad un uso eccessivo ed ingiustificato di PPI.

Generalmente, una riduzione della severità e della frequenza dei sintomi superiore al 50% è indicativa di PPI-trial positivo e, pertanto, consente di porre una diagnosi presuntiva di GERD. Di contro, il PPI test potrebbe risultare positivo anche in altri disordini acido-correlati, come la malattia



ulcerativa peptica e la dispepsia funzionale. È stata dimostrata una risposta clinica al PPI-trial anche in pazienti con esposizione acida normale e non includibili nella diagnosi di GERD (falsi positivi). Esiste infine la possibilità (falsi negativi) di una mancata risposta a terapia in pazienti con esposizione acida particolarmente elevata. Va infine considerata, in caso di mancata risposta a terapia, la compliance del paziente (adeguato timing di somministrazione, rispetto delle assunzioni) e la corretta prescrizione del medico (adeguato dosaggio) in quanto possono essere fattori causali la mancata risposta (Savarino, Dulbecco, et al., 2017).

Endoscopia superiore

In caso di fallimento del PPI trial (mancata risposta a terapia) oppure in presenza di sintomi e/o segni di allarme, si consiglia l'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore (EGDS) che viene eseguita sia per valutare la presenza di erosioni in esofago o di complicanze della GERD stessa. Al fine di migliorare la sensibilità diagnostica dell'EGDS è raccomandata una astensione da PPI almeno 2-4 settimane prima (Gyawali, Kahrilas, et al., 2018).

L'esofagite di grado severo (grado C o D), la presenza di esofago di Barrett o di stenosi peptica sono considerate diagnostiche per GERD.

Uno studio recente del nostro gruppo ha dimostrato che in presenza di sintomi tipici l'evidenza di una esofagite erosiva di grado B risulta diagnostica di GERD (Visaggi et al., 2023).

Tuttavia, l'esofagite erosiva si trova solo nel 30% dei pazienti senza un pregresso trattamento con PPI e con piroso retrosternale e in <10% quando EGDS viene eseguita con terapia in corso. Inoltre, nella maggior parte dei casi si riscontra esofagite di basso grado (grado A) prive di valore diagnostico conclusivo.

L'esofago di Barrett è osservato nel 5%-15% dei pazienti con GERD cronica, ma la conferma istologica è documentata solo nel 50% dei casi. La sensibilità diagnostica della EGDS per la GERD non supera di fatto il 20-30% in condizioni ideali, cioè in pazienti con sintomi tipici non recentemente trattati con PPI, mentre in presenza di sintomi solo extra-esofagei la sensibilità diagnostica crolla a meno del 10% (Kavitt et al., 2013).

La Consensus di Roma IV (Aziz et al., 2016) ha raccomandato l'esecuzione di biopsie esofagee durante l'EGDS sia come conferma diagnostica ma soprattutto nei pazienti giovani con disfagia allo scopo di escludere altre

patologie come l'esofagite eosinofila. Pertanto, in particolare nei pazienti che lamentano disfagia esofagea, si ritiene assolutamente necessario un multiplo campionamento biptico lungo l'intero esofago (almeno 6 prelievi) e, nel caso il campionamento biptico risulti negativo (< 15 eosinofili per campo ad alto ingrandimento) è indicata l'esecuzione di una manometria esofagea ad alta risoluzione per la valutazione di eventuali disordini motori dell'esofago.

Utile ricordare che il riscontro di ernia iatale durante EGDS (esame gold standard per la diagnosi di ernia iatale è la manometria esofagea ad alta risoluzione) non è diagnostico di GERD ma rappresenta solo un fattore di rischio aggiuntivo da valutare nel contesto degli esami di fisiopatologia esofagea (Tolone et al., 2018).

Manometria esofagea ad alta risoluzione (HRM)

La manometria esofagea ad alta risoluzione (HRM) è l'esame gold standard per la valutazione delle anomalie della motilità esofagea e della giunzione esofago-gastrica.

Trova indicazione nel work-up diagnostico della GERD sia per la valutazione dei parametri della giunzione esofago-gastrica (EGJ) come la pressione basale dello sfintere esofageo inferiore (LES), la presenza di ernia iatale (separazione fra LES e diaframma crurale), e l'eventuale presenza di ipomotilità dell'esofago (Gyawali, Kahrilas, et al., 2018). Una debole pressione dello sfintere esofageo inferiore (LES) e una motilità esofagea inefficace spesso accompagnano una GERD più grave. Di base nessuna anomalia manometrica è specifica per la diagnosi di GERD. Tale indagine risulta inoltre estremamente utile al fine di localizzare la precisa posizione del LES per il posizionamento del sondino per l'esecuzione dei test di monitoring dell'esofago (sensore di pH da porsi 5cm al di sopra del margine superiore del LES). L'HRM ha anche un ruolo nel work-up pre-chirurgia anti-reflusso. Pertanto, l'HRM dovrebbe idealmente essere eseguita in tutti i pazienti prima di qualsiasi procedura anti-reflusso. Durante la manometria esofagea HRM si procede frequentemente ad eseguire dei test di provocazione come la manovra di Multiple Rapid Swallows (MRS) utile a studiare la riserva contrattile dell'esofago (Savarino et al., 2016).



Monitoraggio ambulatoriale del pH

In caso di negatività all'esame endoscopico, di mancata efficacia della terapia empirica con PPI o in presenza di sintomi atipici/extraesofagei, il monitoraggio del pH è necessario per documentare oggettivamente la presenza di GERD (Gyawali, Kahrilas, et al., 2018). Il monitoraggio ambulatoriale del pH viene eseguito mediante differenti tecniche:

- *pH-metria delle 24 ore*: metodica ormai superata che un catetere transnasale dotato di un sensore per il pH che viene posizionato in esofago, 5 cm al di sopra del LES determinato manometricamente, e che è collegato ad uno strumento portatile denominato "data logger", il quale registra i valori di pH rilevati dal catetere esofageo mediante un sensore in antimONIO. La presenza di una esposizione all'acido in esofago superiore al 6% in 24h è considerata diagnostica di GERD. La metodica è valida ma affetta da una variabilità *day-to-day* ed attualmente non considerata il "gold-standard" (de Bortoli et al., 2016).
- *pH-metria wireless delle 96h con capsula BRAVO (PWPM)*: l'apparecchiatura wireless per il monitoraggio del pH consiste in un dispositivo portatile per la registrazione del pH. La capsula viene stata inserita attraverso il cavo orale, con un sistema di supporto e mediante assistenza endoscopica viene posto fra 5 e 6cm al di sopra del bordo superiore del LES allo stesso livello del sensore distale del catetere convenzionale. L'ancoraggio avviene mediante un sistema di aspirazione associato ad una pompa a vuoto che ha lo scopo di aspirare la mucosa dell'esofago all'interno del compartimento della capsula (4mm di diametro). Quindi viene rilasciato un piccolo perno che ancora la capsula alla mucosa ed il dispositivo di supporto viene rimosso. La registrazione del pH viene avviata e trasmessa tramite onde radio (telemetria) ad un dispositivo di registrazione portatile. La capsula si distacca a distanza di circa 5 giorni e viene persa. La durata della registrazione va da un minimo di 48 ad un massimo di 96 ore. Il test viene considerato positivo se AET medio delle 96 ore risulta superiore a 4.9% od in presenza di almeno un giorno (worst day) con AET > 6% (Gyawali, de Bortoli, et al., 2018).
- *pH-impedenziometria delle 24 ore (MII-pH)*: tale tecnica utilizza un catetere transnasale dotato di elettrodi circolari che, accoppiati in serie, funzionano come dei piccoli condensatori e sono in grado di rilevare

il movimento del contenuto liquido in esofago. La coppia di elettrodi (canale) è in grado di registrare valori di impedenza bassa (in presenza di bolo liquido) o alta (in presenza di gas). La caduta del valore di impedenza espresso in Ohms di almeno il 50% in due canali successivi, con andamento retrogrado, partendo dal più distale viene definita evento di reflusso. Ogni evento di reflusso viene identificato dal sistema impedenziometrico e caratterizzato dalla presenza di un sensore di pH posto sempre a 5cm dal bordo superiore del LES. Ogni evento di reflusso evidenziato con impedenziometria viene identificato come acido (se il valore del pH del refluito è <4), debolmente acido (se il valore del pH del refluito è compreso fra 4 e 7) o debolmente alcalino (se il valore del pH del refluito è >7). Il sistema MIIpH è dotato di 6 canali di pH (posti a 3, 5, 7, 9, 15, 17 cm dal bordo superiore del LES) e da 1 sensore di pH posto a 5cm dal LES (Gyawali, de Bortoli, et al., 2018). In **Figura 1** viene rappresentato un reflusso acido ed uno debolmente acido rilevati con MIIpH.

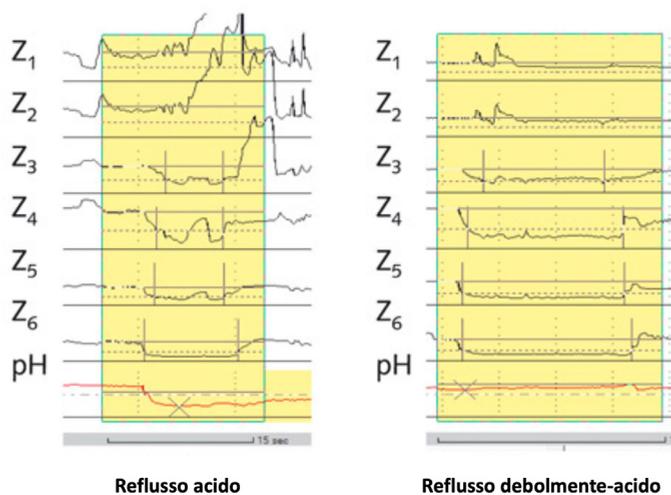


Fig. 1 - Evidenza di un reflusso gastroesofageo valutato con pH-impedenziometria. Esempio a) reflusso acido; b) reflusso non-acido.

Il monitoraggio del pH nelle 24 ore dovrebbe essere eseguito dopo aver sospeso da almeno 7-10 giorni la terapia con PPI.



I due sistemi, pH-metria wireless delle 96 ore ed MIIpH sono considerati entrambi “gold-standard” diagnostico per la GERD ed utilizzano entrambi lo stesso riferimento AET > 6%.

La MIIpH è l'unico sistema che può essere utilizzato sia OFF-Therapy (previa sospensione della terapia con PPI) oppure ON-Therapy (mantenendo la terapia con PPI in corso). Infatti, la MIIpH è l'unico in grado di riconoscere l'evento reflusso dal punto di vista fisico e chimico contemporaneamente.

In **Tabella 2** sono indicati i criteri di esecuzione OFF o ON Therapy della metodica.

Tabella 2: Indicazioni ad eseguire MIIpH OFF o ON therapy con inibitori di pompa protonica	
ESAME OFF THERAPY	ESAME ON-THERAPY
<ul style="list-style-type: none"> - EGDS con esofagite di grado A-B o assenza di esofagite erosiva - Presenza di sintomi atipici o extra esofagei - Mancata risposta a terapia in assenza di precedente diagnosi oggettiva di GERD - Work-up pre-chirurgia laparoscopica anti-reflusso - Adeguata risposta a terapia con PPI ma recidiva precoce alla sospensione 	<p>Esofagite di grado C-D, esofago di Barrett, stenosi peptica in presenza di mancata risposta a terapia con PPI</p> <p>Precedente diagnosi con pH-metria con capsula BRAVO o MIIpH positiva in assenza di adeguata risposta a terapia con PPI</p>

Un ulteriore elemento utile per la diagnosi di GERD è la definizione di una relazione causa-effetto fra reflusso acido e sintomi. I pazienti durante gli esami di monitoring sono in grado di registrare la presenza di sintomi e ciò permette di calcolare due parametri aggiuntivi che creano una relazione fra sintomi e reflussi: il *Symptom Index* (SI, ovvero la percentuale degli episodi sintomatici preceduti da un evento reflusso; valore positivo se >50%) e il *Symptoms Association Probability* (SAP, valutazione di probabilità statistica di definire relazione non casuale di correlazione fra episodi sintomatici e di reflusso valore positivo se >95%). Esistono, però, delle limitazioni anche nell'uso dei parametri SI e SAP: essi sono infatti completamente paziente-di-

pendenti e, spesso, i pazienti stessi ammettono di non aver segnalato accuratamente gli accessi sintomatologici (Roman et al., 2017).

Entrambe le metodiche PWPM 96h e MIIpH 24h presentano vantaggi e limiti.

La PWPM è in grado di minimizzare la variabilità *day-to-day* grazie alla possibilità di estendere la registrazione degli episodi di reflusso fino alle 96 ore. Uno studio multicentrico ha dimostrato che tale metodica è in grado fra il secondo ed il quarto giorno di aumentare il potere diagnostico della metodica di almeno il 30-35% (Penagini et al., 2015).

Il suo principale limite rimane legato alla presenza del solo sensore di pH per la definizione della GERD.

La MIIpH presenta alcuni vantaggi che sono legati al calcolo dell'impedenza. Infatti, per la prima volta con questa metodica è possibile calcolare il numero complessivo di reflussi e non solo quelli acidi ma anche quelli debolmente acidi. La Lyon Consensus ha definito un cut-off <40 reflussi nelle 24h per definire assenza di GERD ed un valore > 80 per definire un valore patologico. Il limite principale rimane legato alla durata di 24h dell'esame stesso (Gyawali, Kahrilas, et al., 2018).

Negli ultimi anni l'accuratezza diagnostica della pH-impedenzometria è stata ulteriormente accresciuta con l'utilizzo di due nuovi parametri: Post-Reflux Swallow-Induced Peristaltic Wave (PSPW) index e la Mean Nocturnal Baseline Impedance (MNBI).

Il PSPW-index riflette l'integrità dell'onda esofagea peristaltica primaria, mediata da un riflesso vagale esofago-salivare, indotta dagli episodi di reflusso (tale parametro si calcola dividendo il numero di reflussi seguiti entro 30 secondi da una deglutizione sul numero totale di reflussi). Attualmente, la soglia di un normale PSPW-I è > 50%). Bassi valori di PSPW riflettono una disfunzione della clearance chimica esofagea, con conseguente aumento del tempo di contatto fra refluito e mucosa esofagea e perdita dell'integrità mucosale (Frazzoni et al., 2017).

La MNBI è un parametro che valuta la impedenza basale notturna, e quindi l'integrità e la permeabilità della mucosa esofagea, calcolata tramite la media di tre misurazioni per periodi di 10 minuti della impedenza basale selezionati durante il riposo notturno (valori patologici se <2292 Ohm). Tale parametro deriva dall'intuizione che durante le ore notturne, in assenza di episodi di reflusso o di deglutizioni, i sensori di impedenza del sondi-



no entrano in contatto diretto con la mucosa esofagea favorendo il calcolo dell'impedenza mucosa. Un valore basso di impedenza è correlato direttamente con un'esposizione acida patologica e con una perdita di resistenza della mucosa esofagea all'insulto acido (de Bortoli et al., 2015).

Tali parametri sono ad oggi riconosciuti a livello internazionale come estremamente utili nel definire le condizioni border-line di GERD (diagnosi inconclusive secondo Lyon Consensus). Il loro utilizzo nella pratica clinica è riportato nella **Figura 2**.

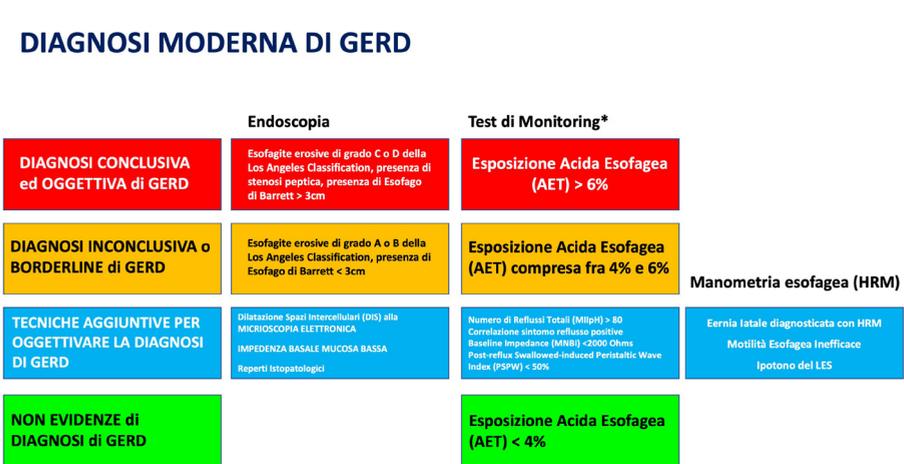


Fig. 2 - rappresentazione della classificazione gerarchica della GERD secondo Lyon Consensus 1.0.

Rilevanza delle metodiche diagnostiche della GERD nella diagnosi di reflusso faringo-laringeo.

È sicuramente ormai dato oggettivo che la diagnosi di pazienti affetti da reflusso faringo-laringeo (LPRD) sia aumentata in questi ultimi anni e soprattutto a seguito della Consensus di Montreal del 2006.

Nel corso degli anni si è assistito anche a confronti spesso accesi fra gastroenterologi ed otorinolaringoiatri/foniatri nel riconoscimento delle due condizioni.

Secondo molti autori otorinolaringoiatri esperti le due condizioni (LPRD e GERD) possono non condividere gli stessi momenti patogenetici.

Da un punto di vista gastroenterologico la direzione presa dalle società scientifiche americane ed europee è quella di andare verso una definizione sempre più stringente ed oggettiva di GERD con la finalità di ridurre trattamenti a lungo termine con PPI in quanto, se utilizzati in pazienti non responsivi o non affetti da GERD oggettiva, sono in grado di poter generare per il paziente una maggiore probabilità di eventi avversi che non eventi vantaggiosi.

Dall'altro lato i colleghi otorinolaringoiatri non riconoscono l'utilità delle tecniche diagnostiche per la GERD in quanto anche minimi reflussi sarebbero in grado, a loro parere, di generare la presenza di trigger sufficienti per accendere un meccanismo fisiopatologico irritativo che poi tenderebbe ad automantenersi.

A nostro parere, siamo ancora lontani da aver definito con chiarezza il problema. Probabilmente entrambe le visioni possono essere corrette ma di conseguenza andrebbe accettato il concetto che la presenza di una LPRD non responsiva a trattamenti con PPI non dovrebbe essere trattata a lungo con farmaci PPI proprio per il fatto che, alla base, potrebbe non esserci una condizione di esposizione patologica all'acido.

Ulteriori studi ed ulteriori confronti fra le due branche specialistiche sono necessari per affinare le conoscenze sulla materia ed implementare le tecniche diagnostiche per la diagnosi di GERD e di LPRD.

References

- Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, and Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016.
- Bytzer P, Jones R, Vakil N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, and Dent J. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10: 1360-6.
- de Bortoli N, Martinucci I, Bertani L, Russo S, Franchi R, Furnari M, Tolone S, Bodini G, Bolognesi V, Bellini M, Savarino V, Marchi S, and Savarino EV. Esophageal testing: What we have so far. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016; 7: 72-85.
- de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, Tutuian R, Frazzoni M, Piaggi P, Bertani L, Furnari M, Franchi R, Russo S, Bellini M, Savarino V, and Marchi S. Association



- between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 1082-8 e1.
- Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, Tolone S, Furnari M, Martinucci I, Bertani H, Marchi S, Conigliaro R, Fuccio L, Savarino V, and Savarino E. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance can link PPI-responsive heartburn to reflux better than acid exposure time. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29.
- Gyawali CP, de Bortoli N, Clarke J, Marinelli C, Tolone S, Roman S, and Savarino E. Indications and interpretation of esophageal function testing. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1434: 239-53.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Ajpm Smout, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, and Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018; 67: 1351-62.
- Jonasson C, Wernersson B, Hoff DA, and Hatlebakk JG. Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 564-72.
- Jones R, Armstrong D, Malfertheiner P, and Ducrotte P. Does the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) meet patients' needs? A survey-based study. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 657-62.
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, and Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease, *Am J Gastroenterol*. 2022; 117: 27-56.
- Kavitt RT, Yuksel ES, Slaughter JC, Garrett CG, Hagaman D, Higginbotham T, and Vaezi MF. The role of impedance monitoring in patients with extraesophageal symptoms. *Laryngoscope*. 2013; 123: 2463-8.
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, and Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999; 45: 172-80.
- Penagini R, Sweis R, Mauro A, Domingues G, Vales A, and Sifrim D. Inconsistency in the Diagnosis of Functional Heartburn: Usefulness of Prolonged Wireless pH Monitoring in Patients With Proton Pump Inhibitor Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015; 21: 265-72.
- Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, Vela M, Tutuian R, Tatum R, Sifrim D, Keller J, Fox M, Pandolfino JE, Bredenoord AJ, and Gerd consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29: 1-15.

- Rushton S, and Carman MJ. Chest Pain: If It Is Not the Heart, What Is It? *Nurs Clin North Am.* 2018; 53: 421-31.
- Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP, Motility International Working Group for Disorders of Gastrointestinal, and Function. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 14: 665-76.
- Savarino E, de Bortoli N, Bellini M, Galeazzi F, Ribolsi M, Salvador R, V Savarino, and Penagini R. Practice guidelines on the use of esophageal manometry - A GISMAD-SIGE-AIGO medical position statement. *Dig Liver Dis.* 2016; 48: 1124-35.
- Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C, Della Coletta M, Bartolo O, Furnari M, Ottonello A, Marabotto E, Bodini G, and Savarino V. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus.* 2017; 30: 1-9.
- Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, and Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017; 37: 19-24.
- Shaw M, Dent J, Beebe T, Junghard O, Wiklund I, Lind T, and Johnsson F. The Reflux Disease Questionnaire: a measure for assessment of treatment response in clinical trials. *Health Qual Life Outcomes.* 2008; 6: 31.
- Tolone S, Savarino E, Zaninotto G, Gyawali CP, Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Del Genio G, Bodini G, Furnari M, Savarino V, and Docimo L. High-resolution manometry is superior to endoscopy and radiology in assessing and grading sliding hiatal hernia: A comparison with surgical in vivo evaluation. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6: 981-89.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, and Group Global Consensus. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 1900-20; quiz 43.
- Visaggi P, Del Corso G, Gyawali CP, Ghisa M, Baiano Svizzero F, Stefani Donati D, Venturini A, Savarino V, Penagini R, Zeki S, Bellini M, Savarino EV, and de Bortoli N. Ambulatory pH-Impedance Findings Confirm That Grade B Esophagitis Provides Objective Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023.

The overlooked advantages of impedance technology and esophageal manometry in testing for laryngopharyngeal reflux symptoms

I. Solomon, E.K. Devore, T.L. Carroll

Introduction

Diagnosing laryngopharyngeal reflux disease (LPR) can be difficult due to the heterogeneity of potential causes and non-specific symptoms. Symptoms associated with LPR, such as chronic cough, sore throat, hoarseness, globus sensation, dysphonia, and throat clearing, can be similar to those caused by various other laryngeal pathologies. As a result, LPR has often been considered a diagnosis of exclusion. A common misunderstanding is that the laryngeal injury from LPR is exclusively acid driven leading many healthcare providers to prescribe empiric anti-acid medications as primary treatment. It is important to note that LPR is not inherently acidic and can also be weakly acidic (pH 4-7) or non-acidic (pH >7). As a result, patients are often prescribed a proton pump inhibitor to neutralize the acid but will still have reflux events and endorse laryngeal symptoms (Spantideas et al., 2020).

When evaluating a patient for suspected LPR, a comprehensive medical history is crucial to identifying critical elements that may help guide the provider towards or away from an LPR diagnosis. However, isolated LPR symptoms and signs alone confer a low specificity for LPR (Lechien 2022). The reflux symptom index (RSI), a 9-question patient-reported outcome measurement tool, is easy to administer, reliable, and validated for following outcomes in patients with LPR disease; however, it was never intended to be, nor does it appear to be useful as a diagnostic tool (DeVore et al., 2021). Similarly, flexible laryngoscopy is often used by otolaryngologists to rule out other potential causes of a patient's laryngeal symptoms than LPR, but, unfortunately, has been widely employed as a tool for "diagnosing" LPR when nothing obvious is seen on white light laryngoscopy (i.e., without stroboscopy). A major driver for this phenomenon is the reflux finding score (RFS), a validated instrument created as a standardized approach for the assessment of suspected LPR with



flexible laryngoscopy without stroboscopy (Belafsky et al., 2001). While the RFS showed promise, it also was developed using pH only technology (without impedance) and has subsequently been challenged as an actual reflux-specific diagnostic tool (Lechien, 2022). In 2018, the AAOHNS Dysphonia Guidelines made a strong recommendation that clinicians should not prescribe anti-reflux medication for isolated dysphonia in the setting of suspected LPR without visualizing the larynx (Stachler et al., 2018). This was not to say that indirect laryngoscopy could diagnose LPR as the cause of dysphonia, rather it emphasized that other, more concerning diagnoses can often be found to explain a patient's voice complaint. The remainder of this chapter will evaluate promising tools for the objective assessment of LPR.

pH Monitoring

For years, acid-only, single and dual pH sensor catheters were the only available tools to detect reflux events in patients. This technology was used to provide the backdrop for current reflux testing interpretation as well as the original definition and diagnostic criteria for LPR (Johnson and De-meester, 1986; Koufman et al., 2002; Belafsky et al., 2001). This detection method was able to give reliable information on acid reflux burden as well as patient symptom correlation. While measuring the frequency of pH drops below 4 can be diagnostic for GERD, this metric is not a reliable tool for predicting the treatment response of LPR symptoms (Koufman et al., 2006).

Wireless pH monitoring is now commonplace, and it is often more popular because it does not require the patient to wear a wire in the nose for the duration of the test and the ability of the patient to retrieve 48 hours or more of distal esophageal pH data. The Bravo® pH monitoring system (Medtronic, Shoreview, MN) is an example of this pH testing methods. Bravo® capsules are placed under sedation during esophagoscopy to ensure delivery of the capsule 5-6 cm above the LES to monitor acid-only reflex events over 48 hours. The use of a capsule for pH monitoring is less intrusive, resulting in fewer disruptions to the patient's daily activities compared to traditional pH monitoring methods (Wong et al., 2005). As a result, this approach provides a more accurate representation of a patient's environment, allowing for the collection of more precise data related to potential triggers of reflux events. Significant drawbacks to wireless pH monitoring are the need for sedation and endoscopy, and that the capsule only captures distal esophageal reflux events.

Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring

As pH testing to detect acidic content in the distal and proximal esophagus remains widely used to diagnose GERD, many believe that oropharyngeal-only pH testing (pH-metry) is useful for diagnosing LPR. A transnasal catheter is placed with a sensor at the level of the oropharynx only to monitor reflux events. Otolaryngologists adopted pH-metry because it was easy to place the probe, well-tolerated by patients, the pH sensor resists drying and it provided a convenient scoring system (Chheda et al., 2009). However, studies found that pH-metry alone cannot differentiate between healthy individuals and those endorsing laryngeal and reflux symptoms (Yadlapati et al., 2016a). Furthermore, pH-metry is unable to predict a patient's response to anti-acid therapy (Yadlapati et al., 2016b) and does not actually detect reflux events, but rather change in pH of the oropharynx. When both pH-metry and pH impedance testing are performed simultaneously, the pH-metry is shown to not be detecting actual reflux events. (Ummarino et al., 2013).

The use of 24-hour combined multichannel intraluminal impedance and pH (MII-pH) monitoring makes it possible to detect both acidic and non-acidic reflux by identifying retrograde fluid movement in the esophagus. The MII-pH catheter is placed trans nasally; the most common MII-pH catheter configuration does not include hypopharyngeal impedance monitoring. The wire is positioned in the esophagus with the proximal-most impedance electrode pair at 17 cm above the LES and the distal pair at 5 cm above the LES for 24 hrs. Other electrode pairs lie between these two affording the clinician the ability to determine anterograde versus retrograde flow. The impedance catheters typically also incorporate single or dual pH sensors at the same locations as the proximal most and/or distal most impedance electrode pairs. Impedance sensors quantify the electrical resistance between a pair of electrodes. When the electrodes are in contact with air, the resistance increases, while in the presence of a liquid, the electrical current flows, and the resistance between the electrodes decreases. In the case of MII-pH testing for reflux, the electrode pairs are positioned along the catheter to detect both liquid and gaseous reflux episodes as well as their direction of flow over time, regardless of acidity. MII-pH has been found to perform better than pH testing alone at detecting acid reflux and weakly acid reflux events (Hila et al., 2007). A multicenter report assessing healthy volunteers determined that less than 31 impedance events in 24 hours were



within the normal range, suggesting a possible diagnostic cut-off for LPR (Shay et al., 2004). The main disadvantage of this classic MII-pH catheter configuration is that the proximal impedance sensor is unable to determine if the reflux events that pass the upper most (proximal) impedance electrode pair also go on to pass above the UES. Borges et al. found that 72% of patients with a history of suspected LPR refractory to anti-acid treatment and tested “negative” for LPR using traditional impedance criteria (<31 proximal events) showed that many of these reflux events also did cross the UES when hypopharyngeal impedance was added to the catheter configuration (2019). The downside to MII-pH monitoring, or any technology that requires a wire to be placed in the patient’s nose, through the pharynx and into the esophagus is that it causes patient discomfort and can be prone to technical errors.

The gold standard of LPR diagnosis is hypopharyngeal-esophageal multi-channel intraluminal impedance with dual pH testing (HEMII-pH). HEMII-pH builds on MII-pH testing by placing further impedance electrode pairs at and above the proximal pH sensor so that both acidity and impedance can be detected in the hypopharynx. The upper pH sensor, with this and prior technologies, is typically placed 1 cm above the UES, however this can lead to drying of the sensor and technical error. For this reason, some centers advocate for placing the upper pH sensor within the UES to prevent drying and interpreting the lower pH sensor information, a fixed location on the wire, with less scrutiny as it may be closer to the LES than 5-6 cm (proximal/ LPR impedance and pH information is typically more important than distal pH information for patients undergoing HEMII-pH) (Borges et al., 2019). HEMII-pH has been effective at expanding the understanding of the patient profile with LPR (Lechien et al., 2021). HEMII-pH is not without challenges, both in tolerance and technical issues like MII-pH and also in reporting and interpretation of the results. The results are often reported using classic GERD criteria, which are not typically helpful for diagnosing LPR. A patient may have less than significant distal esophageal events (i.e., less than 73) based on classic GERD criteria, less than 31 impedance events in the proximal esophagus (Shay et al., 2003) but have 10 non-acid impedance events that cross the upper sphincter, thus demonstrating LPR. (Borges et al., 2019) Lechien et al. performed a systematic review and meta-analysis of 18 studies investigating normative data for proximal reflux events and oropharyngeal reflux events in healthy adults to identify LPR-specific cutoffs (2022). Un-

fortunately, the studies were too small and heterogenous to establish reliable diagnostic criteria. Most agree that greater than 1 hypopharyngeal impedance event in 24 hours is above normal limits, however whether or not 2 or more events is pathologic for the patient's symptoms requires further study (Lechien et al., 2022).

High Resolution Esophageal Manometry

Esophageal manometry assesses the timing and amplitude of muscular contraction in the esophagus and its associated sphincters. Traditionally, this test was performed using water-based perfusion technology which was more cumbersome and reported from relatively few (typically 3 to 5), widely spaced pressure sensors that could only record unidirectionally. Modern esophageal manometry testing, high resolution esophageal manometry (HRM) employs a catheter with serial pressure sensors that is passed through the nose or mouth of a patient. The HRM catheter is equipped with up to 36 pressure sensors that are 1 cm apart, providing a highly detailed and precise assessment of esophageal function. Furthermore, HRM utilizes a color topographical plot, known as Clouse plots, to display pressure data, offering a dynamic profile that showcases real-time pressure gradients that correspond to anatomical landmarks (Clouse et al., 2000). By generating such an output, it becomes possible to visualize and measure peristaltic contractions in terms of their segmental components, rather than at arbitrary distances with respect to the LES. Compared to conventional manometry line tracing outputs, Clouse plots are more easily interpreted, resulting in higher diagnostic accuracy and greater inter-rater reliability for esophageal motility disorders (Soudagar et al., 2012; Carlson et al., 2015).

The HRM catheter is positioned through the patient's nose and pharynx, into the esophagus and with the distal end in the stomach in order to capture UES, body and LES esophageal pressure measurements. The patient, semi recumbent, then performs a series of single 5 mL swallows. The pressure sensors in the UES and LES evaluate baseline sphincter tone and relaxation pressures during the swallow. The residual LES pressure, the difference between the pressure at the lowest point of relaxation and the gastric baseline pressure, is measured to determine the completeness of relaxation. Peristalsis is evaluated by the pressure sensors spaced along the catheter in the body of the esophagus and report tracings of pressure events from the proximal to the distal esophagus.



In 2009, the International HRM Work Group developed the “Chicago Classification”, a standardized system that enables objective analysis of HRM metrics and topography to assess non-obstructive dysphagia (Kahrilas et al., 2008). Currently in version 4, the Chicago Classification system provides a uniform HRM protocol and classification scheme for categorizing esophageal motility disorders (Yadlapati et al., 2021). Its purpose is to enhance consistency and accuracy in the diagnostic process, as well as to aid clinicians in selecting the most appropriate treatment for patients based on their condition classification.

Diagnosis of dysmotility with HRM requires assessment of the integrated relaxation pressure (IRP), contractile function, and esophageal pressurization. The IRP is the most discriminatory HRM metric, per the Chicago classification, and is the average pressure within the LES during relaxation, measured over a 4-second period following a swallow (Yadlapati et al., 2021). An abnormally high IRP suggests an esophago-gastric junction (EGJ) outflow disorder (EGJOO) but requires contractility assessment for further classification (Yadlapati et al., 2021). The vigor of distal esophageal contraction is characterized as the distal contractile integral (DCI), a summation of pressures from the smooth muscle transition zone to the proximal aspect of the EGJ. A DCI less than 450 mmHg.s.cm represents weak peristalsis and less than 100 mmHg.s.cm represents a failed swallow (Rengarajan et al., 2022). If DCI is above 450 mmHg.s.cm, distal latency, a time measurement from UES to EGJ, and peristaltic integrity, an assessment of spatial breaks in peristaltic contraction, can be assessed to further characterize contractile function

For patients experiencing ongoing reflux symptoms, high-resolution manometry (HRM) can eliminate the possibility of motility disorders and evaluate the functionality of esophageal peristalsis. Sikavi et al. found that ~43% of patients with suspected LPR had some abnormal findings on HRM (2021a). Abnormal results included ineffective motility in 31% of patients and EGJOO in about 13% of patients. Identification of an underlying esophageal dysmotility disorder could dramatically alter the management of these patients. Failed swallows have also been independently associated with higher RSI (Borges et al., 2022). In patients with LPR symptoms, a decrease in PCI on HRM was found to be a distinct predictor of heightened pharyngeal reflux, especially in those without any underlying motility disorder (Sikavi et

al., 2021b). Conversely, an intact proximal contractile function may confer protection against reflux and its proximal migration.

Conclusion

While traditional diagnostic tools such as dual l pH, BRAVO, pH-metry and even MII-pH monitoring have limitations in detecting LPR, newer technologies such as HRM and HEMII-pH have shown promise in providing a more accurate and objective assessment of LPR. HRM allows for the evaluation of esophageal motility disorders and the detection of anatomical abnormalities that could contribute to reflux events and symptoms. HEMII-pH can detect both acidic and non-acidic reflux events into the hypopharynx, making it a valuable tool in assessing the full spectrum of LPR disease. While further studies are needed to validate these technologies in larger cohorts to determine pathologic burdens of reflux, they offer a promising direction for the future of LPR diagnosis and management. The use of HRM and HEMII-pH in combination with a thorough medical history and clinical evaluation may lead to more accurate and effective diagnosis and management of LPR disease.

References

- Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, Vaezi MF. The Role of Gastric and Duodenal Agents in Laryngeal Injury: An Experimental Canine Model. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(11): 2098-106.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope*. 2001 Aug; 111(8): 1313-7.
- Borges LF, Chan WW, Carroll TL. Dual pH Probes Without Proximal Esophageal and Pharyngeal Impedance May Be Deficient in Diagnosing LPR. *J Voice*. 2019 Sep; 33(5): 697-703.
- Borges LF, Salgado S, Hathorn KE, Feldman N, Carroll TL, Chan WW. Failed Swallows on High-Resolution Manometry Independently Correlates With Severity of LPR Symptoms. *J Voice*. 2022 Nov; 36(6): 832-7.
- Carlson D, Ravi K, Kahrilas P, Gyawali C, Bredenoord A, Castell D, et al. Diagnosis of esophageal motility disorders: esophageal pressure topography versus conventional line tracing. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jul; 110(7): 967-78.



- Chheda NN, Seybt MW, Schade RR, Postma GN. Normal values for pharyngeal pH monitoring. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009 Mar; 118(3): 166-71.
- Clouse RE, Staiano A, Alrakawi A, Haroian L. Application of topographical methods to clinical esophageal manometry. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000 Oct 1; 95(10): 2720-30.
- DeVore EK, Chan WW, Shin JJ, Carroll TL. Does the Reflux Symptom Index Predict Increased Pharyngeal Events on HEMII-pH Testing and Correlate with General Quality of Life? *Journal of Voice*. 2021 Jul 1; 35(4): 625-32.
- Hila A, Agrawal A, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and pH esophageal testing compared to pH alone for diagnosing both acid and weakly acidic gastroesophageal reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Feb;5(2):172-7.
- Johnson, L. F.; DeMeester, T. R. Development of the 24-Hour Intraesophageal PH Monitoring Composite Scoring System. *J. Clin. Gastroenterol*. 1986; 8 *Suppl 1*: 52-58.
- Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal Motility Disorders in Terms of Pressure Topography. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42(5): 627-35.
- Koufman, J. Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2002; 127(1): 32-35.
- Koufman JA, Houghland JE, Quiroga E, Cahill M, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Long-term outcomes of laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD)-related airway disorder. *Surg Endosc*. 2006 Dec 1; 20(12): 1824-30.
- Lechien JR. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Laryngopharyngeal Reflux Symptoms and Signs in Clinical Practice. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022; 1: 1945998221121822.
- Lechien JR, Bobin F, Dapri G, Eisendrath P, Salem C, Mouawad F, et al. Hypopharyngeal-Esophageal Impedance-pH Monitoring Profiles of Laryngopharyngeal Reflux Patients. *Laryngoscope*. 2021 Feb; 131(2): 268-76.
- Lechien JR, Chan WW, Akst LM, Hoppe T, Jobe BA, Chiesa-Estomba CM, et al. Normative Ambulatory Reflux Monitoring Metrics for Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review of 720 Healthy Individuals. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 May; 166(5): 802-19.
- Rengarajan A, Rogers BD, Wong Z, Tolone S, Sifrim D, Serra J, et al. High-Resolution Manometry Thresholds and Motor Patterns Among Asymptomatic Individuals. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Mar 1; 20(3): e398-406.

- Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, et al. Twenty-Four Hour Ambulatory Simultaneous Impedance and pH Monitoring: A Multicenter Report of Normal Values From 60 Healthy Volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(6): 1037-43.
- Sikavi DR, Cai JX, Carroll TL, Chan WW. Prevalence and clinical significance of esophageal motility disorders in patients with laryngopharyngeal reflux symptoms. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021a; 36(8): 2076-82.
- Sikavi DR, Cai JX, Leung R, Carroll TL, Chan WW. Impaired Proximal Esophageal Contractility Predicts Pharyngeal Reflux in Patients With Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021b Oct 1; 12(10): e00408.
- Soudagar AS, Sayuk GS, Gyawali CP. Learners favour high resolution oesophageal manometry with better diagnostic accuracy over conventional line tracings. *Gut*. 2012 Jun 1; 61(6): 798-803.
- Spantideas N, Drosou E, Bougea A, AlAbdulwahed R. Proton Pump Inhibitors for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. A Systematic Review. *Journal of Voice*. 2020 Nov 1; 34(6): 918-29.
- Stachler RJ, Francis DO, Schwartz SR, Damask CC, Digoy GP, Krouse HJ, et al. Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 1; 158(1_suppl): S1-42.
- Ummarino D, Vandermeulen L, Roosens B, Urbain D, Hauser B, Vandenas Y. Gastroesophageal Reflux Evaluation in Patients Affected by Chronic Cough: Restech versus Multichannel Intraluminal Impedance/PH Metry. *Laryngoscope*. 2013; 123(4): 980-984.
- Wong WM, Bautista J, Dekel R, Malagon IB, Tuchinsky I, Green C, et al. Feasibility and tolerability of transnasal/per-oral placement of the wireless pH capsule vs. traditional 24-h oesophageal pH monitoring--a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 15; 21(2): 155-63.
- Yadlapati R, Adkins C, Jaiyeola DM, Lidder AK, Gawron AJ, Tan BK, et al. Abilities of Oropharyngeal pH Tests and Salivary Pepsin Analysis to Discriminate Between Asymptomatic Volunteers and Subjects With Symptoms of Laryngeal Irritation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016a Apr 1; 14(4): 535-542.e2.
- Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil*. 2021; 33(1): e14058.
- Yadlapati R, Pandolfino JE, Lidder AK, Shabeeb N, Jaiyeola DM, Adkins C, et al. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton-Pump Inhib-



itor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2016b Nov; 111(11): 1517-24.

Yuksel ES, Slaughter JC, Mukhtar N, Ochieng M, Sun G, Goutte M, et al. An oropharyngeal pH monitoring device to evaluate patients with chronic laryngitis. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 May; 25(5): e315-323.

Il reflusso faringo-laringeo nel neonato e nell'età evolutiva

D. Farneti, V. Caragli, A. Arcangeletti, M.C. Guarnaccia, E. Genovese, M.R. Barillari

Introduzione

Per Reflusso Gastro-Esofageo (*Gastro Esophageal Reflux*, GER) si intende il passaggio involontario di materiale dal lume gastrico e/o duodenale in esofago con o senza rigurgito e vomito. Tale fenomeno è considerato entro certi limiti fisiologico potendosi verificare più volte al giorno sia in neonati sani, che in bambini e adulti.

La maggior parte degli episodi di GER «fisiologici» ha una durata inferiore ai 3 minuti e si verifica generalmente nel periodo post-prandiale, causando pochi o nessun sintomo. Diversa è invece la configurazione di un quadro patologico di Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (*Gastro Esophageal Reflux Disease o GERD*) definita come “una condizione clinica che si sviluppa quando il reflusso di contenuto gastro-duodenale in esofago determina sintomi e/o complicanze fastidiose” (Working Team di Montreal, 2006) o di Malattia da Reflusso Faringo-Laringeo (*Laryngo-Pharyngeal Reflux – LPR*), condizione clinica in cui il contenuto gastro-duodenale raggiunge le vie aerodigestive superiori (VADS), determinando sintomi e segni extra-esofagei.

La prevalenza del GERD nella popolazione pediatrica si aggira tra l'1.8% e il 22%, mentre episodi di GER riguardano dal 50% al 70% dei lattanti (< 4 mesi) e rappresentano generalmente una *selflimiting condition* che tende gradualmente a migliorare con l'età. Solo il 5% dei bambini, infatti, continua a presentare sintomi dopo i primi mesi di vita (Nelson e coll., 1997). A differenza del GERD, la prevalenza di LPR in lattanti e bambini non è perfettamente definita. Uno studio degno di nota in tale ambito è stato condotto da Block et al., che ha riscontrato su un campione di 340 bambini disfonici (età media 7.2 anni) la presenza di LPR nel 36% dei casi (Block e coll., 2007).

L'eziologia del GERD è multifattoriale e non completamente chiarita. Fattori di rischio nella popolazione pediatrica riportati in letteratura potrebbero



essere rappresentati da: nascita pretermine, disturbi neurologici, atresia e/o acalasia esofagea e relativa risoluzione chirurgica, ernia iatale, patologie respiratorie croniche e obesità (Koebnick e coll., 2011). Alcuni fattori predisponenti potrebbero inoltre essere rappresentati dalla maggiore introduzione di liquidi nella dieta (100-200 ml/kg/die), dalla maggior parte del tempo trascorso in posizione supina, dalla brevità dell'esofago intra-addominale, dall'immaturità anatomica e funzionale della giunzione esofago-gastrica e dal maggior numero di rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore. La diagnosi di LPR è complessa, in primo luogo perché è difficile porre inizialmente una diagnosi differenziale tra GER ed LPR e, non da meno, perché la sintomatologia riferita dai piccoli pazienti spesso è vaga e, pertanto, facilmente attribuita ad altre condizioni pediatriche più comuni.

Principali manifestazioni cliniche nel neonato e in età evolutiva

Il materiale refluito dal tratto gastro-intestinale può arrecare danni al tratto faringo-laringeo, di fatto fisiologicamente non predisposto a contenere il reflusso stesso. Il quadro clinico che si configura in età pediatrica può essere diverso da quello che siamo abituati ad osservare nell'adulto o nel bambino più grande. I sintomi in fascia pediatrica possono essere distinti in gastro-intestinali veri e propri (rigurgito ricorrente con o senza vomito, dolore epigastrico, bruciore retrosternale, ematemesi, disfagia/odinofagia), ed extra-esofagei/atipici di tipo generale (irritabilità e pianto, rifiuto del cibo, scarso accrescimento, ruminazione, anemia sideropenica) e respiratorio/laringeo. La sintomatologia, però, varia in funzione dell'età: nel bambino più grande (> 8 anni), i sintomi caratteristici sono simili a quelli dell'adulto, mentre nel neonato e nel lattante essi sono poco specifici e rappresentati da: scarso accrescimento e rifiuto del cibo, irritabilità, stridore laringeo, croup/pseudocroup, tosse persistente, apnea/laringospasmo, infezioni respiratorie ricorrenti, asma e wheezing e non consentono pertanto una netta distinzione tra LPRD e GERD.

Rigurgito, irritabilità e vomito sono manifestazioni comuni di GER e GERD nella prima infanzia ma è bene tener presente che non sono specifiche, potendo essere ugualmente causate da coliche, allergie o altri disordini.

Il GER si manifesta in genere intorno all'ottava settimana di vita con 6 o più episodi giornalieri in circa il 5% dei casi, rappresentando uno dei motivi più comuni di consultazione medica da parte dei genitori; in realtà, in

tale contesto, non deve destare preoccupazione e solitamente non richiede approfondimenti diagnostici, diventando meno frequente col passare del tempo e risolvendosi spontaneamente entro il primo anno di vita nel 90% dei casi.

Si pone diagnosi di GER funzionale nel lattante (età compresa tra 3 settimane e 12 mesi) in caso di due o più episodi di rigurgito al giorno per 3 o più settimane in assenza di conati di vomito, ematemesi, aspirazione, apnea, arresto della crescita, difficoltà ad ingoiare/deglutire o posture anomale. Tale condizione è molto comune e colpisce almeno il 40% dei lattanti. Gli elementi per una eventuale rivalutazione del bambino possono essere rappresentati da: frequenti rigurgiti a getto, vomito tinto di bile o con presenza di sangue, problemi di crescita o difficoltà nell'alimentazione, rigurgito frequente che persiste dopo il primo anno di vita. Inoltre nel rigurgito funzionale non vi è indicazione alla terapia farmacologica e soprattutto, in assenza di una chiara diagnosi di GERD, gli anti-H2 e i PPI non sono assolutamente raccomandati. Possono essere consigliati alcuni accorgimenti posturali, tra cui mantenere il lattante in posizione supina per ridurre il rischio di SIDS (*Sudden Infant Death Syndrome*). Evitare il fumo passivo è strettamente consigliato (*Consensus 2015: i disordini funzionali gastrointestinali in età prescolare*).

Altro sintomo da non sottovalutare nei bambini è la presenza di disfagia, specie se associata a piroso retrosternale, rifiuto del cibo ed episodi frequenti di vomito! In tal caso, infatti, la disfagia può sottendere un quadro di esofagite eosinofila ovvero una malattia infiammatoria cronica esofagea immuno-mediata che, specie in età pediatrica, non ha sintomatologia specifica ed è talora sostenuta da allergie alimentari o respiratorie. In questi casi, la richiesta di una EGDS con biopsia diventa dunque fondamentale per una corretta diagnosi differenziale.

Anche l'unità rino-faringo-tubarica non è esente da alterazioni in caso di LPRD, specie nel lattante: in questa popolazione, infatti, la posizione supina prolungata e la minore inclinazione della tuba di Eustachio, possono favorire lo sviluppo di quadri di tubotimpanite e di otite media cronica effusiva, nonché di processi infiammatori cronici a carico delle cavità nasali e paranasali.

Sebbene la maggior parte dei lavori presenti in letteratura e la stesura di linee guida riguardino il GERD, alcuni autori hanno valutato nello specifico



l'LPRD, sottolineando l'importanza di alterazioni delle caratteristiche vocali in bambini affetti da LPR. Una recente revisione sistematica della letteratura, ha indagato la correlazione esistente tra disfonia, LPRD e GERD nella popolazione pediatrica riportando come il 95% dei bambini presentasse disfonia, e circa il 30% presentasse disfonia e *raclage*. In un altro lavoro condotto da Wertz e coll., i bambini con diagnosi clinica di LPRD presentavano spesso disfonia con punteggi più alti al pediatric VHI ed alterazione dei parametri jitter e shimmer all'analisi acustica del segnale vocale.

Principali segni clinici nel neonato e in età evolutiva

Il danno arrecato alle strutture faringo-laringee può determinare lo sviluppo di condizioni patologiche diverse e, pertanto, segni clinici eterogenei. Tra i segni più comuni si annoverano: edema aritenoidico, interaritenoidico e sottoglottico, iperemia mucosa (localizzata o diffusa), oblitterazione ventricolare, ipertrofia della commessura posteriore con plica mucosa posteriore, granuloma del processo vocale aritenoidico, essudato mucoso endolaringeo ed ipertrofia della base della lingua. Secondo quanto riportato da Galluzzi e coll., Wertz e coll. e Saniasiaya e coll., quest'ultimo in una recente revisione sistematica della letteratura, i segni laringoscopici più comuni e suggestivi di LPRD nel bambino sarebbero l'edema e l'eritema della regione inter-aritenoidica, l'edema e l'iperemia cordale e l'edema postglottico. L'ipertrofia della tonsilla linguale, l'aspetto ad «acciottolato» dell'ipofaringe e l'iperemia ed infiammazione tracheale sono aspetti riportati frequentemente in letteratura con percentuali variabili dal 30 al 50% (May J e coll., 2011) sono stati ulteriormente messi in evidenza in un lavoro recente di Galli e coll. tramite l'impiego dell'NBI. Meno frequente l'associazione con noduli cordali, granuloma vocale e lesioni polipoidi. Abbastanza discussa in letteratura è anche l'associazione tra GERD e altre condizioni patologiche laringee tra cui laringomalacia (Landry e coll., 2012), pseudosulcus (Carr e coll., 2005) e stenosi sottoglottica (Arianpour e coll., 2018).

È dunque necessario eseguire un corretto inquadramento ed una diagnosi precoce dei bambini con LPR, seppure queste valutazioni risultino spesso non facili e dispendiose in termini economici. Anche l'esame obiettivo e l'esecuzione di accertamenti strumentali possono essere resi difficoltosi a causa della scarsa collaborazione dei piccoli pazienti. Inoltre, la necessità di sottoporre i bambini a valutazioni strumentali di II livello è molto dibattuta

per via del fatto che questi esami, oltre che costosi, sono spesso invasivi e i risultati ottenuti non sempre assumono significato, data l'assenza parametri di riferimento per la popolazione pediatrica e gli scarsi dati in letteratura (Duncan et al., 2016).

Alla luce di tali limiti, è pertanto necessario eseguire una valutazione anamnestica quanto più approfondita e dettagliata possibile, sia con i piccoli pazienti che con le loro famiglie, e limitare l'esecuzione di esami strumentali ai casi in cui il disturbo di LPR sia fortemente sospetto (es. alterazione della crescita e del regolare sviluppo, fallimento degli accorgimenti comportamentali e dietetici) (Sofokleous et al., 2023).

Inquadramento diagnostico

Questionari per la valutazione diretta ed indiretta del problema

Il primo step per la valutazione del LPR è dunque l'anamnesi associata alla somministrazione di questionari specifici.

Il Reflux Symptom Index (RSI) è un questionario a 9-items, utilizzato nella popolazione adulta per valutare la sintomatologia da LPR (Belafsky et al., 2002). Il RSI è solitamente proposto ai bambini dagli 8-12 anni in su, dal momento che a partire da questa età le risposte date possono considerarsi attendibili (Rosen et al., 2018). Il questionario, tuttavia, non è né specifico né validato per la popolazione pediatrica e dunque non è sufficientemente accurato per la diagnosi di LPR nei neonati e nei bambini (Mantegazza et al., 2020), (Rosen et al., 2017). Un altro strumento di valutazione della probabilità diagnostica di LPR in età pediatrica è stato proposto da Baudoin et al. nel 2014 e recentemente rielaborato da Košec et al., 2020. Si tratta di un modello che tiene conto dei sintomi rilevanti riferiti in anamnesi e dei reperti rilevati all'orofaringoscopia e all'endoscopia a fibre ottiche, nonché della presenza di obesità o di comorbidità associate (asma o laringiti ricorrenti). L'uso di tale metodo consente di stratificare i pazienti in tre livelli di severità di LPR, ciascuno con un diverso grado di rischio (basso, moderato o alto) e pertanto potrebbe essere utile per inquadrare in maniera più precisa i pazienti. Ad oggi, la scarsità dei dati disponibili limita l'affidabilità e l'impiego nella pratica clinica del modello in questione. È inoltre possibile utilizzare i questionari: GERD Symptom Questionnaire for Infants (GSQ-I) and Young Children (GSQ-YC), Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire- Revised (I-GERQ-R) e il Gastrointestinal and Gastroesophageal Reflux (GIGER) Scale for



Infants and Toddlers (Pados et al., 2021), da somministrare ai genitori per la valutazione dei sintomi GERD-correlati, e il Children's Voice Handicap Index-10 (CVHI-10) o il Children's Voice Handicap Index-10 for Parents (CVHI-10-P) (Ricci-Maccarini et al., 2015) da somministrare direttamente ai bambini a partire dai 7 anni di età o ai loro genitori per la valutazione dei disturbi vocali.

Valutazione obiettiva ed Esami strumentali

Un attento ed accurato esame obiettivo è imprescindibile: attraverso l'orofaringoscopia è possibile infatti rilevare segni indiretti di LPR quali iperemia delle mucose, edema oro-faringeo, infiammazione del faringe ed erosione degli elementi dentali e metterli in diagnosi differenziale con quelli più caratteristici di altre patologie. Quando possibile, è bene eseguire anche un esame laringoscopico a fibre ottiche. Questo esame strumentale consente infatti di valutare in maniera più dettagliata il coinvolgimento delle strutture laringee e di attribuire un grado di severità del danno anche mediante l'uso di questionari come il *Reflux Finding Score for Infant (I-RFS)* (van der Pol et al., 2014). Si tratta infatti di uno strumento grazie al quale è possibile assegnare un punteggio da 0 a 8 a seconda del grado di severità (minore-maggiore) rilevato nelle sedi di riferimento indicate nel questionario stesso (iperemia ed edema laringeo, visibilità del piano cordale e presenza di muco denso endo-laringeo). Tuttavia, nei bambini, la valutazione della laringe con la laringoscopia rigida e flessibile potrebbe essere limitata da un lato dai punti di riferimento anatomici che risultano di dimensioni ridotte, e dall'altro dall'uso di fibre più sottili che riducono la risoluzione delle immagini. In secondo luogo, la scarsa compliance dei piccoli pazienti, spesso svegli e agitati, compromette la visibilità dei dettagli nell'esame endoscopico (Singendonk et al., 2016), (Van der Pol et al., 2014).

Il Reflux Finding Score (RFS) (Belafsky et al., 2001), ben noto nella valutazione dell'LPR nel paziente adulto, è invece un questionario ad 8 items, mirato alla valutazione delle caratteristiche endoscopiche del LPR. Diversi studi hanno dimostrato che il punteggio RFS è generalmente più basso nei pazienti di età pediatrica rispetto agli adulti ed è stato pertanto proposto un valore di cut-off (normalmente > 7) di riferimento minore, così da aumentare la specificità del test (Włodarczyk et al., 2019); (Pavić et al., 2017).

Il Gold standard per la diagnosi di LPR è attualmente considerata la pH-impedenzometria nelle 24 h (MII-pH) (Lechien et al., 2019), (Galluzzi et al., 2015), in quanto in grado di caratterizzare gli episodi di reflusso rilevando sia le proprietà chimiche (acido, debolmente acido o debolmente alcalino), nonché la composizione del reflusso (liquido, gassoso o misto) e l'altezza raggiunta dallo stesso (Landry et al., 2012). La MII-pH è il gold standard per lo studio del GER atipico di tipo respiratorio ma presenta tuttavia diversi limiti: in primo luogo, si tratta di un esame invasivo e di lunga durata ed il posizionamento della sonda nei bambini può talvolta richiedere l'anestesia generale e l'ospedalizzazione. Inoltre, l'analisi e l'interpretazione dei dati ottenuti richiedono tempo e una notevole esperienza. Non da ultimo, l'assenza di parametri di riferimento per la popolazione pediatrica, rende difficoltosa la valutazione ed il confronto dei risultati (Kilic et al., 2013), (Greifer et al., 2012).

Un altro strumento di cui si dispone per la diagnosi di LPR è il monitoraggio del pH faringeo nelle 24 ore. Questo, rispetto al MII-pH, è relativamente poco invasivo e ben tollerato da bambini sopra i 7 mesi di età (Knight et al., 2000). Esso può essere eseguito in ambulatorio, non richiede l'inserimento di una sonda esofagea e non necessita di una verifica radiografica del posizionamento della stessa. Di solito, inoltre, non provoca disfagia, conati di vomito o fastidio alla gola durante la deglutizione (Messalam et al., 2016), (Andrews et al., 2013). Il principale svantaggio del monitoraggio del pH faringeo nelle 24 ore rispetto al monitoraggio MII-pH è che il primo è in grado di rilevare solo il reflusso acido e non quello debolmente acido o non acido, implicato nella patogenesi del LPR (Plocek et al., 2019), (Landry et al., 2012). Come per il MII-pH, anche in questo caso non esistono dati normativi e, pertanto, il consenso sull'interpretazione dei risultati non è unanime (Knight et al., 2000).

Negli ultimi anni, diversi studi hanno sottolineato il ruolo della pepsina come promettente marcatore non invasivo del LPR. La pepsina A, presente in tutti i reflussi indipendentemente dal pH, può essere misurata nella saliva, nei campioni di lavaggio nasale e laringeo, nelle lacrime, nel liquido dell'orecchio medio e nella mucosa faringolaringea (Iannella et al., 2015), (Luebke et al., 2017), (Samuels et al., 2022), (Lei et al., 2021), (Formánek et al., 2015), (O'Reilly et al., 2015), (Luo et al., 2014). La natura non invasiva del campionamento della pepsina salivare, in particolare, ne definisce l'elevata



rilevanza clinica e il potenziale in ambito pediatrico. La pepsina dimostra un'associazione con i risultati del monitoraggio MII-pH, tuttavia non è sempre presente nei pazienti con LPR diagnosticata tramite MII-pH. Il test della pepsina, inoltre, effettuato su campioni di liquido BAL, sembra avere un elevato valore predittivo positivo (Formánek et al., 2015), seppure i suoi valori possono variare notevolmente nei vari sottogruppi di età pediatrica.

Terapia

La gestione della malattia da LPR in età pediatrica è rappresentata da un percorso personalizzato e graduale. Esso consiste inizialmente in un approccio conservativo che prevede l'adozione di modifiche comportamentali (dieta e stile di vita). Nei pazienti in cui ciò non dovesse essere sufficiente, è necessario procedere all'impostazione di una terapia farmacologica. L'intervento chirurgico è invece riservato a casi eccezionali, in presenza cioè di refrattarietà alla farmacoterapia. Molti neonati e bambini rispondono, fortunatamente, alle misure conservative che rappresentano, pertanto, l'opzione empirica più logica ed economicamente vantaggiosa per i pazienti con malattia da LPR lieve-moderata (Venkatesan et al., 2013).

Più nel dettaglio, le modifiche comportamentali mirano a:

- modificare la composizione degli alimenti (addensamento del latte e delle pappe), in modo tale da incrementare la sensazione laringea e la funzione generale di deglutizione e ridurre la frequenza di rigurgiti (Horvath et al., 2008), (Craig et al., 2004);
- preferire l'allattamento al seno per ridurre GER e rigurgito (Heacock et al., 1992), (Campanozzi et al., 2009) ed utilizzare poppate più piccole ma più frequenti, mantenendo un'adeguata quantità totale giornaliera di latte artificiale o materno (Omari et al., 2002);
- evitare di allattare poco prima di andare a letto e regolarizzare la dieta del bambino o della madre (in caso di allattamento al seno) per eliminare le sostanze che aumentano il numero di rilassamenti transitori degli sfinteri esofagei (es. cioccolato, caffeina, alcol, menta, menta piperita, cibi fritti e grassi, ecc.);
- evitare pasti o bevande acide o piccanti (agrumi, succhi di frutta, pomodori) e bevande gassate perché queste ultime possono causare gonfiore gastrico;

- trattare l'eventuale stitichezza funzionale mediante dieta ad alto contenuto di fibre o uso di lassativi (Baran et al., 2017), (Baran et al., 2012);
- eliminare il fumo passivo, anch'esso causa di reflusso nei neonati e nei bambini (Djeddj et al., 2018);
- mantenere il neonato in posizione relativamente verticale per almeno 30 minuti dopo la poppata o elevare la testa del letto nei bambini in età prescolare e scolare (non nei neonati e nei bambini di età inferiore ai due anni per il rischio di soffocamento) (Rosen et al., 2018), (Moon et al., 2016), (Jeffery et al., 2000).

L'approccio farmacologico più comune prevede l'uso di inibitori di pompa protonica (IPP). Gli IPP si legano in modo covalente alle pompe acide della mucosa gastrica e forniscono la massima efficacia se assunti 30 minuti prima di un pasto (Meyer et al., 2004). Essi sono attualmente i farmaci più prescritti per il trattamento del reflusso in età pediatrica (Zoizner-Agar et al., 2020), seppure la loro assunzione sul lungo periodo deve essere limitata, in quanto a lungo termine possono alterare il metabolismo del calcio e del magnesio, la densità minerale ossea ed i livelli di vitamina B12 (Eusebi et al., 2017), (D'Agostino et al., 2016). Le modifiche comportamentali, pertanto, dovrebbero essere mantenute anche dopo l'interruzione degli IPP per evitare facili recidive. Potrebbe inoltre rendersi necessario un ulteriore ciclo di IPP, qualora tali comportamenti non si rivelassero adeguati a prevenire la ricomparsa dei sintomi. L'impiego di PPI non deve essere preso in considerazione per il trattamento della over-regurgitation del lattante qualora si presenti come sintomo isolato. Gli eventi avversi più comuni riguardano cefalea, diarrea, nausea, faringiti e addominalgia, mentre la soppressione acida a lungo termine può costituire un fattore di rischio per: polmoniti, gastroenteriti, candidosi sistemiche, enterocolite necrotizzante nel lattante pretermine, ipomagnesemia e osteoporosi.

Secondo le più recenti linee guida, il trial con PPI per 4/8 settimane a scopo diagnostico per i pazienti con sola sintomatologia extra-esofagea non deve essere utilizzato.

In caso di reflusso non acido o misto, è indicata la terapia farmacologica con i derivati dell'acido alginico (alginati), da soli o in combinazione con gli IPP. Gli alginati formano una sorta di barriera che impedisce il reflusso gassoso/liquido livello dell'esofago, della laringe e della faringe. Essi inol-



tre possono restare attivi fino a 4 ore e preservare, pertanto, l'integrità della barriera funzionale (Zentilin et al., 2005). Gli alginati si sono dimostrati più o almeno ugualmente efficaci rispetto alle modifiche comportamentali (addensanti del latte) (Ummarino et al., 2015), (Baldassarre et al., 2020) ed inoltre in grado di ridurre significativamente il numero e la severità degli episodi di reflusso acido e non acido (Salvatore et al., 2018).

Nei neonati allattati al seno che non hanno risposto alle terapie massimali, convenzionali o non farmacologiche per LPR, vale la pena effettuare una prova di 2-4 settimane con una formula a base di proteine ampiamente idrolizzate o con la restrizione di tutti i latticini dalla dieta materna. La prova è considerata positiva se il rigurgito o il vomito apparenti diminuiscono significativamente di frequenza entro 4 settimane e se la reintroduzione provoca una recidiva dei sintomi. Talvolta questa formula è utilizzata per aiutare i pazienti a ridurre l'uso di IPP o per integrare la terapia con IPP, attraverso la somministrazione di una dose notturna utile a sopprimere la produzione acida (Katz et al., 2003).

In passato è stato proposto l'impiego di agenti per la promozione della fisiologica mobilità sfinterica (es. Metoclopramide, Eritromicina, Domperidone), ma a causa della mancanza di efficacia e sicurezza prevedibili, queste terapie sono oggi utilizzate raramente (Czinn et al., 2013), (Brodsky et al., 2006).

Qualora ci siano casi di LPR resistenti al trattamento farmacologico, che abbiano sviluppato complicanze potenzialmente pericolose per la vita (es. gravi episodi di apnea, bradicardia, polmonite ricorrente) o in cui la fisiologica crescita sia fortemente compromessa nonostante un trattamento medico aggressivo, si valuta la possibilità di intervenire chirurgicamente. La procedura chirurgica più comunemente utilizzata è la Fundoplicatio laparoscopica secondo Nissen, Thal o Toupe. Questo intervento mira a ricostruire uno sfintere esofageo inferiore competente e a riparare il difetto iatale, eseguendo un avvolgimento antireflusso del fondo gastrico (totale o parziale) intorno all'esofago inferiore (Iwanaka et al., 2010), (Capito et al., 2008).

Le più recenti acquisizioni in merito all'iter diagnostico-terapeutico del GERD e dei sintomi extra-esofagei in età pediatrica sono contenute all'interno del documento ufficiale *Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society*

for *Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN-ESPGHAN).

L'approccio in Team e considerazioni finali

L'approccio al paziente pediatrico deve porre, nell'operatore che vi si avvicina, cautele e modalità cliniche peculiari, non solo in relazione alla maggiore fragilità dei più piccoli ed alla relazione con i caregivers, ma soprattutto per la specificità del bambino che si presenta come un'entità biologica che non può essere paragonata all'adulto. Le peculiarità anatomiche e fisiopatologiche impongono conoscenze specifiche mentre la relazione con il caregiver impone modalità di approccio clinico speciali, che vanno considerate come variabili condizionanti i risultati delle valutazioni clinico-strumentali che si andranno ad eseguire.

L'approccio in Team, pertanto, è imprescindibile dal coinvolgimento di tutte quelle figure professionali mediche e non mediche che intorno al bambino devono operare, in senso diagnostico e abilitativo/riabilitativo.

Il coordinamento del Team ed il coinvolgimento delle diverse figure (fonia, ORL, logopedista, pediatra di famiglia, gastroenterologo) deve essere rispettoso della preponderanza attuale del problema che si va ad affrontare e demandate ad altre figure in funzione dei risultati che si ottengono.

Bibliografia

- Andrews TM, Orobello N. Histologic versus PH Probe Results in Pediatric Laryngopharyngeal Reflux. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2013; 77: 813-816.
- Arianpour K, Forman S, Karabon P, Thottam P. Pediatric acquired subglottic stenosis: Associated costs and comorbidities of 7,981 hospitalizations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019; 117: 51-56.
- Baldassarre ME et al. Magnesium Alginate in Gastro-Esophageal Reflux: A Randomized Multicenter Cross-over Study in Infants. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17: 83.
- Baran M et al. Gastroesophageal Reflux in Children with Functional Constipation. *Turkish J. Gastroenterol.* 2012; 23: 634-638.



- Baran M et al. The Overlap of Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Constipation in Children: The Efficacy of Constipation Treatment. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 29: 1264-1268.
- Baudoin T et al. Clinical features and diagnostic reliability in paediatric laryngopharyngeal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014 Jul; 78(7): 1101-6.
- Belafsky PC et al. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001; 111(8): 1313-7.
- Belafsky P.C. et al. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice.* 2002; 16(2): 274-7.
- Brodsky L, Carr MM. Extraesophageal Reflux in Children. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006; 14: 387-392.
- Block BB, Brodsky L. Hoarseness in children: the role of laryngopharyngeal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007; 71: 1361-9.
- Campanozzi A et al. Prevalence and Natural History of Gastroesophageal Reflux: Pediatric Prospective Survey. *Pediatrics* 2009; 123: 779-783.
- Capito C et al. Long-Term Outcome of Laparoscopic Nissen-Rossetti Fundoplication for Neurologically Impaired and Normal Children. *Surg. Endosc. Other Interv. Tech.* 2008; 22: 875-880.
- Carr M, Abu-Shamma U, Brodsky L. Predictive value of laryngeal pseudosulcus for gastroesophageal reflux in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69(8): 1109-12.
- Consensus 2015: i disordini funzionali gastrointestinali in età prescolare. XXVII Congresso Nazionale SIPPS.
- Craig WR et al. Metoclopramide, Thickened Feedings, and Positioning for Gastro-Oesophageal Reflux in Children under Two Years. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 18: CD003502.
- Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal Reflux Disease in Neonates and Infants: When and How to Treat. *Pediatr. Drugs* 2013; 15: 19-27.
- D'Agostino JA et al. Use of Gastroesophageal Reflux Medications in Premature Infants after NICU Discharge. *Pediatrics* 2016; 138: 20161977.
- Djeddi D et al. Effects of Smoking Exposure in Infants on Gastroesophageal Reflux as a Function of the Sleep-Wakefulness State. *J. Pediatr.* 2018; 201: 147-153.
- Duncan DR et al. Gastroesophageal Reflux Burden, Even in Children That Aspirate, Does Not Increase Pediatric Hospitalization. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63: 210-217.
- Eusebi LH et al. Proton Pump Inhibitors: Risks of Long-Term Use. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32: 1295-1302.

- Formánek M et al. Comparison of Three Methods Used in the Diagnosis of Extraesophageal Reflux in Children with Chronic Otitis Media with Effusion. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015; 547959.
- Galluzzi F et al. The Assessment of Children with Suspected Laryngopharyngeal Reflux: An Otorhinolaryngological Perspective. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2015; 79: 1613-1619.
- Gold BD. Gastroesophageal reflux disease: could intervention in childhood reduce the risk of later complications? *Am. J. Med.* 2004; 117(Suppl. 5A): 23-29.
- Greifer M et al. Impedance and Extraesophageal Manifestations of Reflux in Pediatrics. *Laryngoscope* 2012; 122: 1397-1400.
- Heacock HJ et al. Influence of Breast versus Formula Milk on Physiological Gastroesophageal Reflux in Healthy, Newborn Infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1992; 14: 41-46.
- Horvath A et al. The Effect of Thickened-Feed Interventions on Gastroesophageal Reflux in Infants: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Pediatrics* 2008; 122: e1268-e1277.
- Iannella G et al. Investigation of Pepsin in Tears of Children with Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2015; 79: 2312-2315.
- Iwanaka T et al. Laparoscopic Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children. *Surg. Today* 2010; 40: 393-397.
- Jeffery HE et al. The Role of Swallowing during Active Sleep in the Clearance of Reflux in Term and Preterm Infants. *J. Pediatr.* 2000; 137: 545-548.
- Katz PO. Optimizing Medical Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease: State of the Art. *Rev. Gastroenterol. Disord.* 2003; 3: 59-69.
- Kilik M et al. Impact of Laryngopharyngeal and Gastroesophageal Reflux on Asthma Control in Children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2013; 77: 341-345.
- Knight RE et al. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2000; 110(9): 1462-6.
- Koebnick C, Getahun D, Smith N, et al. Extreme childhood obesity is associated with increased risk for gastroesophageal reflux disease in a large population-based study. *Int. J. Pediatr. Obes.* 2011; 6 (2-2): 257-263.
- Košec A, Žaja O, Matovinović F, et al. Significance of Extra-Esophageal Symptoms in Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 24(4): e472-e476.
- Landry AM, Thompson DM. Laryngomalacia: disease presentation, spectrum, and management. *Int J Pediatr.* 2012; 2012: 753526.



- Lechien JR et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 160: 762-782.
- Lei L et al. Correlation of Pathogenic Effects of Laryngopharyngeal Reflux and Bacterial Infection in COME of Children. *Acta Otolaryngol.* 2021; 141: 454-458.
- Luebke K et al. Pepsin as a Biomarker for Laryngopharyngeal Reflux in Children with Laryngomalacia. *Laryngoscope.* 2017; 127: 2413-2417.
- Luo HN et al. Role of Pepsin and Pepsinogen: Linking Laryngopharyngeal Reflux with Otitis Media with Effusion in Children. *Laryngoscope* 2014; 124: E294-E300.
- May J, Shah P, Lemonnier L, et al. Systematic review of endoscopic airway findings in children with gastroesophageal reflux disease, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2011; 120 (2): 116-122.
- Mantegazza C et al. Laryngeal Signs and PH-Multichannel Intraluminal Impedance in Infants and Children: The Missing Ring: LPR and MII-PH in Children. *Dig. Liver Dis.* 2020; 52: 1011-1016.
- Martin AJ et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002; 109 (6): 1061-1067.
- Mesallam TA. Oropharyngeal 24-Hour PH Monitoring in Children with Airway-Related Problems. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2016; 9: 168-172.
- Meyer TK et al. Contemporary Diagnostic and Management Techniques for Extraesophageal Reflux Disease. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004; 12: 519-524.
- Moon RY et al. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Evidence Base for 2016 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics* 2016; 138: e20162940.
- Nelson P et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey, Pediatric Practice Research Group, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1997; 151 (6): 569-572.
- O'Reilly RC et al. The Role of Gastric Pepsin in the Inflammatory Cascade of Pediatric Otitis Media. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015; 141: 350-357.
- Omari TI et al. Mechanisms of Gastro-Oesophageal Reflux in Preterm and Term Infants with Reflux Disease. *Gut* 2002; 51: 475-479.
- Pados BF et al. The Gastrointestinal and Gastroesophageal Reflux (GIGER) Scale for Infants and Toddlers. *Glob Pediatr Health.* 2021 Jul 14; 8: 2333794X211033130.
- Pavić I et al. The Importance of Combined 24-Hour Multichannel Intraluminal Impedance-PH Monitoring in the Evaluation of Children with Suspected Laryngopharyngeal Reflux. *Clin. Otolaryngol.* 2017; 42: 544-549.

- Plocek A et al. Esophageal Impedance-PH Monitoring and Pharyngeal PH Monitoring in the Diagnosis of Extraesophageal Reflux in Children. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019; 6271910.
- Ricci-Maccarini A et al. Development and Validation of the Children's Voice Handicap Index-10 for Parents. *J Voice.* 2016; 30(1): 120-6.
- Rosen R et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018; 66: 516-554.
- Rosen R et al. The Edematous and Erythematous Airway Does Not Denote Pathologic Gastroesophageal Reflux. *J. Pediatr.* 2017; 183: 127-131.
- Salvatore S et al. The Effect of Alginate in Gastroesophageal Reflux in Infants. *Pediatr. Drugs* 2018; 20: 575-583.
- Samuels TL et al. Association of Pepsin With Inflammatory Signaling and Effusion Viscosity in Pediatric Otitis Media. *Laryngoscope* 2022; 132: 470-477.
- Singendonk MMJ et al. Reliability of the Reflux Finding Score for Infants in Flexible versus Rigid Laryngoscopy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016; 86: 37-42.
- Sofokleous V et al. Pediatric Laryngopharyngeal Reflux in the Last Decade: What Is New and Where to Next? *J Clin Med.* 2023 Feb 10; 12(4): 1436.
- Ummarino D et al. Effect of Magnesium Alginate plus Simethicone on Gastroesophageal Reflux in Infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60: 230-235.
- Vakil N et al. The Global Consensus Group (2006) The Montreal definition of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 101: 1900-20.
- Van Der Pol et al. Development of the Reflux Finding Score for Infants and Its Observer Agreement. *J. Pediatr.* 2014; 165: 479-484.
- Venkatesan NN et al. Laryngopharyngeal reflux disease in children. *Pediatr. Clin. North Am.* 2013; 60 (4): 865-878.
- Vandenplas Y, Rudolph C, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49 (4): 498-547.
- Włodarczyk E et al. Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux in Children with Voice Disorders Using 24-Hour Pharyngeal PH Monitoring. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2019; 121: 188-196.



- Zentilin P et al. An Evaluation of the Anti-reflux Properties of Sodium Alginate by Means of Combined Multichannel Intraluminal Impedance and PH-Metry. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21: 29-34.
- Zoizner-Agar G et al. Proton Pump Inhibitor Administration in Neonates and Infants. Lack of Consensus – An ASPO Survey. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2020; 137: 110200.

Reflusso faringo-laringeo e voce cantata: una malattia professionale?

S. Capobianco, M.R. Barillari, B. Fattori, G. Ruoppolo, L. Bastiani, A. Nacci

Introduzione

Gli studi scientifici che si sono occupati di descrivere la prevalenza e l'impatto della malattia da reflusso faringo-laringeo (LPRD) tra coloro che fanno un uso artistico della voce sono molti, e si contraddistinguono per l'estrema eterogeneità nei criteri di inclusione ed esclusione, nella popolazione arruolata, e negli strumenti diagnostici. Tuttavia, pur essendo difficile stimare a partire dalla letteratura attuale l'esatta prevalenza della malattia da reflusso tra i cantanti, è possibile ipotizzare che l'utilizzo della voce cantata, soprattutto se professionale, costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo dell'LPRD. È possibile infatti che l'infiammazione e gli atteggiamenti compensatori che conseguono all'esposizione ai reflussi a livello faringo-laringeo, abbiano un impatto più o meno invalidante sull'attività artistica.

Epidemiologia dell'associazione tra reflusso faringo-laringeo e voce artistica: alcune considerazioni

Dalla letteratura, che, come è stato già espresso, è estremamente eterogenea, si possono trarre alcune considerazioni di carattere generale.

In primo luogo, nella prevalenza e nell'impatto dell'LPRD sulla voce, si osserva una stratificazione dei cantanti sulla base del livello a cui si avvicinano all'attività artistica. Un recente studio di Robotti e collaboratori (Robotti e coll., 2021) non evidenziava differenze significative nella prevalenza e nell'impatto di LPRD tra coristi amatoriali e controlli. Al contrario, i primi studi che hanno ipotizzato una correlazione tra LPRD e attività artistica hanno considerato coristi d'Opera professionisti (Cammarota e coll., 2007; Pregun e coll., 2009; Hocevar-Boltezar e coll., 2012), nei quali la sintomatologia compatibile con LPRD appariva maggiore rispetto ai soggetti di controllo. Infine, in uno studio di Lenti (Lenti e coll., 2018) sono stati arruolati 116 solisti d'Opera, oltre a



351 coristi e 578 controlli, ed è stato evidenziato un progressivo aumento di prevalenza nella sintomatologia da LPRD a partire dai controlli, passando dai coristi fino ad arrivare ai solisti, che presentavano una prevalenza maggiore in particolare nei sintomi compatibili con reflusso gastro-esofageo (GERD), ovvero pirosi e dolore epigastrico, rispetto ai coristi. Un'attività canora professionalizzante appare dunque come un fattore probabilmente determinante nell'aumentare il rischio di LPRD tra i cantanti, in associazione ad alcuni fattori riguardanti l'attività artistica in sé o lo stile di vita, che diventano parte integrante della vita dell'artista professionista.

Se da un lato i punteggi ottenuti mediante questionari di autovalutazione descrivono una maggiore prevalenza di sintomatologia compatibile con LPRD tra i cantanti professionisti, la seconda considerazione riguarda al contrario l'aumentata prevalenza di alterazioni disfunzionali e organiche del piano glottico tra cantanti (in particolare allievi di canto) asintomatici ai questionari di autovalutazione, come il Singing Voice Handicap Index (SVHI) (Cohen e coll., 2007; Baracca e coll., 2013). In numerosi studi, allievi e insegnanti di canto esaminati mediante laringostroboscopia presentavano una prevalenza di alterazioni organiche e funzionali intorno al 70%, raggiungendo talvolta il 90% (Lundy e coll., 1999; Sataloff e coll., 2012; Mynt e coll., 2016; Castelblanco e coll., 2014). In uno studio di Nacci e collaboratori (Nacci e coll., 2019) tra le alterazioni funzionali e organiche evidenziate alla laringostroboscopia eseguita su allievi di canto (con una prevalenza del 60,7% rispetto al 20% dei controlli), veniva riportata anche una maggiore prevalenza di segni compatibili con faringo-laringite da reflusso, come iperemia laringea posteriore (presente nel 16,1% dei cantanti e nel 5% dei controlli, $p=0,05$), ed edema laringeo (14,3% dei cantanti vs 3,3% dei controlli, $p=0,03$), in associazione a un significativo aumento di prevalenza di sintomatologia compatibile con LPRD indagata mediante questionari (26,8% vs 5%, $p=0,001$).

Fisiopatologia degli effetti della malattia da reflusso faringo-laringeo sulla voce

Le basi fisiopatologiche della malattia da reflusso faringo-laringeo sono descritte in altri capitoli di questa trattazione. È tuttavia opportuno in questa sede descrivere le conseguenze biomeccaniche dell'esposizione della mucosa cordale al reflusso gastrico e ai suoi componenti, e perché tali re-

azioni abbiano un impatto rilevante sulla voce e in particolare sulla voce cantata (Figura 1).

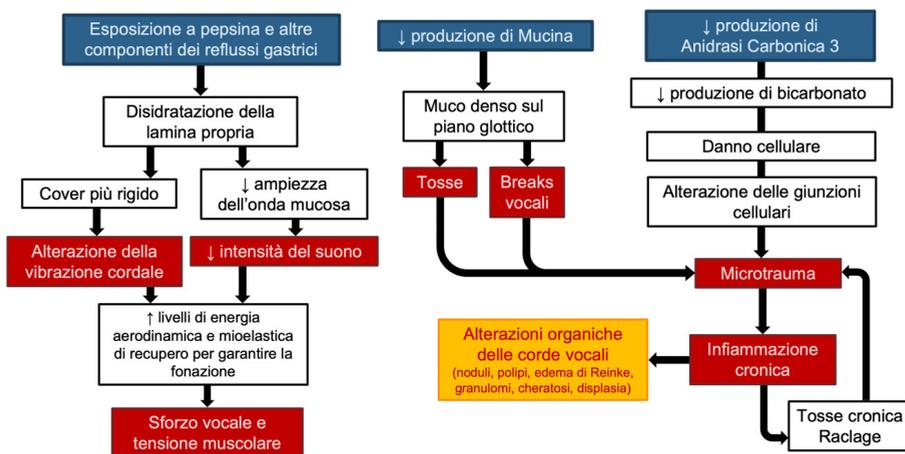


Fig. 1 - Fisiopatologia degli effetti del reflusso faringo-laringeo sulla voce, particolarmente rilevanti nella voce cantata.

Da un lato l'esposizione della mucosa cordale al reflusso gastrico (i cui principali componenti sono rappresentati dall'acido cloridrico e dalla pepsina, senza tuttavia dimenticare tripsina, sali biliari e altri), genera una risposta infiammatoria con richiamo di cellule (in particolare linfociti) e mediatori infiammatori (MMP2, TGF, VEGF, CD161,...) nella lamina propria e concomitante distruzione di alcune fondamentali proteine che ne compongono la matrice extra-cellulare (tra cui elastina, acido ialuronico e decorina) (Lechien e coll., 2019a; Lechien e coll., 2019b). Questo processo modifica le proprietà biomeccaniche della lamina propria delle corde vocali, con un aumento della rigidità e della viscosità del cover e una riduzione dell'ampiezza dell'onda mucosa (Chan e coll., 2001). Per mettere in vibrazione le corde vocali sono pertanto necessari livelli aumentati di forza aerodinamica, con conseguenti meccanismi compensatori di iperfunzione che portano il soggetto a lamentare fatica vocale e tensioni muscolari. Questo processo è amplificato nella voce cantata che richiede da un lato un controllo fine della vibrazione cordale e della coordinazione pneumo-fonica, e dall'altro una richiesta di volume ed estensione maggiore rispetto al parlato.



In secondo luogo, l'esposizione della mucosa laringea alla pepsina riduce sia l'espressione del gene della mucina (Samuels e coll., 2008) che del gene dell'Anidrasi Carbonica 3 (responsabile della produzione del bicarbonato) (Min e coll., 2016). Entrambi questi geni sono implicati nell'idratazione del muco, e la loro riduzione provoca il deposito di muco denso sul piano glottico, estremamente rilevante nella sintomatologia riportata dal cantante, che lamenta saltuaria raucedine, breaks vocali e in generale una "voce sporca", e che può instaurare meccanismi patologici di tosse cronica e *raclage*, che contribuiscono al traumatismo subito dalla mucosa cordale.

Infine, nella mucosa esposta a reflusso gastrico è stata registrata una significativa riduzione di E-cadherina e Heat Shock Proteins (in particolare Hsp70), con una conseguente perdita di adesione tra le cellule dell'epitelio e dilatazione degli spazi intercellulari, fenomeno che pone la mucosa laringea a rischio di microtraumatismi, e a conseguente ulcerazione e cheratosi, favorenti lo sviluppo di alcune lesioni benigne delle corde vocali quali noduli, polipi, edema di Reinke, e granulomi (Lechien e coll., 2019b).

In un circolo vizioso il canto viene dunque particolarmente interessato dagli effetti che LPR esercita sulle proprietà biomeccaniche delle corde vocali (e dunque sulla qualità vocale), e dall'altro lato ne amplifica gli effetti mediante microtraumatismi e meccanismi compensatori di iperfunzione muscolare.

Fattori di rischio per lo sviluppo di LPRD da parte del cantante professionista

Come evidenziato da numerosi studi sulla prevalenza di LPRD tra i cantanti, citati precedentemente in questo capitolo, il passaggio all'attività professionale (sia come corista che come solista) pare risultare determinante nell'aumento della prevalenza della patologia. Tra i fattori che caratterizzano lo stile di vita e l'attività dei cantanti professionisti e che risultano predisponenti per lo sviluppo di LPRD, riscontriamo:

1. Uso intensivo della voce

Un cantante professionista si trova a dover utilizzare intensamente la voce con calendari di lavoro impegnativi, caratterizzati in alcuni casi da performance in pubblico per diverse sere a settimana per settimane o mesi consecutivi, unito all'attività *off-stage*, caratterizzata da prove, lezioni di canto, masterclass, audizioni e registrazioni. Considerando

il cantante come un “atleta vocale” è evidente che talvolta il tempo di recupero ottimale tra una performance vocale e l’altra possa non essere garantito, con conseguente rischio di infiammazione e danni organici alla mucosa cordale, oltre che di fatica vocale a livello muscolare.

2. Spostamenti in aereo o bus

I rischi correlati agli spostamenti sono legati da un lato alla secchezza dell’aria e ai bruschi sbalzi di temperatura, che possono ridurre l’elasticità e l’idratazione della mucosa cordale, dall’altro dal livello di rumore di fondo, che sui voli commerciali può raggiungere gli 85-90 dB (Lane e coll., 2014), richiedendo alle persone in viaggio di alzare istintivamente il tono della voce per poter sostenere delle conversazioni, secondo un meccanismo denominato *effetto Lombard*.

3. Stress e ansia

Stress e ansia caratterizzano in particolare la vita dei cantanti solisti, diventando in alcuni casi invalidanti (Lenti e coll., 2018). Fattori psicogeni sono stati direttamente associati sia a iperfunzione, fatica vocale, e tensione muscolare (Dworkin-Valenti e coll., 2018), sia a malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD) (Kamolz e Velanovich, 2002).

4. Ambienti di lavoro

Non sempre i cantanti si trovano a esibirsi in condizioni ambientali ottimali. Possono infatti essere presenti allergeni (soprattutto in edifici antichi), un’acustica non ideale con rischio di abuso vocale a causa dello scarso feedback, effetti speciali come il fumo, e temperature estreme in caso di performance all’aperto o in edifici privi di impianto di riscaldamento (come chiese, basiliche o cattedrali).

5. Utilizzo di farmaci e abuso di sostanze voluttuarie

Alcuni farmaci come antistaminici e corticosteroidi contribuiscono alla disidratazione della lamina propria, modificando le proprietà biomeccaniche del cover cordale con aumentato rischio di microtrauma e sforzo vocale (Nemr e coll., 2017). Inoltre, sostanze anestetiche o analgesiche possono interferire con la propriocezione faringo-laringea, con rischio di *malmenage* vocale. Per quanto riguarda le sostan-



ze d'abuso, sia l'esposizione al fumo (Kohata, 2016) che l'assunzione di alcool (Caballero-Mateos e coll., 2022) da un lato contribuiscono all'irritazione e alla disidratazione cordale, dall'altro sono stati associati direttamente allo sviluppo di GERD.

6. Stile di vita

È stato riportato frequentemente dai cantanti come spesso si trovano a consumare la cena a orari tardi dopo le performance, coricandosi poco dopo, con aumentato rischio di risalita dei reflussi gastrici a livello faringo-laringeo. Inoltre, sia tra i solisti che tra i coristi è stata riportata una prevalenza significativamente aumentata di obesità e sovrappeso rispetto ai controlli (Camarota e coll., 2007; Lenti e coll., 2018).

Se per i coristi (per esempio i coristi con contratto presso Enti Lirici) tutte le attività tendono a ruotare attorno al teatro di riferimento, i solisti svolgono la loro attività con spostamenti frequenti, che impediscono di instaurare una routine giornaliera stabile (Lenti e coll., 2018). Lo studio di Robotti e collaboratori (Robotti e coll., 2021), non ha invece evidenziato sostanziali differenze nelle abitudini di vita tra coristi amatoriali e controlli.

7. Tecnica di canto

Pur nell'estrema varietà di generi musicali, esperienze e descrizioni del gesto tecnico del canto, è stata descritta in letteratura nei cantanti professionisti (in particolare nel canto classico) un maggiore coinvolgimento dei muscoli addominali e un'asincronia di movimento nelle fasi di espansione-riduzione tra il diametro toracico e il diametro addominale rispetto ai soggetti non cantanti (Salomoni e coll., 2016; Cunsolo e coll., 2022). Queste descrizioni sono in linea con il concetto di "supporto", un termine che in generale nella didattica del canto si riferisce all'attivazione dei muscoli addominali e dei muscoli toracici inspiratori (es. intercostali esterni) durante l'emissione vocale per garantire una risalita controllata del diaframma e una corretta postura del sistema toraco-addominale per sviluppare le relazioni muscolari dinamiche di agonismo-antagonismo tra i vari elementi che lo compongono (Spillane, 1989). Tuttavia questa conformazione, con la con-

trazione durante l'espiazione dei muscoli addominali unita all'attivazione dei muscoli inspiratori, può determinare un aumento della pressione intra-addominale e una conseguente pressione sullo Sfintere Esofageo Inferiore (SEI) con aumentato rischio di GERD e disfunzione del SEI. Sataloff (Sataloff e Murry, 2017) ha registrato mediante pH-metria a doppio probe (esofageo e ipofaringeo) episodi di reflusso esofageo sia prossimale che distale in concomitanza con l'attività del canto e in associazione al sintomo di piroisi.

A favore del ruolo delle dinamiche respiratorie nello sviluppo della sintomatologia da GERD o LPRD, è interessante riportare come nello studio di Pregun e collaboratori (Pregun e coll., 2009) siano stati inclusi oltre a 202 coristi d'Opera professionisti e 115 controlli, anche 71 strumentisti a fiato professionisti e 49 soffiatori di vetro, entrambe professioni con un importante coinvolgimento della muscolatura respiratoria. In queste ultime due categorie di soggetti, valutati mediante questionari di autovalutazione, veniva evidenziata una maggiore incidenza di sintomi compatibili con GERD (pirosi e rigurgito) rispetto ai controlli, mentre nei coristi si evidenziava anche un significativo aumento della disfonia. La sintomatologia in tutte e tre le categorie di soggetti appariva significativamente correlata alla durata dell'attività professionale.

Le metodiche di indagine di LPRD nei cantanti

È possibile stratificare gli studi che indagano la prevalenza e le caratteristiche di LPRD tra i cantanti sulla base delle metodiche diagnostiche. Alcuni lavori infatti utilizzano la laringostroboscopia per evidenziare segni indiretti compatibili con faringo-laringite da reflusso (Lundy e coll., 1999; Sataloff e coll., 2012; Mynt e coll., 2016; Castelblanco e coll., 2014; Nacci e coll., 2019), altri invece impiegano questionari di autovalutazione, tra cui il più utilizzato è il Reflux Symptom Index (RSI), proposto da Belafsky nel 2002 (Belafsky e coll., 2002) (Hocevar-Boltezar e coll. 2012; Pregun e coll., 2009; Cammarota e coll., 2007; Lenti e coll., 2018; Robotti e coll., 2021). Tuttavia, entrambi gli approcci non riportano il gold-standard diagnostico per LPRD, rappresentato dalla pH-impedenzometria delle 24 ore. L'unico studio che ha indagato la relazione tra la sintomatologia compatibile con LPRD (indagata mediante RSI) e la pH-metria orofaringea delle 24h in 20 cantanti non ha



evidenziato una correlazione significativa tra severità dei sintomi e livelli faringei di esposizione a reflussi (Lloyd e coll., 2017). Pur trattandosi di una casistica limitata, è ipotizzabile da un lato una maggiore sensibilità dei cantanti all'esposizione faringo-laringea ad agenti nocivi, con un possibile circolo vizioso di irritazione laringea mediato da un riflesso vagale che genera tosse e raclage, dall'altro un'inadeguatezza dell'RSI nell'indagare sintomi specifici di LPRD nel cantante, quali fatica vocale, riduzione di estensione (in particolare nel registro acuto), breaks vocali, difficoltà nella fonazione sottovoce, fastidio e tensione a livello della porzione anteriore del collo, e riduzione della brillantezza del timbro vocale. Tra i questionari specifici per la valutazione della sintomatologia della voce cantata, il Singing Voice Handicap Index (SVHI) (Cohen e coll., 2007; Baracca e coll., 2013), composto da 36 items, con una versione abbreviata di 10 items (SVHI-10) (Cohen e coll., 2009) validato in italiano da Nacci e collaboratori (Nacci e coll., in press), si è dimostrato uno strumento valido per esaminare l'impatto fisico, emotivo, ed economico dei problemi vocali nei cantanti. Ciononostante, si tratta di un questionario sintomo-specifico che non permette di ipotizzare una possibile diagnosi sulla base della sintomatologia riportata.

Una prima proposta per un questionario di autovalutazione per LPRD che consideri specificatamente l'impatto della patologia sulla voce cantata è stata avanzata da Lechien (Lechien e coll., 2019a) con il Singer Reflux Symptom Score (Singer RSS), proposto ma ad oggi non ancora validato.

In un recente studio di Nacci e collaboratori (Nacci e coll., 2023) è stato proposto l'SVHI-12-LPR, un questionario sviluppato a partire dall'SVHI che ha evidenziato quali items fossero più correlati nel cantante alla malattia da reflusso faringo-laringeo, valutata mediante laringostroboscopia e RSI. Lo studio, condotto su 163 cantanti, ha innanzitutto riportato una significativa correlazione tra l'RSI e l'SVHI ($p < 0,001$), a evidenziare l'impatto negativo in termini fisici, sociali ed economici della malattia da reflusso faringo-laringeo sull'attività canora. I 12 items dell'SVHI più correlati a LPRD (stimata a partire dai segni indiretti alla laringostroboscopia) costituiscono l'SVHI-12-LPR (Figura 2), un questionario che con un cut-off di 15 ha dimostrato una sensibilità dell'83% e una specificità del 69% (AUC 0,8; $p < 0,001$), rappresentando dunque un utile strumento di screening per identificare quali cantanti possano necessitare di una valutazione specialistica per LPRD. Tra gli items che compongono SVHI-12-LPR, i più correlati a LPRD sono rappresentati

dagli elementi che descrivono la probabile presenza di muco denso sul piano glottico (“La mia voce viene meno mentre canto”; “Avverto raucedine nella voce (non intenzionale) quando canto”; “La mia voce si incrina e si spezza”); in seconda istanza sono risultati significativi gli items associati al maggiore sforzo necessario a cantare (“Mi occorre un notevole sforzo per cantare”; “La mia voce cantata risulta forzata”); l’ultimo gruppo di items identificati nello studio riguarda una qualità vocale discontinua (a differenza per esempio delle lesioni organiche del piano glottico) che genera incertezza e conseguentemente stress psicologico (“La mia abilità canora varia di giorno in giorno”; “La qualità della mia voce è discontinua”; “La mia voce cantata mi disturba e mi preoccupa”). Tra gli ulteriori items che compongono l’SVHI-12-LPR troviamo elementi che descrivono un’alterazione della qualità vocale non solo della voce cantata, ma anche della voce parlata (“La mia voce parlata non è normale”; “La mia voce parlata è alterata dopo aver cantato”). Gli ultimi due items descrivono la sensazione di dolore, solletico e soffocamento durante il canto (che potrebbe essere associata sia a meccanismi compensatori di tensione muscolare, sia a stimolazione sensitiva o a inalazione del refluito gastrico), e il fatto che le alterazioni vocali associate a LPRD non siano solo alterazioni soggettive, ma notate da persone che conoscono la qualità vocale basale del soggetto (“La gente mi segnala che c’è qualcosa che non va nella mia voce mentre canto”).

Conclusioni

L’esposizione della mucosa faringo-laringea ai reflussi gastrici genera in particolare nella mucosa cordale un’alterazione delle proprietà biomeccaniche e un deposito di muco denso sul piano glottico che, uniti a meccanismi compensatori di sforzo e tensione muscolare e ad azioni traumatiche quali tosse secca e *raclage*, può avere un profondo impatto sulla qualità vocale particolarmente rilevante nella voce cantata. In un circolo vizioso, non solo i cantanti (in particolare i cantanti professionisti) sono più suscettibili alle variazioni nella qualità vocale associate a LPRD, ma presentano anche fattori di rischio specifici che predispongono allo sviluppo stesso della malattia. La diagnosi di LPRD nel cantante è fondamentale per poter intervenire mediante modificazioni dello stile di vita, terapia medica o chirurgica, e può essere effettuata attraverso la valutazione laringostroboscopica con evidenza di segni indiretti di faringo-laringite da reflusso, o utilizzando il gold-standard



SVHI-12-LPR

Nome e cognome _____ Data _____

Quanto frequentemente hai avuto questa percezione nell'ultimo mese?	Mai	Quasi mai	Qualche volta	Quasi sempre	Sempre
1. Mi occorre un notevole sforzo per cantare	0	1	2	3	4
2. La mia voce si incrina e si spezza	0	1	2	3	4
3. La gente mi segnala che c'è qualcosa che non va nella voce mentre canto	0	1	2	3	4
4. La mia abilità canora varia di giorno in giorno	0	1	2	3	4
5. La mia voce viene meno mentre canto	0	1	2	3	4
6. La mia voce cantata mi disturba e mi preoccupa	0	1	2	3	4
7. La mia voce parlata non è normale	0	1	2	3	4
8. Avverto raucedine nella voce (non intenzionale) quando canto	0	1	2	3	4
9. La mia voce cantata risulta forzata	0	1	2	3	4
10. La mia voce parlata è alterata dopo aver cantato	0	1	2	3	4
11. La qualità della mia voce è discontinua	0	1	2	3	4
12. Avverto dolore, solletico, sensazione di soffocamento quando canto	0	1	2	3	4

Tot. _____

≥ 15: suggestivo di faringolaringite da reflusso

Tratto da:

Nacci A, Capobianco S, Mazzoni L, Fattori B, Barillari MR, Genovese E, Berrettini S, Bastiani L. Development of a new self-assessment tool for laryngopharyngeal reflux screening in singers (SVHI-12-LPR). *Folia Phoniatr Logop.* 2023 Feb 23. doi: 10.1159/000529800. PMID: 36822157.

Fig. 2 - Singing Voice Handicap Index-12-LPR (SVHI-12-LPR) (Nacci e coll., 2023).

per la diagnosi di LPRD, cioè la pH-impedenzometria delle 24 ore a doppio probe. Per stimare l'impatto di LPRD sull'attività del cantante e come utile strumento di screening sono disponibili alcuni questionari di autovalutazione, tra cui il recente SVHI-12-LPR che è dedicato specificatamente alla sintomatologia da LPRD nella voce cantata (Nacci e coll., 2023).

Bibliografia

- Baracca G, Cantarella G, Forti S, et al. Validation of the Italian version of the singing voice handicap index. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271(4): 817-23.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002; 16(2): 274-7.
- Caballero-Mateos AM, López-Hidalgo JL, Torres-Parejo Ú, et al. Risk factors for functional dyspepsia, erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease: A cross-sectional study. *Gastroenterol Hepatol*. 2022; S0210-5705(22)00314-4.
- Cammarota G, Masala G, Cianci R, et al. Reflux symptoms in professional opera choristers. *Gastroenterology*. 2007; 132(3): 890-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.01.047. Erratum in: *Gastroenterology*. 2007; 133(4): 1393.
- Castelblanco L, Habib M, Stein DJ, et al. Singing voice handicap and videostroboscopy in healthy professional singers. *J Voice*. 2014; 28(5): 608-13.
- Chan RW, Gray SD, Titze IR. The importance of hyaluronic acid in vocal fold biomechanics. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 124(6): 607-14.
- Cohen SM, Jacobson BH, Garrett CG, et al. Creation and validation of the Singing Voice Handicap Index. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007; 116(6): 402-6.
- Cohen SM, Statham M, Rosen CA, Zullo T. Development and validation of the Singing Voice Handicap-10. *Laryngoscope*. 2009; 119(9): 1864-9.
- Cunsolo F, Ottaviani V, Capobianco S, Calcinoni O, Dellacà RL. Simultaneous monitoring of vocal doses and breathing patterns in professional singers. *Comput Biol Med*. 2022; 144: 105352.
- Dworkin-Valenti JP, Stachler RJ, Stern N, Amjad EH. Pathophysiologic Perspectives on Muscle Tension Dysphonia. *Arch Otolaryngol Rhinol*. 2018; 4(1): 1-10.
- Hočevar-Boltežar I, Šereg-Bahar M, Kravos A, et al. Is an occupation with vocal load a risk factor for laryngopharyngeal reflux: a prospective, multicentre, multivariate comparative study. *Clin Otolaryngol*. 2012; 37(5): 362-8.



- Kamolz T, Velanovich V. Psychological and emotional aspects of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2002; 15(3): 199-203.
- Kohata Y, Fujiwara Y, Watanabe T, et al. Long-Term Benefits of Smoking Cessation on Gastroesophageal Reflux Disease and Health-Related Quality of Life. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0147860.
- Lane H, and Bernard T. The Lombard Sign and the Role of Hearing in Speech. *Journal of Speech Language and Hearing Research*. 1971; 14: 677-709.
- Lechien JR, Saussez S, Nacci A, et al. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds lesions: A systematic review. *Laryngoscope*. 2019b; 129(9): E329-E341.
- Lechien JR, Schindler A, Robotti C, et al. Laryngopharyngeal reflux disease in singers: Pathophysiology, clinical findings and perspectives of a new patient-reported outcome instrument. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019a; 136(3S): S39-S43.
- Lenti MV, Cammarota G, Vidali F, et al. Reflux symptoms in professional opera soloists. *Dig Liver Dis*. 2019; 51(6): 798-803.
- Lloyd AT, Ruddy BH, Silverman E, Lewis VM, Lehman JJ. Quantifying Laryngopharyngeal Reflux in Singers: Perceptual and Objective Findings. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 3918214.
- Lundy DS, Casiano RR, Sullivan PA, et al. Incidence of abnormal laryngeal findings in asymptomatic singing students. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 121(1): 69-77.
- Min HJ, Hong SC, Yang HS, et al. Expression of CAIII and Hsp70 Is Increased the Mucous Membrane of the Posterior Commissure in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Yonsei Med J*. 2016; 57(2): 469-74.
- Myint C, Moore JE, Hu A, et al. A Comparison of Initial and Subsequent Follow-Up Stroboscopedaryngoscopic Examinations in Singers. *J Voice*. 2016; 30(4): 472-7.
- Nacci A, Baracca G, Romeo SO, et al. Endoscopic and Phoniatic Evaluation in Singing Students. *J Voice*. 2019; 33(2): 135-142.
- Nacci A, Capobianco S, Mazzoni L, et al. Development of a new self-assessment tool for laryngopharyngeal reflux screening in singers (SVHI-12-LPR). *Folia Phoniatri Logop*. 2023.
- Nemr K, Di Carlos Silva A, Rodrigues DA, Zenari MS. Medications and Adverse Voice Effects. *J Voice*. 2018; 32(4): 515.e29-515.e39.
- Pregun I, Bakucz T, Banai J, et al. Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? *Dig Dis*. 2009; 27(1): 38-44.

- Robotti C, Schindler A, Lechien JR, et al. Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux Symptoms, Dysphonia, and Vocal Tract Discomfort in Amateur Choir Singers. *J Voice*. 2021; 14: S0892-1997(21)00214-9.
- Salomoni S, van den Hoorn W, Hodges P. Breathing and Singing: Objective Characterization of Breathing Patterns in Classical Singers. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0155084.
- Samuels TL, Handler E, Syring ML, et al. Mucin gene expression in human laryngeal epithelia: effect of laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008; 117(9): 688-95.
- Sataloff RT, Hawkshaw MJ, Johnson JL, et al. Prevalence of abnormal laryngeal findings in healthy singing teachers. *J Voice*. 2012; 26(5): 577-83.
- Sataloff, RT and Murry, T. *Clinical assessment of voice*, San Diego, CA, Plural Publishing, Inc, 2017.
- Spillane KW. Breath support directives used by singing teachers: a Delphi study. *The NATS Journal*. Columbia University. 1989; 45: 9.

It may not be reflux: how voice disorders can present like LPR

T.L. Carroll, J.L. Winston

Dysphonia is broadly defined as an alteration of voice production that impairs social and professional communication. Dysphonia is not synonymous with the symptom of hoarseness, a rough or coarse quality of the voice. Rather, dysphonia includes complaints associated with not only the glottis, but the compensation that the intrinsic and extrinsic laryngeal muscles impart to improve the best voice possible. These complaints can be a quality change in the sound of the voice, but also include complaints of decreased vocal range, change in vocal pitch, vocal fatigue, effort, and strain. Reflux is a well-described etiology for dysphonic complaints in patients presenting to outpatient Otolaryngology clinics, (Cohen and Garrett, 2008) however reflux may not be the cause of the patient's "classic" reflux symptoms. Laryngopharyngeal Reflux (LPR), also known as extra-esophageal reflux or atypical reflux, is the retrograde flow of stomach contents into the laryngopharynx and related structures and can (and does) cause voice and throat symptoms. LPR remains primarily a diagnosis of exclusion in most clinical settings. The refluxate can be acidic (pH<4), weakly acidic (pH 4-7) or non-acidic (pH>7) and present with a variety of recurrent and chronic symptoms. However, when a patient presents with a dysphonic complaint, offering LPR as the cause of the symptom without thorough examination of vocal fold vibration can lead to misdiagnosis or, at a minimum, incomplete diagnosis.

Over the last 3 decades, treating dysphonia with an acid reducing medication in the outpatient setting has remained popular (Gooi et al., 2015). Unnecessary treatment of LPR adds the additional cost of medication side effects to the existing cost of proton pump inhibitors to the health care system, among others. (Carroll et al., 2017) In one study, the cost for the initial year's evaluation and treatment of LPR symptoms was quintuple that of typical GERD (Francis et al., 2013). In this same study A total of 54% of patients' symptoms



improved or resolved, while the remainder remained stable or worsened over the 5-year period. As research emerges that targets pepsin and other non-acidic reflux components as contributing the pathophysiology of LPR, empiric treatment with acid suppression medications alone for suspected LPR is also being questioned. This narrowly focused treatment misses the non-acid and weakly acidic components of the refluxate and therefore may be less successful in confirming reflux as the etiology of a patient's complaint (Lechien et al., 2020) Understanding the inflammatory role of the non-acidic components of gastric refluxate including pepsin and bile (among others) is an ongoing target of research and has the potential for better symptom control through more targeted treatment regimens in patients with proven LPR (Lechien et al., 2020).

Patients with a variety of laryngeal disorders can present with identical, vague throat symptoms including globus sensation, throat clearing, mucus sensation, post-nasal drip, chronic cough, laryngeal disordered breathing complaints (i.e. paradoxical vocal fold motion; PVFM) and dysphonia, none of which are truly specific to LPR (Cohen and Garrett, 2008). Despite LPR being implicated as the cause of a myriad of non-specific symptoms, LPR as a physiologic process is common. That being the case, dysphonia as a standalone complaint has many more potential etiologies/pathologies than LPR, thus an otolaryngologic exam, often including stroboscopy, warrants consideration. Whether or not LPR is a contributor to a patient's symptoms, especially dysphonia, will be discussed.

Background

Laryngopharyngeal reflux and gastroesophageal reflux

LPR does not always present alongside more common reflux symptoms such as heartburn, acid brash and the feeling of regurgitation. These symptoms of more classic gastroesophageal reflux disease (GERD) are often easier to diagnose and treat because they are tangible to the patient and well recognized by the medical community at large. LPR is often called 'silent' reflux because it presents with throat symptoms that are vague and non-specific, while also lacking the overt GERD comorbidities. It is not unusual for a patient without GERD symptoms to dispense the possibility that reflux is the cause of their otolaryngologic or pulmonary complaint. Pepsin, a primary mediator of the effects that reflux has on the laryngopharyngeal mucosa, is

a proteolytic enzyme made active in the acidic environment of the stomach (Johnston et al., 2007). While the stomach and esophagus have some native protection against pepsin, the upper aerodigestive tract does not (Johnston et al., 2013). Pepsin is implicated in laryngopharyngeal mucosal pathology with resultant LPR signs and symptoms (Adhami et al., 2004). The role of other digestive enzymes in the pathophysiology of LPR is also being considered, and with current treatment options targeting pepsin with barrier treatments will relieve the aerodigestive mucosa of all non-acidic offending molecules (Lechien et al., 2021).

Somewhat contrary to this treatment strategy, it is common for primary care providers/general practitioners in the United States to prescribe acid suppressive medications like proton pump inhibitors (PPI) to their patients who present with hoarseness (Raffi et al., 2014). Somewhat paradoxically, these clinicians who are not as familiar with the entity of LPR as they are with GERD offer reactive prescriptions for acid suppressive medications when they think of how to treat voice complaints. Even more concerning is that PPIs are often prescribed once a day for only 14 days and then stopped. The classic teaching is that longer periods of treatment at higher doses of acid suppression are often required before considering the effect of acid suppression on the patient's symptoms (Koufman et al., 1996; Park et al., 2005). Without the ability to evaluate the larynx on routine outpatient visits, it is understandable that the general practitioner, gastroenterologist, pulmonologist etc., being unable to rule out other pathology that could be causing a patient's presenting symptom, treat dysphonia this way. Patients who present with classic GERD symptoms in addition to their throat complaints are traditionally more likely to respond to reflux treatments including PPIs and anti-reflux surgeries (Krill et al., 2017). This finding makes sense because the chance that the refluxate, which is highly likely to be causing a patient's heartburn, is also making its way into the laryngopharynx. However, for those patients evaluated with HEMII-pH testing and not pH testing alone, selected carefully and for an LPR specific complaint as the outcome, success regardless of GERD can be achieved (Hoppo et al., 2013).

Cost and PPI Safety

Driving forces of both cost containment and patient safety are pushing otolaryngologists to better understand, diagnose and ultimately treat sus-



pected LPR symptoms more effectively (Francis et al., 2013; Carroll et al., 2017). PPIs have become a medication that physicians and their patients are not eager to use due to increased concern for a variety of adverse effects. Recent evidence has linked PPI use to renal disease, *C.difficile* colitis, and dementia among others (Klepser et al., 2013; Kwok et al., 2012; McDonald et al., 2015; Gomm et al., 2016). While these types of associations are not clearly proven, these issues are typically thought to be associated with long-term PPI use. The negative media attention garnered by such studies influence patients' willingness to take PPIs without a clear indication. This has led many to consider alternatives to the classic acid-suppression-only empiric trial approach (Lechien et al., 2020).

Glottic Insufficiency

One of the primary causes of symptoms that mimic LPR is Glottic insufficiency (GI). GI is the inappropriate escape of air from the glottis during normal phonation (Belafsky, 2002; Altman et al., 2005). Various common pathologies cause GI including vocal fold atrophy, vocal fold immobility or paralysis, scar or sulci, and vocal fold lesions. Grossly obvious laryngeal pathologies are easy to diagnose and assign as the cause of a patient's laryngeal symptoms. Examples of this would include a larger vocal fold polyp, a paralyzed vocal fold, a larger leukoplakic lesion, or severe vocal fold atrophy with bowing at rest. However, more subtle changes in the larynx such as a thin pseudocyst, a paresis, early vocal fold atrophy or a small scar are easily overlooked on white light exam alone (i.e., without videostroboscopy). Subtle presentations of these pathologies may not be readily apparent and supraglottic hyperfunction can mask these when viewed without stroboscopy. When viewed with stroboscopy, subtle abnormalities such as asymmetrical false vocal fold compression, mucosal wave and periodicity abnormalities, as well as closure pattern are revealed.

Symptom overlap between LPR and GI

There is strong symptom overlap between GI and LPR. Hoarseness, throat clearing, a sensation of mucus in the throat, globus sensation, chronic cough, vocal fatigue/strain/effort and difficulty swallowing are all complaints that can be caused by both LPR and GI. (Patel et al., 2014; Crawley et al., 2015; Kang et al., 2016) Vocal fold inflammation and edema may be the

only identifiable pathology on laryngovideostroboscopy (LVS), however it is not uncommon to see those findings in the background of other pathologies that explain a patient's voice change.

This makes sense in the setting of pathologies that often accompany reflux. Post-viral vagal neuropathy can lead to subtle motion abnormalities from recurrent laryngeal nerve involvement while also changing the motility of the esophagus and gut (Rees et al., 2009). It is not uncommon to see a subtle vocal fold paresis in patients with one or more of the overlapping symptoms. Esophageal motility issues can mimic LPR symptoms (Borges et al., 2020) and can lead to a higher chance of back up and reflux when the gut is not functioning optimally. The upper esophageal sphincter can begin to demonstrate hypertonicity in the setting of reflux with resultant sensations of globus and dysphagia. The lower esophageal sphincter (LES) can have variable findings in LPR patients depending on how the vagal neuropathy has affected its function and may lead to abnormal relaxation or increased pressure as seen on high resolution manometry studies (Sikavi et al., 2021). Because symptoms such as hoarseness and throat clearing improve when GI is improved with injection augmentation, it is hard to say, for example, in a patient with both a unilateral true vocal fold paresis and suspected LPR, that one or the other is the cause of the patient's presenting dysphonic or throat clearing complaint. (Patel et al., 2014)

Globus sensation

Globus sensation, the feeling of a lump, fullness or foreign body in the throat, is a symptom that is often linked to LPR. Depending on the etiology the globus complaint may be present at all times, present with dry swallows or be present when eating meals. Globus sensation that is associated with GI may be a result of inappropriate compensatory muscle use in the laryngopharynx, often seen and diagnosed in the senior author's practice as *secondary* muscle tension dysphonia (MTD) (Belafsky, 2002). Typically supraglottic, hyperfunctional behaviors are seen on LVS during phonation and the patient exhibits tight and tender strap muscles with or without a globus sensation. These patients often complain that the lump feeling is absent upon awakening (after a night's rest) and gets worse as the day goes on, a secondary clue that using the voice is what is contributing to the compensatory muscle sensations. Interestingly, patients with globus secondary to GI and



MTD may not feel the globus while talking, but rather while dry swallowing. This can easily be confused with the globus sensation from LPR, but there are subtle differences. Globus sensation associated with LPR is thought to be a result of either compensatory cricopharyngeal hyperfunction (Allen et al., 2010) or generalized edema of the arytenoids and post-cricoid area. The edema seen in the laryngopharynx from LPR is thought to be due to direct inflammatory effects of the acidic and non-acid contents of the refluxate (Johnston et al., 2010). Normally, reflux is prevented from entering the laryngopharynx by tonic contraction of the UES. Over time, in the setting of a higher-than-normal reflux burden, it is theorized that the UES begins to lose its ability to relax appropriately during swallowing, and, as a patient ages, the pharyngeal constrictors also are believed to dilate and lose tone against this higher pressure UES, leading to a less effective swallow (Allen et al., 2010). Both of these issues are likely to cause a globus sensation during meals. It can be very challenging to tease this out symptomatically and relying on patient reported symptoms alone may not be revealing.

When the differential diagnosis includes both GI and LPR, and the presenting symptoms are closely associated with voice use, (i.e. get worse as the day goes on/after significant periods of voice use, or are triggered by talking or laughing) addressing the GI with voice therapy or ultimately vocal fold augmentation may improve the presenting complaint. If patients improve with voice therapy or augmentation, their GI and not their LPR was more likely to be contributing to their symptoms. LPR may coexist with vocal fold lesions that are often attributed to overuse or misuse such as nodules and polyps. It may be time to consider that LPR is part of the etiologic process by which these lesions form (Lechien et al., 2019).

Throat clearing and chronic cough

Throat clearing, the sensation of needing to clear real or perceived mucus from the glottis or throat, is a common presenting symptom to otolaryngologists. This complaint is often blamed on LPR because it is an irritative symptom by nature and, if allergies have been ruled out or treated, LPR is the remaining target. Throat clearing is also a symptom of GI. Older patients with vocal fold atrophy are known to have throat clearing as a common presenting symptom of GI. A study by Patel et al. realized that throat clearing

is a common symptom to both true vocal fold atrophy and LPR. Once the correct treatment was applied, throat clearing improved (Patel et al., 2014).

Chronic cough (CC), a cough lasting longer than 8 weeks, is another complaint that has reflux included in its top 3 list of etiologies. After asthma and sinonasal/allergy disease has been ruled out or maximally treated, the majority of patients with CC are “ruled out” for reflux as the etiology by being given an acid suppression trial, often with high dose, twice daily PPIs. It is now known that acid suppression, given as a sole treatment to rule out reflux as the cause of a CC, is far from complete. Our understanding of pepsin as an etiology for chronic laryngopharyngeal inflammation has shifted the focus towards more comprehensive empiric reflux treatments, often including barrier treatments containing sodium alginate (alginates). Once reflux has truly been ruled in or out using more comprehensive acid suppression plus alginate trials (Lechien et al., 2020) or with hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal impedance with dual pH sensor testing (HEMII-pH) and high-resolution esophageal manometry (HRM), and if an appropriate reflux or dysmotility treatment is not successful to improve the patient’s CC, the cough is now deemed “refractory” (RCC) or “unexplained” (UCC). It is these patients with RCC and UCC that need clinicians to think outside the box and look at other potential stimuli for the CC. One stimulus for CC that is becoming more recognized is GI (Crawley et al., 2015). If a patient has GI from paresis, atrophy or scar and behavioral treatments have not improved the patient’s symptoms, diagnostic vocal fold injection augmentation (VFIA) can be performed to give the patient a chance to see how improved glottic competence affects their cough symptom (Carroll and Rosen, 2010). If the VFIA improves the patient’s symptoms for even a short time during the first few weeks after the temporary substance (often a carboxymethylcellulose or hyaluronic acid product) is placed, then a more durable procedure or surgery can be performed (Carroll et al., 2019). Anecdotally, patients who did not improve, or did not improve enough with behavioral management alone will often find the behavioral interventions for cough more effective after augmentation. This highlights an important fact: what clinicians who treat laryngeal disorders can offer to improve a patient will not always succeed in separate surgical or therapy-based silos—collaboration is the key.



LPR symptom and sign surveys

The reflux symptom index (RSI) and reflux finding score (RFS) have been part of the otolaryngologic LPR vernacular for more than 2 decades. The reflux symptom index (RSI) is a 9-item questionnaire developed by Belafsky and colleagues (Belafsky et al., 2002). It was developed using pH-only testing without impedance technology to determine if LPR is present. The RSI was never intended to be a diagnostic tool for LPR, but it is often used that way. Anecdotally in practice, the RSI seems less useful for diagnosing LPR but rather a good tool for following vague throat symptoms over time regardless of the cause (Brauer et al., 2017). Small studies have made the connection between LPR-attributed symptoms and glottic insufficiency and at least one study has demonstrated that the optimal RSI cutoff may be different in patients with concomitant allergic disease (Patel et al., 2014; Crawley et al., 2015; Brauer et al., 2017). A recent study by Devore et al. revealed that the RSI did not correlate with impedance results (Devore et al., 2021). The RSI is helpful for following any and all throat complaints but is not LPR specific.

The reflux finding score (RFS) is an 8-item rating scale derived by Belafsky and colleagues to facilitate a standardized approach to assessing LPR using physical findings on flexible laryngoscopy without stroboscopy (Belafsky et al., 2001). The RFS was developed in patients with pH-only technology and before HEMII-pH testing and HRM became readily available to truly identify patients with LPR. Laryngeal findings attributed to reflux and documented using the RFS may also be seen in healthy volunteers (Hicks et al., 2002; Milstein et al., 2005). More recent data cast a shadow on the reliability of the RFS.28–30 (Chang et al., 2015; Cumpston et al., 2016; Lee et al., 2017).

A modern answer to the RSI and RFS have been developed. The ability to ask questions of a patient and to be able to predict LPR being present with a sensitivity of 94.5% and a specificity of 81% is an enormous achievement. The Reflux Symptom Score (RSS), although somewhat cumbersome for patients due to its length, was developed using HEMII-pH technology and is proving a more reliable clinical and research tool (Lechien et al., 2019). The RSS-12, a shorter version of the original RSS has been developed and appears to have comparable sensitivity and specificity for diagnosing LPR. The Reflux Sign Assessment (RSA), similarly developed and validated using patients diagnosed with LPR based on HEMII-pH testing, demonstrates, with a sensitivity of 89.1 and specificity of 95.2, the presence of LPR changes to

the larynx, oropharynx and laryngopharynx. It is also somewhat cumbersome for the clinician due to the number of subsites that must be scored. This being the case, however, it is a much more reliable way to suspect LPR based on exam findings alone (Lechien et al., 2020).

Conclusion

Glottic insufficiency can present with identical symptoms to LPR. Laryngovideostroboscopy is indicated in any patient where the exam does not reveal the reason for a patient's presenting laryngological complaint. The astute clinician can determine the etiology of a patient's symptoms using both objective testing and empiric trials that treat both acid and non-acid LPR components. Behavioral therapy trials as well as diagnostic vocal fold augmentation procedures can often help determine if the patient's GI is the cause of the complaint.

References

- Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, Vaezi MF. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenter.* 2004; 99: 2098-2106.
- Allen J, White CJ, Leonard R, Belafsky PC. Effect of Cricopharyngeus Muscle Surgery on the Pharynx. *The Laryngoscope* 2010; 120 (8): 1498-1503.
- Altman KW, Atkinson C, Lazarus C. Current and Emerging Concepts in Muscle Tension Dysphonia: A 30-Month Review. *Journal of Voice* 2005; 19(2): 261-267.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *The Laryngoscope* 2001; 111(8): 1313-1317.
- Belafsky P. Muscle Tension Dysphonia as a Sign of Underlying Glottal Insufficiency. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2002; 127(5): 448-451.
- Borges LF, Salgado S, Hathorn KE, Feldman N, Carroll TL, Chan WW. Failed Swallows on High-Resolution Manometry Independently Correlates With Severity of LPR Symptoms. *Journal of Voice* 2020; S0892199720303477.
- Brauer DL, Tse KY, Lin JC, Schatz MX, Simon RA. The Utility of the Reflux Symptom Index for Diagnosis of Laryngopharyngeal Reflux in an Allergy Patient Population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* June 2017. doi:10.1016/j.jaip.2017.04.039.



- Carroll TL, Rosen CA. Trial Vocal Fold Injection. *Journal of Voice* 2010; 24(4): 494-498.
- Carroll TL, Werner A, Nahikian K, Dezube A, Roth DF. Rethinking the Laryngopharyngeal Reflux Treatment Algorithm: Evaluating an Alternate Empiric Dosing Regimen and Considering up-Front, PH-Impedance, and Manometry Testing to Minimize Cost in Treating Suspect Laryngopharyngeal Reflux Disease. *The Laryngoscope* 2017; 127: S1-S13.
- Carroll TL, Faudoa E, Van Doren M. Evaluation of a Shorter Follow-up Time to Capture Benefit of a Trial Vocal Fold Augmentation. *Journal of Voice* 2019; 33(2): 169-175.
- Chang BA, MacNeil SD, Morrison MD, Lee PK. The Reliability of the Reflux Finding Score Among General Otolaryngologists. *J Voice*. 2015; 29(5): 572-577. doi:10.1016/j.jvoice.2014.10.009.
- Cohen SM, Garrett CG. Hoarseness: Is It Really Laryngopharyngeal Reflux? *The Laryngoscope* 2008; 118(2): 363-366.
- Crawley BK, Murry T, Sulica L. Injection Augmentation for Chronic Cough. *Journal of Voice* 2015; 29(6): 763-767.
- Cumpston EC, Blumin JH, Bock JM. Dual PH with Multichannel Intraluminal Impedance Testing in the Evaluation of Subjective Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 155(6): 1014-1020.
- DeVore EK, Chan WW, Shin JJ, Carroll TL. Does the Reflux Symptom Index Predict Increased Pharyngeal Events on HEMII-PH Testing and Correlate with General Quality of Life? *Journal of Voice* 2021; 35(4): 625-632.
- Francis DO, Rymer JA, Slaughter JC, et al. High economic burden of caring for patients with suspected extraesophageal reflux. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(6): 905-911.
- Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. *JAMA Neurol*. February 2016. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4791.
- Gooi Z, Ishman SL, Bock JM, Blumin JH, Akst LM. Changing Patterns in Reflux Care 10-Year Comparison of ABEA Members. *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology* 2015; 0003489415592407.
- Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richter JE. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice*. 2002; 16(4): 564-579.
- Hoppo T, Komatsu Y, Jobe BA. Antireflux Surgery in Patients With Chronic Cough and Abnormal Proximal Exposure as Measured by Hypopharyngeal Multichannel Intraluminal Impedance. *JAMA Surg* 2013; 148(7): 608-605.

- Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, Lively MO, Koufman JA. Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope*. 2007; 117(6): 1036-1039. doi:10.1097/MLG.0b013e31804154c3.
- Johnston N, Wells CW, Samuels TL, Blumin JH. Rationale for Targeting Pepsin in the Treatment of Reflux Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010; 119(8): 547-558.
- Johnston N, Dettmar PW, Strugala V, Allen JE, Chan WW. Laryngopharyngeal reflux and GERD. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1300: 71-9.
- Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol*. 2013; 14: 150. doi:10.1186/1471-2369-14-150.
- Kang CH, Hentz JG, Lott DG. Muscle Tension Dysphagia Symptomology and Theoretical Framework. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2016; 155(5): 837-842.
- Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal Reflux: Consensus Conference Report. *Journal of Voice* 1996; 10(3): 215-216.
- Krill JT, Naik RD, Higginbotham T, Slaughter JC, Holzman MD, Francis DO, Garrett CG, Vaezi MF. Association Between Response to Acid-Suppression Therapy and Efficacy of Antireflux Surgery in Patients With Extraesophageal Reflux. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017; 15(5): 675-681.
- Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(7): 1011-1019. doi:10.1038/ajg.2012.108.
- Lechien JR, Saussez S, Nacci A, Barillari MR, Rodriguez A, Bon SDL, Crevier-Buchman L, Harmegnies B, Finck C, Akst LM. Association between Laryngopharyngeal Reflux and Benign Vocal Folds Lesions: A Systematic Review. *The Laryngoscope* 2019; 129(9): E329-E341.
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Thill M, Horoi M, Ostermann K, Huet K, Harmegnies B, Dequanter D, Dapri G, Maréchal M, Finck C, Rodriguez Ruiz A, Saussez S. Validity and Reliability of the Reflux Symptom Score. *The Laryngoscope* 2019; <https://doi.org/10.1002/lary.28017>.
- Lechien JR, Rodriguez Ruiz A, Dequanter D, Bobin F, Mouawad F, Muls V, Huet K, Harmegnies B, Remacle S, Finck C, Saussez S. Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2020; 129(4): 313-325. <https://doi.org/10.1177/0003489419888947>.
- Lechien JR, Bock JM, Carroll TL, Akst LM. Is Empirical Treatment a Reasonable Strategy for Laryngopharyngeal Reflux? A Contemporary Review. *Clinical Otolaryngology* 2020; 45(4): 450-458. <https://doi.org/10.1111/coa.13518>.



- Lechien JR, Bobin F, Dapri G, Eisendrath P, Salem C, Mouawad F, Horoi M, Thill M-P, Dequanter D, Rodriguez A, Muls V, Saussez S. Hypopharyngeal-Esophageal Impedance-PH Monitoring Profiles of Laryngopharyngeal Reflux Patients. *The Laryngoscope* 2021; 131(2): 268-276. <https://doi.org/10.1002/lary.28736>.
- Lechien JR, De Vos N, Everard A, Saussez S. Laryngopharyngeal Reflux: The Microbiota Theory. *Medical Hypotheses* 2021; 146: 110460. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110460>.
- Lee YC, Kwon OE, Park JM, Eun YG. Do laryngoscopic findings reflect the characteristics of reflux in patients with laryngopharyngeal reflux? *Clin Otolaryngol*. June 2017. doi:10.1111/coa.12914.
- McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent Clostridium difficile Infection. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(5): 784-791. doi:10.1001/jamainternmed.2015.42.
- Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope*. 2005; 115(12): 2256-2261. doi:10.1097/01.mlg.0000184325.44968.b1.
- Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux: Prospective Cohort Study Evaluating Optimal Dose of Proton-Pump Inhibitor Therapy and Pretherapy Predictors of Response: *The Laryngoscope* 2005; 115(7): 1230-1238. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000163746.81766.45>.
- Patel AK, Mildenhall NR, Kim W, Carroll TL. Symptom Overlap between Laryngopharyngeal Reflux and Glottic Insufficiency in Vocal Fold Atrophy Patients. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 2014; 123(4): 265-270.
- Raffi B, Taliercio S, Achlatis S, Ruiz R, Amin MR, Branski RC. Incidence of Underlying Laryngeal Pathology in Patients Initially Diagnosed with Laryngopharyngeal Reflux. *The Laryngoscope* 2014; 124(6): 1420-1424. <https://doi.org/10.1002/lary.24483>.
- Rees CJ, Henderson AH, Belafsky PC. Postviral Vagal Neuropathy. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 2009; 118(4): 247-252.
- Sikavi DR, Cai JX, Carroll TL, Chan WW. Prevalence and Clinical Significance of Esophageal Motility Disorders in Patients with Laryngopharyngeal Reflux Symptoms. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2021; 36(8): 2076-2082. <https://doi.org/10.1111/jgh.15391>.

Disfagia e faringo-laringite da reflusso

B. Fattori, S. Capobianco, C. D'Anna, R. Pagani, A. Nacci

Introduzione

Il reflusso laringo-faringeo (LPR) è considerato una manifestazione extraesofagea della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD). LPR, descritto come reflusso di contenuto gastro-duodenale a livello faringo-laringeo e più in generale a livello del tratto aero-digestivo superiore, può essere caratterizzato da “sintomi tipici” come pirosi e rigurgito acido, e/o da “sintomi atipici” tra cui quelli respiratori e da interessamento della regione faringo-laringea. Spesso i pazienti riferiscono una combinazione di sintomi gastro-esofagei, respiratori e faringo-laringei ma frequentemente la sintomatologia riferita è solo quella da LPR in assenza di sintomi riconducibili a GERD (Koufman e coll., 2002; Benjamin e coll., 2017). Il quadro clinico correlato a malattia da reflusso faringo-laringeo (LPRD) comprende una serie di sintomi quali: raucedine, disfonia, disodia, faringodinia, bruciore alla gola al palato o al cavo orale, alitosi, raclage, tosse secca e globo faringeo. In alcuni casi inoltre i pazienti riferiscono una vera e propria disfagia talora associata a dolore durante la deglutizione (odino-fagia) (Stinnet e coll., 2018).

La disfagia e più in generale la difficoltà alla deglutizione è uno dei sintomi ricercati in molti questionari *patient-reported outcome* (PRO) sviluppati per la diagnosi di LPR. Lo score più utilizzato per la diagnosi clinica di LPR è rappresentato dal Reflux Symptom Index (RSI), composto da 9 domande (items) e pubblicato nel 2002 da Belawsky e coll. (Belawsky e coll., 2002) e successivamente adattato e validato in diverse lingue tra cui la lingua italiana (Schindler e coll., 2010). Nell'RSI, la disfagia viene valutata nell'item 4 rappresentato da “Difficoltà ad ingoiare cibi, liquidi o pillole”.

Carrau e coll. nel 2005 proposero un altro strumento di valutazione PRO per indagare la qualità della vita in relazione alla presenza di sintomi da reflusso faringo-laringeo, denominato LPR-HRQL. Tra i fattori determinanti la qua-



lità della vita in caso di LPR presi in considerazione dagli AA nell'LPR-HR-QL rivestono un ruolo fondamentale i sintomi correlati alla "deglutizione" (items da 28 a 33) tra cui troviamo anche "ho difficoltà a digerire, evito di mangiare in pubblico" e "ripercussioni globali sulla deglutizione" (Carrau e coll., 2005).

Andersson e coll., nel 2010 validarono un questionario clinico per la diagnosi di LPR denominato Pharyngeal Reflux Symptom Questionnaire (PRSQ). Gli AA hanno considerato quattro tipologie di sintomi suddivisi in: "tosse, voce, disfagia e reflusso". Per il sintomo "disfagia" sono stati inclusi sia "difficoltà nella deglutizione" che "dolore alla deglutizione" (Andersson e coll., 2010).

Recentemente Lechien e coll. nel 2020 hanno sviluppato e validato un altro questionario basato sulla sintomatologia del paziente affetto da LPR denominato Reflux Symptom Score (RSS) (Lechien e coll., 2020). Anche in questo *self-administered PRO*, che comprende 25 items tra cui 10 relativi a sintomi ORL, 10 a sintomi addominali/digestivi e 5 a sintomi respiratori, viene ricercato il sintomo disfagia nell'item 4 "Difficoltà nella deglutizione (pillole, boli liquidi o solidi)" e la faringodinia nell'item 3 "Dolore durante la deglutizione". Successivamente Lechien e coll., hanno proposto e validato una versione ridotta a 12 items dell'RSS (RSS-12). Questa versione *short* include alcuni items presenti nella versione RSS originale mentre altri derivano dall'aggregazione di alcuni items presenti singolarmente nel Reflux Symptom Score originale (Lechien e coll., 2021). Anche nell'RSS-12, nonostante alcuni sintomi faringo-laringei siano stati eliminati rispetto all'RSS originale, vengono mantenuti sia il sintomo "Difficoltà nella deglutizione (pillole, boli liquidi o solidi)" sia "Dolore durante la deglutizione" (rispettivamente item 3 e 2).

Recentemente la Scuola di Pisa ha sviluppato una versione modificata dell'RSI denominata Revised-RSI (R-RSI) (Nacci e coll., submitted) nella quale ai sintomi presenti nell'RSI (alcuni dei quali modificati sulla base delle qualità psicometriche del test originale), sono stati aggiunti altri sintomi correlati a LPR ma non compresi nel Reflux Symptom Index. Anche in questo test, nato da un'attenta revisione della letteratura relativa alla sintomatologia correlabile a LPRD, e che comprende 17 items, sono presenti i sintomi "Difficoltà a inghiottire cibo o pillole" e "Dolore quando si deglutisce cibo o saliva" (rispettivamente item 12 e 13).

In tutti i questionari PRO sopra elencati viene sempre indagato il cosiddetto “globo faringeo” descritto come la presenza di “qualcosa fermo in gola” o di “sensazione di corpo estraneo”. Abbiamo volutamente escluso questo sintomo da quelli considerati come relativi alla “disfagia” in quanto non si tratta di un vero e proprio sintomo disfagico. Infatti, la deglutizione non accentua mai il disturbo e nella maggior parte dei casi non è correlato agli altri sintomi più propriamente disfagici, anche se entrambe le condizioni riconoscono un meccanismo fisiopatologico potenzialmente simile.

Epidemiologia della disfagia correlata a LPR

La malattia da reflusso rappresenta la causa identificabile più comune in caso di disfagia esofagea non ostruttiva, specialmente nei pazienti più giovani. Episodi frequenti di disfagia vengono riferiti dal 31,6% dei pazienti affetti da reflusso mentre segni di reflusso sono stati riscontrati in circa il 24% dei pazienti valutati per disfagia (Kidambi e coll., 2012; Cho e coll., 2015). Secondo altri AA invece reperti compatibili con reflusso vengono riscontrati nel 72% dei pazienti affetti da disfagia, con un’associazione significativa tra disfagia intermittente e reflusso gastroesofageo (Elick e Talley, 2008). Tra i vari questionari *patient-reported outcome* (PRO) per la valutazione della disfagia, l’Eating Assessment Tool (EAT-10) è raccomandato come screening di prima linea per pazienti a rischio di disfagia (Rofes e coll., 2014). In uno studio del 2020 condotto su 147 pazienti che lamentavano piroso e rigurgito in assenza di stenosi esofagee, e 417 controlli sani, la somministrazione di EAT-10 ha evidenziato punteggi positivi per disfagia nel 48,3% dei pazienti con GERD, con una correlazione positiva tra il punteggio all’EAT-10 e la severità dei sintomi gastroesofagei (Batista e coll., 2020).

Mentre l’epidemiologia della “disfagia” in caso di GERD è ampiamente descritta in letteratura, non sono molti i lavori che documentino la prevalenza dei sintomi disfagici in caso di LPR isolato. Recentemente la scuola di Pisa ha sviluppato una versione modificata dell’RSI denominata Revised-RSI (R-RSI) (Nacci e coll., submitted) nella quale sono indagati, così come per altri questionari, i sintomi disfagici rappresentati da “Difficoltà a inghiottire cibo o pillole” e “Dolore quando si deglutisce cibo o saliva” (rispettivamente item 12 e 13). Per la validazione interna, l’R-RSI veniva somministrato ad un campione di 213 soggetti (età media $43,4 \pm 15$ DS – range 18 - 81 aa; 57,4% f – 42,6% m). A tutti i soggetti arruolati veniva richiesto non solo di completare



l'R-RSI ma anche di rispondere ad altre domande riferite alla storia clinica relativamente ad eventuale diagnosi pregressa di LPR associata o meno a GERD. A 53 soggetti era stata diagnosticata LPR nell'ultimo anno (53/213; 24,9%); a 22 di questi (22/53; 41,5%) soltanto LPR e a 31 (31/53; 58,5%) LPR associata a GERD. Per quanto riguarda il sintomo "Difficoltà a inghiottire cibo o pillole" questo era presente soltanto nel 10% (16/160) dei soggetti senza storia di LPR, e solo lo 0,6% segnalava una sintomatologia grave, mentre tra i pazienti con diagnosi di LPR il 28,3% riportava il sintomo, e il 13,2% con grado severo. Si registrava dunque non solo una maggiore frequenza di sintomi disfagici tra i soggetti con LPR rispetto ai soggetti sani (28,3% vs 10%; $p=0,001$), ma anche una maggiore gravità (13,2% vs 0,6%; $p<0,0001$). Per quanto riguarda il sintomo "Dolore quando si deglutisce cibo o saliva", la differenza risultava maggiore essendo presente solo nel 3,7% dei casi (6/160) nei soggetti senza storia di LPR e nel 35,8% dei pazienti con diagnosi di LPR. Tra i pazienti sani nessun paziente segnalava una problematica grave, mentre tra i pazienti con diagnosi di LPR la gravità variava dal lieve al moderato o grave. Per la validazione esterna dell'R-RSI inoltre, il questionario veniva compilato da un gruppo di pazienti sottoposti a MII-pH. Anche in questo caso i soggetti sani presentavano raramente sintomi disfagici mentre questi erano presenti con percentuali simili, sia nei pazienti risultati veri positivi, sia nei soggetti cosiddetti funzionali (con sintomatologia da reflusso ma con MII-pH negativa) (Nacci e coll., submitted).

Come ampiamente descritto in letteratura, i cantanti sono una categoria di soggetti a rischio per sviluppare LPR. In un recente lavoro sono stati pubblicati i risultati relativi alla compilazione dell'RSI e del Singing Voice Handicap Index (SVHI) da parte di 159 cantanti (età media $40,3\pm 14,4$ DS), con differente esperienza professionale (professionisti, amatori, allievi e insegnanti di canto) e genere di canto praticato (classico, moderno). Il 33,9% dei soggetti (54/159) presentava un RSI suggestivo di LPR ($RSI > 13$) e tra questi, oltre la metà (29/54; 53,7%) presentava "Difficoltà ad ingoiare cibi, liquidi o pillole" (Nacci e coll., 2023).

Fisiopatologia della disfagia nella LPR

Sono molteplici i meccanismi ipotizzati attraverso i quali LPR possa causare disfagia (Postma e Fritz, 2018):

- inducendo un'alterata motilità esofagea secondaria all'esposizione prolungata al reflusso;
- attraverso l'infiammazione della mucosa faringo-esofagea;
- attraverso una disfunzione globale dello Sfintere Esofageo Superiore (SES).
- attraverso una disfunzione cricofaringea;

1. Alterata motilità esofagea secondaria ad esposizione prolungata a reflusso

Il meccanismo patogenetico della disfagia in caso di LPR, soprattutto se in associazione a GERD, può essere ricondotto anche a disturbi della motilità esofagea, e ne può essere sia causa che conseguenza (Gyawali e coll., 2017). L'alterata motilità esofagea infatti potrebbe essere responsabile di stasi di bolo e della sensazione di stop spesso riferita dal paziente (Stinnett e coll., 2018). Inoltre, è riportato in letteratura come la frequenza e l'intensità dei disordini di motilità esofagea aumentino proporzionalmente all'intensità della malattia da reflusso (Martinucci e coll., 2014). Tra le anomalie di motilità esofagea più riportate in quadri clinici compatibili con malattia da reflusso visualizzabili mediante manometria esofagea ad alta risoluzione, troviamo rilassamento transitorio e ipotono dello Sfintere Esofageo Inferiore (SEI), peristalsi esofagea inefficace, e anomalie del transito (Ribolsi e coll., 2019). La relazione tra disfagia e malattia da reflusso avviene anche in senso inverso, poiché anche tra i pazienti con disfagia in assenza di sintomi quali rigurgito o pirosi è stata registrata un'elevata esposizione esofagea ad acido (Ribolsi e coll., 2018). Uno studio di Carroll e colleghi (Carroll e coll., 2012), condotto su pazienti affetti da LPR nei quali un ciclo terapeutico di 3 mesi con inibitori di pompa protonica non aveva evidenziato benefici, ha dimostrato la compresenza di disordini di motilità esofagea nel 21,8% dei pazienti. In un altro studio, condotto su una coorte di pazienti con sintomi compatibili con LPR, la prevalenza di dismotilità esofagea valutata mediante manometria raggiungeva il 73% dei pazienti (Knight e coll., 2000).

2. Infiammazione della mucosa faringo-esofagea associata a deficit di sensibilità

LPR determina in genere flogosi ed edema e conseguentemente una diminuzione di sensibilità a livello della laringe e della faringe che può causare



disfagia con o senza sensazione di globo (Stinnett, 2018). La sensibilità laringea può essere quantificata mediante l'evocazione del riflesso adduttore laringeo (RAL), un riflesso protettivo per le vie aeree (Ludlow e coll., 1992). In uno studio condotto da Aviv e collaboratori (Aviv e coll., 2000) condotto mediante FEESST (Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing with Sensory Testing), su 54 pazienti che lamentavano sintomi correlabili a disfagia, divisi sulla base dei segni laringei in pazienti con LPR e pazienti non-LPR, è stato evidenziato nell'83% dei pazienti LPR un deficit sensitivo laringeo bilaterale di grado severo o moderato, e alle prove deglutitorie, un'evidenza di penetrazione del 48% e di aspirazione del 30%. Queste evidenze, insieme alla sintomatologia riportata dai pazienti, miglioravano significativamente dopo un ciclo di terapia di 3 mesi mediante PPI, con una riduzione dell'edema laringeo posteriore nel 67% dei pazienti, e segni di penetrazione e aspirazione post-trattamento limitati rispettivamente al 13% e al 4,3% (pre/post penetrazione, $p=0,05$; pre/post aspirazione, $p=0,014$). Lo stesso miglioramento non avveniva nei pazienti non affetti da LPR trattati mediante H2 antagonisti. In questo studio è stato dunque evidenziato come pazienti con segni di reflusso presentino effettivamente deficit alla sensibilità laringea associati in alcuni casi a disfunzioni deglutitorie che possono essere quantificate mediante FEESST, e che questi segni e sintomi migliorino con la terapia antireflusso. Inoltre, è stato sottolineato come l'edema, più che l'eritema, della regione laringea posteriore siano associati a disfagia nei pazienti affetti da LPR. Uno studio analogo è stato condotto su una popolazione infantile di pazienti con età compresa tra 1 e 32 mesi, valutati mediante FEESST o videofluoroscopia, nel quale è stato registrato un miglioramento della sensibilità laringea e della funzione deglutitoria a seguito di trattamento antireflusso di tipo medico o chirurgico (Suskind e coll., 2006). Un recente studio (Kendall e coll., 2019) ha inoltre evidenziato come nei pazienti con disfagia associata a reflusso si verifici un ritardo nella chiusura delle vie aeree all'arrivo del bolo in regione faringea, probabilmente dovuto a un deficit di sensibilità per l'innescò della fase faringea della deglutizione.

3. Disfunzione globale dello Sfintere Esofageo Superiore (SES)

Il SES è una regione di alta pressione a livello della giunzione faringo-esofagea della lunghezza in senso verticale di circa 3-4 cm. Il principale muscolo che contribuisce alla più complessa struttura del SES è il muscolo

cricofaringeo (Lang e Shaker, 1997), il cui tono basale unito al puntuale rilassamento durante la deglutizione rappresentano un elemento importante per un'efficace attività del SES. I pazienti affetti da LPR rispetto ai controlli sani e ai soggetti affetti da GERD presentano una funzionalità alterata del SES (riflesso contrattile e rilassamento alterati) in risposta a reflussi simulati di boli liquidi, col rischio che si instaurino circoli viziosi che favoriscano il reflusso e mantengano il danno (Babei e coll., 2015). Altre alterazioni del SES sono state descritte in pazienti affetti da GERD e LPR, come ad esempio uno sfintere più corto e ipototonico valutato mediante manometria ad alta risoluzione (Nadaletto e coll., 2017; Tseng e coll., 2022), ed un aumento della pressione del SES associato a un transitorio rilassamento del SEI (Kim e coll., 2013). Gli eventi di reflusso aumentano la pressione intraesofagea, evocando fisiologicamente una risposta contrattile a livello del SES (Torrice e coll., 2000), e ciò in uno stato di reflusso cronico può determinare ipertono del SES e difficoltà di apertura (Bognar e coll., 2018). È stato inoltre riportato come l'esposizione diretta del muscolo cricofaringeo all'acido, ma non alla bile, evochi una contrazione muscolare registrata mediante elettromiografia (Chernichenko e coll., 2011).

4. Disfunzione cricofaringea

GERD e LPR sono stati correlati ad una disfunzionalità del muscolo cricofaringeo (Veenker e coll., 2003; Jiang e coll., 2016). In letteratura è riportato come una miotomia parziale o totale del muscolo cricofaringeo non peggiori la sintomatologia da LPR e migliori significativamente il sintomo disfagia correlato a reflusso (Jiang e coll., 2016; Dale e coll., 2014). Williams e collaboratori (Williams e coll., 1999) hanno descritto inoltre con metodiche oggettive mediante pH-metria a doppio probe come la miotomia cricofaringea non aumenti la frequenza degli episodi di reflusso esofagofaringeo, pur riducendo effettivamente il tono basale del SES. Considerando la fisiologia della deglutizione queste osservazioni risultano contrarie alle aspettative, secondo le quali la perdita di tono del muscolo cricofaringeo favorisca l'ingresso dei reflussi in faringe. È possibile dunque che la disfunzionalità del SES ed in particolare del muscolo cricofaringeo in caso di LPR (ipertono a riposo e mancato rilasciamento al passaggio del bolo) sia una delle cause principali del sintomo disfagia nella patologia da reflusso, e che quindi la miotomia cricofaringea (parziale o totale) possa apportare paradossalmente



un beneficio della sintomatologia riportata dai pazienti affetti da LPR con sintomi severi di disfagia.

Fisiopatologia del globo faringeo nella LPR

Uno dei sintomi più frequentemente riferito dai pazienti affetti da reflusso faringo-laringeo è la sensazione di corpo estraneo o di tumefazione alla gola, il cosiddetto “globo faringeo”. Non si tratta di un vero e proprio sintomo disfagico in quanto la deglutizione non accentua il disturbo ma può essere causato dagli stessi meccanismi chiamati in causa nella fisiopatologia della disfagia da LPR. Infatti questo sintomo è causato prevalentemente da un ipertono del muscolo cricofaringeo e non è correlato, una volta instauratosi, alla risalita di acido in faringe (Chevalier e coll., 2003; Mosca e coll., 2006). Talvolta, in caso di globo faringeo, la deglutizione di bolo migliora la sensazione di corpo estraneo perché, almeno transitoriamente, il muscolo cricofaringeo si rilascia. Al contrario, nei casi in cui il SES (e quindi anche il cricofaringeo) non si rilasci adeguatamente al passaggio del bolo, al “globo faringeo” si associa una vera e propria disfagia con sensazione di arresto del bolo stesso (Anacio e coll., 2023). Pur non essendo specifico (caratterizza spesso stati di ansia), il globo faringeo è talvolta il primo sintomo riferito dai pazienti affetti da patologia da reflusso (Casado e coll., 1998; Mosca e coll., 2006).

Disfagia e reflusso in età neonatale

La deglutizione infantile è un processo altamente coordinato che si basa su riflessi sensitivo motori integrati a livello del sistema nervoso centrale. Affinché la sequenza “suzione-deglutizione-respirazione” sia perfettamente coordinata, è necessario che le strutture coinvolte nei riflessi sensitivo-motori siano efficienti. L'alterazione di questa sequenza può determinare disfagia, difficoltà di deglutizione e inalazione. L'aspirazione nel bambino così come nel neonato si può manifestare con tosse, soffocamento e cianosi, ma nel caso di microaspirazioni silenziose si possono verificare complicanze respiratorie quali polmonite ab ingestis, esacerbazione dell'asma o apnee (Suskind e coll., 2006). Il neonato è più frequentemente esposto al reflusso rispetto all'adulto sia per le dimensioni dell'esofago, sia per il ridotto volume gastrico rispetto al volume del pasto (Orenstein e coll., 2001). Dal punto di vista fisiopatologico si ipotizza che il reflusso cronico determini con il tempo una iposensibilità della regione faringo-laringea che provocherebbe un'alterazione

dei riflessi protettivi laringei e conseguentemente rischio di microaspirazione silente. Analizzando attraverso FEESST e videofluoroscopia bambini disfagici affetti da LPR con evidenza di aspirazione, è stato dimostrato un aumento della soglia di stimolo del riflesso di adduzione laringea (RAL) ed un'alterazione della fase faringea della deglutizione. Valutando gli stessi bambini dopo trattamento per il reflusso, miglioravano significativamente sia la soglia di stimolo del LAR sia alcuni parametri videofluoroscopici correlati alla disfagia (ristagni, elevazione laringea, funzione sfinteriale della laringe, tempo di transito faringeo, presenza/assenza di penetrazione/inalazione, clearance tracheale dopo inalazione) (Suskind e coll., 2006).

Conclusioni

Il quadro clinico correlato a LPRD comprende il cosiddetto globo faringeo, e in alcuni casi sintomi caratteristici di una vera e propria disfagia associata a dolore durante la deglutizione (odinofagia). Per questo motivo i sintomi che caratterizzano la disfagia, sono indagati nella maggior parte dei questionari di autovalutazione per LPR. I meccanismi fisiopatologici che sottendono allo sviluppo di disfagia associato a malattia da reflusso comprendono alterazioni della motilità esofagea e della sensibilità faringeo-laringea, disfunzione del SES ed in particolare del muscolo cricofaringeo.

Bibliografia

- Andersson O, Rydén A, Ruth M, Möller RY, Finizia C. Development and validation of a laryngopharyngeal reflux questionnaire, the Pharyngeal Reflux Symptom Questionnaire. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45(2): 147-59.
- Aviv JE, Liu H, Parides M, Kaplan ST, Close LG. Laryngopharyngeal sensory deficits in patients with laryngopharyngeal reflux and dysphagia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000 Nov; 109(11): 1000-6.
- Babaei A, Venu M, Naini SR, Gonzaga J, Lang IM, Massey BT, Jadcherla S, Shaker R. Impaired upper esophageal sphincter reflexes in patients with supraesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2015 Nov; 149(6): 1381-91.
- Batista AO, Nascimento WV, Cassiani RA, Silva ACV, Alves LMT, Alves DC, Dantas RO. Prevalence of non-obstructive dysphagia in patients with heartburn and regurgitation. *Clinics (Sao Paulo).* 2020 Jan 24; 75: e1556.



- Belawsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002 Jun; 16(2): 274-7.
- Benjamin T, Zackria S, Lopez R, Tichter J, Thota PN. Upper esophageal sphincter abnormalities and high-resolution esophageal manometry findings in patients with laryngopharyngeal reflux. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52(8): 816-21.
- Bognár L, Vereczkei A, Papp A, Jancsó G, Horváth OP. Gastroesophageal Reflux Disease Might Induce Certain—Supposedly Adaptive—Changes in Esophagus: A Hypothesis. *Dig Dis Sci*. 2018; 63(10): 2529-35.
- Carrau RL, Khidr A, Gold KF, Crawley JA, Hillson EM, Koufman JA, Pashos CL. Validation of a quality-of-life instrument for laryngopharyngeal reflux. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Apr; 131(4): 315-20.
- Carroll TL, Fedore LW, Aldahlawi MM. pH Impedance and high-resolution manometry in laryngopharyngeal reflux disease high-dose proton pump inhibitor failures. *Laryngoscope*. 2012; 122: 2473e81.
- Casado Morente JC, Montero Alvarez JL, Cantillo Banos E, Jurado Ramos A, Mel-lado Rubio R, Lopez Villarej P. Head and neck symptoms of gastroesophageal reflux. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1998; 49: 216-20.
- Chernichenko N, Woo JS, Hundal JS, Sasaki CT. Response of cricopharyngeus muscle to esophageal stimulation by mechanical distension and acid and bile perfusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011; 120: 137-42.
- Chevalier JM, Brossard E, Monnier P. Globus sensation and gastroesophageal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003; 260: 273-6.
- Cho SY, Choung RS, Saito YA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Locke GR 3rd, et al. Prevalence and risk factors for dysphagia: a USA community study. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27(2): 212-9.
- Dale OT, Mackeith S, Burgess CA, et al. Functional outcomes following endoscopic laser cricopharyngeal myotomy with mucosal repair. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271: 1631-1634.
- Eslick GD, Talley NJ. Dysphagia: epidemiology, risk factors and impact on quality of life – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27(10): 971-9.
- Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, Fox M, Keller J, Pandolfino JE, et al. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29(12).
- Jiang N, Sung CK, Damrose EJ. Improvement in the Reflux Symptom Index Following Surgery for Cricopharyngeal Dysfunction. *J Voice*. 2017 Jan; 31(1): 86-89.

- Kendall KA. Airway Closure Delay: The Predominant Pathophysiology in Reflux-Associated Dysphagia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 160(5): 885-90.
- Kidambi T, Toto E, Ho N, Taft T, Hirano I. Temporal trends in the relative prevalence of dysphagia etiologies from 1999–2009. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(32): 4335-41.
- Kim HI, Hong SJ, Han JP, Seo JY, Hwang KH, Maeng HJ, et al. Specific movement of esophagus during transient lower esophageal sphincter relaxation in gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013; 19(3): 332-7.
- Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important Co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope.* 2000; 110(9): 1462e6.
- Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux: a new paradigm of airway disease. *Ear Nose Throat J.* 2002; 81(9 Suppl 2): 2-6.
- Lang IM, Shaker R. Anatomy and physiology of the upper esophageal sphincter. *Am J Med.* 1997; 103: 50s-5s.
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Thill MP, Horoi M, Ostermann K, Huet K, Harmegnies B, Dequanter D, Dapri G, Maréchal MT, Finck C, Rodriguez Ruiz A, Saussez S. Validity and reliability of the reflux symptom score. *Laryngoscope.* 2020 Mar; 130(3): E98-E107.
- Lechien JR, Bobin F, Rodriguez A, Dequanter D, Muls V, Huet K, Harmegnies B, Crevier-Buchman L, Hans S, Saussez S, Carroll TL. Development and Validation of the Short Version of the Reflux Symptom Score: Reflux Symptom Score-12. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Jan; 164(1): 166-174.
- Ludlow CL, Van Pelt F, Koda J. Characteristics of late responses to superior laryngeal nerve stimulation in humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 127-34.
- Martinucci I, de Bortoli N, Giacchino M, Bodini G, Marabotto E, Marchi S, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014; 5(2): 86-96.
- Mosca F, Rossillo V, Leone CA. Manifestations of gastro-pharyngo-laryngeal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006 Oct; 26(5): 247-51.
- Nacci A, Capobianco S, Mazzoni L, Fattori B, Barillari MR, Genovese E, Berrettini S, Bastiani L. Development of a new self-assessment tool for laryngopharyngeal reflux screening in singers (SVHI-12-LPR). *Folia Phoniatr Logop.* 2023 Feb 23.
- Nadaletto BF, Herbella FA, Pinna BR, Patti MG. Upper esophageal sphincter motility in gastroesophageal reflux disease in the light of the high-resolution manometry. *Dis Esophagus.* 2017; 30(4): 1-5.



- Orenstein SR. An overview of reflux-associated disorders in infants: apnea, laryngospasm, and aspiration. *Am J Med.* 2001; 111(suppl 8A): 60S-63S.
- Postma G, Fritz MA. Dysphonia and laryngopharyngeal reflux. In: Barden E, Shaker R, editors. *Gastrointestinal Motility Disorders.* Springer, Cham; 2018
- Ribolsi M, Biasutto D, Giordano A, Balestrieri P, Cicala M. High resolution manometry findings during solid swallows correlate with delayed reflux clearance and acid exposure time in non-erosive reflux disease patients. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019; 25(1): 68-74.
- Ribolsi M, Biasutto D, Giordano A, Balestrieri P, Cicala M. Role of Esophageal Motility, Acid Reflux, and of Acid Suppression in Nonobstructive Dysphagia. *J Clin Gastroenterol.* 2018; 52(7): 607-13.
- Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Clave P. Sensitivity and specificity of the Eating Assessment Tool and the Volume-Viscosity Swallow Test for clinical evaluation of oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil.* 2014; 26(9): 1256-65.
- Schindler A, Mozzanica F, Ginocchio D, Peri A, Bottero A, Ottaviani F. Reliability and clinical validity of the Italian Reflux Symptom Index. *J Voice.* 2010 May; 24(3): 354-8.
- Stinnett S, Dhillon V, Akst L. Laryngopharyngeal Reflux: Current Concepts on Etiology and Pathophysiology and Its Role in Dysphagia. *Current Otorhinolaryngology Reports.* 2018; 6: 196-202.
- Suskind DL, Thompson DM, Gulati M, Huddleston P, Liu DC, Baroody FM. Improved infant swallowing after gastroesophageal reflux disease treatment: a function of improved laryngeal sensation? *Laryngoscope.* 2006 Aug; 116(8): 1397-403.
- Torricco S, Kern M, Aslam M, Narayanan S, Kannappan A, Ren J, et al. Upper esophageal sphincter function during gastroesophageal reflux events revisited. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000; 279(2): G262-7.
- Tseng WH, Hsu WC, Hsiao TY, Wu JF, Lee HC, Wang HP, Wu MS, Tseng PH. Anatomical and physiological characteristics in patients with Laryngopharyngeal Reflux Symptoms: A case-control study utilizing high-resolution impedance manometry. *J Formos Med Assoc.* 2022 Jun; 121(6): 1034-1043.
- Veenker EA, Andersen PE, Cohen JI. Cricopharyngeal spasm and Zenker's diverticulum. *Head Neck.* 2003; 25: 681-694.
- Williams RBH, Ali GN, Hunt DR, et al. Cricopharyngeal myotomy does not increase the risk of esophagopharyngeal acid regurgitation. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94.

Reflusso faringo-laringeo e patologia flogistica naso-sinusale

P. Viola, D. Pisani, A. Astorina, G. Chiarella

Il reflusso faringo-laringeo (RFL) è una patologia infiammatoria a carico prevalentemente della regione faringo-laringea che può però coinvolgere anche altri distretti come orofaringe, rinofaringe e orecchio medio, fino alle cavità naso-sinusali. Le manifestazioni naso-sinusali provocate dal RFL sono rappresentate da processi flogistici cronici delle cavità nasali e paranasali (Brar e coll., 2022). Gli studi finora eseguiti, pur dimostrando la presenza di RFL in pazienti con rinosinusite cronica (RSC) non responsiva alla terapia medica convenzionale, non sono riusciti a dimostrare un chiaro rapporto causale tra le due condizioni. È dibattuta in letteratura la possibilità che il reflusso acido possa causare sintomi rinofaringei tali da imitare la RSC. Si discute su come il reflusso acido possa essere un fattore causale nella RSC e anche se la terapia antireflusso possa migliorare i sintomi della RSC refrattaria. Le due condizioni di RFL e RSC e la confusione clinica per quanto riguarda la diagnosi corretta possono infatti portare a una gestione inadeguata o talvolta inappropriata (Flook e coll., 2011; Sella e coll., 2017). RFL è stato recentemente implicato tra le condizioni predisponenti alla RSC, la cui fisiopatologia è complessa e prevede alterazioni infiammatorie della mucosa nasale e dei seni paranasali, con conseguente edema, ostruzione, stasi del muco e successiva infezione (Lupa e coll., 2012; Passali e coll., 2008).

Il meccanismo patogenetico con cui il materiale acido refluito può interessare il naso e i seni paranasali rimane tuttora poco chiaro. Sono stati proposti diversi possibili meccanismi. Attualmente le principali teorie sul meccanismo con cui RFL contribuisce alla fisiopatologia della RSC sono tre:

1. Azione diretta dell'HCl e della pepsina sulla mucosa respiratoria naso-sinusale con infiammazione della mucosa e ridotta clearance mucociliare. È stato ipotizzato che il reflusso gastrico raggiunga il rinofaringe e la parte posteriore delle cavità nasali con conseguente infiammazione



della mucosa nasale, edema e ostruzione dei complessi ostiomeatali. I progressi nel monitoraggio pH-impedenzometrico (MII-pH) hanno dimostrato infatti che il reflusso gastrico può viaggiare oltre l'esofago, causando manifestazioni extra-esofagee (Delehay e coll., 2009; Wright e coll., 2016);

2. Arco riflesso mediato dal nervo vago, come già descritto per le vie aeree inferiori, caratterizzato da un'iperreattività del sistema nervoso autonomo indotta dal materiale refluito che causerebbe edema nasale con ostruzione degli osti (Wong e coll., 2010);
3. Ruolo diretto dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Koc e coll., durante un intervento chirurgico per concha bullosa, hanno dimostrato la presenza di *H. pylori* nel tessuto polipoide ma non nella mucosa prelevata (Koc e coll., 2004). Morinaka e coll. hanno identificato *H. pylori* con la PCR (*Polymerase chain reaction*) in 3 pazienti su 19 pazienti sottoposti a intervento chirurgico per RSC (Morinaka e coll., 2003). Bansal e coll. (2016) per rilevare la presenza di *H. pylori* nei polipi nasali hanno condotto uno studio caso-controllo arruolando 35 pazienti con polipi nasali e 35 pazienti sottoposti a settoplastica come controlli. Campioni di feci fresche di entrambi i gruppi sono stati testati per correlare lo stato gastrointestinale. *H. pylori* è stato rilevato nel 40% (14/35) dei casi e nell'8,5% dei controlli (3/35) ($p = 0,004$) mediante immunoistochimica. L'iperplasia dell'epitelio di rivestimento e degli aggregati linfoidi è stata notata in modo significativo nei polipi nasali positivi per *H. pylori*. Il test dell'antigene fecale è risultato positivo nei soggetti che erano positivi per *H. pylori* nella mucosa nasale. Questi risultati confermano l'associazione tra *H. pylori* e polipi nasali. RFL sembra essere implicato anche nelle alterazioni del meccanismo di clearance mucociliare nasosinusale. Delehay e coll. (2009) hanno dimostrato mediante test alla saccarina un incremento del tempo di clearance mucociliare nel 74% dei pazienti (37/50) con RFL rispetto ai controlli sani ($p = 0.0001$). Da decenni si discute sul ruolo del RGE quale fattore contribuente nella fisiopatologia della RSC. Katle e coll. (2017) hanno valutato il livello di RGE in un gruppo non selezionato di pazienti con RSC, utilizzando 24 MII-pH. 46 pazienti hanno completato il monitoraggio MII-pH e sono stati confrontati con un gruppo controllo di 45 soggetti con distribuzioni comparabili per età e sesso. Il numero medio di episodi di reflusso nei pazienti era di

56,5 rispetto a 33 nei controlli, mentre il numero di episodi di reflusso prossimale era rispettivamente di 27,5 contro 3. Trentanove pazienti presentavano registrazioni anormali di pH-impedenza rispetto a 5 controlli. I pazienti con RSC avevano incidenze significativamente più elevate di RGE rispetto ai controlli asintomatici. Gli autori suggeriscono quindi che RGE può essere un fattore causale o contribuente della RSC. Al contrario, Flook e coll. (2011) in una revisione della letteratura comprendente 19 lavori concludono che l'evidenza di un collegamento tra le due patologie è scarsa a causa di insufficienti studi randomizzati controllati. I pochi studi sugli adulti che mostrano un legame tra reflusso acido e sintomi nasali sono piccoli studi caso-controllo con potenziale bias. Non ci sono prove sufficienti per considerare la terapia anti-reflusso per la RSC refrattaria negli adulti e non ci sono prove che il reflusso acido sia un fattore causale significativo nella RSC. Ozmen e coll. (2008) hanno eseguito uno studio prospettico controllato su 33 pazienti con RSC, cercando di determinare la relazione tra RSC e RFL e il valore diagnostico della pepsina nel lavaggio nasale, mediante analisi fluorometrica, rispetto al monitoraggio double probe, nelle 24 ore, del pH. Per rilevare il RFL è stato utilizzato un test fluorometrico della pepsina utilizzando isotiocianato di caseina-fluoresceina nel fluido di lavaggio nasale. Il gruppo di controllo comprendeva 20 pazienti sani. È risultata una maggiore incidenza di eventi di reflusso acido faringeo nei pazienti con RSC (29 su 33; 88%) rispetto ai controlli (11 su 20; 55%) ($P < 0,01$). Il dosaggio fluorometrico della pepsina è stato correlato ai risultati del monitoraggio a doppia sonda delle 24 ore per la diagnosi di RFL con una sensibilità del 100% e una specificità del 92,5%. I dati suggeriscono un'associazione tra RSC e RFL per cui il rilevamento della pepsina nel fluido di lavaggio nasale, può rappresentare un metodo non invasivo di screening per RFL. Anche Loehrt e coll. (2012) hanno cercato di chiarire il rapporto tra RFL e RSC. 22 pazienti con RSC refrattaria, sono stati sottoposti a pH metria nelle 24 ore e a biopsia del tessuto nasofaringeo per l'analisi della pepsina. Inoltre, negli ultimi 5 è stata effettuata anche l'analisi della pepsina nel lavaggio nasale. Un gruppo di controllo sano è stato sottoposto alla stessa analisi della pepsina nel secreto nasale. 20 soggetti hanno completato lo studio riscontrando la presenza della pepsina nel 95% (19/20) dei casi di RFL. In tutti i 20 soggetti, le biopsie del tessuto rino-faringeo erano negative per la pepsina. Il ritrovamento di pepsina nei lavaggi nasali suggerisce che il contatto diretto del reflusso con la mucosa dei seni



paranasali possa svolgere un ruolo nella fisiopatologia della RSC in pazienti esposti. Jecker e coll. (2006) hanno eseguito in 20 pazienti affetti da RSC ricorrente e in 20 volontari sani la 24 MII-ph (double probe). In esofago e ipofaringe sono stati determinati: numero di eventi di reflusso, frazione del tempo totale con $\text{pH} < 4$ e indice dell'area di reflusso (IAR). I pazienti con RSC ricorrente presentavano un numero significativamente maggiore di eventi di reflusso nell'esofago e la frazione di $\text{pH} < 4$ e il IAR erano aumentati fino a 10 volte rispetto ai controlli sani. Contrariamente all'esofago, queste differenze non sono state osservate nell'ipofaringe. Gli autori concludono che la RSC ricorrente è spesso associata a RGE ma non a Reflusso extra-esofageo e la recidiva della malattia o il recupero prolungato dopo l'intervento chirurgico dovrebbero sollevare il sospetto di RGE come possibile fattore scatenante. Nanda e coll. (2018) hanno invece focalizzato la loro attenzione sull'incidenza di RFL in pazienti con RSC refrattaria e l'impatto degli inibitori della pompa protonica (IPP) somministrati come terapia adiuvante insieme alla chirurgia endoscopica funzionale dei seni paranasali (FESS) in pazienti con RSC refrattaria. 40 pazienti con RSC refrattaria sono stati inclusi nello studio divisi in 2 gruppi. I pazienti di entrambi i gruppi sono stati valutati per segni e sintomi di RSC e sottoposti a FESS. Ai pazienti sottoposti a intervento chirurgico nel gruppo di studio sono stati somministrati steroidi intranasali (INS) insieme a PPI (pantoprazolo in compresse) mentre nel gruppo controllo sono stati somministrati INS senza PPI. I pazienti sono stati seguiti mensilmente per 3 mesi. Il 45% dei pazienti con RSC refrattaria presentava RFL con coinvolgimento principale della laringe posteriore. Gli autori hanno notato un miglioramento dell'ostruzione nasale, della secrezione nasale e della secrezione post-nasale nei pazienti del gruppo di studio con PPI rispetto al gruppo controllo senza PPI. Si è verificato inoltre un miglioramento dei sintomi nei pazienti trattati con PPI rispetto al gruppo di controllo e questo miglioramento è stato più marcato dopo 3 mesi. Gli autori concludono per una forte associazione tra RSC refrattaria e RFL e sostengono i PPI come farmaco efficace per la RSC refrattaria quando somministrati come terapia adiuvante insieme alla FESS. Anche Vaezi e coll. (2010) hanno verificato l'impatto degli IPP sui sintomi dei pazienti con post-basal drip cronico senza sinusite o allergie. In doppio cieco, sono stati studiati 75 pazienti divisi in modo casuale in 2 gruppi che hanno ricevuto 30 mg di lansoprazolo due volte al giorno oppure placebo. I partecipanti sono

stati seguiti per 16 settimane e i sintomi sono stati valutati al basale e dopo 8 e 16 settimane. Il monitoraggio ambulatoriale del pH e dell'impedenza ha valutato la presenza di reflusso al basale. L'obiettivo primario era determinare se la terapia con IPP migliorasse i sintomi di post-nasal drip; obiettivo secondario era valutare se il monitoraggio del pH e dell'impedenza al basale potesse prevedere la risposta al trattamento. Il risultato è stato un miglioramento significativo dello scolo retro-nasale tra i pazienti trattati con lansoprazolo rispetto al placebo. Dopo 8 e 16 settimane, i pazienti trattati con lansoprazolo avevano rispettivamente una probabilità di risposta maggiore di 3,12 volte (1,28-7,59) e 3,50 volte (1,41-8,67) rispetto ai pazienti trattati con placebo. Dopo 16 settimane, la percentuale media di miglioramento dei sintomi è stata del 50% (10%–72%) per i pazienti trattati con lansoprazolo e del 5% (0%–40%) per i pazienti trattati con placebo ($P < 0,006$). In conclusione, nei pazienti con scolo retro nasale cronico senza evidenza di sinusite e allergie, la terapia con IPP ha migliorato significativamente i sintomi dopo 8 e 16 settimane. La presenza al basale dei tipici sintomi di reflusso invece non ha predetto la risposta alla terapia. Di Baise e coll. (2002) hanno valutato se la terapia medica aggressiva del RGE potesse migliorare le caratteristiche sia soggettive che oggettive della sinusite cronica resistente. 11 pazienti sono stati sottoposti a valutazione del RGE e dei sintomi sinusali, test della motilità esofagea, test del pH esofageo a doppio canale e laringoscopia ed endoscopia nasale. I risultati sono stati confrontati con 19 pazienti con RGE senza patologia sinusale. I pazienti con sinusite cronica resistente hanno ricevuto omeprazolo 20 mg b.i.d. per 3 mesi, con follow-up dei sintomi a intervalli mensili. Nei pazienti con sinusite cronica resistente tutti gli 11 pazienti hanno completato il ciclo di 3 mesi di omeprazolo, otto hanno manifestato bruciore di stomaco almeno una volta alla settimana e nove avevano un test del pH anormale. I risultati della manometria esofagea e del test del pH erano simili tra i due gruppi. Sintomi sinusali individuali (congestione nasale, scolo post nasale, pressione sinusale, mal di testa facciale, malessere) e soddisfazione globale sono leggermente migliorati nel 25-89% e 91%, rispettivamente, a 12 settimane. Non è stata identificata alcuna variabile di base che potesse prevedere il miglioramento dei sintomi. Sebbene la laringoscopia e l'endoscopia nasale fossero anormali al basale nella maggior parte dei pazienti con sinusite cronica resistente e migliorate in alcuni dopo il trattamento, questi cambiamenti non erano paralleli al miglioramento dei



sintomi. Gli autori in questo piccolo studio prospettico, hanno dimostrato un'elevata prevalenza di RGE nei pazienti con sinusite cronica resistente, molti dei quali hanno sperimentato un modesto miglioramento dei sintomi sinusali dopo l'uso di omeprazolo b.i.d. per 3 mesi. Wang e coll. (2017) hanno studiato la relazione tra RFL e RSC ed esplorato gli effetti della pepsina A sul livello della heat shock protein 70 (HSP70) nella RSC. Lo studio ha incluso 23 pazienti con RSC e polipi nasali (RSCwNP), 26 pazienti con RSC senza polipi nasali (RSCsNP) e 9 controlli sani. Sono stati misurati i livelli di pepsina A nelle secrezioni nasali, nel plasma e nei tessuti nasali, i livelli di HSP70 nei tessuti nasali, e i livelli di espressione di mRNA di pepsinogeno A, HSP A5, cicloossigenasi-2 (COX-2) e anidraasi carbonica III (CAIII) nei tessuti nasali. Gli autori hanno dimostrato livelli di pepsina A nelle secrezioni nasali significativamente più alti nei pazienti con RSCwNP/RSCsNP rispetto ai controlli, livelli di HSP70 significativamente aumentati nella mucosa dei turbinati positivi alla pepsina A rispetto ai controlli ($p < 0,001$) e livelli di HSP70 significativamente aumentati nei tessuti dei polipi positivi alla pepsina A rispetto ai tessuti dei polipi negativi alla pepsina A ($p = 0,016$). Inoltre, non è stata trovata alcuna associazione tra la presenza di pepsina A e i livelli di espressione di mRNA di HSPA5, COX-2 e CAIII. Gli autori suggeriscono un ruolo del RFL nello sviluppo della RSC attraverso il reflusso di pepsina A, e sottolineano come l'aumento dell'espressione di HSP70 possa essere associato al meccanismo patogeno della lesione della mucosa nella RSC (21).

Shen e coll. (2022) hanno condotto uno studio per esplorare l'associazione tra RFL e RCS refrattaria (RRSC) e per rivelare il potenziale ruolo del RFL nello sviluppo della RRSC. Sono stati arruolati 104 pazienti con RSC e 50 controlli sani. Tra i pazienti arruolati, 53 erano affetti da RRSC e 51 da RSC. Tutti i partecipanti sono stati valutati con RSI ed RFS. I pazienti con RSI >13 e/o RFS >7 sono stati diagnosticati come affetti da RFL. Inoltre, è stata analizzata mediante ELISA la pepsina nelle secrezioni nasali prelevate dal meato medio, a digiuno al mattino. I pazienti con concentrazione di pepsina >75 ng/ml sono stati considerati affetti da RFL. I tassi positivi di punteggio del RSI e RFS erano rispettivamente del 39,6% nei pazienti con RRSC e del 52,9% in quelli con RSC ed erano significativamente superiori a quelli del gruppo di controllo (14%, $P < 0,05$). Nei pazienti con RRSC (43,4%) e RSC (64,7%) è stato osservato anche un tasso positivo significativamente più alto del dosaggio della pepsina rispetto al gruppo di controllo (18,0%, $P < 0,05$)

che è stato fortemente associato al tasso positivo di RSI o RFS ($P < 0,001$). Gli autori evidenziano come il punteggio di RSI e RFS fosse risultato altamente associato al risultato del test della pepsina nei pazienti con RRSC o RSC e confermano l'importanza di tali score e del test della pepsina, nell'offrire informazioni utili nello screening clinico per RFL in tali pazienti. Esiste inoltre una correlazione positiva tra RGE e riduzione della qualità della vita valutata col questionario Sino-Nasal Outcome Test-20 (SNOT-20), che tiene conto dei segni e sintomi nasosinusalì. Katle e coll. hanno studiato 77 pazienti con RGE utilizzando lo SNOT-20. Il punteggio totale è stato confrontato con un gruppo di controllo composto da 480 insegnanti. Il punteggio totale medio SNOT-20 nei pazienti con RGE era 22,1 mentre nel gruppo di controllo 9,4 ($p < 0,005$). Nel gruppo dei pazienti, la mediana era 17,0 e la deviazione standard 18,4 mentre 5,0 e 11,5 nei controlli. L'intervallo di confidenza del 95% nel gruppo di pazienti era (18,0–26,3) e (8,3–10,4) nel gruppo di controllo. I pazienti con RGE hanno quindi una ridotta qualità della vita correlata al naso e ai seni paranasali rispetto a un gruppo di controllo come confermato dal punteggio SNOT-20 significativamente più alto rispetto ai controlli (Katle e coll., 2012). Brown e coll. (2020) hanno invece studiato, attraverso una revisione retrospettiva delle cartelle cliniche, l'impatto del RFL sulla qualità della vita mediante SNOT-22 e RSI, in pazienti con RSC e pazienti con RFL. Gli items dello SNOT-22 sono stati raggruppati nei sottodomini sintomi del sonno, nasali, otologici ed emotivi. Sono stati inclusi 138 pazienti (36 con solo RSC, 60 con solo RFL e 42 con RSC e RFL). Rispetto ai pazienti con solo RSC, quelli con RSC e RFL avevano un totale SNOT-22 più elevato ($50,54 \pm 19,53$ vs $35,31 \pm 20,20$, $P < 0,001$), sonno ($19,61 \pm 9,31$ vs $14,42 \pm 10,34$, $P < 0,022$), nasale ($17,38 \pm 7,49$ vs $11,11 \pm 8,52$, $P < 0,001$), sottodomini otologici ($9,17 \pm 5,07$ vs $5,53 \pm 5,14$, $P < 0,002$) e RSI ($22,06 \pm 9,42$ vs $10,75 \pm 8,43$, $P < 0,003$). I pazienti con solo RFL avevano un RSI più elevato rispetto a quelli con RSC ($18,48 \pm 9,77$ vs $10,75 \pm 8,43$, $P < 0,037$). I punteggi RSI e SNOT-22 erano correlati positivamente indipendentemente dal gruppo di pazienti ($R=0,289$, $P = 0,003$). In conclusione rispetto ai pazienti con solo RSC o RFL, quelli con RSC+RFL avevano punteggi RSI e SNOT-22 totali e nei vari sottodomini più elevati. I pazienti con RFL avevano inoltre punteggi SNOT-22 elevati nonostante l'assenza di evidenza endoscopica di patologia rinosinusale. Gli autori sottolineano come questo dato in particolare possa incoraggiare a prendere in considerazione



il ruolo di RFL nei pazienti che presentano sintomi nasali refrattari alla terapia e normale endoscopia nasale. Per quanto riguarda la popolazione pediatrica El-Serag e coll. (2001) hanno eseguito uno studio su 1980 pazienti con RGE e 7920 controlli sani. Rispetto ai controlli nelle analisi univariate, i casi con RGE presentavano più spesso sinusite (4,2% vs. 1,4%, $P < 0,0001$), laringite (0,7% vs. 0,2%), asma (13,2% vs. 6,8%, $P < 0,0001$), polmonite (6,3% vs. 2,3%, $P < 0,0001$) e bronchiectasie (1,0% vs. 0,1%, $P < 0,0001$). L'otite media era invece meno comune nei casi rispetto ai controlli (2,1% contro 4,6%, $P < 0,0001$). Dopo l'aggiustamento per le differenze di età, sesso ed etnia nelle analisi di regressione, RGE è rimasto un fattore di rischio significativo per la sinusite. Florou e coll. (2022) hanno effettuato una revisione comprendente 7 studi sulla valutazione dell'olfatto nei pazienti con RFL. È emerso che la soglia dell'olfatto era significativamente più bassa nei pazienti con RFL rispetto ai controlli in 3 studi e in 2, tutti e 3 i parametri valutati, inclusi soglia, identificazione e discriminazione, erano significativamente ridotti nel gruppo con RFL. In altri 3 studi, utilizzando il test del Connecticut Chemosensory Clinical Research Center, anche i punteggi dei test dell'olfatto erano significativamente inferiori nel gruppo con RFL. Infine, in uno studio basato su somministrazione di questionari, le anomalie olfattive erano positivamente correlate al RGE. Gli autori concludono per un effetto, seppur limitato, del RFL sull'olfatto; studi preliminari dimostrano come tale patologia possa effettivamente causare anomalie olfattive. Si ritiene che il RGE sia un fattore di rischio anche per l'ipertrofia adenoidea, ma la relazione causale è controversa. Niu e coll. hanno eseguito una meta-analisi per esplorare sistematicamente tale relazione identificando 6 studi per un totale complessivo di 548 casi dalla quale emerge una forte correlazione tra ipertrofia adenoidea e RGE (Niu e coll., 2018).

In generale, gli studi attualmente disponibili suggeriscono una relazione tra RFL e RSC refrattaria al trattamento clinico e chirurgico. Tuttavia, l'esiguo numero di pazienti e le diverse metodologie impiegate nei diversi studi rendono difficile l'interpretazione dei dati. Sarebbero pertanto necessari studi su popolazioni più ampie di pazienti, possibilmente multicentrici, e con metodiche diagnostiche sovrapponibili per confermare la relazione tra RSC e RFL. Analogamente è altrettanto controverso l'impatto del trattamento farmacologico dell'LPR nel miglioramento dei sintomi clinici in pazienti con RSC.

Bibliografia

- Bansal D, Sharma S, Agarwal S, Saha R, Gupta N. Detection of *Helicobacter pylori* in Nasal Polyps. *Head Neck Pathol.* 2016 Sep; 10(3): 306-13.
- Brar S, Watters C, Watson N, Birchall M, Karagama Y. Ear, nose and throat (ENT) manifestations and complications of reflux. *Frontline Gastroenterol.* 2022 Jun 7; 13(e1): e57-e64.
- Brown HJ, Kuhar HN, Plitt MA, Husain I, Batra PS, Tajudeen BA. The Impact of Laryngopharyngeal Reflux on Patient-reported Measures of Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020 Sep; 129(9): 886-893.
- Delehaye E, Dore MP, Bozzo C, Mameli L, Delitala G, Meloni F. Correlation between nasal mucociliary clearance time and gastroesophageal reflux disease: our experience on 50 patients. *Auris Nasus Larynx.* 2009; 36(2): 157-61.
- 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 Apr; 97(4): 843-50.
- El-Serag HB, Gilger M, Kuebel M, et al. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001; 121: 1294-1299.
- Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology.* 2011 Mar; 49(1): 11-6.
- Florou V, Karkos PD, Marini K, Lechien JR, Paikos D, Skoulakis C, Hajjiioannou J. Laryngopharyngeal Reflux and Olfaction Disorders. Is There Any Connection? A Scoping Review. *Maedica (Bucur).* 2022 Jun; 17(2): 471-480.
- Jecker P, Orloff LA, Wohlfeil M, Mann WJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux (EER) and recurrent chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006 Jul; 263(7): 664-7.
- Katle EJ, Hart H, Kjærgaard T, Kvaløy JT, Steinsvåg SK. Nose- and sinus-related quality of life and GERD. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 Jan; 269(1): 121-5.
- Katle EJ, Hatlebakk JG, Grimstad T, Kvaløy JT, Steinsvåg SK. Gastro-oesophageal reflux in patients with chronic rhino-sinusitis investigated with multichannel impedance - pH monitoring. *Rhinology.* 2017 Mar 1; 55(1): 27-33.
- Koc C, Arikan OK, Atasoy P, Aksoy A. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with nasal polyps: a preliminary report. *Laryngoscope.* 2004 Nov; 114(11): 1941-4.



- Loehrl TA, Samuels TL, Poetker DM, Toohill RJ, Blumin JH, Johnston N. The role of extraesophageal reflux in medically and surgically refractory rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012 Jul; 122(7): 1425-30.
- Lupa M, DelGaudio JM. Evidence-based practice: reflux in sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012; 45(5): 983-92.
- Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2003; 113: 1557-63.
- Nanda MS, Kaur M, Gupta V. Correlation between chronic rhinosinusitis and laryngopharyngeal reflux. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2018; 8(4): 544-549.
- Niu X, Wu ZH, Xiao XY, Chen X. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct; 97(41): e12540.
- Ozmen S, Yücel OT, Sinici I, Ozmen OA, Süslü AE, Öğretmenoğlu O, Onerci M. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2008 May; 118(5): 890-4.
- Passàli D, Caruso G, Passàli FM. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008 May; 8(3): 240-4.
- Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017; 83(3): 356-363.
- Shen X, Zhang Z, Wu Y, Li Y, Li H, He J, Shi Q, Feng N, Wen W, Ma R. Association of Laryngopharyngeal Reflux Disease and Refractory Chronic Rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2022 Jul; 2: 1455613221112355.
- Vaezi MF, Hagaman DD, Slaughter JC, Tanner SB, Duncavage JA, Allocco CT, Sparkman C, Clement LE, Wasden CM, Wirth D, Goutte M, McCafferty BA, Lanza DC. Proton pump inhibitor therapy improves symptoms in postnasal drainage. *Gastroenterology*. 2010 Dec; 139(6): 1887-1893.e1.
- Wang J, Yu Z, Ren J, Xu Y, Zhang Y, Lei L, Zheng Y, Huang L, He Z. Effects of pepsin A on heat shock protein 70 response in laryngopharyngeal reflux patients with chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2017 Dec; 137(12): 1253-1259.
- Wright MR, Sharda R, Vaezi MF. Unmet needs in treating laryngo-pharyngeal reflux disease: where do we go from here? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep; 10(9): 995-1004.
- Wong IW, Rees G, Greiff L, Myers JC, Jamieson GG, Wormald PJ. Gastroesophageal reflux disease and chronic sinusitis: in search of an esophageal-nasal reflex. *Am J Rhinol Allergy*. 2010 Jul-Aug; 24(4): 255-9.

Patologia flogistica dell'orecchio medio e reflusso faringo-laringeo

F. Forli, S. Capobianco, A. Nacci, F. Lazzerini, S. Berrettini

Introduzione

Il reflusso laringofaringeo (LPR) è una condizione infiammatoria del tratto aerodigestivo superiore causata dagli effetti diretti e indiretti del contenuto gastrico e duodenale del reflusso, che entrando in contatto con la mucosa faringea e laringea ne induce cambiamenti morfologici e funzionali (Lechien e coll., 2019a). LPR è stato associato a disordini respiratori (Klinara e coll., 2020; Rosen e coll., 2012), laringei (Lechien e coll., 2019b) e rinologici (Ozmen e coll., 2008). Numerosi studi negli ultimi 20 anni hanno ipotizzato un'associazione tra LPR e la patologia flogistica dell'orecchio medio, in particolare l'Otite Media Acuta Ricorrente (OMAR) e l'Otite Media Cronica Effusiva (COME). (Poelmans e coll., 2001). Il meccanismo fisiopatologico che sottende la relazione tra queste entità cliniche non è stato ancora interamente definito, ma numerosi studi hanno descritto come LPR possa contribuire alla disfunzione tubarica, favorire direttamente o indirettamente uno stato infiammatorio cronico dell'orecchio medio, e contribuire alla formazione di biofilm batterici che possano sostenere riacutizzazioni infettive. Le attuali linee guida sulla diagnosi e il trattamento dell'OMAR e COME menzionano il reflusso acido, legato al LPR, come possibile fattore predisponente/di rischio per l'insorgenza di OMAR e COME, riportando che la letteratura a disposizione non ne definisce chiaramente il ruolo e quindi non ne stabiliscono un ruolo eziologico sicuro in questo ambito (Rosenfeld e coll., 2016; Simon e coll., 2018).

Fisiopatologia

Lo sviluppo di un quadro cronico di Otite Media Effusiva (OME) risulta da un'eziologia multifattoriale. La disfunzione tubarica e le disregolazioni del sistema immunitario sono considerate cause primarie, mentre tra i fattori predisponenti sono state riscontrate associazioni significative con quadri allergici o



di atopia, infezioni batteriche e virali delle vie aeree superiori, episodi talora ricorrenti di Otite Media Acuta, esposizione a fumo e status socioeconomico sfavorevole (Zhang e coll., 2014). In quest'ottica, il Reflusso Gastro-Esofageo (GERD) e il Reflusso Laringo-Faringeo (LPR) sono stati investigati in numerosi studi come cofattori predisponenti all'infiammazione, secondo quattro meccanismi di azione.

1. Disfunzione tubarica LPR-associata

La tuba di Eustachio svolge tre funzioni primarie: la regolazione pressoria tra l'orecchio medio e il rinofaringe, la protezione dell'orecchio medio dalle secrezioni rinofaringee e dalla pressione sonora, ed infine il drenaggio di essudati e secreti accumulati nell'orecchio medio. La disfunzione tubarica si pone pertanto come uno dei meccanismi fondamentali per lo sviluppo dell'OME, sia nel bambino che nell'adulto. Già nel 1963 Wittenborg e Neuhauser dimostrarono radiologicamente che in condizioni fisiologiche la deglutizione di fluidi presenti nel rinofaringe può determinare reflusso di materiale nella tuba attraverso il torus tubarius (Wittenborg e Neuhauser, 1963). Le principali evidenze degli effetti esercitati sulla tuba dall'esposizione ai contenuti gastrici derivano da studi sperimentali su modelli animali. Alcuni AA hanno descritto come l'esposizione ripetuta della tuba di ratto a contenuti gastrici ne alteri il meccanismo di apertura, richiedendo valori pressori di apertura maggiori (Heavner e coll., 2001; White e coll., 2002). L'epitelio respiratorio pseudostratificato che riveste la tuba quando esposto a pH inferiore a 4 va incontro a ciliostasi (Holma e coll., 1977), con una conseguente riduzione della clearance mucociliare, e questo rappresenta un ulteriore fattore allo sviluppo di OME, come dimostrato nei pazienti affetti da discinesia ciliare primaria. Oltre all'effetto esercitato sulla motilità ciliare, i contenuti gastrici possono esercitare un danno diretto sulla mucosa tubarica, a cui consegue edema e infiammazione che ostruiscono la fisiologica pervietà del condotto. Yazici e coll. hanno descritto i cambiamenti istologici a cui va incontro la mucosa tubarica di ratto esposta a contenuto gastrico, rappresentati da un aumento dei linfociti (più rilevanti nell'esposizione acuta), dei granulociti, e delle cellule mucipare caliciformi (soprattutto in caso di esposizione cronica) (Yazici e coll., 2008).

2. Effetto proteolitico e infiammatorio della pepsina e delle altre componenti del reflusso sulla mucosa dell'orecchio medio

La presenza nell'orecchio medio e il grado di attività proteolitica di pepsina e pepsinogeno rappresenta uno dei parametri più studiati per quanto riguarda l'associazione tra LPR e OM. Numerosi studi infatti hanno riportato la presenza di pepsina e pepsinogeno nell'orecchio medio di soggetti con OME (O'Reilly e coll., 2008; Dogru e coll., 2015; Luo e coll., 2014a; Pang e coll., 2020).

L'ipotesi che queste molecole rappresentino parte di un essudato è stata esclusa in quanto generalmente la concentrazione di pepsinogeno nell'orecchio medio è maggiore rispetto a quella plasmatica (Luo e coll., 2014a). La produzione endogena di pepsinogeno è *ipoteticamente possibile* in quanto isoenzimi della molecola sono stati rilevati a livello polmonare, pancreatico, prostatico e di alcuni tumori maligni. Tuttavia, diversi studi non hanno rilevato la presenza di mRNA di pepsinogeno né a livello della mucosa mastoidea, né a livello adenoideo (Lieu e coll., 2005; Luo e coll., 2014a). Escluse le possibilità sopra descritte, l'origine a partire da reflusso gastrico della pepsina rilevata a livello dell'orecchio medio, appare l'ipotesi più probabile. La presenza di pepsina nel tratto aerodigestivo è stata associata a disordini respiratori (Klinara e coll., 2020; Rosen e coll., 2012), laringei (Lechien e coll., 2019b) e rinologici (Ozmen e coll., 2008), che condividono con la fisiopatologia dell'OME l'attivazione cronica della cascata infiammatoria, l'iperplasia della mucosa con alterata secrezione mucipara e spazi intercellulari dilatati. Quest'ultimo elemento favorirebbe l'ingresso all'interno dei tessuti di neutrofili e di altre cellule della risposta immunitaria (Ali e coll., 2014; Samuels e Johnston, 2020; Tobey e coll., 2004). Nella popolazione pediatrica affetta da OME, la presenza di pepsina nell'essudato dell'orecchio medio è stata significativamente correlata a un ritardo nella guarigione della membrana timpanica e nella ventilazione della cassa, e a un aumentato rischio di ricorrenze e complicanze (Luo e coll., 2014b). Un recente studio di Samuels e collaboratori (Samuels e coll., 2022) descrive come la presenza di pepsina nell'orecchio medio sia associata all'attivazione della cascata infiammatoria, con un aumento di interleuchina 8 (IL8), la citochina più abbondante nell'essudato dell'orecchio medio in corso di otite media, la cui presenza è associata a un aumentato rischio di ricorrenza e cronicità (Elmorsy e coll., 2010; Kaur e coll., 2016). L'IL8 agisce come chemioattrattore per i neutrofili, che



accumulandosi nell'orecchio medio rilasciano elastasi, una molecola proinfiammatoria che riduce il battito ciliare e stimola il gene *Muc5b* per la secrezione di mucina, associata anche a diversi disordini respiratori (Park e coll., 2005; Voynow e coll., 2008). Negli ultimi stadi di infiammazione IL8 stimola inoltre l'apoptosi dei neutrofilo che formano, insieme all'elastasi, le cosiddette NETs (Neutrophil Extracellular Traps), macrostrutture fortemente correlate al grado di viscosità dell'essudato dell'orecchio medio e alla formazione di biofilm patologico nell'OME cronica, che intrappolano e determinano la morte dei microrganismi (Bakaletz e coll., 2012; Thornton e coll., 2013; Val e coll., 2018).

La pepsina svolge la sua azione ottimale a un pH pari a 2, risulta inattiva a un pH pari o maggiore a 6 (ma può essere riattivata in caso di successiva acidificazione), mentre viene definitivamente denaturata a pH pari o maggiore a 8. Il pH dell'essudato dell'orecchio medio oscilla generalmente tra i valori di 6 e 8,6 (Wezyk e Makowski, 2000), rendendo quindi la pepsina inattiva a livello enzimatico (He e coll., 2007). Tuttavia, pur essendo inattiva, la pepsina a pH neutro può essere accumulata dalle cellule della mucosa mediante endocitosi (potenzialmente mediante il recettore Low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP-1) e incamerata in vescicole a pH acido fino a 36 ore, riprendendo l'attività enzimatica extracellulare in caso di acidificazione dell'ambiente, come può avvenire quando siano presenti metaboliti acidi secreti dai patogeni dell'OM (Samuels e coll., 2022). Samuels conclude mediante studio in vitro che l'esposizione all'acido da sola è insufficiente a elicitare l'espressione di citochine infiammatorie da parte delle cellule dell'orecchio medio, ma che la pepsina da sola ne è capace e può contribuire, anche a pH non-acido, alla modulazione della risposta infiammatoria nell'OM, associata a ricorrenze e cronicità. La pepsina rappresenta la principale molecola del reflusso gastrico, ma ulteriori studi più approfonditi saranno necessari per caratterizzare il ruolo di altre molecole nella patogenesi dell'OM associata a LPR, come sali biliari, tripsina, e lipasi.

3. Stimolazione dell'espressione del gene *Muc5b*

La presenza nell'orecchio medio di molecole della cascata infiammatoria come l'interleuchina 6 (IL6) e il Tumor Necrosis Factor α (*TNF α*) stimola il gene *Muc5b* per la produzione di mucina da parte dell'epitelio, che subisce una trasformazione metaplastica in epitelio muco-secernente ricco di cellu-

le mucipare caliciformi (Nakamura e coll., 2013; Ali e coll., 2014). La mucina, glicoproteina ad alto peso molecolare, rappresenta un determinante fondamentale della viscosità dell'essudato, e contribuisce con elastasi e neutrofilo alla formazione delle NETs (Val e coll., 2018) che costituiscono la base fisiopatologica per la formazione dei biofilm batterici (Bakaletz e coll., 2012).

4. Ruolo di Helicobacter Pylori (HP) nell'infiammazione dell'orecchio medio

HP è un batterio gram-negativo spiraliforme, microaerobio obbligato, la cui unica riserva nel corpo umano è rappresentata dallo stomaco, e la cui trasmissione è oro-orale o oro-fecale. È stato associato a diverse malattie gastriche, tra cui la gastrite acuta e cronica, e le ulcere gastriche e duodenali. È inoltre riconosciuto come un agente carcinogeno (Wroblewski e coll., 2010). Non è stata identificata un'evidenza diretta del danno da HP nelle vie aeree superiori, ma il batterio può essere utilizzato come biomarker di LPR allo stesso modo di pepsinogeno e pepsina. In uno studio del 2006 (Yilmaz e coll., 2006), Yilmaz ha identificato HP su tessuto adenoideo e tonsillare, con un aumento significativo tra bambini con OME rispetto ai controlli. Allo stesso modo Dogru nel 2015 (Dogru e coll., 2015) ha identificato mediante *Campylobacter-like Organism test* una positività per HP nel 19,3% dei pazienti con OME, mentre nessun paziente di controllo è risultato positivo al test, identificando inoltre una correlazione significativa tra la concentrazione di pepsinogeno e la positività al batterio. Interessante notare che la terapia per eradicare HP a livello gastrico prevede somministrazione di amoxicillina e claritromicina, che sono tra gli antibiotici più frequentemente usati per il trattamento dell'otite media, aggiungendo un fattore confondente nell'analisi dell'effettivo ruolo di HP nella patogenesi dell'otite media.

L'otite media e il reflusso faringo-laringeo nella popolazione pediatrica

La maggior parte degli studi sull'associazione tra LPR e OM riguarda la popolazione pediatrica. Infatti, l'OME rappresenta uno dei disordini prevalenti dell'età infantile, sperimentato da più del 50% dei bambini nel primo anno di vita, aumentando fino al 60% all'età di due anni (Casselbrant e coll., 2003), con una prevalenza di 1 bambino su 8 negli screening svolti nella scuola primaria (Martines e coll., 2010), e con un possibile impatto



sullo sviluppo delle capacità linguistiche e degli apprendimenti (Klausen e coll., 2000). L'associazione tra LPR e OM è stata investigata sostanzialmente mediante due strategie: pH-impedenzometria delle 24 ore, e analisi dell'essudato dell'orecchio medio.

pH-impedenzometria delle 24 ore

In una recente review sistematica di Lechien e collaboratori (Lechien e coll., 2021) vengono riportati 11 studi che utilizzano il monitoraggio del pH delle 24 ore (che rappresenta il gold-standard per la diagnosi di GERD e/o LPR) in bambini con OM, con una certa variabilità nei criteri diagnostici tra i vari studi. Con questa metodica complessivamente la diagnosi di GERD nel COME coinvolge tra il 18 e il 64% dei bambini, arrivando al 62-64% nell'OMAR. In alcuni di questi studi, LPR non viene considerato come entità diagnostica a sé, limitando la possibilità di considerarne la reale prevalenza, il cui valore medio si attesta comunque intorno al 28,7% dei bambini con OM. La metodica della pH-impedenzometria possiede inoltre il vantaggio di poter caratterizzare il tipo di reflusso (acido, debolmente acido, alcalino). Per quanto la maggior parte degli studi della review sistematica di Lechien non considerino il reflusso debolmente acido o alcalino, concentrandosi sul reflusso acido (con l'eccezione di Gorecka e coll., 2016), in letteratura è stata riportata un'alta prevalenza di reflussi debolmente acidi o alcalini sia nella popolazione pediatrica (Ploceck e coll., 2019; Pavic e coll., 2017) che in quella adulta (Lechien e coll., 2020).

Caratterizzazione dell'essudato dell'orecchio medio

La maggior parte degli studi di questo tipo riguardano l'analisi di campioni di essudato dell'orecchio medio raccolti in corso di posizionamento di drenaggio transtimpanico. La review sistematica di Lechien riporta 13 studi che utilizzano la detezione di pepsina nell'orecchio medio in pazienti pediatriche mediante enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Lieu e coll., 2005), western blotting (O'Reilly e coll., 2008), immunoistochimica o PepTest (He e coll., 2007). Queste metodiche presentano diverse sensibilità e specificità, ed è pertanto difficile stabilire con precisione il valore di concentrazione di pepsina nell'orecchio medio. Tuttavia, è evidente dalla maggior parte di questi studi come la concentrazione di pepsina nell'orecchio medio di bambini affetti da OM sia superiore ai controlli, e sia associata a

una ricorrenza di COME entro i due anni dal posizionamento del drenaggio transtimpanico e a un aumento di complicazioni della timpanostomia (Luo e coll., 2014b). Inoltre, la concentrazione di pesinogeno espresso nei nuclei o nel citoplasma di cellule epiteliali adenoidee è significativamente maggiore nei bambini con OME e ipertrofia adenoidea rispetto a bambini con sola ipertrofia adenoidea ($p < 0,001$) (Luo e coll., 2014a). La concentrazione di pepsina è stata correlata non solo alla patologia effusiva dell'orecchio medio, ma anche a quella infettiva. In uno studio di Lei e collaboratori (Lei e coll., 2021), la presenza di infezione batterica dell'essudato dell'orecchio medio era 4,33 volte maggiore nei pazienti positivi alla pepsina che nei pazienti negativi, con il 75,76% dei bambini con infezione batterica contemporaneamente positivi anche alla pepsina e ai marcatori della cascata infiammatoria come $TNF\alpha$ e IL8. La patologia da reflusso e le infezioni batteriche possono quindi agire in maniera sinergica nella cronicizzazione dell'OME, e i diversi patogeni responsabili della patologia infettiva dell'orecchio medio (primi fra tutti *S. Pneumoniae* e *H. influenzae*) possono giungere al sito di azione proprio sfruttando il processo di disfunzione tubarica promosso dal LPR, per poi rimanere in sede attraverso la formazione di biofilm. Oltre alla pepsina, uno studio del 2009 di Klokkenburg e collaboratori (Klokkenburg e coll., 2009) ha considerato la presenza di sali biliari nell'essudato di bambini con COME. Questi composti, attivi a pH alcalino a differenza della pepsina, sono stati evidenziati nel 42% dei bambini affetti da COME a concentrazioni maggior rispetto a quelle plasmatiche, supportando l'ipotesi di un'origine a partire da LPR. Gli studi che considerano altri componenti plasmatiche rispetto alla pepsina sono tuttavia ancora scarsi in letteratura. È importante inoltre sottolineare come le metodiche di analisi del contenuto dell'orecchio medio non rappresentino diagnosi di LPR, il cui gold-standard è costituito dal pH-impedenzometria delle 24 ore, ma prove indirette dell'azione del LPR nella patologia flogistica otologica.

Tuttavia i dati a nostra disposizione, anche se rilevano una possibile associazione tra COME e LPR, non definiscono il ruolo eziologico del LPR e GERD nella patologia flogistica cronica dell'orecchio medio (Simon e coll., 2018). A questo proposito la *International Consensus (ICON)* sulla gestione dell'OME nel bambino conclude affermando che non è indicato investigare sulla presenza di LPR e GERD in tutti i bambini con OME, ma solo in quelli che presentano una sintomatologia compatibile con LPR e GERD, oppure



nei bambini di età superiore a 7 anni, nei quali la presenza di una disfunzione tubarica è meno probabile (Simon e coll., 2018).

L'otite media e il reflusso faringo-laringeo nella popolazione adulta

Il numero di studi riguardanti l'associazione tra LPR e OM nella popolazione adulta è significativamente minore rispetto alla popolazione pediatrica, anche a causa di una minore prevalenza della patologia, ma come per gli studi sui bambini, anche nei lavori che considerano gli adulti è riportata una vasta eterogeneità nei criteri di inclusione ed esclusione, e nei criteri diagnostici di LPR e OM (Lechien e coll., 2021). Le metodiche principalmente utilizzate per la diagnosi di LPR sono rappresentate dalla pH-metria orofaringea o a doppio probe (faringeo ed esofageo), e dagli score clinici (Reflux Symptom Index e/o Reflux Finding Score).

Gli studi che applicano la pHmetria riportano un'incidenza del 64,3% (Bercin e coll., 2008) o del 77,4% (Han e Lv., 2018) di episodi orofaringei di reflusso acido in pazienti con COME. In un altro lavoro, Sone (Sone e coll., 2012) riporta un'incidenza maggiore di sintomi LPR-correlati valutati mediante RSI nei pazienti con COME (21% RSI>13) rispetto ai controlli (7% RSI>13). Di particolare rilievo nella popolazione adulta è il contributo esercitato dal LPR sullo sviluppo della disfunzione tubarica, al punto che le insufflazioni tubariche rimangono una delle linee terapeutiche di maggior rilievo nel trattamento del COME nell'età adulta (Schilder e coll., 2017). Zhen (Zhen e coll., 2022) evidenzia in 105 pazienti adulti con COME una correlazione tra la disfunzione tubarica misurata mediante tubomanometria e lo score dell'RSI ($p=0,007$), che risulta l'unico dei fattori considerati (che includevano sesso, età, indice di massa corporea, storia di fumo e alcool) correlato significativamente all'attività tubarica. In un altro lavoro (Brunworth e coll., 2014) è stato evidenziato mediante posizionamento di pHmetro all'ingresso del torus tubarius per 24 ore, come nei pazienti adulti con disfunzione tubarica vi sia un significativo aumento nel numero degli eventi di reflusso rinofaringeo ($p=0,002$) e una correlazione significativa con uno score maggiore all'RSI ($p<0,001$) e al RFS ($p<0,001$). Infine, in uno studio retrospettivo che ha considerato 3532 pazienti con diagnosi di GERD e 14128 controlli valutati con un tempo di follow-up medio di 11 anni, Yeo e collaboratori (Yeo e coll., 2021), hanno descritto un rischio 1,84 volte maggiore di svi-

luppare OME nei pazienti con GERD rispetto ai controlli. In conclusione, come nella popolazione pediatrica, anche negli adulti il rischio di sviluppare COME potrebbe essere correlato a LPR. Tuttavia, sono necessari in futuro studi controllati più ampi che utilizzino il gold-standard diagnostico per il LPR (la pH-impedenzometria a doppio probe delle 24 ore) e che considerino anche l'impatto del reflusso debolmente acido e alcalino per descrivere con più precisione l'associazione tra queste due entità diagnostiche.

Ruolo del LPR nel trattamento della patologia flogistica dell'orecchio medio

Considerata l'alta prevalenza di OME sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta, la descrizione di una possibile associazione tra LPR e OME potrebbe aprire possibilità terapeutiche da includere nella terapia della patologia flogistica dell'orecchio medio, almeno in una porzione selezionata di pazienti. Ad oggi l'unica strategia terapeutica che si è dimostrata efficace per il trattamento dell'OME cronica nel bambino è rappresentata dal drenaggio transtimpanico (Hellstrom e coll., 2011; Rosenfeld e coll., 2016; Simon e coll., 2018). Le più recenti linee guida concordano sul fatto che la decisione riguardo a questo tipo di trattamento debba essere "ritagliata" sul singolo caso, in quanto comunque associata a rischi quali otorrea, perforazione o atrofia segmentale della membrana timpanica, sviluppo di tessuto di granulazione, miringosclerosi, e colesteatoma acquisito (Beyea e coll., 2020; Rosenfeld e coll., 2016; Simon e coll., 2018). Attualmente gli studi sull'efficacia della terapia antireflusso come presidio terapeutico per l'OME sono sporadici e non determinanti nell'indicare un beneficio. Un recente studio di Elbeltagy (Elbeltagy e coll., 2021), svolto su 50 bambini affetti da COME persistente, ha registrato mediante pHmetria esofagea delle 24 ore una positività per GERD nel 58% dei soggetti, e per questi pazienti sono state indicate precauzioni volte a ridurre l'impatto del GERD (dieta, terapia comportamentale, riduzione dell'esposizione al fumo) e una terapia con IPP per 8-12 settimane. Gradualmente nel corso della terapia i pazienti trattati con terapia antireflusso hanno dimostrato nel 68% dei casi un significativo miglioramento della soglia audiometrica. Risultati simili sono stati ottenuti da altri studi, come quello di McCoul e collaboratori (McCoul e coll., 2011), che segnalava un miglioramento della soglia audiometrica e del quadro otoscopico ed endoscopico nel 76% dei bambini affetti da OME dopo terapia



con IPP. Uno studio del 2008 proponeva invece una terapia antireflusso con Cisapride, un procinetico, e riportava una risoluzione della sintomatologia a 3 mesi comparabile alla terapia antibiotica tradizionale quando entrambi i gruppi (trattati con procinetico o antibiotico) venivano confrontati col gruppo trattato con un placebo (Ardehali e coll., 2008). Nessuno studio in letteratura tratta invece l'utilizzo degli alginati, principale presidio terapeutico per il LPR, nel trattamento dell'otite media. Le linee guida sulla gestione dell'OME attualmente non attestano l'efficacia della terapia con farmaci anti-reflusso acido nel trattamento dell'OME (Rosenfeld e coll., 2016; Simon e coll., 2018).

Conclusioni

La prevalenza di LPR in bambini e adulti affetti da COME e OMAR appare maggiore rispetto alla prevalenza in soggetti sani. Tuttavia, pur essendo dati indicativi di una possibile associazione tra LPR e COME/OMAR, l'eterogeneità nei criteri diagnostici di OM e LPR e nei criteri di inclusione ed esclusione non permette di giungere a una conclusione definitiva e di stabilire un ruolo causale del LPR nella patologia flogistica dell'orecchio medio. Diversi studi sperimentali permettono comunque di definire un possibile ruolo del reflusso gastrico nella disfunzione tubarica, nel favorire direttamente o indirettamente uno stato infiammatorio cronico dell'orecchio medio, e nel contribuire alla formazione di biofilm batterici che possano sostenere riacutizzazioni infettive. Considerata l'alta prevalenza di LPR e COME nella popolazione, la definizione più precisa della relazione tra queste due entità cliniche è auspicabile, mediante studi con casistica più ampia che utilizzino il gold-standard diagnostico della pH-impedenzometria delle 24 ore a doppio probe, e che considerino anche il contributo del reflusso debolmente acido e alcalino, con l'obiettivo di evidenziare un possibile ruolo della terapia antireflusso per il trattamento dell'OME e di selezionare la tipologia di pazienti in cui questa potrebbe essere indicata ed efficace.

Bibliografia

- Ali Mel S, Bulmer DM, Dettmar PW, Pearson JP. Mucin gene expression in reflux laryngeal mucosa: histological and in situ hybridization observations. *Int J Otolaryngol.* 2014; 2014: 264075.
- Ardehali MM, Seraj JM, Asiabar MK, Adibi H. The possible role of gastro-esophageal reflux disease in children suffering from chronic otitis media with effusion. *Acta Med Iran.* 2008; 46: 33-37.
- Bakaletz LO. Bacterial biofilms in the upper airway – evidence for role in pathology and implications for treatment of otitis media. *Paediatr Respir Rev.* 2012; 13: 154-159.
- Bercin S, Kutluhan A, Yurttas V, Yalciner G, Bozdemir K, Sari N. Evaluation of laryngopharyngeal reflux in patients with suspected laryngopharyngeal reflux, chronic otitis media and laryngeal disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008; 265: 1539-43.
- Beyea JA, Cooke B, Rosen E, Nguyen P. Association of tympanostomy tubes with future assistive hearing devices – a population-based study. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1): 76.
- Brunworth JD, Mahboubi H, Garg R, Johnson B, Brandon B, Djalilian HR. Nasopharyngeal acid reflux and Eustachian tube dysfunction in adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014; 123(6): 415-419.
- Casselbrant ML, Mandel EM. Epidemiology. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. *Evidence-Based Otitis Media.* 2nd ed. Hamilton, Canada: BC Decker Inc; 2003: 147-162.
- Doğru M, Kuran G, Haytoğlu S, Dengiz R, Arıkan OK. Role of Laryngopharyngeal Reflux in the Pathogenesis of Otitis Media with Effusion. *J Int Adv Otol.* 2015; 11(1): 66-71.
- Elbeltagy R, Abdelhafeez M. Outcome of Gastroesophageal Reflux Therapy in Children with Persistent Otitis Media with Effusion. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 26(1): e058-e062.
- Elmorsy S, Shabana YK, Raouf AA, et al. The role of IL-8 in different types of otitis media and bacteriological correlation. *J Int Adv Otol.* 2010; 6: 269-273. 55.
- Gorecka-Tuteja A, Jastrzebska I, Skladzien J, Fyderek K. Laryngopharyngeal reflux in children with chronic otitis media with effusion. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016; 22: 452-8.
- Han H, Lv Q. Characteristics of laryngopharyngeal reflux in patients with chronic otitis media. *Am J Otolaryngol.* 2018; 39: 493-6.



- Heavner SB, Hardy SM, White DR, McQueen CT, Prazma J, Pillsbury HC III. Function of the eustachian tube after weekly exposure to pepsin/hydrochloric acid. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125: 123-129.
- He Z, O'Reilly RC, Bolling L, Soundar S, Shah M, Cook S, Schmidt RJ, Bloedon E, Mehta DI. Detection of gastric pepsin in middle ear fluid of children with otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137: 59-64.
- Holma B, Lindegren M, Andersen JM. pH Effects on ciliomotility and morphology of respiratory mucosa. *Arch Environ Health.* 1977; 32: 216-226.
- Hellström S, Groth A, Jörgensen F, Pettersson A, Ryding M, Uhlén I, Bostrom KB. Ventilation tube treatment: a systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 145(3): 383-395.
- Kaur R, Casey J, Pichichero ME. Differences in innate immune response gene regulation in the middle ear of children who are otitis prone and in those not otitis prone. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30: e218-e223.
- Klausen O, Møller P, Holmefjord A, Reisaeter S, Asbjørnsen A. Lasting effects of otitis media with effusion on language skills and listening performance. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000; 543: 73-76.
- Klimara MJ, Samuels TL, Johnston N, Chun RH, McCormick ME. Detection of pepsin in oral secretions of infants with and without laryngomalacia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020; 129: 224-229.
- Klokkenburg JJ, Hoeve HL, Francke J, Wieringa MH, Borgstein J, Feenstra L. Bile acids identified in middle ear effusions of children with otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2009; 119: 396-400.
- Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, Calvo-Henriquez C, Crevier-Buchman L, Finck C, Eun YG, Saussez S, Vaezi MF. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: State of the art review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019a; 160: 762-82.
- Lechien JR, Saussez S, Nacci A, Barillari MR, Rodriguez A, Le Bon SD, Crevier-Buchman L, Harmegnies B, Finck C, Akst LM. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds lesions: A systematic review. *Laryngoscope.* 2019b; 129(9): E329-E341. doi:10.1002/lary.27932.
- Lechien JR, Hans S, Simon F, Horoi M, Calvo-Henriquez C, Chiesa-Estomba CM, Mayo-Yanez M, Bartel R, Persiala K, Nguyen Y, Saussez S. Association Between Laryngopharyngeal Reflux and Media Otitis: A Systematic Review. *Otol Neurotol.* 2021; 42(7): e801-e814.
- Lei L, Yu Z, Yu R, Yang H, Zou J, Ren J, Zhang J, Zhong D. Correlation of pathogenic effects of laryngopharyngeal reflux and bacterial infection in COME of children. *Acta Otolaryngol.* 2021; 141(5): 454-458.

- Lieu JE, Muthappan PG, Uppaluri R. Association of reflux with otitis media in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 133(3): 357-361.
- Luo HN, Yang QM, Sheng Y, Wang Z, Zhang Qm Yan J, Hou J, Zhu K, Cheng Y, Wang BT; Xu Y, Zhanf XH, Ren XY, Xu M. Role of pepsin and pepsinogen: linking laryngopharyngeal reflux with otitis media with effusion in children. *Laryngoscope.* 2014a; 124(7): E294-E300.
- Luo HN, Ma SJ, Sheng Y, Yan J, Hou J, Zhu K, Ren XY. Pepsin deteriorates prognosis of children with otitis media with effusion who undergo myringotomy or tympanostomy tube insertion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014b; 78: 2250-2254.
- Martines F, Bentivegna D, Di Piazza F, Martinciglio G, Sciacca V, Martines E. The point prevalence of otitis media with effusion among primary school children in Western Sicily. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010; 267: 709-714.
- Nakamura Y, Komori M, Yamakawa K, Hamajima Y, Suzuki M, Kim Y, Lin J. Math1, retinoic acid, and TNF- α synergistically promote the differentiation of mucous cells in mouse middle ear epithelial cells in vitro. *Pediatr Res.* 2013; 74: 259-265.
- O'Reilly RC, Soundar S, Tonb D, Bolling L, Yoo E, Nadal T, Grindle C, Field E, He Z. The role of gastric pepsin in the inflammatory cascade of pediatric otitis media. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 141(4): 350-357.
- O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, Papsin B, Lundy L, Bolling L, Soundar S, Cook S, Reilly JS, Schmidt R, Deutsch ES, Barth P, Mehta DI. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. *Laryngoscope* 2008; 118 (7 Part 2 Suppl 116): 1-9.
- Ozmen S, Yücel OT, Sinici I, Ozmen OA, Süslü AE, Öğretmenoğlu O, Onerci M. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2008; 118(5): 890-894.
- Pang K, Di Y, Li G, Li J, Li X, Sun L. Can Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score Be Used to Guide the Treatment of Secretory Otitis Media in Adults? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2020; 82(3): 130-138.
- Pavic I, Babic I, Cepin Bogovic J, Hojsak I. The importance of combined 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with suspected laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol* 2017; 42: 544-9.
- Park JA, He F, Martin LD, Li Y, Chorley BN, Adler KB. Human neutrophil elastase induces hypersecretion of mucin from well-differentiated human bronchial epithelial cells in vitro via a protein kinase C δ -mediated mechanism. *Am J Pathol.* 2005; 167: 651-661.
- Plocek A, Gebora-Kowalska B, Bialek J, Fendler W, Toporowska-Kowalska E. Esophageal impedance-pH monitoring and pharyngeal pH monitoring in the



- diagnosis of extraesophageal reflux in children. *Gastroenterol Res Pract.* 2019; 2019: 6271910.
- Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: A causal relation? *Otol Neurotol.* 2001; 22: 447-50.
- Rosen R, Johnston N, Hart K, Khatwa U, Nurko S. The presence of pepsin in the lung and its relationship to pathologic gastro-esophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 Feb; 24(2): 129-33
- Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, Coggins R, Gagnon L, Hackell JM, Hoelting D, Hunter LL, Kummer AW, Payne SC, Poe DS, Veling M, Vila PM, Walsh SA, Corrigan MD. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion Executive Summary (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Feb; 154(2): 201-14.
- Samuels TL, Johnston N. Pepsin in gastroesophageal and extraesophageal reflux: molecular pathophysiology and diagnostic utility. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 28: 401-409.
- Samuels TL, Khampang P, Espahbodi M, et al. Association of Pepsin With Inflammatory Signaling and Effusion Viscosity in Pediatric Otitis Media. *Laryngoscope.* 2022; 132(2): 470-477.
- Schilder AG, Marom T, Bhutta MF, Casselbrant ML, Coates H, Gisselsson-Solén M, Hall AJ, Marchisio P, Ruohola A, Venekamp RP, Mandel EM. Panel 7: Otitis Media: Treatment and Complications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 156(4 suppl): S88-S105.
- Simon F, Haggard M, Rosenfeld RM, Jia H, Peer S, Calmels MN, Couloigner V, Teissier N. International consensus (ICON) on management of otitis media with effusion in children. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases.* 2018; 135: S33-S39.
- Sone M, Katayama N, Kato T, Izawa K, Wada M, Hamajima N, Nakashima T. Prevalence of laryngopharyngeal reflux symptoms: comparison between health checkup examinees and patients with otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 146(4): 562-566.
- Thornton RB, Wiertsema SP, Kirkham LA, Rigby PJ, Vijayasekaran S, Coates HL, Richmond PC. Neutrophil extracellular traps and bacterial biofilms in middle ear effusion of children with recurrent acute otitis media—a potential treatment target. *PLoS One* 2013; 8: e53837.
- Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in non-erosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 13-22.
- Val S, Poley M, Anna K, Nino G, Brown K, Pérez-Losada M, Gordish-Dressman H, Preciado D. Characterization of mucoid and serous middle ear effusions from

- patients with chronic otitis media: implication of different biological mechanisms? *Pediatr Res.* 2018; 84: 296-305.
- Val S, Krueger A, Hussain A, Tomney A, Chen Y, Lazarski C, Preciado D. MUC5B induces in vitro neutrophil extracellular trap formation: implication in otitis media. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020; 5: 536-545.
- Voynow JA, Fischer BM, Zheng S. Proteases and cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008; 40: 1238-1245.
- Wezyk MT, Makowski A. pH of fluid collected from middle ear in the course of otitis media in children. *Otolaryngol Pol.* 2000; 54: 131-133.
- Wittenborg MH, Neuhauser EB. Simple roentgenographic demonstration of eustachian tubes and abnormalities. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1963; 89: 1194-1200.
- Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(4): 713-739.
- Yazici ZM, Sari M, Uneri C, Midi A, Tugtepe H. Histologic changes in eustachian tube mucosa of rats after exposure to gastric reflux. *Laryngoscope.* 2008; 118(5): 849-853.
- Yeo CD, Kim JS, Lee EJ. Association of gastroesophageal reflux disease with increased risk of chronic otitis media with effusion in adults: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(33): e26940.
- Yilmaz T, Ceylan M, Akyön Y, Özçakır O, Gürsel B. Helicobacter pylori: a possible association with otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134(5): 772-77.
- Zhang Y, Xu M, Zhang J, Zeng L, Wang Y, Zheng QY. Risk factors for chronic and recurrent otitis media-a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(1): e86397.
- Zhen Z, Zhao T, Wang Q, Zhang J, Zhong Z. Laryngopharyngeal reflux as a potential cause of Eustachian tube dysfunction in patients with otitis media with effusion. *Front Neurol.* 2022; 13: 1024743.

LPRD, GERD e lesioni del cavo orale

G. Costa, A. Rodio, A. Puzzuoli Fantoni

Introduzione

L'associazione tra Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (GERD)/ Farin-go-Laringeo (LPRD) e lesioni del cavo orale è stata ampiamente studiata in letteratura seppur con risultati contrastanti. Gli enzimi contenuti nel reflussato possono incrementare il rischio di processi flogistici a carico della mucosa orale oltre ad essere potenziali responsabili di erosioni e carie dentali. (Watanabe e coll., 2017), (Moazzez e coll., 2004).

Ad oggi, l'esatto meccanismo fisiopatologico alla base di tale correlazione non è stato ancora perfettamente chiarito, con una moltitudine di studi riguardo il GERD ma con una scarsa numerosità in relazione all'LPRD. Molte sono le ipotesi formulate, ma le più accreditate riguarderebbero alterazioni della capacità tampone salivare, variazione dei valori medi di pH e della composizione salivare e modifiche a carico del microbiota orale/faringeo (Corrêa e coll., 2012).

Erosioni dentali e GERD/LPRD

Per erosione dentale si intende la perdita di tessuto dentale indotta da un insulto chimico/meccanico in assenza di infezione batterica. La prevalenza di erosioni dentali in pazienti con reflusso sospetto o diagnosticato varia dal 16% al 44% nella popolazione adulta, mentre i valori di prevalenza nella popolazione sana sarebbero inferiori al 20% (Alavi e coll., 2014; Milani e coll., 2016).

I cristalli di idrossiapatite nello smalto dei denti possono disintegrarsi in un ambiente acido con pH inferiore a 5,5 per cui, considerando che il pH del contenuto gastrico refluito è generalmente inferiore a 2,0, ciò favorisce il verificarsi dell'erosione dentale (Shellis e coll., 2014). Dopo l'erosione del dente, le superfici sono più suscettibili all'attrito, con conseguente usura e perdita occlusale.



L'erosione dentale può coinvolgere qualsiasi superficie dei denti, ma è più comunemente osservata sulle superfici occlusali e linguali. L'assottigliamento dello smalto conferisce ai denti un'antiestetica tonalità giallastra. Una volta che la dentina è esposta, la perdita della stessa progredisce più rapidamente rispetto alla perdita dello smalto. Un importante elemento di diagnostica differenziale riguarda il fatto che l'erosione estrinseca, dovuta ad esempio all'ingestione di bevande e sostanze acide alimentari, si verifica principalmente sulle superfici labiali dei denti anteriori, sulle superfici buccali dei denti posteriori e sulle superfici occlusali dei molari (Donovan e coll., 2009) mentre l'erosione intrinseca (bulimia e GERD) si verifica principalmente sulle superfici palatali dei denti dell'arcata mascellare e sulle superfici occlusali dei molari dell'arcata mandibolare. Erosioni dentali sulle superfici linguali degli incisivi mascellari sono state notate soprattutto in pazienti bulimici, mentre l'associazione tra quest'ultime ed erosioni dei denti posteriori che coinvolgono la superficie linguale e occlusale potrebbe suggerire la presenza di GERD. (Schroeder e coll., 1995; Bartlett e coll., 1996).

In linea di massima, studi controllati dimostrano che i pazienti affetti da GERD presentano una maggiore significatività degli score di erosione dentale (TWI) rispetto a volontari sani. Sulla base dei dati pH-impedenziometrici, Schroeder e coll. hanno riscontrato una elevata prevalenza di erosioni dentali in pazienti affetti da LPR nettamente superiore rispetto a quella riscontrata in pazienti con GERD o nei volontari sani (Schroeder e coll., 1995); analogamente Moazez e coll. hanno riportato che pazienti con episodi di reflusso acido o debolmente acido in faringe, presentavano valori del Tooth Wear Index (TWI) maggiori rispetto ai volontari sani (Moazzez e coll., 2004); Loffeld e coll. riportano un maggior coinvolgimento degli incisivi superiori (32.5%) rispetto agli inferiori in pazienti con GERD conclamata. (Loffeld e coll., 1996).

Mentre alcuni studi ipotizzano un ruolo della composizione del reflusso (acido, debolmente acido, biliare) nella maggiore o minore predisposizione a processi flogistici mucosali ed erosione dentale, un recente studio di Wilder-Smith e coll. sembra non confermare tale ipotesi, non avendo evidenziato particolari differenze tra reflussi distali acidi o debolmente acidi e severità dell'erosione dentale. (Wilder-Smith e coll., 2015)

Di fede e coll. (Di fede e coll., 2008) in uno studio monocentrico caso-controllo condotto su 200 pazienti affetti da GERD endoscopicamente

documentata, hanno riscontrato una differenza statisticamente significativa rispetto ai controlli sani in termini di xerostomia, bruciore orale, alitosi, eritema palatale ed eritema dell'ugola ma non per le erosioni dentali (TWI), non confermando pertanto tale correlazione.

Carie, alterazioni mucosali ed LPRD

Per ciò che riguarda l'associazione tra carie e reflusso, gli studi a riguardo sono pochi. Yoshikawa e coll. (Yoshikawa e coll., 2012) hanno osservato una correlazione positiva tra carie e GERD e, pochi anni dopo, Song e coll. (Song e coll., 2014) attraverso uno studio retrospettivo, hanno supportato la correlazione positiva tra sintomi clinici di GERD, periodontite e carie dentale. Tali dati sono stati ulteriormente confermati da Watanabe e coll., che ha sottolineato la presenza di una marcata associazione tra carie e GERD rispetto a un gruppo di volontari sani. Riguardo a periodontiti e gengiviti, Munoz e coll. non hanno riscontrato differenze statisticamente significative tra pazienti con esame pH-metrico positivo e volontari sani in termini di alterazioni del periodonto e retrazione gengivale (Munoz e coll., 2003). Di recente, Vinesh e coll. hanno invece riportato un tasso di prevalenza della periodontite in pazienti GERD pari al 25.5% (Vinesh e coll., 2016). Altre alterazioni mucosali sono state riportate nello studio di Deppe e coll. nel quale il 27% di pazienti con GERD presentava segni suggestivi di irritazione mucosale orale con eritema palatale, buccale e linguale (Deppe e coll., 2015). La proporzione di pazienti GERD affetti da lesioni della mucosa orale appare particolarmente significativa nello studio di Warsi e coll. con una prevalenza di fibrosi orale sub-mucosale pari al 66.3% e presenza di ulcerazione orali nel 59,4% dei pazienti GERD (Warsi e coll., 2019).

Sindrome della Bocca Urente (Burning Mouth Syndrome, BMS)

La sindrome della bocca urente (BMS) è definita dalla *International Classification of Orofacial Pain* del 2020 come “dolore orofacciale idiopatico con bruciore intraorale o disestesia ricorrente presente ogni giorno, per più di 2 ore al giorno, e per più di 3 mesi, senza alcuna lesione causale identificabile, con o senza cambiamenti somatosensoriali” (International Classification of Orofacial Pain, 2020). Le sensazioni dolorose della mucosa orale che possono essere spiegate da patologie locali o sistemiche sono definite come BMS secondaria, in contrapposizione alla BMS primaria, in cui nessuna causa o



patologia visibile può essere collegata ai sintomi tipici. I dati in merito alla correlazione tra GERD, LPRD e BMS sono ancora dibattuti nella comunità scientifica internazionale.

Innanzitutto, anche in questo caso, i ricercatori hanno utilizzato i criteri diagnostici della GERD e non quelli della LPR. Ad esempio, Aframian e coll. (Aframian e coll., 2010) hanno confrontato, utilizzando la pH-metria, il pH orale di pazienti con GERD, bulimia nervosa (BN) e BMS, rispetto al pH di un gruppo di controllo. Il risultato ha mostrato un pH significativamente più basso nei pazienti con BN e GERD, mentre il livello di pH dei pazienti con BMS non ha mostrato differenze significative con soggetti sani. Al contrario, in uno studio preliminare condotto da Becker e coll. in cui gli autori cercavano una correlazione tra bruciore orale ed episodi di LPR, è stato riscontrato che la metà dei pazienti reclutati presentava episodi di LPR, ma non sono stati rilevati episodi di bruciore correlati ad un effettivo abbassamento dei valori di pH in orofaringe (Becker e coll., 2011).

Infine, in un recente articolo (Lechien e coll., 2021) gli autori hanno valutato i livelli di pH e la presenza di episodi di LPR e GERD in pazienti con BMS primario e sintomi tipici di LPR, utilizzando pH-impedenziometria, endoscopia gastrointestinale e misurazioni della pepsina salivare. Quasi tutti i pazienti hanno mostrato almeno un episodio di LPR; analogamente il test della pepsina è risultato positivo in circa il 90% dei casi (Lechien e coll., 2021). Un'altra causa di discrepanza tra gli studi precedenti e quelli attuali potrebbe risiedere nel focus dei primi sui bassi livelli di pH, ma ciò è un bias in quanto è stato ben dimostrato che LPR e GERD non sono esclusivamente di natura acida (Ang e coll., 2011).

Lechien et coll. hanno riscontrato che più della metà dei pazienti con BMS primaria presentava LPR non acido o debolmente acido e quindi, per tale motivo, gli inibitori della pompa protonica (PPI) non sono raccomandati come monoterapia nei pazienti con BMS che presentano reflusso (Lechien e coll., 2021); una combinazione di PPI, dieta e farmaci barriera come alginato o magaldrato, ha mostrato risultati più soddisfacenti, con un miglioramento dei sintomi nel 62,5% dei casi.

Ad oggi, sono necessari ulteriori studi con criteri di inclusione ed esclusione più rigorosi per valutare il ruolo di LPR nella BMS primaria. Inoltre, è stato dimostrato che la pepsina è in grado di produrre danno intracellulare sulla mucosa orofaringea attraverso endocitosi e conseguente danno all'ap-

parato di Golgi e ai mitocondri; meccanismo sul quale i PPI non hanno effetto. Infine, gli enzimi gastroduodenali non solo possono irritare la mucosa del tratto aerodigestivo superiore, ma possono avere un ruolo aggiuntivo nel modificare il microbiota locale. Al di là di possibili speculazioni è importante chiarire che nessuno di questi fattori ha dimostrato di essere un fattore causale della BMS.

Ruolo della saliva

L'importanza della saliva nell'eliminare e neutralizzare gli acidi dalla superficie dentale è stata confermata da diversi autori (Lussi e coll., 2006). La saliva è un importante sistema tampone utile per resistere ai cambiamenti di pH. Essa forma inoltre una pellicola protettiva dello smalto dentale e può controllare la decalcificazione dentale. Una volta che l'agente erosivo viene neutralizzato e/o rimosso dalla superficie del dente, il deposito di calcio e fosfato salivare può portare alla remineralizzazione tessutale. In condizioni fisiologiche, infatti, la rimozione delle sostanze acide nel reflusso esofageo comprende la *clearance* peristaltica e la *clearance* chimica salivare. La saliva non solo tampona l'acido, ma stimola anche la motilità esofagea dopo essere stata ingerita, provocando un'ulteriore rimozione dell'acido. Pertanto, la saliva è considerata un importante meccanismo protettivo dell'esofago e della mucosa orale contro il reflusso acido e sia la qualità che la quantità della secrezione salivare influenzano direttamente il verificarsi dell'erosione dentale. Oltre al suo ruolo nel tamponare l'ambiente acido, la saliva svolge anche un ruolo importante nel mantenimento della salute orale e nella riparazione dei tessuti orali duri e molli, compresi gli effetti antibatterici, la promozione della remineralizzazione e la guarigione delle ferite.

La perdita della capacità tampone salivare, descritta in pazienti GERD, contribuisce al processo di erosione dello smalto. La valutazione dei parametri salivari, come il pH e la capacità tampone, resa possibile attraverso kit diagnostici specifici, può essere di supporto nell'iter diagnostico di tali lesioni.

In uno studio condotto da Campisi e coll. (Campisi e coll., 2008) su 120 pazienti con GERD endoscopicamente documentata, i pazienti GERD presentavano differenze significative rispetto a un gruppo di controllo in termini di pH salivare, maggiore concentrazione di K⁺, xerostomia, sensazione di bocca urente e ridotto flusso salivare sotto stimolo masticatorio,



mentre il flusso salivare basale risultava sovrapponibile. Di conseguenza i pazienti affetti da GERD possono presentare alterazioni quali/quantitative salivari con deficit di secrezione salivare di grado variabile ed insufficiente *clearance* e diluizione dell'acido gastrico, che potrebbe in parte giustificare la sensazione soggettiva di bocca secca e bruciore orale riferita dai pazienti con GERD. L'alterata secrezione salivare e le modifiche delle caratteristiche salivari potrebbero rappresentare una delle cause importanti delle lesioni orali causate da GERD, come emerge da un recentissimo studio condotto nel 2022 in cui gli autori (Shu e coll., 2022) hanno identificato una relazione causale tra GERD e ulcere orali attraverso prove genetiche.

Possibili meccanismi fisiopatologici

Oltre agli studi clinici, assumono particolare rilevanza gli studi sperimentali sul modello animale.

In un modello sperimentale di GERD murino, Shimazu e coll. (Shimazu e coll., 2018), hanno valutato l'insorgenza di lesioni dentali e oro-faringee sottolineando la possibile correlazione tra tali lesioni ed il reflusso. In particolare, mediante osservazioni in microscopia condotte ogni 2 settimane fino ad un periodo globale di osservazione di 20 settimane dall'inizio dell'esposizione al refluito gastrico, sia il cavo orale che i denti mostravano anomalie peculiari rispetto al gruppo di controllo; nello specifico, a 10 settimane era evidente erosione dentale e riduzione della corona dentale con presenza di infiltrati infiammatori (neutrofili e linfociti) e fibrosi a livello della tasca periodontale. Tali lesioni mostrano una progressione notevole se l'esposizione al reflusso continua (20 settimane) con importante fibrosi e marcata erosione dentale superficiale con esposizione della dentina. Anomalie importanti sono state osservate dagli autori anche a livello della base della lingua con ipertrofia ed infiltrati infiammatori.

Habesoglu e coll. (Habesoglu e coll., 2010) si sono invece soffermati sulla valutazione istologica del palato molle in un modello sperimentale di LPRD, riscontrando importanti modifiche in termini di iperplasia ghiandolare sottomucosa, edema sub-epiteliale, infiltrati infiammatori, atrofia muscolare e dilatazione dei dotti escretori ghiandolari con una diretta correlazione tra tempi di esposizione al reflusso e significatività delle lesioni.

Discussione

È ben noto come l'erosione dentale e la carie siano tra le malattie dentali più diffuse, colpendo quest'ultima più di 2,5 miliardi di persone in tutto il mondo. In tale contesto, l'individuazione di fattori favorenti, come il reflusso, ha particolarmente senso per ridurre il notevole onere economico a carico della società in relazione alla gestione di questi disturbi.

Dalla recente revisione della letteratura internazionale, emerge un'importante eterogeneità tra i vari studi analizzati soprattutto per ciò che concerne le modalità diagnostiche dell'LPRD. La quasi totalità degli studi ha considerato la diagnosi di reflusso attraverso criteri diagnostici di GERD (sintomi di GERD, esofagite da reflusso, episodi di reflusso distale esofageo) mentre pochi lavori distinguono effettivamente LPR da GERD.

Inoltre, nella maggior parte dei casi, gli autori non hanno indagato sul verificarsi di episodi di reflusso ipo-faringo-laringeo e in più non hanno distinto episodi di reflusso acido da episodi di reflusso non acido, che nella pratica clinica interessa più del 50% dei pazienti con LPR. Di conseguenza, la diagnosi clinica di LPRD eseguita attraverso i criteri della GERD è un bias di selezione.

Samuels e coll. affermano che la pepsina contenuta nel reflussato potrebbe compromettere l'espressione di diversi geni per le mucine (down-regulation), portando alla disidratazione del muco, che diventa così meno protettivo. Allo stesso modo, l'LPR è associato a una diminuzione del fattore di crescita epidermico salivare (EGF), che può aumentare i tempi di guarigione delle lesioni della mucosa orale. Secondo alcune osservazioni preliminari, è ragionevole sospettare che il reflusso possa determinare alterazioni salivari sia in termini di composizione della saliva che in termini di ridotta secrezione, con conseguenze negative anche sullo stato di igiene dentale dei pazienti con reflusso.

In merito all'erosione dentale, un numero significativo di autori non ha considerato alcuni fattori confondenti tra cui bruxismo, acidi estrinseci (succhi di frutta, bevande gassate e isotoniche), farmaci, disturbi alimentari, alcool e tabacco, radiazioni e storia di procedure odontoiatriche che potrebbero essere i principali responsabili di tali alterazioni oltre al reflusso in sé.

Ruolo ancora dibattuto è quello del microbiota laringofaringeo e orale. Lo studio del microbiota è un'area in espansione in molte malattie digestive in quanto potrebbe essere associato allo sviluppo e alla risposta terapeutica



di alcune malattie infiammatorie. Nei disturbi orali e dentali, studi recenti hanno riportato il ruolo protettivo di alcuni batteri come *Akkermansia muciniphila* contro lo sviluppo di disturbi parodontali in modelli animali (Huck e coll., 2019). Un altro documento recente ha sostenuto il ruolo fondamentale del microbiota orale nella regolazione della salute orale (Minty e coll., 2019). Secondo le caratteristiche del microbiota orale, alcuni pazienti svilupperebbero carie più frequentemente di altri, a causa della complessa interazione tra il microbiota commensale, la suscettibilità dell'ospite e i fattori ambientali. Poiché LPR è associato a cambiamenti del pH laringofaringeo e orale, è ipotizzabile che la malattia da reflusso possa modificare il microbiota locale, con modulazione dell'infiammazione locale.

Il coinvolgimento del reflusso nello sviluppo dell'erosione dentale, della carie e dell'infiammazione della mucosa non è tuttora dimostrato. La mancanza di utilizzo di HEMII-pH, l'eterogeneità tra gli studi e il basso livello di evidenza degli studi limitano una conclusione chiara. Futuri studi clinici controllati dovrebbero prendere in considerazione tutti i tipi di reflusso faringolaringeo, il rilevamento delle proteine gastroduodenali nella saliva e la potenziale interazione tra dieta, reflusso e microbiota orale. La futura dimostrazione della relazione tra LPR e disturbi orali ha senso per quanto riguarda la prevalenza di entrambi i pazienti con una lunga storia di reflusso e disturbi dentali. A tal proposito il lavoro in team multi-disciplinare (fonia- tra, ORL, gastroenterologo, odontoiatra e patologo orale) è di particolare importanza per il corretto inquadramento di tali pazienti. L'uso di strumenti clinici di screening e di valutazione (Tabella 1) potrebbe essere utile al fine di incrementare i dati relativi a patologie orali in pazienti con LPRD e GERD conclamata.

Tabella 1.	
Erosione dentale	Tooth Wear Index (TWI)
Carie dentarie	Decayed Missing Filled (DMF) Index
Gengivite	Papillary Marginal Attached (PMA) Index
Parodontite	PMA Index

Bibliografia

- Aframian DJ, Ofir M, Benoliel R. Comparison of oral mucosal pH values in bulimia nervosa, GERD, BMS patients and healthy population. *Oral Dis.* 2010; 16: 807-811.
- Alavi G, Alavi A, Saberfiroozi M, Sarbazi A, Motamedi M, Hamedani Sh. Dental Erosion in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in a Sample of Patients Referred to the Motahari Clinic, Shiraz, Iran. *J Dent (Shiraz).* 2014; 15(1): 33-8.
- Ang D, Ang TL, Teo EK, et al. Is impedance pH monitoring superior to the conventional 24-h pH meter in the evaluation of patients with laryngo-respiratory symptoms suspected to be due to gastroesophageal reflux disease? *J Dig Dis.* 2011; 12: 341-348.
- Bartlett DW, Evans DF, Smith BG. The relationship between gastro-oesophageal reflux disease and dental erosion. *Journal of Oral Rehabilitation.* 1996; 23: 289-297.
- Becker S, Schmidt C, Berghaus A, Tschiesner U, Olzowy B, Reichel O. Does laryngopharyngeal reflux cause intraoral burning sensations? A preliminary study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268: 1375-1381.
- Campisi G, Lo Russo L, Di Liberto C, Di Nicola F, Butera D, Vigneri S, Compilato D, Lo Muzio L, Di Fede O. Saliva variations in gastro-oesophageal reflux disease. *J Dent.* 2008; 36(4):268-71.
- Corrêa MC, Lercó MM, de Cunha ML, Henry MA. Salivary parameters and teeth erosions in patients with gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol.* 2012; 49(3): 214-8.
- Deppe H, Mücke T, Wagenpfeil S, Kesting M, Rozej A, Bajbouj M, Sculean A. Erosive esophageal reflux vs. non erosive esophageal reflux: oral findings in 71 patients. *BMC Oral Health.* 2015; 25; 15:84.
- Di Fede O, Di Liberto C, Occhipinti G, Vigneri S, Lo Russo L, Fedele S, Lo Muzio L, Campisi G. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center case-control study. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37(6): 336-40.
- Donovan T. Dental erosion. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry.* 2009; 21: 359-364.
- Habesoglu TE, Habesoglu M, Sürmeli M, Deveci I, Toros SZ, Gunes P, Tugtepe H, Egeli E. Histological changes of rat soft palate with exposure to experimental laryngopharyngeal reflux. *Auris Nasus Larynx.* 2010; 37(6):730-6.
- Huck O, Mulhall H, Rubin G, Kizelnic Z, Iyer R, Perpich JD, Haque N, Cani PD, de Vos WM, Amar S. Akkermansia muciniphila reduces Porphyromonas gingiva-



- lis-induced inflammation and periodontal bone destruction. *J Clin Periodontol*. 2020; 47(2): 202-212.
- International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia*. 2020; 40(2): 129-221.
- Lechien JR, Hans S, De Marrez LG, Dequanter D, Rodriguez A, Muls V, Ben Abdelouahed F, Evrard L, Maniaci A, Saussez S, Bobin F. Prevalence and Features of Laryngopharyngeal Reflux in Patients with Primary Burning Mouth Syndrome. *Laryngoscope*. 2021; 131(10): E2627-E2633.
- Loffeld RJ. Incisor teeth status in patients with reflux oesophagitis. *Digestion*. 1996; 57: 388-90.
- Lussi A, Hellwig E. Risk assessment and preventive measures. *Monographs in Oral Science*. 2006; 20: 190-199.
- Milani DC, Venturini AP, Callegari-Jacques SM, Fornari F. Gastro-oesophageal reflux disease and dental erosions in adults: influence of acidified food intake and impact on quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 28(7): 797-801.
- Minty M, Canceil T, Serino M, Burcelin R, Tercé F, Blasco-Baque V. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019; 20(4): 449-459.
- Moazzez R, Bartlett D, Anggiansah A. Dental erosion, gastroesophageal reflux disease and saliva: how are they related? *J Dent*. 2004; 32: 489-94.
- Muñoz JV, Herreros B, Sanchiz V, Amoros C, Hernandez V, Pascual I, Mora F, Minguez M, Bagan JV, Benages A. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2003; 35(7): 461-7.
- Schroeder PL, Filler SJ, Ramirez B, Lazarchik DA, Vaezi MF, Richter JE. Dental erosion and acid reflux disease. *Annals of Internal Medicine*. 1995; 122: 809-815.
- Shellis RP, Featherstone JD, Lussi A. Understanding the chemistry of dental erosion. *Monogr Oral Sci*. 2014; 25: 163-79.
- Shimazu R, Yamamoto M, Minesaki A, Kuratomi Y. Dental and oropharyngeal lesions in rats with chronic acid reflux esophagitis. *Auris Nasus Larynx*. 2018; 45: 522-526.
- Shu L, Tong X. Exploring the causal relationship between gastroesophageal reflux and oral lesions: A mendelian randomization study. *Front Genet*. 2022; 13: 1046989.
- Song JY, Kim HH, Cho EJ, Kim TY. The relationship between gastroesophageal reflux disease and chronic periodontitis. *Gut Liver*. 2014; 8(1): 35-40.

- Vinesh E, Masthan K, Kumar MS, Jeyapriya SM, Babu A, Thinakaran M. A Clinico-pathologic Study of Oral Changes in Gastroesophageal Reflux Disease, Gastritis, and Ulcerative Colitis. *J Contemp Dent Pract.* 2016; 17(11): 943-947.
- Warsi I, Ahmed J, Younus A, Rasheed A, Akhtar TS, Ain QU, Khurshid Z. Risk factors associated with oral manifestations and oral health impact of gastro-oesophageal reflux disease: a multicentre, cross-sectional study in Pakistan. *BMJ Open.* 2019; 9(3): e021458.
- Watanabe M, Nakatani E, Yoshikawa H, Kanno T, Nariai Y, Yoshino A, Vieth M, Kinoshita Y, Sekine J. Oral soft tissue disorders are associated with gastroesophageal reflux disease: retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 92.
- Wilder-Smith CH, Materna A, Martig L, Lussi A. Gastro-oesophageal reflux is common in oligosymptomatic patients with dental erosion: A pH-impedance and endoscopic study. *United European Gastroenterol J.* 2015; 3(2): 174-81.
- Yoshikawa H, Furuta K, Ueno M, Egawa M, Yoshino A, Kondo S, Nariai Y, Ishibashi H, Kinoshita Y, Sekine J. Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing function. *J Gastroenterol.* 2012; 47(4): 412-20.

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) e reflusso faringo-laringeo

C. Vicini, I. Visconti, A. Cannavicci, G. Meccariello, L. Stringa,
R. Gobbi, E. Firinu, P. Frascioni, S. Frassinetti, A. De Vito, G. Cammaroto

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) appartiene allo spettro dei disturbi respiratori del sonno ed è caratterizzata da una ostruzione ritmica e ricorrente delle vie aeree superiori (Young e coll., 1993; Kang e coll., 2014). È un disturbo molto frequente seppur sottovalutato a livello mondiale. In particolare, la prevalenza in Italia di soggetti affetti da OSAS di grado moderato-grave, secondo un recente rapporto dell'INAIL, si attesta intorno al 27% della popolazione adulta con un rapporto uomo/donna di 3:1. Si stima, però, che solo il 4% di essi sia correttamente inquadrato e solo il 2% trattato (Armeni et al., 2021).

L'OSAS, come detto, è caratterizzata da episodi multipli di riduzione e ostruzione del flusso aereo durante il sonno dovuti al collasso di diverse strutture delle vie aeree superiori (Heinzer e coll., 2015). La sua importanza risiede, in primo luogo, nella sua stretta correlazione con lo sviluppo di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari quali ipertensione arteriosa, infarti acuti del miocardio, aritmie cardiache o ictus (Peppard e coll., 2000). Si ipotizza, infatti, che un paziente affetto da OSAS abbia un rischio notevolmente aumentato di sviluppare tali patologie. Non meno importante, inoltre, è il netto aumento negli ultimi anni dei suoi tassi di incidenza e prevalenza, con conseguente incremento dei relativi costi sanitari.

Esistono, ad oggi, alcuni questionari di screening da poter utilizzare in caso di sospetta patologia apnoica. Ad esempio, l'*Epworth Sleepiness Scale* (ESS) (Johns e coll., 1991) indaga la sonnolenza diurna mentre il questionario di Berlino (BQ) identifica in modo affidabile le persone adulte e anziane che sono ad alto rischio di sviluppare OSA.

Nel 1994, l'American Academy of Sleep Medicine (AASM) ha classificato gli studi sul sonno in quattro tipi, in base al numero e ai tipi di variabili fisiologiche registrate. Il monitoraggio di tipo 1 prevede un ricovero notturno in



un laboratorio del sonno, con assistenza del paziente da parte di un tecnico specializzato durante la registrazione e l'esecuzione di un elettroencefalogramma contestuale ai rilevamenti cardiorespiratori. Quelli di tipo 2, 3 e 4 sono i monitoraggi ambulatoriali che il paziente può, invece, eseguire in ambito domiciliare. La polisonnografia di tipo 1 eseguita nel laboratorio del sonno è tuttora il gold standard (Kapur e coll., 2017). Essa consiste in diversi molteplici canali: elettroencefalografia a sei derivazioni, elettrooculografia, elettromiografia tibiale anteriore e del mento, canale del russamento, sforzo respiratorio addominale e toracico, pulsiossimetria ed elettrocardiografia. Il flusso d'aria viene misurato attraverso il naso e la bocca (utilizzando cannule e/o termistore) per gli studi di base e attraverso la maschera per gli studi di titolazione. Un'altra possibilità è il monitoraggio cardiorespiratorio al domicilio, ovvero valutazione di frequenza cardiaca, saturazione d'ossigeno, flusso aereo oro-nasale e movimenti toraco-addominali, ma in tal caso non è presente lo studio del sonno con EEG. Al momento però, visti gli elevati costi della polisonnografia nel laboratorio del sonno, il monitoraggio cardiorespiratorio al domicilio ha assunto un ruolo fondamentale soprattutto in ambito non neurologico.

La terza edizione dell'*International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)* definisce l'OSA come un disturbo respiratorio ostruttivo determinato dal riscontro in Polisonnografia (PSG) di un indice di disturbo respiratorio (RDI, respiratory disturbance index) ≥ 5 eventi/h associati ai sintomi tipici (ad esempio, sonno non riposante, sonnolenza diurna, affaticamento o insonnia, risveglio con una sensazione di affanno, russamento forte o apnee osservate) o un RDI ostruttivo ≥ 15 eventi/h (anche in assenza di sintomi) (Berry e coll., 2017). L'Indice di Apnea-Ipopnea (AHI) rappresenta il numero di apnee e ipopnee per ora di sonno.

Le ipopnee vengono definite come variazioni del flusso associate ad una desaturazione del 3% o ad un'eccitazione corticale. Per quanto riguarda la definizione di apnea, invece, si considera un evento apnoico come una riduzione di flusso respiratorio del 90% per almeno 10 secondi. In questo caso, quindi, una desaturazione associata può essere presente (Berry e coll., 2017) ma non è una condizione necessaria per la diagnosi. Oltre ad esse incluse nella definizione di AHI, l'RDI, invece, comprende anche i cosiddetti RERA, ovvero gli arousals (risvegli inconsci rilevabili solo con una PSG dotata di EEG), legati allo sforzo respiratorio. A tal proposito i comuni polisonnografi

di tipo III (monitoraggio cardiorespiratorio domiciliare) utilizzano l'AHI e non entrambi gli indici.

Il reflusso faringo-laringeo (LPR) è definito come flusso retrogrado di contenuto gastro-duodenale in laringe e faringe. Il reflussato entra in contatto con la mucosa delle VADS, causando danno epiteliale, infiammazione, disfunzione ciliare e alterazione della sensibilità. L' LPR può presentarsi in associazione con broncopneumopatia cronica ostruttiva e cancro laringeo, con conseguente aumento dei costi medici diretti e indiretti e riduzione della qualità della vita nei pazienti affetti (De Benedetto e coll., 2017).

Negli anni molti studi sono stati condotti per valutare l'associazione tra OSAS e varie patologie. In particolare, diversi autori hanno indagato la correlazione tra LPRD e OSAS che rimane, tuttavia, ancora oggi oggetto di discussione. Analizzando, infatti, gli articoli presenti in letteratura va distinta l'associazione tra OSAS e reflusso gastroesofageo (GERD) e OSAS ed LPRD.

Alcuni lavori hanno riscontrato un'incidenza di LPR in pazienti con OSA che oscilla tra il 40 e il 64,3% (Caparroz e coll., 2018), confermati dalla recente meta-analisi di Magliulo (Magliulo e coll., 2018) che ha stimato un'incidenza complessiva del 45,2%.

La variabilità dell'incidenza tra i vari studi è elevata ed è probabilmente influenzata dalle differenze nella dimensione campionaria della popolazione oggetto di studio, nei metodi diagnostici impiegati e nella fascia di età considerata. In alcuni casi per diagnosticare la presenza di LPR è stato utilizzato il solo Reflux Symptom Index (RSI) (Kim e coll., 2017), altri autori hanno utilizzato RSI e Reflux Finding Score (RFS) (Rizki e coll., 2020), e in alcuni studi la valutazione diagnostica è stata completata tramite l'impiego della impedenzometria intraluminale multicanale (Cumpston e coll., 2016). Anche la dimensione della popolazione oggetto di studio e le diverse fasce di età sono aspetti da tenere in considerazione, in quanto possono aumentare la variabilità di incidenza.

Tra le varie ipotesi eziopatogenetiche, è stato suggerito che gli eventi ostruttivi possano avere un effetto diretto nel provocare il reflusso faringo-laringeo, innescando un circolo vizioso, inizialmente indotto dai ripetuti sforzi respiratori. La componente ostruttiva dei pazienti apnoici, infatti, genera un aumento progressivo degli sforzi respiratori e un conseguente aumento della pressione intratoracica negativa. Ciò determinerebbe il superamento della barriera di contenimento rappresentata dello sfintere esofageo



inferiore e reflusso di materiale gastro-duodenale (Lechien JR e coll., 2020; Gouveia CJ e coll., 2019).

Uno studio di Horner e coll. (Horner e coll., 1991) ha dimostrato il riflesso meccanorecettore, in cui la pressione intraluminale negativa produce l'attivazione del muscolo dilatatore faringeo (genioglossa come muscolo dominante) attraverso i nervi vago e trigemino. L'infiammazione cronica dovuta all'LPR andrebbe ad interrompere questo riflesso afferente causando una disfunzione nel rilevamento della pressione intraluminale negativa e aumentando così la collassabilità delle vie aeree superiori, che è la patofisiologia primaria dell'OSA.

Sembrerebbe, quindi, che il reflusso faringo-laringeo possa favorire l'insorgenza ed il peggioramento degli episodi apnoici. Secondo Xavier e coll. (Xavier SD e coll., 2013), gli episodi di reflusso notturno non trattati potrebbero contribuire alla progressione dell'OSA attraverso due vie: infiammazione mediata dall'ispessimento ed ipertrofia dei tessuti che assottigliano direttamente il lume aereo, oppure un danno tissutale diretto a carico dei *pathways* che mantengono pervie le alte vie aeree durante il sonno. Si crea quindi un circolo vizioso che vede le apnee notturne direttamente coinvolte nello sviluppo di reflusso faringo-laringeo che, a sua volta, sarebbe responsabile del mantenimento di una aumentata collassabilità delle VADS.

Un fattore da non sottovalutare in questo ambito è l'indice di massa corporea (BMI), spesso elevato nei pazienti con apnee notturne. Tuttavia, l'elevato BMI aumenta il rischio di sviluppare reflusso faringo-laringeo indipendentemente dalla presenza o meno di OSAS. Ciò sarebbe dovuto ad un aumento della pressione intra-addominale, con conseguente maggiore sforzo respiratorio e ridotta escursione toracica. Il rallentamento dello svuotamento gastrico aumenterebbe la possibilità di sviluppare LPR (Jacobson BC e coll., 2006).

Uno studio di Rachmawati e coll., 2022 ha rilevato che il 75% dei pazienti con OSA era obeso. L'obesità è stata osservata anche nel 55% dei pazienti LPR con OSA. Questa osservazione indica che i pazienti SDB con BMI elevato tendono ad avere LPR e/o OSAS; nel contempo, i pazienti con BMI elevato hanno un rischio maggiore di sviluppare LPR. La maggior parte degli studi concorda sulla correlazione tra obesità e LPR. Tuttavia, il BMI è considerato una variabile confondente che può influenzare l'associazione tra LPR e OSA (Xiao e coll., 2012). Rodrigues e coll. (Rodrigues e coll., 2014)

concludono che l'RSI dei pazienti obesi è significativamente più alto nei pazienti con OSA da moderata a grave, tuttavia la stessa correlazione non è stata osservata nel Reflux Finding Score (RFS).

Un altro aspetto importante emerso in letteratura è che i pazienti affetti da disturbi respiratori del sonno hanno una percentuale inferiore di sonno REM indipendentemente dalla presenza o meno di LPR. Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi sul sonno in pazienti con OSA. Uno studio recente di Zhang e coll. (Zhang e coll., 2020) condotto nei ratti ha evidenziato che la privazione cronica del sonno REM è in grado di indurre LPR a causa della dismotilità del tratto gastrointestinale controllata dal sistema nervoso autonomo. Ciò può essere spiegato da due meccanismi principali: 1) un sistema cardiovascolare simpatico alterato, che induce la secrezione di catecolamine, portando a una pressione sanguigna elevata in tutte le fasi del sonno; 2) bradiaritmia che si verifica dopo eventi ostruttivi, che innesca anomalie del sistema di conduzione intrinseco con conseguenti aritmie ventricolari e atriali (Foldvary-Schaefer NR e coll., 2017).

Esiste una correlazione tra la gravità dell'OSA e la presenza di LPR? Anche questo aspetto è ancora controverso e non sembrerebbero esserci chiare evidenze dagli studi riportati in letteratura. Alcuni autori hanno concluso che la gravità di OSA non è correlata alla gravità del quadro clinico di LPR (Lee e coll., 2018). Tuttavia, Elhennawi ha riportato risultati diversi in merito a questo aspetto (Elhennawi e coll., 2016) concludendo che i pazienti con OSAS grave (34%) avevano episodi notturni di LPR significativamente più alti rispetto ai pazienti con OSAS di grado lieve. Da una recente meta-analisi sul tema si è evidenziato un AHI medio più alto nei pazienti con reflusso faringolaringeo anche se non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa rispetto ai pazienti senza LPR (Magliulo e coll., 2018).

Va, infine, ricordato un altro aspetto importante. La presenza di LPR altera la qualità del sonno e la qualità della vita (QOL) nei pazienti con OSA. In particolare, Laohasiriwong (Laohasiriwong e coll., 2013) ha condotto uno studio trasversale su una coorte di 93 pazienti adulti per vedere se il reflusso extraesofageo (EER) potesse essere correlato con la qualità del sonno dei pazienti OSAS. Gli autori hanno concluso che l'insonnia, l'ipersonnia e una scarsa qualità del sonno sono associati a peggiore reflusso faringo-laringeo. Inoltre, risulta anche ben studiato l'impatto sulla qualità della vita dell'associazione OSAS e LPR. Sono stati, infatti, osservati livelli significativamente



più alti di depressione e ansia nei pazienti con LPR e OSAS. La presenza di LPR induce depressione e ansia nei pazienti con OSAS e viceversa. Il trattamento di LPR può ridurre i livelli di depressione e ansia nei pazienti con OSAS (Altintas e coll., 2017).

Un altro aspetto importante su cui si stanno concentrando recenti studi è il ruolo della drug induced sleep endoscopy (DISE) nella diagnosi e nel trattamento di pazienti affetti da LPR. Nel 1978 Borowiecki (Borowiecki e coll., 1978) ha introdotto l'endoscopia del sonno durante sonno spontaneo al fine di comprendere meglio il meccanismo complesso che porta all'ostruzione durante il sonno. Successivamente, Croft e Pringle (Croft e coll., 1991) hanno inserito l'utilizzo della sedazione farmacologica (DISE). Sin dalla sua prima pubblicazione nel 1991 il suo utilizzo è aumentato in tutto il mondo, avendo un ruolo determinante nell'impostazione della corretta scelta terapeutica (De Vito e coll., 2014). O'Connor-Reina C e colleghi (O'Connor-Reina C e coll., 2021) hanno presentato il primo caso documentato di un paziente con OSAS in cui durante una DISE sono stati obiettivati cambiamenti infiammatori a livello epiglottico dovuti a LPR ma ulteriori studi prospettici (Lee e coll., 2018) sono necessari per valutare in maniera più significativa la relazione tra LPR e ostruzione anatomica obiettivata alla DISE.

Concludendo, il profilo dei pazienti con LPR può variare per quanto riguarda l'insorgenza di OSAS, ma la relazione tra OSAS e LPR non è ancora stata completamente chiarita. La letteratura supporta una potenziale relazione tra alcune valutazioni soggettive di entrambe le condizioni, senza tuttavia identificare correlazioni oggettive (Bobin e coll., 2021).

Bibliografia

- Altıntaş A, Soyly A, Yegin Y, Elik M, Kaya KH. Impact of laryngopharyngeal reflux on the levels of depression and anxiety in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Craniofac Surg* 2017; 28: 121-4.
- Armeni P, Borsoi L, Costa F, Donin G, Gupta A. Cost-of-illness study of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) in Italy. 2021.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules,

- Terminology and Technical Specifications. Version 2.3. Darien, IL: *American Academy of Sleep Medicine* 2016.
- Borowiecki B, Pollak CP, Weitzman ED et al. Fibro-optic study of pharyngeal airway during sleep in patients with hypersomnia obstructive sleep-apnea syndrome. *Laryngoscope* 1978; 88: 1310-1313.
- Caparroz FA, Campanholo MAT, Regina CG, et al. Clinical and polysomnographic predictors of laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018; 18: 1808-8694.
- Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991; 16: 504-509
- Cumpston EC, Blumin JH, Bock JM. Dual pH with multichannel intraluminal impedance testing in the evaluation of subjective laryngopharyngeal reflux symptoms. *Otolaryngol Neck Surg.* 2016; 155(6): 1014-20.
- De Benedetto M, Garbarino S, Sanna A. Obstructive sleep apnea (OSA): healthcare and social costs. *Med Lav.* 2017; 108(4): 310-3.
- De Vito A, Carrasco Llatas M, Vanni A, Bosi M, Braghiroli A, Campanini A, de Vries N, Hamans E, Hohenhorst W, Kotecha BT, Maurer J, Montecocchi F, Piccin O, Sorrenti G, Vanderveken OM, Vicini C. European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep Breath.* 2014 Sep; 18(3): 453-65.
- Elhennawi DM, Ahmed MR, Abou-Halawa AS. Correlation of obstructive sleep apnoea and laryngopharyngeal reflux: phmetry study. *Clin. Otolaryngol* 2016; 41: 758-61.
- Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. Sleep- Disordered Breathing: Contin *Lifelong Learn Neurol.* 2017; 23(4): 1093-116.
- Gouveia CJ, Yalamanchili A, Ghadersohi S, Price CPE, Bove M, Attarian HP, Tan BK. Are chronic cough and laryngopharyngeal reflux more common in obstructive sleep apnea patients? *Laryngoscope.* 2019; 129(5): 1244-1249. doi: 10.1002/lary.27557.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3: 310.
- Horner RL, Innes JA, Murphy K, Guz A. Evidence for reflex upper airway dilator muscle activation by sudden negative airway pressure in man. *J Physiol.* 1991; 436(1): 15-2.
- Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo Jr. CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2340-8.



- Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2017; 13: 479-504.
- Kim SJ, Kim HY, Jeong JI, Hong SD, Chung S- K, Dhong H-J. Changes in the Reflux Symptom Index After Multilevel Surgery for Obstructive Sleep Apnea. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2017; 10(3): 259-64.
- Laohasiriwong S, Johnston N, Woodson BT. Extra-esophageal reflux, NOSE score, and sleep quality in an adult clinic population. *Laryngoscope* 2013; 123: 3233-8.
- Lechien JR, Bobin F, Dapri G, Eisendrath P, Salem C, Mouawad F, Horoi M, Thill MP, Dequanter D, Rodriguez A, Muls V, Saussez S. Hypopharyngeal-Esophageal Impedance-pH Monitoring Profiles of Laryngopharyngeal Reflux Patients. *Laryngoscope.* 2020. doi: 10.1002/lary.28736.
- Lee JS, Heo SJ, Kim JS, Ahn D, Sohn JH, Kim H. Relationship between the severity of laryngopharyngeal reflux and sleep apnea: using drug-induced sleep endoscopy (DISE). *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2018 Jan; 275: 219-24.
- Magliulo G, Iannella G, Polimeni A, De Vincentiis M, Meccariello G, Gulotta G, Vicini C. -Laryngopharyngeal reflux in obstructive sleep apnoea patients: Literature review and meta-analysis. *American Journal of Otolaryngology.* 2018; doi:10.1016/j.amjoto.2018.09.006
- O'Connor-Reina C, Garcia JMI, Baptista P, Garcia-Iriarte MT, Alba CC, Perona M, Borrmann PF, Alcalá LR, Plaza G. Non-acid reflux and sleep apnea: the importance of drug induced sleep endoscopy. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Jun 30; 50(1): 42. doi: 10.1186/s40463-021-00526-w.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hyper-tension. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1378-1384.
- Rachmawati EZK, Wardhani RS, Yunizaf R, Bardosono S, Putranto FM, Rizki NA, Calista N, Tamin S. Laryngopharyngeal Reflux in Sleep-Disordered Breathing Patients. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2022 Nov; 34(125): 303-310.
- Rizki NA, Tamin S, Faradizza F, Wardani RS, Marsaban A, Bardosono S, et al. The comparison of configuration, degree and sites of obstruction in patients with sleep disordered breathing: examination using drug-induced sleep endoscopy, mueller maneuver and polysomnography. *Int J Appl Pharm.* 2020; 12(3): 1-4.
- Tan BK. Predicting Obstructive Sleep Apnea Status With the Reflux Symptom Index in a Sleep Study Population. *Laryngoscope.* 2020. doi: 10.1002/lary.28592.

- Teklu M, Gouveia CJ, Yalamanchili A, Ghadersohi S, Price CPE, Bove M, Attarian HP, Xavier SD, Moraes JP, Eckley CA. Prevalence of signs and symptoms of laryngopharyngeal reflux in snorers with suspected obstructive sleep apnea. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; 79: 589-93.
- Xiao Y-L, Liu F-Q, Li J, Lv J-T, Lin J-K, Wen W- P, et al. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux profiles in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome as determined by combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring: GER and LPR profile in OSAHS patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24(6): e258-65.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
- Zhang Y, Jiang X, Chen H, Li H, Wang Z, Chen Y, et al. Chronic REM-sleep deprivation induced laryngopharyngeal reflux in rats: A preliminary study. *Auris Nasus Larynx*. 2020; S0385814620302935.
- Zhao C, Viana A, Ma Y, Capasso R. High Tongue Position is a Risk Factor for Upper Airway Concentric Collapse in Obstructive Sleep Apnea: Observation Through Sleep Endoscopy. *Nat Sci Sleep*. 2020; 12: 767-74.

Reflusso faringo-laringeo e carcinoma della laringe

S. Bassani, C. Liberale, G. Molteni

Il reflusso faringolaringeo (LPR) è una condizione clinica caratterizzata da infiammazione cronica o intermittente dei tessuti delle vie aero-digestive superiori, correlata in maniera diretta o indiretta alla risalita in questi distretti di contenuto gastroduodenale. La malattia da reflusso faringolaringeo è molto diffusa e si stima che circa il 20-30% della popolazione adulta ne soffra. (Lechien e coll., 2018). È stato per molto tempo considerato come una delle possibili manifestazioni atipiche della malattia da reflusso gastroesofageo, ma ad oggi viene classificato come un'entità a sé stante con delle caratteristiche proprie, tra cui la presenza di episodi di reflusso durante il giorno e l'assenza dei classici sintomi della malattia da reflusso gastroesofageo, come bruciore retrosternale e rigurgito di acido (Koufman e coll., 1996).

Inoltre, l' LPR è stato identificato da molti autori come un possibile fattore di rischio per lo sviluppo di carcinomi a cellule squamose della laringe, mentre questi non hanno nessuna associazione con la malattia da reflusso gastroesofageo (Parsel e coll., 2019).

La mucosa laringofaringea è particolarmente sensibile all'azione che il contenuto gastrico e duodenale ha su di essa, causando l'insorgenza di uno stato infiammatorio cronico che può portare a delle modificazioni strutturali cellulari. Al danno direttamente causato dal materiale refluito, si deve inoltre aggiungere l'azione litica degli enzimi digestivi.

È importante inoltre ricordare che i meccanismi di difesa di esofago, ipofaringe e laringe differiscono tra di loro, in quanto l'esofago ha una maggiore resistenza all'esposizione all'acido grazie alla sua capacità di aumentare la produzione di mucina e anidrasi carbonica in risposta ad una diminuzione del pH. Questo ed altri meccanismi di difesa non sono però presenti a livello laringeo, dove i danni alla mucosa sono più precoci e talvolta irreversibili. mentre la mucosa (Woodland e coll., 2010).



Lesioni precancerose e carcinoma laringeo

Ormai da tempo, sono noti i principali fattori di rischio per lo sviluppo di precancerosi e carcinomi a livello del distretto testa-collo e a livello laringeo (Nocini e coll., 2020). Il fumo di tabacco è uno dei principali fattori di rischio per le neoplasie laringee. Il consumo di alcol è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di neoplasie del distretto cervico cefalico e sembra avere un effetto dose-dipendente (Hashibe e coll., 2007). L'alcol, in associazione al fumo di tabacco, risulta avere un effetto moltiplicativo sul rischio di sviluppo di neoplasie. Un altro fattore in grado di aumentare il rischio neoplastico dei distretti in esame, soprattutto se in associazione ad alcol e tabacco, è la noce di Areca (Wen e coll., 2010). L'oppio si è rivelato essere un fattore di rischio per il carcinoma della laringe, in particolar modo se viene inalato o ingerito in quantità elevate. Alcuni virus sono inoltre stati correlati allo sviluppo di lesioni maligne a livello del distretto testa-collo. Per quanto riguarda più strettamente la laringe, studi recenti hanno evidenziato come il virus HPV, molto spesso riscontrato nelle neoplasie dell'orofaringe, possa essere alla base del processo di carcinogenesi anche a livello laringeo (Sheikh e coll., 2020). L'immunodeficienza causata dal virus HIV comporta un aumento di neoplasie a livello sistemico e quindi anche del distretto testa-collo; sono riportati casi in letteratura di carcinomi laringei correlati a HIV. Tra i fattori di rischio dimostrati per lo sviluppo di precancerosi e cancerosi laringei vi sono inoltre alcuni inquinanti ambientali; in particolare, è stata dimostrata la correlazione tra *Agent Orange*, erbicida diffusamente impiegato durante la guerra in Vietnam tra il 1961 e il 1971, e il carcinoma laringeo (Van Hulst e coll., 2016). Studi recenti hanno dimostrato una correlazione tra carcinoma laringeo ed infezione da *Helicobacter Pylori*. Infatti, l'infezione da *Helicobacter* determina un substrato infiammatorio cronico sul quale aumenta la probabilità di trasformazioni cellulari e quindi il rischio di evoluzione per lesioni mucose in lesioni precancerose e successivamente cancerose (Tian e coll., 2019). Altri fattori di rischio, con correlazioni meno forti, sono l'esposizione a radiazioni, il tipo di dieta e i fattori genetici, propri di ogni singolo individuo. Diversi fattori di rischio possono agire contemporaneamente, potenziandosi tra loro e aumentando complessivamente il rischio di sviluppo di lesioni precancerose e successivamente di neoplasie a livello laringeo.

Classificazione

Il carcinoma squamocellulare costituisce la quasi totalità delle neoplasie laringee (circa il 95%). Le neoplasie squamocellulari derivano quasi sempre da lesioni precancerose, che possono presentarsi sotto forme diverse. I termini leucoplachia, eirtroplachia e leucoeritroplachia non sono identificativi di una patologia specifica; si tratta di termini descrittivi, che vengono utilizzati per lesioni mucose rispettivamente di colore bianco, rosso o misto, bianco-rosso. Tali lesioni mucose possono essere il primo segno di una trasformazione cellulare in senso maligno. Tuttavia, solamente l'esame istologico determina la presenza e l'eventuale entità della trasformazione cellulare all'interno della mucosa alterata. Il tratto aereo-digestivo superiore è rivestito da un epitelio a singolo strato non cheratinizzato di tipo squamoso, alla cui base si riscontra uno strato di cellule basali di piccole dimensioni. In caso di stimoli irritativi ripetuti, si possono verificare dei fenomeni reattivi, per cui sia lo strato basale che quello squamoso superficiale aumentano il loro spessore. Tale fenomeno cellulare prende il nome di iperplasia squamosa o ipercheratosi e clinicamente si manifesta in genere come un'area biancastra rilevata, ovvero una leucoplachia. La displasia squamosa, invece, è una lesione precancerosa. Spesso la displasia squamosa precede lo sviluppo di un carcinoma squamocellulare non correlato al virus HPV. Anche per la displasia squamosa, la diagnosi è istologica e diversi fattori vengono analizzati per definirne lo stadio, come il numero di mitosi cellulari o le atipie nucleari. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità esistono due principali gradi di displasia squamocellulare a livello della laringe:

1. Displasia di basso grado;
2. Displasia di alto grado.

Una terza categoria di grado di displasia, il carcinoma in situ, viene attribuita a quelle lesioni che dimostrano alterazioni citologiche a tutto spessore (Mowery e coll., 2020). La leucoplachia verrucosa proliferativa è un'ulteriore lesione precancerosa per il carcinoma squamocellulare, ma tende a svilupparsi soprattutto a livello del cavo orale e della lingua. La laringe, in ambito neoplastico, viene divisa in tre sottosedimenti principali: laringe sovraglottica, laringe glottica e laringe sottoglottica. La stadiazione dei tumori della laringe cambia a seconda della sede in cui insorge la neoplasia. Anche il decorso



della malattia e la prognosi sono fortemente influenzati dalla localizzazione del tumore. La laringe sovraglottica comprende le seguenti sottosedie: epiglottide infra- e sottoioidea, pliche ariepiglottiche, corde vocali false ed aritenoidi. La laringe glottica, invece, è la regione limitata alle corde vocali e alle commissure anteriore e posteriore. La laringe sottoglottica, infine, viene definita come quella regione che si estende per circa 1 cm al di sotto delle corde vocali.

Diagnosi

La diagnosi di lesioni precancerose o cancerose della laringe inizia con l'inquadramento clinico e anamnestico del paziente. La raccolta dell'anamnesi è fondamentale per definire fattori di rischio, esposizione, abitudini e sintomi. Le principali manifestazioni cliniche correlate ad una lesione della laringe dipendono dalla localizzazione della stessa. Se la lesione si colloca a livello glottico, si avrà precocemente disfonia. Le lesioni sovraglottiche, invece, tendono a dare manifestazioni più tardive e in genere il sintomo principale è la disfagia. Nelle lesioni sottoglottiche, più rare, dato il poco spazio anatomico, una neoformazione determina in poco tempo dispnea. Tuttavia, non è sufficiente la descrizione della sintomatologia per determinare la sede di insorgenza della lesione in assenza di un esame obiettivo o di un'indagine radiologica adeguata.

La seconda fase di inquadramento diagnostico è l'esame obiettivo approfondito, che deve comprendere un'ispezione del distretto testa-collo vista l'elevata frequenza di tumori sincroni e metacroni in sedi esposte agli stessi fattori di rischio (es. fumo di tabacco o alcol).

Esame diagnostico fondamentale per le lesioni della laringe è la videolaringoscopia, che permette un'analisi accurata della laringe e consente di valutare anche la funzionalità mediante la visualizzazione della motilità cordale. In aggiunta a questa, vi è l'impiego di funzionalità specifiche, come la stroboscopia, che evidenzia l'onda mucosa prodotta dal movimento cordale; infatti, se l'onda vibratoria della corda risulta alterata, è fondato il sospetto di lesione della stessa. Inoltre, esistono sistemi particolari per la visualizzazione delle lesioni laringee che sfruttano luci diverse, come il Narrow Band Imaging (NBI), che grazie all'utilizzo della luce blu e verde permette di magnificare la vascolarizzazione mucosa e sottomucosa, rendendo visibili delle alterazioni che, in alcuni casi, possono non essere evidenziabili con la sola luce bianca.

L'esame obiettivo non fornisce comunque una diagnosi certa, che viene fornita solamente dalla tipizzazione istologica della lesione; la diagnosi, dunque, è sempre e solo istologica. Esistono diverse modalità di prelievo delle neoformazioni a livello laringeo: ambulatoriale con fibroscopio operativo oppure, nei casi più complessi o per pazienti meno collaboranti, la diagnosi può essere eseguita direttamente in sala operatoria, tramite l'esecuzione di biopsie in microlaringoscopia. Per lesioni a livello cordale di dimensioni limitate non è indicata una biopsia incisionale, ma si esegue solitamente una bioexeresi della lesione, a scopo diagnostico e terapeutico. Per lesioni estese o localizzate in altre sottosedì, invece, la biopsia diagnostica è pratica comune.

Una volta ottenuta la diagnosi istologica, è fondamentale definire l'estensione della patologia e l'eventuale disseminazione linfonodale o metastatica a distanza. In questa fase, l'imaging risulta essere di fondamentale importanza. Le principali metodiche impiegate sono la TC e la RM. La TC ha un ruolo fondamentale nel caratterizzare il coinvolgimento cartilagineo, mentre la RM viene impiegata soprattutto per definire il coinvolgimento di aree a rischio per la diffusione tumorale, come lo spazio paraglottico o pre-epiglottico. A completamento diagnostico, per una stadiazione globale del paziente, viene eseguita anche una TC total body o una PET TC. Una volta eseguiti tutti gli esami diagnostici, è possibile eseguire la stadiazione del paziente e definire il proseguimento dell'iter terapeutico.

Correlazione tra LPR e carcinoma della laringe

Già da diversi anni si ipotizza che il reflusso faringolaringeo predisponga allo sviluppo di tumori maligni della laringe anche in pazienti che non fumano e non consumano abitualmente alcolici, ma questa tesi non viene confermata da tutti gli Autori; a ciò si aggiunge una scarsità di studi sull'argomento che non rendono quindi possibile una chiara correlazione tra questi due dati (Morrison e coll., 1988). Inoltre, la stragrande maggioranza dei tumori della laringe deriva dagli effetti del fumo e dell'alcol, perciò, risulta difficile selezionare coorti di pazienti che non presentino questa esposizione. Nonostante la mancanza di gruppi di controllo, ci sono comunque degli studi che suggeriscono quanto modificazioni in senso neoplastico della mucosa laringea possano verificarsi in seguito ad episodi di reflusso gastro-duodenale in faringo-laringe (Koufman, 1991). Studi su modello animale hanno dimo-



strato una maggiore predisposizione tumorale quando la mucosa è esposta ad acido cloridrico e pepsina. Sebbene l'acido cloridrico possa svolgere un ruolo chiave nella fisiopatologia del danno LPR-mediato, gran parte del rischio sembra essere secondario agli effetti indotti della pepsina (Johnston e coll., 2006).

Come già esposto in precedenza nella trattazione, l'incapacità della mucosa laringea di proteggersi dal danno causato dal refluito comporta, se l'insulto si perpetua nel tempo, delle modificazioni cellulari. Una volta avvenuto il danno, i meccanismi di riparazione che possono essere messi in atto sono mediati da diversi fattori (ad esempio il fattore di crescita epidermico salivare) che risultano essere ridotti significativamente nei pazienti con patologia da reflusso faringolaringeo (Eckley e coll., 2013). Quindi la mancanza dell'effetto tamponante l'acido, dato dall'anidrasi carbonica, e la riduzione dell'espressione di fattori di crescita rigenerativi rendono la mucosa laringea incapace di rispondere in maniera efficace all'azione del reflusso.

In conclusione, il reflusso laringofaringeo potrebbe essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di tumori maligni della laringe, ma questo dato è da confermare con nuove e maggiori evidenze scientifiche. Utile sarà anche valutare se vi è una correlazione tra quantità e frequenza degli episodi di reflusso.

Screening e trattamento (reflusso e precancerosi)

Al momento non esiste un vero e proprio screening sistematizzato per il carcinoma della laringe. Tuttavia, un insieme di norme comportamentali unitamente all'attenzione nei confronti dell'insorgenza di una sintomatologia sospetta (disfonia, disfagia o, più raramente, dispnea) possono sinergicamente abbattere il rischio di insorgenza dei tumori laringei e consentirne la diagnosi in stadio precoce. Infatti, molto spesso i pazienti con cancro della laringe arrivano all'attenzione medica in stadio avanzato, con una prognosi peggiore e un percorso terapeutico molto più complesso. Sono state proposte diverse campagne per la prevenzione dei tumori testa-collo, mediante l'esecuzione di visite specialistiche gratuite al fine di identificare lesioni sospette o carcinomi in stadio molto precoce.

La prevenzione primaria consiste nella modificazioni delle abitudini comportamentali al fine di abbattere il rischio per determinati fattori. Per quel che riguarda le lesioni precancerose, i principali fattori di rischio da

eliminare sono fumo e alcol. Anche tutti gli altri fattori di rischio sopraelencati dovrebbero essere limitati e/o eradicati dalle abitudini quotidiane. Un discorso particolare lo merita il fattore di rischio costituito dal reflusso laringofaringeo, in quanto tale condizione può essere gestita con un insieme di norme comportamentali e talvolta con diversi principi farmacologici.

La prevenzione secondaria può essere eseguita mediante visite specialistiche periodiche, in modo da rilevare precocemente eventuali lesioni, o mediante il trattamento dei primi effetti causati dai fattori di rischio citati in precedenza. Nel caso del riscontro di lesioni precancerose, l'exeresi precoce al fine di evitarne la progressione è fortemente raccomandata. Per quanto concerne invece il reflusso laringo-faringeo, una dieta equilibrata e una terapia adeguata con antiacidi e protettori gastrici consente di controllarne gli effetti e ridurre l'impatto negativo che può avere a livello delle mucose delle alte vie aero-digestive.

Bibliografia

- Altman KW, Kinoshita Y, Tan M, Burstein D, Radosevich JA. Western Blot Confirmation of the H⁺/K⁺-ATPase Proton Pump in the Human Larynx and Submandibular Gland. *Otolaryngol. Neck Surg.* 2011; 145: 783-788.
- Eckley CA, Sardinha LR, Rizzo LV. Salivary Concentration of Epidermal Growth Factor in Adults with Reflux Laryngitis before and after Treatment. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2013; 122: 440-444.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wunsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang ZF, Berthiller J, Boffetta P. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007 May 16; 99(10): 777-89.
- Johnston N et al. Effect of Pepsin on Laryngeal Stress Protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) Response: Role in Laryngopharyngeal Reflux Disease. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2006; 115: 47-58.



- Johnston N, Wells CW, Blumin JH, Toohill RJ, Merati AL. Receptor-Mediated Uptake of Pepsin by Laryngeal Epithelial Cells. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2007; 116: 934-938.
- Johnston N, Wells CW, Samuels TL, Blumin JH. Pepsin in Nonacidic Refluxate Can Damage Hypopharyngeal Epithelial Cells. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2009; 118: 677-685.
- Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux: Consensus conference report. *J. Voice.* 1996; 10: 215-216.
- Koufman JA. The Otolaryngologic Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): A Clinical Investigation of 225 Patients Using Ambulatory 24-Hour pH Monitoring and an Experimental Investigation of the Role of Acid and Pepsin in the Development of Laryngeal. *The Laryngoscope* 1991; 101: 1-78.
- Lechien JR, Saussez S, Karkos PD. Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2018; 26: 392-402.
- Morrison MD. Is Chronic Gastroesophageal Reflux a Causative Factor in Glottic Carcinoma? *Otolaryngol. Neck Surg.* 1988; 99: 370-373.
- Mowery A, Conlin M, Clayburgh D. Increased risk of head and neck cancer in Agent Orange exposed Vietnam Era veterans. *Oral Oncol.* 2020 Jan; 100: 104483.
- Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res.* 2020; 32(1): 18-25.
- Parsel SM, Wu EL, Riley CA, McCoull ED. Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated With Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 17: 1253-1264.e5.
- Samuels TL et al. Esophageal pepsin and proton pump synthesis in barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *The Laryngoscope* 2019; 129: 2687-2695.
- Sheikh M, Shakeri R, Poustchi H, Pourshams A, Etemadi A, Islami F, Khoshnia M, Gharavi A, Roshandel G, Khademi H, Sepanlou SG, Hashemian M, Fazel A, Zahedi M, Abedi-Ardekani B, Boffetta P, Dawsey SM, Pharoah PD, Sotoudeh M, Freedman ND, Abnet CC, Day NE, Brennan P, Kamangar F, Malekzadeh R. Opium use and subsequent incidence of cancer: results from the Golestan Cohort Study. *Lancet Glob Health.* 2020 May; 8(5): e649-e660.
- Tian S, Switchenko JM, Jhaveri J, Cassidy RJ, Ferris MJ, Press RH, Pfister NT, Patel MR, Saba NF, McDonald MW, Higgins KA, Yu DS, Curran WJ, Gillespie TW, Beitler JJ. Survival outcomes by high-risk human papillomavirus status in non-oropharyngeal head and neck squamous cell carcinomas: A propensity-scored analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2019 Aug 15; 125(16): 2782-2793.

Wen CP, Tsai MK, Chung WS, Hsu HL, Chang YC, Chan HT, Chiang PH, Cheng TY, Tsai SP. Cancer risks from betel quid chewing beyond oral cancer: a multiple-site carcinogen when acting with smoking. *Cancer Causes Control*. 2010 Sep; 21(9): 1427-35.

Woodland, P. & Sifrim, D. The refluxate: The impact of its magnitude, composition and distribution. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2010; 24: 861-871.

La gestione della protesi fonatoria nei pazienti con segni di reflusso gastro-faringeo

G. Mannelli, G. Cosi, L. Comini, I. Carmignani, L. Mazzetti, G. Parrinello, P. Lovino Camerino, G. Molteni, P. D'Alessio, A. Maniaci, S. Cocuzza, P. Guarino, C. Ingelido, M. Reale, G.P. Santoro

Introduzione

Il reflusso gastroesofageo (RGE) è definito come il flusso retrogrado del contenuto gastrico attraverso lo sfintere esofageo inferiore ed è una delle patologie maggiormente diagnosticate nel mondo occidentale, si stima che colpisca circa l'8.8-25.9% della popolazione in Europa (El-Serag e coll., 2014). Nei pazienti sottoposti a laringectomia totale il tasso di incidenza di questa patologia è lievemente aumentato; studi recenti dimostrano come il 30-40% dei pazienti presentino reflusso gastrico a livello del neofaringe sia nell'immediato postoperatorio che a lungo termine (Mannelli e coll., 2018; Marín Garrido e coll., 2007). Tale fenomeno è principalmente legato all'alterazione dello sfintere esofageo superiore e alla neurectomia del plesso faringeo e aggravato dalla minor produzione di saliva con funzione di neutralizzazione dei succhi gastrici nei pazienti sottoposti a radioterapia (Korsten & Shlein, 1991; Smit e coll., 1998).

Oltre a rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di complicanze post-chirurgiche precoci (Lorenz e coll., 2010), il reflusso gastro-faringeo sembrerebbe influire sulle complicanze tardive, sull'outcome vocale e sulla qualità della vita nei pazienti laringectomizzati con protesi fonatoria. In particolare, Lorenz et al. (Lorenz e coll., 2010) hanno registrato un incremento di 10 volte delle complicanze a livello della fistola tracheo-esofagea nei pazienti laringectomizzati affetti da reflusso; le più frequenti sono la presenza di granulazioni periprotetiche, la perdita periprotetica e la dilatazione della fistola tracheoesofagea. Tali complicanze si traducono frequentemente nella necessità di effettuare un maggior numero di valutazioni ambulatoriali, nella riduzione della vita media delle protesi e nella difficoltà alla corretta fonazione, con conseguente impatto sulla qualità della vita del paziente e sulla compliance al trattamento riabilitativo logopedico (Boscolo-Rizzo e coll., 2008; Cocuzza e coll., 2020; Pattani e coll., 2009).



Tuttavia, nonostante le evidenze del nesso causale tra reflusso gastrico e lo sviluppo di complicanze tardive nei pazienti laringectomizzati con protesi fonatoria, il beneficio della terapia con inibitori di pompa protonica nella riduzione degli eventi avversi risulta ad oggi dibattuto (Hadzibegovic, 2020; Pattani e coll., 2009). Allo stesso modo, le evidenze riguardanti l'outcome vocale e la qualità di vita in rapporto alla presenza di reflusso gastro-faringeo sono scarse e limitate a casistiche ristrette. Abbiamo quindi condotto uno studio multicentrico con l'obiettivo principale di valutare l'incidenza del reflusso nei pazienti laringectomizzati portatori di protesi fonatoria e stabilirne l'impatto in termini di frequenza di cambio protesi e outcome vocale.

Materiali e metodi

Il presente studio, a carattere multicentrico, è stato condotto presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Università di Verona, Ospedale Civile "Santo Spirito" di Pescara, Ospedale Policlinico San Martino di Genova e Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e tecnologie Avanzate G.F. Ingrassia, Catania. Sono stati arruolati pazienti operati di laringectomia totale, da almeno 6 mesi, e protesizzati in primaria o secondaria.

Sono stati valutati sintomi e segni da reflusso gastro-faringeo insorti pre e/o post laringectomia totale tramite la raccolta dei dati anamnestici (diario clinico riguardante l'utilizzo di inibitori di pompa protonica e sintomi attribuibili al suddetto disturbo) e l'esecuzione di visita ORL con esame fibroscopico.

Il campione in studio è stato analizzato considerando genere, età, comorbidità (diabete, malattie cardiovascolari e respiratorie), abitudine al fumo (*packs/year*) e ad alcool, sede del tumore primitivo (laringeo o ipofaringeo), stadio secondo la classificazione TNM (VIII edizione) e presenza di pregresso tumore testa-collo con relativa terapia. Per quanto concerne il trattamento è stata considerata la tipologia di intervento chirurgico ed eventuale radioterapia e/o chemioterapia neo e/o adiuvante, tipo di puntura tracheoesofagea (primaria o secondaria), protesi utilizzata, uso e tipologia di cerotti, tempo medio di durata protesica ed eventuali complicanze precoci e/o tardive associate, con particolare attenzione a perdita peri e/o trans protesica, granulazioni, estrusione della protesi e infezione locale; è stata

inoltre considerata l'eventuale chiusura della fistola tracheo-esofagea (TEP), il ricorso a plastica del tracheostoma e l'esecuzione o meno di riabilitazione logopedica pre e/o post chirurgia. Abbiamo misurato e annotato per ogni paziente parametri anatomici relativi al collo e allo stoma (Van Kalkeren e coll., 2011).

Inoltre, al fine di indagare come fattore predittivo di fallimento protesico la colonizzazione della protesi da parte di *Candida*, è stato eseguito un tampona a livello della flangia tracheale protesica.

In ultima analisi, con lo scopo di valutare la percezione soggettiva della propria voce, è stata richiesta ai pazienti la compilazione dei seguenti questionari: Voice Related Quality of Life (V-RQOL) (Kupfer et coll., 2014), Self-Evaluation of Communication Experiences after Laryngectomy versione italiana (I-SECEL) (Schindler e coll., 2012), Voice Handicap Index 10 (VHI 10) (Rosen e coll., 2004; Forti e coll. 2013), Voice Handicap Index (VHI-30) (Jacobson e coll., 1997), Harrison-Robillard-Shultz TEP rating scale (Shultz e Harrison, 1992). I risultati ottenuti sono stati confrontati con la valutazione oggettiva della qualità vocale, basandosi sui parametri ottenuti attraverso due registrazioni, eseguite in cabina silente, con l'app Voice Record7, ponendo il microfono a 20 cm dalla bocca del paziente orientato di 45°. Nella prima registrazione è stato richiesto di emettere la vocale sostenuta /a/. La suddetta produzione vocalica è stata analizzata, tramite il software online vqlab (<https://www.speechandhearing.net/laboratory/vqlab/>), considerando i seguenti parametri: Voiced duration, Mean F0, Std-dev F0, Jitter, Shimmer. Nella seconda registrazione è stato richiesto ai pazienti di leggere 10 frasi foneticamente bilanciate contenenti un totale di 50 parole per ottenerne l'intelligibilità. Tale valore è stato ottenuto facendo ascoltare la registrazione, con l'ausilio di cuffie, ad un operatore non esperto di voce protesica, che ha indicato il valore percentuale delle frasi ben comprese (adeguata intelligibilità) nella loro interezza.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SPSS (Versione 26,0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Le proporzioni per valori appaiati pre e post-trattamento sono state confrontate con il test McNemar. Le variabili nominali sono mostrate come conteggi e in valore percentuale, i confronti sono stati eseguiti con il test esatto di Fisher. Le variabili continue e ordinali sono state riportate come media e relativa deviazione standard (DS), i confronti eseguiti con il test t o con il test U di Mann-Whitney in relazione alla



distribuzione dei valori, rispettivamente normale o non normale. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0.05$.

Risultati

Il campione in studio è composto da 85 pazienti di cui 75 maschi e 10 femmine con un'età compresa fra i 40 e gli 86 anni (media 68,13: $\pm 9,66$ ds). 11 pazienti presentavano RGE pre-laringectomia totale (LT) e 22 solo post LT per un totale di 32 pazienti con RGE dopo laringectomia totale, in quanto 1 paziente ha mostrato RGE pre-LT ma non più presente post LT. 74 pazienti non hanno presentano RGE pre-LT mentre nel post LT i pazienti che non presentano RGE sono stati 53. La percentuale dei pazienti con RGE post LT è risultata maggiore rispetto alla percentuale dei pazienti con RGE pre-LT (12,9% Vs 37,6 %, p value <0.0001).

I parametri analizzati al fine di individuare i fattori predittivi di cambio protesi vengono elencati nella *Tabella 1*. Sono risultati statisticamente significativi l'età (p value 0.004), l'uso di cerotti (p value 0.017) e la distanza tra bordo superiore stomale e profilo sottomandibolare (p value 0.048). L'analisi multivariata delle sole variabili indipendenti statisticamente significative ha dimostrato che solo l'età è un fattore statisticamente rilevante.

Tabella 1: Fattori predittivi per durata protesi				
	Tot	<90	>90	p
Pazienti	85	21 (24,7%)	64 (75,3%)	
Genere (F/M)	10/75	5/16	5/59	0,111
Età	68,1 (9,66)	63,0 (10,4)	69,8 (8,9)	0,004
Malattie cardiovascolari	15 (17,6%)	2 (9,5%)	13 (20,3%)	0,338
Diabete Mellito	11 (12,9%)	0 (0,0%)	11 (17,2%)	-
BPCO	11 (12,9%)	3 (14,3%)	8 (12,5%)	1
Alcol	31 (36,5%)	8 (38,1%)	23 (35,9%)	1
Tumori pre-LT	25 (29,4%)	6 (28,6%)	19 (29,7%)	1
Trattamenti pre-LT	27 (31,8%)	7 (33,3%)	20 (31,3%)	1
Radioterapia pre-LT	11 (12,9%)	3 (14,3%)	8 (12,5%)	1
Chirurgia pre-LT	17 (20,0%)	5 (23,8%)	12 (18,8%)	0,754
Sede T (L/I)	78/7	19/2	59/5	1
pT (T3/T4)	40/45	8/13	32/32	0,451
Stadio (III/IV)	37/48	8/13	29/35	0,619
Ricostruzione con lembo	65 (76,5%)	13 (61,9%)	52 (81,3%)	0,082

Svuotamento collo	76 (89,4%)	17 (81,0%)	59 (92,2%)	0,215
TEP (1°/2°)	49/36	10/11	39/25	0,317
Sezione sternocleidomastoideo	34 (40,0%)	10 (47,6%)	24 (37,5%)	0,449
Miotomia muscolo costringere inferior faringe	52 (61,2%)	12 (57,1%)	40 (62,5%)	0,797
radioterapia post-LT	47 (55,3%)	10 (47,6%)	37 (57,8%)	0,456
Chemioterapia	16 (18,8%)	5 (23,8%)	11 (17,2%)	0,528
Follow-up	66,0 (63,7)	70,1 (88,1)	64,6 (54,2)	0,726
Terapia Logopedica	31 (36,5%)	11 (52,4%)	20 (31,3%)	0,117
Lunghezza Protesi	8,1 (2,3)	8,1 (2,20)	8,1 (2,3)	0,96
Uso cerotti	70 (82,4%)	21 (100%)	49 (76,6%)	0,017
Durata cerotti (h)	29,1 (12,7)	25,7 (10,9)	30,5 (13,3)	0,23
Diametro orizzontale dello stoma	14,7 (4,7)	14,1 (6,4)	14,9 (4)	0,197
Diametro verticale dello stoma	19,3 (5,5)	18,2 (6,4)	19,6 (5,2)	0,314
Distanza tra bordo superiore stomale e profilo sottomandibolare	75,6 (44,9)	92,0 (41,7)	70,3 (44,9)	0,048
Distanza tra bordo inferiore dello stoma e fossa giugulare	28,9 (8,1)	29,7 (10,6)	28,6 (7,2)	0,88
Circonferenza del collo	365,8 (63,8)	378,9 (34,1)	361,5 (70,6)	0,28
Spazio inter-sternocleidomastoidei	56,1 (14,1)	57,0 (13,4)	55,9 (14,4)	0,749
Distanza tra bordo destro dello stoma fino allo sternocleidomastoideo	23,8 (9,9)	24,1 (9,2)	23,7 (10,3)	0,877
Distanza tra bordo sinistro dello stoma fino allo sternocleidomastoideo	23,9 (10,5)	23,9 (10,2)	23,9 (10,7)	0,995
Profondità del bordo superiore dell'apertura dello stoma	7,3 (5,6)	6,4 (3,8)	7,7 (6,1)	0,652
Profondità del bordo inferiore dell'apertura dello stoma	9,3 (9,3)	12,0 (9,0)	8,4 (9,3)	0,091
RGE pre-LT	11 (12,9%)	4 (19,0%)	7 (10,9%)	0,453
RGE post-LT	32 (37,6%)	9 (42,9%)	23 (35,9%)	0,61
Contaminazione da candida	11 (12,9%)	1 (4,8%)	10 (15,6%)	0,279



La Tabella 2 riporta i parametri analizzati nei due campioni in studio, confrontando il gruppo con reflusso gastroesofageo (RGE+) versus il gruppo senza reflusso gastroesofageo (RGE-): non è emersa significatività statistica per nessun parametro. Per quanto concerne i dati soggettivi della qualità di voce raccolti con i punteggi ai questionari I-SECEL, VHI10, VHI30, VR-QOL si è evidenziata una media nei punteggi più elevata nel secondo gruppo (RGE+) rispetto a quelli del primo (RGE-), non raggiungendo tuttavia significatività statistica.

Tabella 2: Impatto del reflusso sui parametri vocali							
	tot		RGE -		RGE+		p
Pazienti	85,00		53,00	62,4%	32,00	37,6%	
Età	68,13	9,66	68,15	10,48	68,09	8,31	0,979
Timing cambio protesi	150,97	80,43	149,74	74,30	153,02	90,91	0,92
Frequenza fondamentale F0 (Hz)	81,73	20,77	81,35	17,85	82,37	25,17	0,689
Durata fonatoria (sec.)	4,45	4,42	4,36	4,45	4,59	4,45	0,944
Jitter (%)	3,35	2,20	3,17	2,15	3,65	2,28	0,333
Shimmer (%)	3,09	2,08	3,21	2,23	2,89	1,83	0,497
Punteggio intelligibilità	8,71	1,75	8,51	1,87	9,03	1,51	0,159
I-SICEL (punteggio totale)	31,62	13,21	29,66	11,71	34,88	15,00	0,078
I-SICEL (generale)	10,33	2,74	10,04	2,69	10,81	2,81	0,209
I-SICEL (ambientale)	14,28	8,73	13,42	8,50	15,72	9,06	0,241
I-SICEL (attitudinale)	7,01	7,53	6,21	6,34	8,34	9,12	0,589
VHI -10	10,64	7,26	9,47	6,92	12,56	7,51	0,052
VHI-30 (punteggio totale)	29,27	21,09	26,60	19,33	33,69	23,37	0,134
VHI-30 (fisica)	10,72	6,90	10,11	6,71	11,72	7,19	0,301
VHI-30 (funzionale)	11,81	8,41	10,77	7,83	13,53	9,16	0,144
VHI-30 (emozionale)	6,74	8,35	5,72	7,42	8,44	9,58	0,215
VRQOL	19,32	7,66	18,53	6,73	20,63	8,96	0,224
HRS TEP rating scale	11,69	2,18	11,70	2,16	11,69	2,24	0,741

Discussione

Nei pazienti sottoposti a laringectomia, il reflusso gastroesofageo rappresenta uno dei potenziali fattori di rischio di sviluppo tumorale e parimenti una delle maggiori patologie diagnosticate in seguito all'intervento chirurgico e alle modifiche anatomico-funzionali ad esso connesse (Mannelli e coll., 2018; Marín Garrido e coll., 2007).

La laringectomia comporta infatti una profonda alterazione della complessa barriera antiacida: l'integrità dello sfintere esofageo superiore viene meno per l'asportazione del muscolo costrittore inferiore del faringe e per la miotomia del muscolo crico-faringeo; inoltre, la sensibilità mucosa e i meccanismi di clearance vengono profondamente alterati dalla neurectomia del plesso faringeo (Smit e coll., 1998).

In linea con tali osservazioni e con la letteratura recente (Mannelli e coll., 2018; Marín Garrido e coll., 2007), abbiamo riscontrato una differenza statisticamente significativa nell'incidenza del reflusso gastroesofageo prima e dopo l'intervento chirurgico ($P < 0.0001$). Circa il 40% dei pazienti laringectomizzati portatori di protesi fonatoria presentano reflusso gastroesofageo dopo l'intervento e di questi il 50% è andato incontro a miotomia del muscolo crico-faringeo.

Nonostante l'aumentata incidenza del reflusso acido e le possibili sequele dell'insulto infiammatorio cronico a livello del neofaringe e della fistola tracheo-esofagea, l'indicazione della terapia con inibitori di pompa protonica nei pazienti portatori di protesi fonatoria risulta ad oggi dibattuta e nella nostra casistica, solo il 33% dei pazienti ha mantenuto la terapia con PPI a lungo termine (Hadzibegovic e coll., 2020; Pattani e coll., 2009).

Per quanto concerne i fattori predittivi del cambio protesi è emersa significatività per il parametro età: il gruppo di pazienti con durata inferiore ai 90 giorni ha mostrato un'età media di 63 anni mentre il gruppo con durata superiore ai 90 giorni un'età media di 69.81 anni. Ciò può essere correlato con una maggiore socialità, attività lavorativa e fisica delle persone con età inferiore che richiede una performance vocale adeguata a differenza di una persona più anziana che può avere maggiori restrizioni a livello sociale.

Gli altri due parametri risultati significativi dall'analisi univariata sono stati l'uso dei cerotti e la distanza tra bordo superiore stomale e profilo sottomandibolare. Tale significatività però non è emersa dall'analisi multivariata in quanto, per quanto concerne l'uso dei cerotti, tra i due gruppi di studio



vi è una differenza di età media di 6 anni, significativa a livello statistico (p value 0.02.) per cui la differenza nella durata della protesi fonatoria è riconducibile all'età. Stessa relazione si è creata considerando il parametro della distanza tra bordo superiore stomale e profilo sottomandibolare. Altri dati di rilievo emersi nel presente studio sono la non significatività statistica tra durata della protesi e presenza di trattamento radioterapico (p value 0.456) e colonizzazione *Candida* (p value 0.279). Tale risultato si colloca in linea con quanto emerso dallo studio di Spalek e colleghi (Spalek e coll., 2020) in cui non hanno mostrato rilevanza statistica tra durata della protesi e colonizzazione da qualsiasi microrganismo. Mentre la non significatività tra durata protesi e trattamento radioterapico si dimostra in disappunto con lo studio di Boscolo- Rizzo (Boscolo-Rizzo e coll., 2008) in cui è stata, invece, dimostrata rilevanza statistica. Per meglio approfondire i dati ottenuti sarebbe opportuno dunque condurre uno studio su un campione più ampio e con miglior accuratezza della diagnosi di RGE, utilizzando un sistema di monitoraggio del PH (PH impedenziometria).

L'elaborazione dei dati ottenuti dai questionari e dai parametri vocali acquisiti tra pazienti con reflusso e pazienti senza reflusso non ha rilevato significatività statistica per nessuna variabile considerata, determinando che nella popolazione di studio multicentrica presa in esame il reflusso gastroesofageo non ha impattato sugli outcomes vocali né dal punto di vista soggettivo che oggettivo. L'età media per entrambi i gruppi è di circa 68 anni per cui eventuali discrepanze di età non hanno influito sulle analisi dei parametri vocali. Il timing di cambio protesi non è risultato correlato con la presenza o assenza di reflusso gastroesofageo; ciò risulta in linea con quanto emerso nello studio su 60 pazienti laringectomizzati condotto da Hadzibegovic e colleghi in cui non è emersa correlazione statisticamente significativa tra reflusso e complicanze a livello delle protesi fonatorie. (Hadzibegovic e coll., 2020)

Risulta invece un dato tendenzialmente opposto da quanto emerso in letteratura fino ad ora la non significatività statistica tra presenza di reflusso e impatto vocale. Infatti, i parametri considerati durante l'analisi vocale (frequenza fondamentale, durata fonatoria, Jitter, Shimmer e intelligibilità) risultano simili tra i due gruppi. Mentre l'analisi dei punteggi ottenuti dai vari questionari somministrati evidenzia una performance peggiore per i pazienti con RGE. Soprattutto il VHI-10 e I-SECEL (punteggio totale) ha

mostrato una discreta significatività seppur non statica (p value è di 0.052). Tali dati risultano in disaccordo con quanto emerso dallo studio di Lorenz e colleghi da cui emerge che il reflusso influenza la qualità di voce e la qualità della vita nei pazienti laringectomizzati con protesi fonatorie. Un approfondimento futuro utile a meglio definire i risultati ottenuti potrebbe prendere in considerazione le variazioni dei parametri di valutazione oggettiva e soggettiva della voce in base al genere dei pazienti (Lorenz e coll., 2011).

Bibliografia

- Boscolo-Rizzo P, Marchiori C, Gava A, Da Mosto MC. The Impact of Radiotherapy and GERD on in Situ Lifetime of Indwelling Voice Protheses. *Eur Arch Otorhinolaryng* 2008; 265: 791-96.
- Cocuzza S, Maniaci A, Grillo C, Ferlito S, Spinato G, Coco S, Merlino F, Stilo G, Santoro G, Iannella G, Vicini C, La Mantia I. Voice-Related Quality of Life in Post-Laryngectomy Rehabilitation: Tracheoesophageal Fistula's Wellness. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020; 17: 4605.
- Danic Hadzibegovic A., Kozmar A., Hadzibegovic I., Prgomet D., Danic D. Influence of Proton Pump Inhibitor Therapy on Occurrence of Voice Prosthesis Complications. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2020; 277: 1177-1184.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the Epidemiology of Gastro-Oesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Gut*. 2014; 6: 871-80.
- Forti S, Amico M, Zambarbieri A, Ciabatta A, Assi C, Pignataro L, Cantarella G. Validation of the Italian Voice Handicap Index-10. *Journal of Voice*: n 2014; 28: 263.e17-263.e22.
- Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger MS, Newman CW... The Voice Handicap Index (VHI): Development and Validation. *American Journal of Speech-Language Pathology* 1997; 6: 66-70.
- Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, Shlein RD, Goldberg HE, Biener A. «Chronic Xerostomia Increases Esophageal Acid Exposure and Is Associated with Esophageal Injury». *Am J Med*. 1991; 90(6): 701-6.
- Kupfer RA, Hogikyan EM, Hogikyan ND. Establishment of a Normative Database for the Voice-Related Quality of Life (V-RQOL) Measure. *Journal of Voice* 2014; 28(4): 449-51.



- Lorenz KJ, Grieser L, Ehrhart T, Maier H. Role of Reflux in Tracheoesophageal Fistula Problems after Laryngectomy. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 2010; 119 (11): 719-28.
- Mannelli G, Santoro R, Segala F, Surrenti E, Gallo O. Gastro-Pharyngeal Reflux and Total Laryngectomy. Increasing Knowledge about Its Management. *American Journal of Otolaryngology* 2018; 39(2): 127-32.
- Marín Garrido C, Fernández Liesa R, Vallès Varela H, Naya Gálvez MJ. Estudio del reflujo laringofaríngeo mediante pH-metría en el postoperatorio inmediato de los laringectomizados. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2007; 58 (7): 284-89.
- Pattani KM, Morgan M, Nathan C.O. Reflux as a Cause of Tracheoesophageal Puncture Failure. *The Laryngoscope* 2009; 119 (1): 121-25.
- Rosen CA, Lee AS, Osborne J, Zullo T, Murry T. Development and Validation of the Voice Handicap Index-10. *The Laryngoscope* 2004; 114(9): 1549-56.
- Schindler A, Mozzanica F, Brignoli F, Maruzzi P, Evitts P, Ottaviani F. Reliability and Validity of the Italian Self-Evaluation of Communication Experiences after Laryngeal Cancer Questionnaire. *Head & Neck* 2013; 35(11): 1606-15.
- Shultz JR, Harrison J. Defining and Predicting Tracheoesophageal Puncture Success. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 118(8): 811-6.
- Smit CF, Tan J, Mathus-Vliegen LM, Devriese PP, Brandsen M, Grolman W, Schouwenburg PF. High Incidence of Gastropharyngeal and Gastroesophageal Reflux after Total Laryngectomy. *Head & Neck* 1998; 20(7): 619-22.
- Spalek J, Deptuła P, Cieśluk M, Strzelecka A, Łysik D, Mystkowska J, Daniluk T, Król G, Gózdź S, Bucki R, Durnaś B, Okla S. Biofilm Growth Causes Damage to Silicone Voice Prostheses in Patients after Surgical Treatment of Locally Advanced Laryngeal Cancer. *Pathogens* 2020; 9(10): 793.
- van Kalkeren TA, Van der Houwen EB, Duits MA, Hilgers FJ, Hebe A, Mostafa BE, Lawson G, Martinez Z, Woisard V, Marioni G, Ruske D, Schultz P, Post WJ, Verderke BJ, Van Der Laan BF. Worldwide, Multicenter Study of Peristomal Geometry and Morphology in Laryngectomees and Its Clinical Effects. *Head & Neck* 2011; 33(8): 1184-90.

Therapeutic options for laryngopharyngeal reflux: an overview of the current evidence

J.R. Lechien

Introduction

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is associated with modifications of the macro and microstructure of the mucosa of the human vocal folds, including epithelial cell dehiscence, microtraumas, inflammatory infiltrates, Reinke's space dryness, mucosal drying, and epithelial thickening. These histopathological changes may lead to modification of the biomechanical properties of the vocal folds, hoarseness and the impairment of the subjective and objective voice quality evaluations. These mucosal injuries cause increased susceptibility of the vocal fold mucosa to injury and subsequent formation of nodules, polyps, or Reinke's edema. This chapter summarizes the current knowledge about the association between LPR and the development of benign lesions of the vocal folds.

Definition and Epidemiology

Laryngopharyngeal reflux (LPR) is an inflammatory condition of the upper aerodigestive tract tissues related to direct and indirect effect of gastro-duodenal content reflux, which induces morphological changes in the upper aerodigestive tract (Lechien et al., 2019). The deposit of pepsin into the upper aerodigestive tract mucosa leads to the development of an inflammatory reaction and related symptoms and signs (Wang et al., 2010; Lechien et al., 2021).

The LPR incidence was initially estimated to 10% of outpatients presenting to otolaryngology clinics with extra-esophageal manifestations of gastro-esophageal reflux disease (GERD) (Koufman et al., 1991). In this initial study, 62% had abnormal esophageal pH monitoring and 30% had documented reflux into the pharynx. This study was perhaps the first important research paper differentiating LPR from GERD but there was no epidemiological survey performed in general ear, nose, and throat (ENT) consultation. Gaynor estimated



that 1% of patients visiting family practitioners have symptoms suggestive of LPR, though no testing was done to confirm the LPR diagnosis (Gaynor et al., 1991). In 2007, the LPR prevalence was assessed in the Wisconsin with a screening LPR questionnaire and they concluded that about 26.2% of subjects have both laryngeal symptoms and concomitant GERD (Connor et al., 2007). Several more recent studies have used the Reflux Symptom Index (RSI) to estimate LPR prevalence in various populations with different thresholds. Chen et al. (2016) estimated the LPR prevalence (RSI>13) at 18.8% of the Chinese population. In similar studies, Spantideas *et al.* (2015) and Kamani et al. (2012) found that 5% (RSI≥13) and 30% (RSI>10) of Greek and British populations have LPR symptoms. In each of these four studies, authors did not perform any additional clinical or objective examinations to confirm reflux diagnosis, making it possible that RSI scores were due to chronic inflammation of other etiology (Eren et al., 2014; Randhawa et al., 2010).

1. Diagnosis

To date, the hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal impedance-pH testing (HEMII-pH) may be considered as the most reliable clinical tool for the diagnosis. HEMII-pH is able to detect esophageal bolus movement by measurement of changes in electrical resistance and is associated with pH monitoring. The single use 2 mm-width HEMII-pH catheter contains ring electrodes that are usually positioned 3, 5, 7, 9, 15, and 17 cm from the tip combined with at least 1 pH electrode at the tip. Two additional impedance electrodes are placed in the pharyngeal cavity to detect full column of gastric content transit (liquid and air) backflow along the catheter. HEMII-pH is the most reliable means to precisely diagnose of acid, non-acid, or mixed reflux. Addition of impedance testing improves the sensitivity (70-80%) and the false-negative rate (20-50%) of classical pH monitoring that is unable to detect non-acid reflux or some aerosolized molecules (Borges et al., 2018; Patel et al., 2013; Lechien et al., 2022). To date, and according to the Dubai Definition and Diagnostic Criteria of Laryngopharyngeal Reflux, the diagnostic may be confirmed when there are >1 pharyngeal reflux event at the HEMII-pH (Lechien, Carroll et al., 2023).

2. Current therapeutic approaches

Management for suspected LPR can include behavioral modifications, pharmacologic treatment and surgery.

Diet and autonomic nerve dysfunction management

The use of physician counseling for diet, lifestyle modification of factors known to affect LPR remains very low. (Altman et al., 2005). However, recent studies suggest that diet and lifestyle modifications is an important part of treatment. Zalvan et al. (2017) have showed that LPR patients treated with alkaline water and Mediterranean-style diet had improvement similar to those placed on proton pump inhibitors (PPI). Similarly, we found that LPR patients who focused on dietary modifications in addition to PPI did better with respect to LPR symptoms and vocal improvement than those who used PPI alone (Lechien et al., 2019). The potentiating effect of diet on the efficacy of PPIs has been supported in a recent meta-analysis. More recently, we observed that 54% of patients treated with only stress and diet management may have symptom improvements or relief (Lechien et al., 2022) The positive effect of an alkaline and low fat diet has even been demonstrated to be helpful in patients whose symptoms were refractory to PPIs (Koufman et al., 2011).

Medication

Even now, PPI have been the most prescribed drugs for reflux. Regarding recent meta-analysis, the superiority of PPI over placebo is still poorly demonstrated (Lechien et al., 2018). This uncertain benefit of PPIs is particularly problematic in a climate in which costs of reflux treatment increase (Francis et al., 2013) and which side effects from PPI are becoming increasingly recognized (Eusebi et al., 2017). Of course, these studies that show rough equivalency between PPI and placebo are not meant to suggest that true LPR patients will not benefit from PPI therapy; inability of studies to demonstrate role of PPI in treatment likely reflect inability to make sure that these studies contain only reflux patients. Indeed, there is an important heterogeneity between studies according to diagnostic, inclusion/exclusion criteria, variability of treatment algorithms, and differences in measured outcomes. This recent meta-analysis that included 10 placebo-RCTs com-



paring PPIs to placebo identified 7 different methods for diagnosis, 10 different lists of exclusion criteria, 9 different therapeutic regimens, 10 different combinations of clinical outcomes used to assess response to treatment, and 3 different treatment durations (Lechien et al., 2018).

In practice, the low efficacy of PPIs may be attributed to the high proportion of patients with weakly acid or alkaline LPR at the HEMII-pH. Thus, the therapeutic approach should evolve. The exclusive use of PPIs in the LPR therapeutic course can be challenged since they are less effective on weakly acid and alkaline reflux (Lechien et al., 2021). Worse still, according to the required alkaline pH for bile salt activity, the administration of high doses of PPIs may lead to a worsening of complaints (Sereg-Bahar et al., 2015). Many patients considered as patients with recalcitrant LPR to PPI therapy in the previous studies using classical pH metry, just had weakly acid or alkaline LPR. In that way, alginate or magaldrate make particular sense and may have similar or superior efficiency than PPIs+alginate (Eusebi et al., 2017; Lechien et al., 2018). Magaldrate and alginate need to be taken post-meals to protect the patient against the pharyngeal reflux events, which mainly occur daytime and upright. (Lechien et al., 2021). H₂-receptor antagonists are second-line treatment regarding their short duration of action (4-8 hours) and the non-superiority over PPIs.

Surgery

Fundoplicature is an effective treatment for recalcitrant GERD patients with esophageal abnormalities, such as stricture or hiatal hernia (Lechien et al., 2019). However, in LPR, a recent systematic review reported that the studies of fundoplication in LPR disease have heterogeneity in diagnostic methods, inclusion/exclusion criteria, symptoms, and signs assessed as therapeutic outcomes; which makes nonconclusive the question about the effectiveness of fundoplicature for the control of signs and symptoms. To date, we may suggest fundoplicature in patients with GERD and LPR but we have to clarify to patients that the surgery should be effective only on GERD symptoms.

Recalcitrant patients

The first step in resistant patients to medication is to evaluate the treatment compliance because 62.7% of resistant patients do not adequately take

the treatment (Pisegna et al., 2017). The second step is the exclusion of differential diagnoses that can be associated with similar symptoms and findings (Table 1). The LPR resistant patients without cofactors (differential diagnosis) and who adhere to the diet, stress management and treatment may benefit from additional gastrointestinal examinations (i.e. manometry, gastrointestinal endoscopy) to identify some conditions explaining the therapeutic resistance, e.g. hiatal hernia, gastroparesis. For these patients, the inhibition of transient lower esophageal sphincter relaxations through baclofen may be proposed. Irrespective to the treatment scheme, it is recommended to treat patients for a minimum of 8 weeks corresponding to the time necessary for the mucosal healing and regeneration. Ideally, an initial period of 3 months may be proposed after which a therapeutic revision can be made for 3 additional months. In practice, the responsiveness of medication may be observed after 6 weeks of treatment in most cases. Approximately 30% of patients have acute LPR, which will adequately treated without recurrence (Lechien et al., 2022). In the IFOS classification, 40% and 30% of the remaining patients have recurrent and chronic LPR, which need more efforts to control the disease. For this reason, patients could keep their diet and lifestyles changes, whereas otolaryngologists have to fully avoid the chronic prescription of PPIs in regard to their long-term side effects.

3. Perspectives and conclusion

The future treatments of LPR may consist of probiotics. Indeed, according to a recent theory (Lechien et al., 2021) the back flow of gastroduodenal enzymes should modify the laryngopharyngeal microbiome that is important in the mucosa healing and regeneration. The modification of the microbiome may have a dramatic impact on laryngeal sensitivity and lesions. The identification of microbiome modifications in laryngopharyngeal regions and the involved gastroduodenal content is an important step in the development of future treatments in recalcitrant LPR patients.



Table 1: *Differential diagnoses of laryngopharyngeal reflux disease*

Reported differential diagnoses of symptoms of Laryngopharyngeal reflux		
Ear, nose, and throat		
Esophageal disorders	disorders	Other
<i>Mucosa disorders</i>	<i>Infections</i>	<i>Lung disorders</i>
Eosinophilic esophagitis	Chronic rhinosinusitis	COPD
Zenker diverticulum	Mycosis	<i>Psychological</i>
Esophageal sclerodermia	Recurrent angina	Addiction (alcohol, tobacco pharyngolaryngitis)
Esophageal candidosis	Tuberculosis	
Heterotopic esophageal gastric mucosa	<i>Rheumatologic/auto-immune disorders</i>	Stress
Neoplasia	Rheumatic arthritis	Anxiety
<i>Esophageal/sphincter motor disorders</i>	Sjogren's syndrome	Depression
Hypertonicity of upper esophageal sphincter	Laryngeal sarcoidosis	Drugs
Hypertonicity of lower esophageal sphincter	Amyloidosis	Anticholinergic (salivary hypofunction)
Achalasia	Granulomatosis with polyangiitis	
Esophageal spasm	Fibromyalgia	
Absent peristalsis	Allergy	
Hypercontractile esophagus	<i>Laryngeal musculoskeletal disorders</i>	
	Function laryngeal disorders	
	Muscle tension dysphonia	
	<i>Benign or malignant tumors</i>	
	<i>Anatomical disorders</i>	
	Size & shape of the epiglottis	
	Tongue tonsil hypertrophy	
	Uvula hypertrophy	
	Retroverted epiglottis (touching the posterior pharyngeal wall)	
	<i>Traumatic and other</i>	
	Laryngeal fracture	
Other		
Rumination		
Aerophagia		

Upper aerodigestive tract
injury
Cervical osteophytes
Aging voice
Upper aerodigestive tract
neoplasia
Thyroid disease (nodules,
goiter, etc.)

This table was constructed according to publications focusing on differential diagnoses of the main prevalent LPR symptoms (globus, dysphonia, throat clearing, and cough).

References

- Akst LM, Haque OJ, Clarke JO, Hillel AT, Best SR, Altman KW. The Changing Impact of Gastroesophageal Reflux Disease in Clinical Practice. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017; 126(3): 229-235.
- Altman KW, Stephens RM, Lyttle CS, Weiss KB. Changing impact of gastroesophageal reflux in medical and otolaryngology practice. *Laryngoscope*. 2005; 115(7): 1145-53.
- Borges LF, Chan WW, Carroll TL. Dual pH Probes Without Proximal Esophageal and Pharyngeal Impedance May Be Deficient in Diagnosing LPR. *J Voice*. 2018.
- Chen XM, Li Y, Guo WL, Wang WT, Lu M. Prevalence of laryngopharyngeal reflux disease in Fuzhou region of China. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016; 51(12): 909-913.
- Connor NP, Palazzi-Churas KL, Cohen SB, et al. Symptoms of extraesophageal reflux in a community – dwelling sample. *J. Voice*. 2007; 21, 189-202.
- Eren E, Arslanoğlu S, Aktaş A, et al. Factors confusing the diagnosis of laryngopharyngeal reflux: the role of allergic rhinitis and inter-rater variability of laryngeal findings. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271(4): 743-7.
- Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(7): 1295-1302.
- Francis DO, Rymer JA, Slaughter JC, et al. High economic burden of caring for patients with suspected extraesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(6): 905-11.



- Gaynor EB. Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1991; 86(7): 801-8.
- Kamani T, Penney S, Mitra I, Pothula V. The prevalence of laryngopharyngeal reflux in the English population. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 269(10): 2219-25.
- Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991; 101(4 Pt 2 Suppl 53): 1-78.
- Koufman JA Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011; 120(5): 281-7.
- Lechien JR, Bobin F, Dapri G, Eisendrath P, Salem C, Mouawad F, Horoi M, Thill MP, Dequanter D, Rodriguez A, Muls V, Saussez S. Hypopharyngeal-Esophageal Impedance-pH Monitoring Profiles of Laryngopharyngeal Reflux Patients. *Laryngoscope.* 2021; 131(2): 268-276. doi: 10.1002/lary.28736.
- Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2019; 160(5): 762-782. doi:10.1177/0194599819827488.
- Lechien JR, Chan WW, Akst LM, Hoppo T, Jobe BA, Chiesa-Estomba CM, Muls V, Bobin F, Saussez S, Carroll TL, Vaezi MF, Bock JM. Normative Ambulatory Reflux Monitoring Metrics for Laryngopharyngeal Reflux: A Systematic Review of 720 Healthy Individuals. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022; 166(5): 802-819. doi: 10.1177/01945998211029831.
- Lechien JR, Carroll TL. International Guidelines of Laryngopharyngeal Reflux. IFOS Congress, Dubai, January, 2023.
- Lechien JR, Saussez S, Karkos PD. Laryngopharyngeal reflux disease: clinical presentation, diagnosis and therapeutic challenges in 2018. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018.
- Lechien JR, Bobin F, Dapri G, Eisendrath P, Salem C, Mouawad F, Horoi M, Thill MP, Dequanter D, Rodriguez A, Muls V, Saussez S. Hypopharyngeal-Esophageal Impedance-pH Monitoring Profiles of Laryngopharyngeal Reflux Patients. *Laryngoscope.* 2021; 131(2): 268-276. doi: 10.1002/lary.28736.
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Mouawad F, Dequanter D, Horoi M, Thill MP, Rodriguez Ruiz A, Saussez S. The efficacy of a personalised treatment depending on the characteristics of reflux at multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in patients with acid, non-acid and mixed laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2021; 46(3): 602-613. doi: 10.1111/coa.13722.

- Lechien JR, De Vos N, Everard A, Saussez S. Laryngopharyngeal reflux: The microbiota theory. *Med Hypotheses*. 2021; 146: 110460. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110460.
- Lechien JR, Lisan Q, Eckley CA, Hamdan AL, Eun YG, Hans S, Saussez S, Akst LM, Carroll TL. Acute, Recurrent, and Chronic Laryngopharyngeal Reflux: The IF-OSClassification. *Laryngoscope*. 2022. doi: 10.1002/lary.30322.
- Lechien JR, Saussez S, Schindler A, Karkos P, et al. Symptoms and Signs Outcomes of Laryngopharyngeal reflux Treatment: A critical Systematic review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2018.
- Lechien JR, Khalife M, Finck C, et al. Alkaline, protein and low fat diet in laryngopharyngeal reflux disease: Our experience on 65 patients. *Clin Otolaryngol*. 2019.
- Lechien JR, Crevier-Buchman L, Distinguin L, Iannella G, Maniaci A, De Marrez LG, Saussez S, Hans S. Is Diet Sufficient as Laryngopharyngeal Reflux Treatment? A Cross-Over Observational Study. *Laryngoscope*. 2022; 132(10): 1916-1923. doi: 10.1002/lary.29890.
- Lechien JR, Dapri G, Dequanter D, Rodriguez Ruiz A, Marechal MT, De Marrez LG, Saussez S, Fisichella PM. Surgical Treatment for Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 145(7): 655-666. doi: 10.1001/jamaoto.2019.0315.
- Li J, Zhang L, Zhang C, Cheng JY, Li J, Jeff Cheng CF. Linguistic Adaptation, Reliability, Validation, and Responsivity of the Chinese Version of Reflux Symptom Index. *J Voice*. 2016; 30(1): 104-8.
- Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005; 114(3): 177-82.
- Patel D, Vaezi MF. Normal esophageal physiology and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Clin N Am*. 2013; 46(6): 1023-41.
- Pisegna JM, Yang S, Purcell A, Rubio A. A Mixed-Methods Study of Patient Views on Reflux Symptoms and Medication Routines. *J Voice*. 2017; 31(3): 381.e15-381.e2
- Randhawa PS, Mansuri S, Rubin JS. Is dysphonia due to allergic laryngitis being misdiagnosed as laryngopharyngeal reflux? *Logoped Phoniatr Vocol*. 2010; 35(1): 1-5.
- Wang L, Liu X, Liu YL, Zeng FF, Wu T, Yang CL, Shen HY, Li XP. Correlation of pepsin-measured laryngopharyngeal reflux disease with symptoms and signs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 143(6): 765-71. doi: 10.1016/j.otohns.2010.08.018.



- Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2002; 122(5): 1500-11.
- Sereg-Bahar M, Jerin A, Jansa R, Stabuc B, Hocevar-Boltezar I. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux - a prospective comparative study. *Clin Otolaryngol*. 2015; 40(3): 234-9.
- Spantideas N, Drosou E, Bougea A, Assimakopoulos D. Laryngopharyngeal reflux disease in the Greek general population, prevalence and risk factors. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2015; 15: 7.
- Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, Geliebter J. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 143(10): 1023-1029.

Terapia dietetico-comportamentale e reflusso faringo-laringeo: ruolo della dieta mediterranea

S. Angelino, M.I. Maiorino, K. Esposito

Introduzione

L'approccio terapeutico al reflusso faringo-laringeo (LPR) è multidisciplinare e comprende presidi non farmacologici, rappresentati dalle modifiche dello stile di vita con particolare riguardo alle abitudini alimentari, e presidi farmacologici e chirurgici (Koufman e coll., 2002). La terapia dietetico-comportamentale è una componente fondamentale della gestione del paziente con reflusso e riconosce nella Dieta Mediterranea un valido strumento terapeutico. L'individuazione dei fattori di rischio alimentari permette la personalizzazione di questo intervento.

Fattori di rischio alimentari del reflusso faringo-laringeo

Lo sviluppo del reflusso faringo-laringeo è influenzato da vari fattori di rischio relativi allo stile di vita, come il fumo, la carenza e la scarsa qualità del sonno, il breve intervallo tra cena e orario del dormire e le abitudini alimentari del paziente. In particolare, è stato dimostrato che una dieta ricca di alimenti grassi e acidi, povera di proteine e caratterizzata dall'assunzione di alcol e bevande zuccherate e/o gassate, assume un ruolo chiave nell'insufficienza degli sfinteri e delle funzioni esofagee (Wang e coll., 2022; Lechien e coll., 2021). Il contributo della dieta e delle abitudini comportamentali è stato a lungo e ampiamente studiato relativamente alla malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), spesso associata ad LPR acido (Lechien e coll., 2020). Le due condizioni condividono i fattori di rischio ma sono due entità cliniche diverse per il tipo di reflusso, che risulta essere di materiale liquido, più frequentemente notturno e in posizione supina per la MRGE, mentre è prevalentemente gassoso, diurno e frequentemente in posizione eretta in caso di LPR. Le norme dietetico-comportamentali attualmente valide per il reflusso faringo-laringeo derivano principalmente dalle evidenze raccolte per la MRGE (Wang e coll., 2022).



Il potenziale “reflussogeno” di cibi e bevande, e della dieta in generale, può essere stimato attraverso alcuni score: il *Refluxogenic Diet Score* (REDS), il *Refluxogenic Score of a Dish* (RESDI) e il *Global Refluxogenic Score* (GRES) (Lechien¹ e coll., 2019). Il REDS identifica cinque categorie di cibi e bevande ed è definito dal pH score degli alimenti e dalla loro composizione, intesa come rapporto lipidi/proteine. Le ragioni di questa scelta si riconoscono nelle basi fisiopatologiche che rendono l’acidità dei cibi e i grassi alimentari dei fattori di rischio favorenti il reflusso. Infatti, il pH dei cibi è proporzionale all’acidità del contenuto gastrico e delle goccioline gassose del reflusso prossimale, che contengono pepsina e altri enzimi gastroduodenali coinvolti nel danno mucosale. Parallelamente, gli alimenti ad alto contenuto di grassi esprimono il loro potenziale “reflussogeno” riducendo la tonicità degli sfinteri esofagei e rallentando lo svuotamento gastrico. Da qui deriva una maggiore frequenza di rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore con conseguente reflusso di materiale acido in esofago; inoltre, i grassi alimentari aumentano la sensibilità della mucosa all’acido (Lechien¹ e coll., 2019). Il RESDI è la somma della quantità di cibi e bevande appartenenti alle diverse categorie definite dal REDS assunti durante un pasto, mentre il GRES stima il potenziale reflussogeno della dieta quotidiana in base alla quantità e categoria di alimenti consumati nelle tre settimane precedenti alla valutazione del paziente (Lechien¹ e coll., 2019). Le cinque categorie di alimenti individuate dal REDS vanno da quelle con cibi con potenziale “reflussogeno” molto basso a quelli con potenziale “reflussogeno” molto elevato. Tra i componenti della dieta più strettamente associati agli episodi di reflusso (sia prossimale che distale) figurano in primo luogo gli alimenti ad alto contenuto di grassi. Le bevande caratterizzate da elevata osmolalità (come i succhi di frutta, le bevande energizzanti, quelle zuccherate), il caffè e alcuni tipi di tè sono responsabili di una riduzione della pressione del LES che predispone al verificarsi del reflusso. Il consumo di alcol può peggiorare gli episodi di reflusso con vari meccanismi: aumenta la secrezione acida attraverso la stimolazione della gastrina, riduce la pressione degli sfinteri, compromette la peristalsi esofagea e allunga i tempi dello svuotamento gastrico, determinando una riduzione del pH esofageo anche nei soggetti asintomatici per reflusso faringo-laringeo. Gli alimenti piccanti e le pietanze fritte peggiorano i sintomi del reflusso alterando la pressione del LES. È riconosciuto il ruolo di alimenti “reflussogeni” per pomodori, agrumi, cipolle, e verdure

ricche di fibre. Questi cibi, infatti, aumentano l'acidità gastrica e ritardano lo svuotamento dello stomaco. Il pomodoro, in particolare, ha un grande potenziale "reflussogeno" per il contenuto di acidi organici, citrico e malico, potenti *trigger* del reflusso acido. Il ruolo dei singoli alimenti nell'insorgenza del reflusso faringo-laringeo può variare in base alle differenze interindividuali riguardanti, ad esempio, la sensibilità della mucosa e il metabolismo di alcuni cibi e bevande, e per le differenze qualitative del singolo alimento. È noto, infatti, che i prodotti industriali, confezionati, molto processati, sono più acidi rispetto a quelli di origine naturale per la presenza di conservanti come E200 ed E297 (Lechien¹ e coll., 2019).

L'individuazione di fattori di rischio alimentari in base al potenziale "reflussogeno" riconosciuto da strumenti clinici, come gli score, trova il suo razionale nella possibilità di mettere in atto interventi non farmacologici, inerenti allo stile di vita, per migliorare la gestione del paziente con reflusso faringo-laringeo. L'intervento sulla dieta del paziente mira a questo obiettivo e può essere guidato dall'evidenza che le diete salutari, basate sul consumo di vegetali, come la dieta mediterranea, riescono a migliorare i sintomi del reflusso (Zalvan e coll., 2017).

Dieta Mediterranea: un modello di alimentazione salutare

Le diete salutari sono in grado di promuovere lo stato di salute dell'individuo e dell'ambiente; il loro consumo è promosso dalle *Dietary Guidelines for Americans* del 2020-2025. I benefici che tali diete esercitano sulla mortalità in caso di malattie cardiovascolari, sovrappeso, obesità, diabete tipo 2 e alcuni tipi di cancro, sono per lo più dovuti all'influenza sui fattori di rischio cardiometabolici, come il peso, il profilo lipidico, la pressione arteriosa, l'omeostasi glucidica, lo stress ossidativo, l'infiammazione, la disfunzione endoteliale (Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025; Georgousopoulou e coll., 2014). Tra i pattern dietetici salutari oggi riconosciuti si annoverano la Dieta Mediterranea, il modello *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) e il *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative* (MIND). Essi condividono un suolo comune: l'assunzione di macro- e micronutrienti dev'essere garantita in proporzioni adeguate a supportare le necessità energetiche e funzionali senza un eccessivo introito. I carboidrati rappresentano la fonte primaria di energia e vanno assunti preferibilmente da verdura, frutta, legumi, cereali integrali (più ricchi di fibre e nutrienti



rispetto a quelli raffinati). Frutta fresca e verdura forniscono energia come fibre, promuovendo il senso di sazietà e migliorando le funzioni gastrointestinali, i livelli di colesterolo e il controllo glicemico; inoltre, sono fonte di sostanze bioattive come polifenoli, fitosteroli, carotenoidi, che sono antiossidanti, aumentano la secrezione di insulina, riducono l'insulino-resistenza, e interagiscono con i batteri intestinali per i quali fungono da substrato energetico. Le proteine assunte con la dieta devono provenire prevalentemente dal consumo di legumi, cereali, frutta secca in guscio, e in minore misura da carni, pesce, uova. I grassi della dieta si distinguono in acidi grassi monoinsaturi, polinsaturi, saturi e trans. Gli acidi grassi insaturi sono associati alla riduzione del rischio cardiovascolare e della mortalità per le loro proprietà antinfiammatorie; in una dieta salutare sono rappresentati principalmente dagli oli vegetali (Cena e Calder, 2020). Sono invece da consumare in minore quantità le carni rosse e i latticini (ricchi di acidi grassi saturi e trans, dalle proprietà proinfiammatorie), i cereali raffinati e gli alimenti con zuccheri aggiunti. L'assunzione di alcol deve essere moderata o nulla (Cena e Calder, 2020).

La Dieta Mediterranea incarna i principi della dieta salutare: prevede, infatti, che il 50-60% dell'apporto calorico giornaliero derivi da carboidrati complessi, il 25-30% dai grassi, preferibilmente mono- e polinsaturi, e il 15-20% dalle proteine; il piatto mediterraneo (Figura 1) riflette con un'immagine immediata la tipica composizione di questa dieta. Gran parte dei nutrienti deve provenire dal largo consumo di verdura e frutta fresca, da frutta secca in guscio e semi; la fonte principale di grassi è rappresentata dall'olio extravergine di oliva, peculiarità di questo modello dietetico; l'acido eicosapentaenoico (omega-3) può essere ottenuto dal consumo di pesce azzurro, oli vegetali, noci e legumi; gli oli vegetali sono ricchi anche di acido docosaesaenoico (omega-6); il consumo di pesce, pollame, latticini e uova è moderato, quello di carni rosse o lavorate limitato a meno di una volta la settimana; è consentito, inoltre, il moderato consumo di vino ai pasti (Esposito K e coll., 2017).

La definizione di Dieta Mediterranea va oltre la semplice combinazione di nutrienti ed esprime un modo di vivere in salute e benessere. I benefici ad essa associati sono stati ampiamente studiati, a partire da quando, nel 1975, Ancel Keys osservò il basso tasso di incidenza delle malattie cardiovascolari e cancro nelle popolazioni che facevano uso di questo modello dietetico. In

particolare, elementi come i fenoli contenuti nell'olio extravergine di oliva e nel vino rosso e gli acidi grassi mono- e polinsaturi, sono in grado di ridurre l'infiammazione e la disfunzione endoteliale, i fattori di rischio cardiometabolici (come la pressione arteriosa, il peso, il profilo lipidico) e lo spessore medio-intimale dei vasi, con un effetto anti-aterosclerotico e anti-trombotico che riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti ad alto rischio (Ditano-Vazquez e coll., 2019; Longo e coll., 2021; Maiorino¹ e coll., 2016). La Dieta Mediterranea è efficace nel migliorare l'insulino-resistenza coinvolta nella patogenesi di molteplici condizioni patologiche, come l'obesità, il diabete tipo 2, il decadimento cognitivo, la malattia renale cronica, la sindrome dell'ovaio policistico, il cancro (Dinu e coll., 2018). In virtù dell'effetto che la Dieta Mediterranea esercita nel prevenire il diabete, ottimizzare il controllo glicemico e ritardare il ricorso ai farmaci ipoglicemizzanti, l'*American Diabetes Association* suggerisce l'uso di questa dieta nella terapia nutrizionale del paziente diabetico (Diabetes Care, 2023; Esposito K e coll., 2014; Maiorino² e coll., 2016).

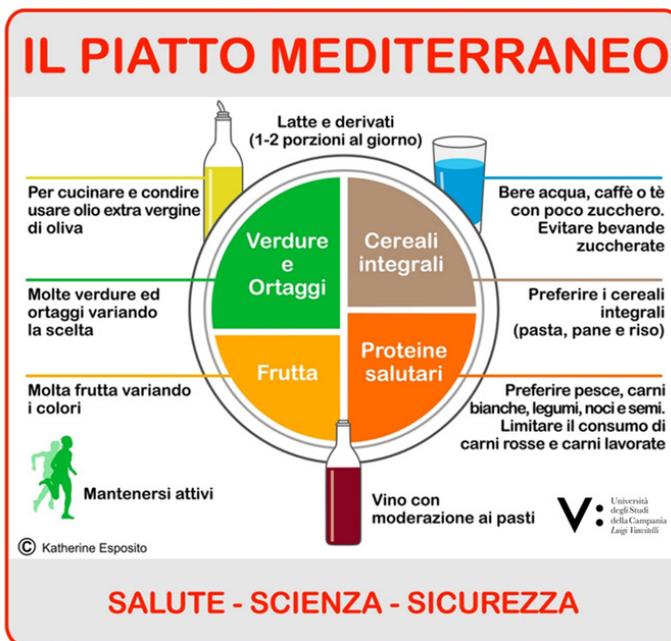


Fig. 1 - Il piatto mediterraneo.



Dieta mediterranea: ruolo nel trattamento del reflusso faringo-laringeo

Lo scopo principale della terapia del reflusso è quello di alleviare i sintomi, migliorare la qualità della vita e prevenire lo sviluppo delle complicanze GERD/LPR-correlate. Il più comune approccio terapeutico al paziente con LPR consiste in modifiche dietetiche e comportamentali associate all'assunzione di inibitori di pompa protonica (IPP) una o due volte al giorno (Koufman e coll., 2002) in associazione a magnesio/sodio alginato. Sebbene gli IPP siano tra i farmaci più frequentemente prescritti nel trattamento del reflusso (sia esofageo che faringo-laringeo), esistono poche evidenze circa la loro efficacia nel paziente con LPR rispetto al placebo; nondimeno, i costi della terapia farmacologica e degli effetti collaterali non sono trascurabili (Runggaldier e coll., 2023). La terapia a lungo termine con IPP, infatti, sembra essere associata all'aumento di infezioni gastrointestinali, polmoniti, colite da *Clostridium Difficile*, osteoporosi, fratture ossee (Chapman e coll., 2011). Sono crescenti le evidenze circa l'efficacia delle modifiche della dieta sui sintomi del reflusso faringo-laringeo; da alcuni studi è emerso che un modello dietetico basato sui principi della Dieta Mediterranea può essere vantaggioso nella gestione del paziente con LPR (Lechien e coll., Clin Otolaryngol, 2019; Min e coll., 2019; Zalvan e coll., 2017). È stato infatti confrontato l'approccio terapeutico con IPP rispetto a quello basato sulla dieta di impianto vegetale, come la Dieta Mediterranea, e l'uso dell'acqua alcalina. L'efficacia dei due trattamenti sui sintomi del reflusso è stata comparata in base al miglioramento dei sintomi, inteso come proporzione di pazienti che hanno ottenuto una riduzione di almeno 6 punti nel *Reflux Symptom Index* (RSI). È risultato che il miglioramento dei sintomi ottenuto con IPP non è significativamente differente rispetto a quello ottenuto con la terapia basata su dieta mediterranea e acqua alcalina; inoltre, quest'ultimo approccio ha condotto a risultati migliori da un punto di vista clinico ed è associato alla riduzione dei costi e del rischio degli effetti avversi degli IPP (Zalvan e coll., 2017). Inoltre, il rispetto di una dieta ricca di proteine, con pochi grassi e alimenti acidi, può migliorare l'effetto degli IPP sui sintomi del reflusso faringo-laringeo come l'eccessiva presenza di muco in gola, la tosse e la disфонia (Lechien² e coll., 2019). In una recente revisione della letteratura (Huestis e coll., 2020) si conferma il ruolo chiave della dieta anti-reflusso mentre le evidenze a favore del consumo di acqua alcalina risultano piuttosto dubbie.

Le evidenze sull'approccio dietetico concordano nel sottolineare la necessità che il paziente con LPR adotti una dieta caratterizzata dallo scarso consumo di alcuni alimenti che risultano essere acidi o ricchi di grassi. Sono quindi da limitare caffè, spezie piccanti, alcolici e super alcolici, cioccolata, bevande gassate, dolci, pietanze fritte, insaccati e carni affumicate o grasse, aceto, tè, succhi di frutta a base di arancia, limone, pompelmo; dev'essere invece aumentata l'assunzione di proteine da fonti vegetali, prestando attenzione nel combinare gli alimenti con acidità diversa che possano bilanciarsi tra loro (Koufman e coll., 2011; Lechien e coll., 2019). Le proteine di origine vegetale sono raccomandate poiché aumentano la tonicità degli sfinteri esofagei superiore e inferiore, un aspetto fondamentale per ridurre i rilasci transitori e quindi il rischio degli episodi di reflusso. Inoltre, frutta e verdura sono essenziali per le loro proprietà antiossidanti nel proteggere la mucosa e nel facilitare la guarigione di eventuali lesioni, oltre che per i loro effetti sull'omeostasi del microbiota laringofaringeo, potenzialmente coinvolto nella difesa della mucosa. I cibi grassi devono essere consumati in ridotte quantità poiché, ritardando i tempi dello svuotamento gastrico, aumentano numero e durata degli episodi di reflusso. Un simile effetto potrebbe essere causato anche dalla digestione delle verdure crude ricche di fibre, motivo per il quale è preferibile che siano consumate cotte. L'assunzione di cibi poco acidi e di acqua alcalina viene consigliata per l'effetto inibente sull'attività extracellulare della pepsina nella mucosa del tratto aerodigestivo superiore. Questo enzima, responsabile dei microtraumatismi all'epitelio e della reazione infiammatoria locale, ha una massima attività proteolitica a pH pari a 2; pertanto, l'assunzione di cibi che riducono il pH gastrico e la frequenza degli episodi di reflusso contribuisce significativamente nel ridurre l'attività della pepsina stessa (Lechien e coll., 2022). Il rispetto del modello dietetico proposto sulla base della Dieta Mediterranea agisce anche su sovrappeso e obesità, fattori di rischio associati alla MRGE, con potenziale beneficio sul reflusso faringo-laringeo (Valentini e coll., 2023).

La Dieta Mediterranea risponde alle esigenze dell'approccio dietetico al paziente con LPR seppur con qualche modifica: alcuni alimenti, come pomodori, cipolle, formaggio italiano, spezie, comunemente utilizzati nei paesi del Mediterraneo, devono essere assunti con moderazione per il loro potenziale "reflussogeno". È necessario, inoltre, personalizzare la terapia



dietetica evitando proibizioni alimentari rigorose potenzialmente in grado di determinare disturbi nutrizionali o pericolose disaffezioni al cibo.

In conclusione, la Dieta Mediterranea si propone come un regime alimentare sicuro ed efficace nella gestione del paziente con LPR, consentendo la riduzione dei costi delle terapie farmacologiche e degli effetti avversi associati ad esse, insieme ai ben noti effetti benefici cardiometabolici.

Bibliografia

- Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients*. 2020; 12(2): 334.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes- 2023. *Diabetes care*. 2023; 46(Suppl. 1): S158-S190.
- Dietary Guidelines for Americans (2020-2025, 9th edn.)*.
- Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomized trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018; 72: 30-43.
- Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, Pérez Caballero AI, Demelo-Rodríguez P, Lopez-Miranda J, Katsiki N, Delgado-Lista J, Alvarez-Sala-Walther LA: The fluid aspect of the mediterranean diet in the prevention and management of cardiovascular disease and diabetes: the role of polyphenol content in moderate consumption of wine and olive oil. *Nutrients*. 2019, 11: 2833.
- Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine*. 2017; 566(1): 27-32.
- Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014; 37(7): 1824-30.
- Georgousopoulou EK, Pitsavos C, Yannakoulia M, Panagiotakos DB. The role of dietary patterns' assessment in the predictive ability of cardiovascular disease risk estimation models: a review. *Int J Food Sci Nutr*. 2014; 65(1): 3-8.
- Huestis M et al. Alternatives to Acid Suppression Treatment for Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020; 129(10): 1030-1039.

- Koufman JA. Low-acid diet for recalcitrant laryngopharyngeal reflux: therapeutic benefits and their implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011; 120(5): 281-7.
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 127(1): 32-5.
- Lechien JR, Allen JE, Barillari MR, Karkos PD, Jia H, Ceccon FP, Imamura R, Metwaly O, Chiesa-Estoma C, Bock JM, Carroll TL, Saussez S, Akst LM. Management of Laryngopharyngeal Reflux Around the World: An International Study. *Laryngoscope.* 2021; 131(5): E1589-E1597.
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Eisendrath P, Horoi M, Thill M, Dequanter D, Durdurez J, Rodriguez A, Saussez S. Gastroesophageal Reflux in Laryngopharyngeal Reflux Patients: Clinical Features and Therapeutic Response. *Laryngoscope.* 2020; 130(8): E479-E489.
- Lechien JR¹, Bobin F, Mouwad F, Zelenik K, Calvo-Henriqu4ez C, Chiesa-Estomba CM, Enver N, Nacci A, Barillari MR, Schindler A, Crevier-Buchman L, Hans S, Simeone V, Wlodarczyk E, Harmegnies B, Ramcle M, Rodriguez A, Dequanter D, Eisendrath P, Dapri G, Finck C, Karkos P, Pendleton H, Ayad T, Muls V, Saussez S. Development of scores assessing the refluxogenic potential of diet of patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 276(12): 3389-3404.
- Lechien JR, Crevier-Buchman L, Distinguin L, Iannella G, Maniaci A, De Marrez LG, Saussez S, Hans S. Is Diet Sufficient as Laryngopharyngeal Reflux Treatment? A Cross-Over Observational Study. *Laryngoscope.* 2022; 132(10): 1916-1923.
- Lechien JR, Huet K, Khalife M, De Marrez LG, Finck C, Harmegnies B, Saussez S. Alkaline, protein, low-fat and low-acid diet in laryngopharyngeal reflux disease: Our experience on 65 patients. *Clin Otolaryngol.* 2019; 44(3): 379-384.
- Longo M, Scappaticcio L, Caputo M, Maiorino MI, Esposito K. Mediterranean diet in type 2 diabetes: An updated overview of pharmacological activities of cardiometabolic and reproductive outcomes. *Curr Opin Pharmacol.* 2021; 60: 27-33.
- Maiorino MI, Bellastella G, Petrizzo M, Scappaticcio L, Giugliano D, Esposito K. Anti-inflammatory Effect of Mediterranean Diet in Type 2 Diabetes Is Durable: 8-Year Follow-up of a Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2016; 39(3): e44-5.
- Maiorino M, Bellastella G, Petrizzo M, Scappaticcio L, Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet cools down the inflammatory milieu in type 2 diabetes: the MÉDITA randomized controlled trial. *Endocrine.* 2016; 54(3): 634-641.



- Min C, Park B, Sim S, Choi HG. Dietary modification for laryngopharyngeal reflux: systematic review. *J Laryngol Otol.* 2019; 133(2): 80-86.
- Runggaldier D, Van Schie B, Marti S, Bohlender JE. Current possibilities and challenges in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *HNO.* 2023.
- Valentini DF, Fernandes D, Campos VJ, Mazzini GS, Gurski RR. Dietary weight loss intervention provides improvement of gastroesophageal reflux disease symptoms- A randomized clinical trial. *Clin Obes.* 2023; 13(1): e12556.
- Wang M, Mo T, Tan J, Yuanfeng D, Li X. Risk Factor-Related Lifestyle Habits of Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2022.
- Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, Geliebter J. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 143(10): 1023-1029.

Ruolo dello stile di vita nella prevenzione della sintomatologia LPRD-correlata

M.R. Barillari, M. Angelillo, A. Maniaci, S. Capobianco, A. Nacci, U. Barillari

Introduzione

Negli ultimi decenni la comunità scientifica internazionale ha posto sempre maggiore attenzione al ruolo della dieta e dello stile di vita nell'ambito di un approccio terapeutico integrato in pazienti affetti da LPRD. L'indicazione riportata nel *Position Statement on Laryngopharyngeal Reflux* dell'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery del 2006, aggiornato nel Novembre 2020, è quella di consigliare come *first line treatment* le modifiche dello stile di vita e delle abitudini alimentari in associazione ad un iniziale trattamento empirico di tipo farmacologico.

Secondo alcuni autori tale approccio integrato di tipo comportamentale e farmacologico può essere particolarmente utile in caso di LPRD moderata-severa ma le sole modifiche dietetiche e dello stile di vita possono rappresentare l'unica modalità di trattamento nei pazienti con LPRD lieve, risultando questo particolarmente vantaggioso anche dal punto di vista economico e di spesa sanitaria globale (Lechien e coll., 2019). La letteratura tende infatti ad affermare che i pazienti che rispettano particolari abitudini sia alimentari che comportamentali hanno maggiori probabilità di miglioramento e controllo a lungo termine della sintomatologia correlata al reflusso rispetto a coloro che non seguono regimi dietetici adeguati; analogamente, studi recenti suggeriscono che l'aderenza ad un regime dietetico di tipo mediterraneo può mostrare un'efficacia sovrapponibile a quella della terapia con PPI (Zalvan e coll., 2017; Lechien e coll., 2019; Yang e coll., 2018). Una dieta proteica, a basso contenuto di grassi e cibi acidi, si dimostra efficace nel controllo dei sintomi in quanto costituita da alimenti facilmente digeribili che riducono inoltre drasticamente il numero di rilassamenti transitori degli sfinteri esofagei e, quindi, il relativo numero di episodi di GERD ed LPRD (Lechien e coll., 2020; Mone e coll., 2016).



Gli studi di MII-pH hanno dimostrato una elevata percentuale di pazienti con LPRD non acida o mista, che risultano scarsamente controllati dalla terapia convenzionale con PPI ed è pertanto molto probabile che una parte significativa dei pazienti definiti negli ultimi decenni come “pazienti LPRD resistenti”, avessero in pratica una LPRD non acida o mista e quindi naturalmente poco o per nulla responsiva alla sola terapia con PPI.

Per ciò che concerne le abitudini alimentari, queste sono state ampiamente trattate nel precedente capitolo “Terapia dietetico-comportamentale e reflusso faringo-laringeo: ruolo della Dieta mediterranea”, mentre relativamente alle modifiche dello stile di vita cercheremo di analizzare nell’ambito di tale capitolo quale sono le evidenze in merito.

Evidence-based medicine

Leggendo la letteratura ci si può rendere conto di quanto la maggior parte dei lavori sia incentrata sulla GERD e meno frequentemente, o quasi per nulla, sulla LPRD. In linea di massima, però, le raccomandazioni adottate per la GERD possono dimostrarsi utili anche in pazienti con LPRD isolata.

L’*American College of Gastroenterology* ha pubblicato di recente un documento ufficiale della società contenente le linee guida per la diagnosi e il management della Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (Katz e coll., 2022). La gestione clinica della GERD richiede un approccio integrato che include modifiche dello stile di vita raccomandabili ai pazienti sulla base di risultati derivanti da un’ampia revisione della letteratura in merito.

Nello specifico le raccomandazioni che dovrebbero essere prese in considerazione, seppur con diverso grado di evidenza, includono (Figura 1): la perdita di peso per pazienti obesi o in sovrappeso, sollevamento della testata del letto, dormire sdraiandosi sul fianco sinistro, astenersi da tabacco e alcool, evitare pasti a tarda notte e/o spuntini dalle 2 alle 3 ore prima di coricarsi, ridurre il consumo di alimenti (*trigger foods*) che potenzialmente aggravano i sintomi del reflusso come caffè, cioccolato, bevande gassate, cibi piccanti, cibi acidi come agrumi e pomodori, e cibi ricchi di grassi. Tali raccomandazioni sono utili ma bisogna tener presente che i dati a supporto delle stesse sono limitati e variabili, includendo talora solo studi non controllati eseguiti su piccole popolazioni di pazienti in cui raramente le modifiche dello stile di vita venivano analizzate come unico intervento, rendendo difficile l’interpretazione dei dati e il conseguente inserimento definitivo all’interno delle

Lifestyle modification	Strength of scientific evidence	Pathophysiologically conclusive?	Recommendable?
Avoid fatty meals	Equivocal	Equivocal	Yes
Avoid carbonated beverages	Moderate	Yes	Yes
Select decaffeinated beverages	Equivocal	Equivocal	Not generally
Avoid citrus	Weak	Yes	Yes, if citrus triggers symptoms
Eat smaller meals	Weak	Yes	Yes
Lose weight	Equivocal	Equivocal	Yes ^a
Avoid alcoholic beverages	Weak	Mechanisms not understood; different alcoholic beverages have different effects	Not generally
Stop smoking	Weak	Yes	Yes ^a
Avoid excessive exercise	Weak	Yes	Yes
Sleep with head elevated	Equivocal	Equivocal	Yes
Sleep on the left side	Unequivocal	Yes	Yes

^aObesity and smoking seem to be risk factors for cancer of the distal esophagus.

Fig. 1 - Raccomandazioni inerenti lo stile di vita inserite all'interno delle linee guida dell'American College of Gastroenterology - Clinical Guideline for the diagnosis and management of GERD.

linee guida. Inoltre, come già precedentemente accennato, i lavori specifici sulla LPRD sono scarsi e mostrano risultati contrastanti.

Tabacco

Da una sintesi dei lavori presenti in letteratura il fumo sarebbe in grado di indurre GERD determinando una riduzione dei valori pressori del LES a riposo e può essere dunque considerato un fattore di rischio a tutti gli effetti (Ness-Jensen e coll., 2017; Hallan e coll., 2015; Nilsson e coll., 2004). Studi pH-metrici hanno riscontrato un incremento degli episodi di reflusso acido sia durante che nel periodo immediatamente successivo all'esposizione al fumo; inoltre, la maggior parte dei reflussi si verifica soprattutto con la tosse e l'inspirazione profonda, eventi associati ad un brusco incremento della pressione intra-addominale con ripercussione negativa sul contenimento del LES (Kahrilas e coll., 1990).

Il meccanismo attraverso cui il fumo di tabacco sarebbe in grado di indurre i rilassamenti transitori del LES potrebbe essere in parte correlato al blocco dei recettori colinergici da parte della nicotina con conseguente rilassamento della muscolatura liscia circolare. Il fumo di tabacco è inoltre associato ad un aumento dell'*acid clearance time* verosimilmente correlato ad una ridotta secrezione salivare e ad una ridotta concentrazione di bicarbonati con conseguente incremento del tempo di contatto tra refluito e mucosa e quindi di esposizione al reflussato. Mentre per la GERD l'ipotesi



del fumo come fattore di rischio è ampiamente supportata, i dati relativi a fumo ed LPRD sono tuttora da chiarire; secondo alcuni autori l'astensione dal fumo dovrebbe essere raccomandata in pazienti con sintomi e segni di LPRD (Pearson e coll., 2011; Kamani e coll., 2012; Spantideas e coll., 2015) indipendentemente dalla presenza di GERD ma i dati in merito risultano ancora controversi. Da un recente studio caso-controllo è emerso che alcuni items dell'RSI risultano significativamente maggiori in soggetti fumatori rispetto al gruppo di controllo (Spantideas e coll., 2015) e che l'astensione dal fumo sarebbe in grado di migliorare i parametri di RSI ed RFS dopo un periodo di 8 settimane (Cayonu e coll., 2020), contrariamente a quanto riportato da altri autori secondo cui l'associazione tra LPRD e fumo di tabacco in termini di durata dell'esposizione al fumo e numero di sigarette/die, non può essere confermata. (Kamani e coll., 2012; Wang e coll., 2022).

Studi osservazionali prospettici su larga scala avvalorati dalla correlazione con dati obiettivi pH impedenzometrici sarebbero necessari per valutare in modo più specifico se e in che misura i pazienti fumatori risultano esposti ad un maggior rischio di riacutizzazione di LPR e/o sue complicanze.

Ad ogni modo l'esposizione cronica al fumo può causare edema cordale, iperemia laringea, ipertrofia della commessura posteriore, precancerosi e carcinoma laringeo aggravando ulteriormente il danno laringeo LPR-mediato tramite un potente effetto di sommazione con conseguente esacerbazione della sintomatologia (raucedine, tosse cronica e raclage) e rischio di complicanze. Astenersi dal fumo è dunque strettamente consigliato nei pazienti LPRD per i numerosi rischi che esso comporta.

Alcol

Analogamente al fumo, anche il consumo di alcolici sarebbe in grado di ridurre la pressione a riposo del LES. Molti studi, però, non hanno evidenziato correlazioni significative tra alcol e GERD (Hallan e coll., 2015; Nilsson e coll., 2004). Ad esempio, nel più ampio studio Europeo condotto finora (43,363 partecipanti), la correlazione tra consumo di alcolici ed insorgenza di nuovi casi di GERD non è stata pienamente dimostrata (Nilsson e coll., 2004); al contrario, una recente revisione sistematica della letteratura con meta-analisi che include 26 studi cross-sectional e 3 studi caso-controllo, (da Pan e coll., 2019) evidenzia la potenziale associazione tra consumo di alcolici e rischio di sviluppare GERD e, in particolare, si riscontra come il maggior

consumo di alcol e una maggiore frequenza di esposizione all'alcol avrebbero una marcata associazione con l'insorgenza di sintomi GERD-correlati. Nel caso specifico di LPRD i dati sono contrastanti con alcuni studi a favore della correlazione alcol-LPRD (Spantideas e coll., 2005; Lin e coll., 2009; Martinucci e coll., 2013) e altri che invece non dimostrano tale associazione (Wang e coll., 2022). Ulteriori studi, seppur non recenti e condotti su pochi volontari sani (n. 20), hanno messo in risalto alcuni aspetti. Pehl e coll. hanno dimostrato come il vino bianco (8% di alcol), ma non il vino rosso (12% di alcol), fosse in grado di ridurre la pressione a riposo del LES, nonostante la minor percentuale di alcol in esso contenuta; il vino bianco incrementa gli episodi di reflusso giornalieri e aumenta la frazione temporale di pH esofageo < 4.0 . Confrontando i dati ottenuti in seguito all'*intake* di acqua naturale e vino rosso, i risultati sono stati sovrapponibili non riscontrando variazioni significative del tono basale del LES e della frazione temporale media di esposizione esofagea a $\text{pH} < 4$. Uno studio ulteriore condotto su 24 volontari sani ha evidenziato come la birra (7% alcol) aumenta la frazione temporale media di $\text{pH} < 4$ in esofago rispetto all'acqua ma non in maniera statisticamente significativa. Tali dati suggeriscono pertanto che altri ingredienti contenuti nel vino e nella birra, indipendentemente dalla percentuale di alcol, possono favorire gli episodi di reflusso (Pehl e coll., 1993). In merito ai super-alcolici, le pH-metrie eseguite in 12 volontari sani hanno dimostrato un incremento significativo degli episodi di reflusso a seguito dell'ingestione di 180 ml di vodka rispetto a 180 ml di acqua; l'ingestione di 120 ml di whiskey (40% di alcol) in volontari sani era in grado di provocare l'insorgenza di episodi di reflusso notturni, come confermato dalla pH-metria, associati a forte piroso e rigurgito di acido (Vitale e coll., 1987).

Uno studio ottenuto tramite manometria esofagea in 12 volontari non-GERD tramite intossicazione acuta da alcol (300 ml di whiskey-43% di alcol in 1 ora) ha dimostrato una marcata riduzione della peristalsi primaria a livello dell'esofago distale con un ritorno alla normale motilità esofagea 8 ore dopo l'intossicazione alcolica (Hogan e coll., 1972). L'alcol ha inoltre un effetto nocivo diretto sulla mucosa esofagea e laringea e studi sul modello animale dimostrano, in seguito all'esposizione della mucosa esofagea ad una soluzione al 10% di etanolo, un effetto diretto sulla barriera epiteliale riducendo l'effetto protettivo e predisponendo al danno da reflusso (Bor e coll., 1999).



In uno studio caso-controllo condotto negli USA, l'intake di oltre 7 drinks a settimana era correlato ad un aumentato rischio di GERD acuta (Locke e coll., 1999); ulteriori studi caso-controllo condotti in Giappone e in Europa riportano correlazione tra moderato/eccessivo consumo di alcolici e rischio di GERD (Ness-Jensen e coll., 2017).

Sulla base delle attuali evidenze fisiopatologiche ed eziologiche, l'alcol può essere considerato come un "instant trigger factor" più che un reale fattore di rischio di GERD ed LPRD e, pertanto, l'astensione dall'alcol o il consumo moderato di bevande alcoliche dovrebbe rientrare nel management della GERD/LPRD soprattutto se il paziente correla l'esacerbazione della sintomatologia al consumo di bevande alcoliche. Gli alcolici, ad eccezione di birra e vino, dovrebbero pertanto essere inseriti tra i fattori scatenanti/esacerbanti la sintomatologia in soggetti con GERD/LPRD.

Tè, caffè e bevande gassate

Il consumo di tè e caffè viene generalmente considerato come un potente stimolo della secrezione acida gastrica e dei sintomi che ne conseguono, soprattutto il bruciore retrosternale. In realtà però i risultati relativi all'effetto diretto di caffeina e teina sul tono basale del LES e sugli episodi di reflusso post-prandiali sono piuttosto controversi (Chang e coll., 2017; Nilsson e coll., 2004; Wang et al. 2022). Recenti meta-analisi (Kim e coll., 2014; Cao e coll., 2019) non hanno evidenziato una correlazione significativa tra il consumo di caffè e l'insorgenza di GERD e, in un recentissimo studio di Wang e coll. (2022), tra i pochi studi che analizzano l'LPRD e non il GERD, viene confermata tale ipotesi.

Nell'analisi multivariata condotta da Chang e coll., emerge che un consumo costante di tè (> 4 volte a settimana) può rappresentare un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di esofagite erosiva asintomatica; studi epidemiologici condotti da Nilsson e Wang non hanno invece confermato l'associazione tra consumo di tè e incidenza di LPRD.

In realtà è molto difficile stabilire la presenza o meno di tale correlazione in quanto bisognerebbe tener conto di molte variabili, ad esempio tipologia di tè, grado di fermentazione, concentrazioni di polifenoli e temperatura che possono certamente rappresentare delle variabili importanti nell'ambito di una meta-analisi; inoltre alcuni studi non prendono in considerazione l'interazione gene-ambiente nel rischio di GERD ed Esofago di Barrett.

Differenti etnie, infatti, possono mostrare notevole variabilità in termini di prevalenza di GERD e sue complicanze suggerendo la possibilità di una base genetica. Ad esempio, la maggiore incidenza di GERD ed Esofago di Barrett nel Sud dell'Asia e nel Caucaso, potrebbe essere correlata all'espressione del gene HLA-B07, di frequente riscontro in tali aree geografiche (Cao e coll., 2019).

In merito alle bevande gassate ci sono anche in tal caso dati contrastanti. Una revisione sistematica della letteratura del 2010 (Johnson e coll.) non evidenzia una significativa correlazione tra GERD e consumo di bevande gassate così come nello studio condotto da Shoenuit e coll. viene dimostrato come l'alterazione del pH intraesofageo indotta da bevande gassate fosse assolutamente temporanea e di breve durata, con una media di 7.7 +/- 6.0 minuti in seguito all'ingestione di coca cola.

Al contrario, alcuni studi supportano una riduzione della pressione basale del LES con conseguente aumento dei rilassamenti transitori del LES in volontari sani (Shukla e coll., 2012) a seguito dell'ingestione di bevande carbonatate così come nel recente studio clinico di Wang e coll., condotto in pazienti con diagnosi clinica di LPRD, il consumo di bevande gassate rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di LPRD, riportando inoltre un maggior consumo giornaliero di bevande gassate nei soggetti con LPRD rispetto al gruppo di controllo.

Obesità e sovrappeso

È riportata in letteratura una maggiore associazione tra sviluppo di sintomatologia GERD-correlata ed incremento degli episodi di reflusso acido registrati alla pH-metria nelle 24h in soggetti obesi ($BMI > 30 \text{ kg/m}_2$) o in sovrappeso ($BMI > 25 \text{ kg/m}_2$) (Festi e coll., 2009; Falk e coll., 2008).

Tra i possibili meccanismi di correlazione vengono chiamati in causa rallentamento della peristalsi esofagea con alterazione dell'*acid clearance time* nonché alterazioni anatomiche legate alla separazione tra LES e crura diaframmatica estrinseca con conseguente predisposizione all'ernia iatale, a sua volta comunemente associata a GERD (Pandolfino e coll., 2006). Un altro meccanismo proposto per spiegare la possibile correlazione tra obesità e GERD è legato alla componente viscerale dell'obesità addominale. Il grasso viscerale, infatti, è metabolicamente attivo ed è stato associato a più bassi livelli sierici di citochine protettive, quali l'adiponectina, e a più alti livelli di



citochine pro-infiammatorie quali il TNF- α l'IL-1 β e l'IL-6. Un incremento di tali citochine infiammatorie in pazienti con GERD, Esofago di Barrett ed esofagite erosiva è stato riportato in letteratura (Corley e coll., 2006). Pertanto, la circonferenza addominale più che il BMI giocherebbe un ruolo chiave nello sviluppo della sintomatologia GERD-correlata (de Mello e coll., 2020).

Dati meno evidenti sono riportati in merito all'LPRD. In una revisione della letteratura condotta da Jung e coll. (2019) l'associazione tra obesità ed LPRD resta incerta; nello studio di Wang e coll. i pazienti affetti da LPRD erano prevalentemente normopeso, non riscontrando una significativa correlazione tra LPRD, BMI e obesità; uno studio retrospettivo su 285 pazienti adulti condotto da Halum e coll. (2005) conferma tale dato riportando che i pazienti affetti da LPR non presentavano obesità o sovrappeso. Nello specifico la media degli episodi di reflusso in faringe non era elevata nei pazienti obesi mentre, di contro, i reflussi distali erano significativamente maggiori in tali pazienti. Dati controversi sono riportati nel lavoro di Lechien e coll. (2021) in cui i pazienti obesi (BMI > 30) presentavano una forma più severa di LPRD rispetto ai pazienti normopeso, in termini di sintomatologia, obiettività laringea, episodi di reflusso acido alla pH-impedenzometria e numero di episodi di reflusso in ipofaringe. Tali pazienti, inoltre, presentano una maggiore associazione con GERD e pertanto necessitano più frequentemente di terapia con PPI rispetto a pazienti LPRD normopeso.

Qualità del sonno

Ci sarebbe un rapporto bidirezionale tra GERD e disturbi del sonno dove la presenza di sintomi notturni di GERD sarebbe in grado di alterare la qualità del sonno e, contemporaneamente, una scarsa qualità del sonno determinerebbe di per sé una riacutizzazione della sintomatologia GERD-correlata secondo la teoria del circolo vizioso.

I sintomi notturni di GERD e i disturbi del sonno ad essi associati sono entrambi molto comuni ed impattano significativamente sulla qualità della vita. Inoltre, stabilire se è nato prima l'uovo o la gallina e quindi capire quale condizione per prima è in grado di influenzare l'altra è tuttora difficile. Ad ogni modo, una scarsa qualità del sonno è associata ad una maggiore sensibilità esofagea con iperalgesia e maggiore esposizione acida. A ciò si aggiunge un aggravante, ovvero la somministrazione di benzodiazepine per il trattamento dei disturbi del sonno; tali farmaci infatti possono peggiorare

ulteriormente i sintomi di GERD in quanto capaci di ridurre il tono basale del LES, la peristalsi esofagea, l'*acid clearance time* e i tempi di svuotamento gastrico (Jha e coll., 2016). Per tale motivo potrebbe essere preso in considerazione l'utilizzo della melatonina. La melatonina ha un ruolo chiave nella regolazione del ritmo circadiano e del ciclo sonno-veglia. È principalmente prodotta dall'epifisi e a livello delle cellule enterocromaffini dello stomaco e del tratto intestinale, dove è stata dimostrata la presenza di numerosi recettori (Ekmekcioglu e coll., 2006).

Stimola un sonno regolare attraverso l'attivazione recettoriale mostrando inoltre un effetto protettivo contro il refluito nel modello animale (Konturek e coll., 2007). La melatonina gastro-intestinale ha un effetto protettivo sulla mucosa gastro-esofagea prevenendo pertanto il danno mucosale acuto e accelerando la guarigione dei processi ulcerativi. È stata dimostrata anche la capacità di mantenere l'integrità della mucosa esofagea stimolando alcuni meccanismi protettivi quali la secrezione mucosa di ione bicarbonato e aumentando il rilascio di gastrina che, a sua volta, tonifica la muscolatura del LES. In tal caso si minimizza l'effetto legato al contatto con il refluito acido/biliare e con la pepsina (modelli animali). L'utilizzo della melatonina o degli agonisti dei recettori per la melatonina potrebbe essere considerato in pazienti con GERD e disturbi del sonno per alleviarne i sintomi, modulando la soglia di percezione del dolore.

La correlazione tra disturbi del sonno ed LPRD sembra essere dimostrata da recenti studi. Wang e coll., attraverso un'analisi multivariata, hanno riscontrato che le alterazioni del ritmo veglia-sonno risultano un fattore di rischio indipendente per LPRD. In particolare, dormire meno di 3-5 ore a notte predispone ad una esacerbazione della sintomatologia LPR-correlata rispetto a soggetti con sonno regolare e superior/ pari a 8 ore/notte.

È riportato in letteratura che pazienti con GERD possono trarre beneficio modificando la postura notturna; ad esempio innalzare la testata del letto di 15-20 cm può aiutare a ridurre gli episodi di reflusso e a mantenere un'*acid clearance time* adeguata. Uno studio condotto su volontari sani ha dimostrato che l'impiego di uno *sleep positioning device* e del decubito laterale sinistro riduceva significativamente gli episodi di reflusso acido e il tempo di esposizione esofagea all'acido rispetto ai soggetti che dormivano in decubito destro, in posizione supina o con un cuscino standard (Person e coll., 2015). Dormire sul fianco sinistro aiuta a mantenere il contenimento della giun-



zione esofago-gastrica, migliorando la circolazione sanguigna a livello dello stomaco e facilitando la digestione.

Un recente studio prospettico di coorte ha valutato tale ipotesi in un gruppo di pazienti con LPRD mostrando risultati simili, con riduzione dei tempi di esposizione all'acido in percentuali variabili dal 10 al 52% (Tierney e coll., 2017).

Inoltre, un intervallo inferiore a 2 ore tra la cena e il riposo notturno può predisporre maggiormente al reflusso; alcuni autori hanno infatti riscontrato che in tal caso il numero di reflussi è significativamente più alto rispetto ad intervalli di tempo tra cena e riposo notturno > 2 ore (King e coll., 2007).

Attività fisica

I sintomi GERD-correlati sono molto comuni negli atleti, suggerendo un ruolo dell'attività fisica agonistica (allenamenti frequenti e impegnativi) ma non di quella moderata nella comparsa/riacutizzazione dei sintomi (Parmelee-Peters e coll., 2004; Jozkow e coll., 2007).

L'attività fisica intensa e post-prandiale favorisce gli episodi di reflusso! Clark e coll. riconoscono nel cycling e negli esercizi per tonificare gli addominali la causa della riesacerbazione dei sintomi anche in volontari sani asintomatici; si suppone un possibile ruolo degli "sport drinks" durante l'attività fisica nell'insorgenza della sintomatologia GERD-correlata

La normale e quotidiana attività fisica, così come il walking, il running e il nuoto sono invece strettamente consigliate e sembrerebbero avere un effetto protettivo mediante un impatto positivo sul benessere fisico e psichico della persona, tramite controllo del peso corporeo e mediante rafforzamento meccanico della crura diaframmatica con conseguente rafforzamento della prima barriera anatomica anti-reflusso. Si può pertanto concludere che l'esercizio fisico ha certamente dei benefici sul GERD e deve essere consigliata in pazienti con LPRD, per quanto manchino in letteratura dati specifici in merito.

Bibliografia

<https://www.entnet.org/resource/position-statement-laryngopharyngeal-reflux/>

- Bor S, Bor-Caymaz C, Tobey NA, Abdulnour-Nakhoul S, Orlando RC. Esophageal exposure to ethanol increases risk of acid damage in rabbit esophagus. *Dig Dis Sci.* 1999; 44(2): 290e300.
- Cao H, Huang W et al. Association between tea consumption and GERD: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2019; 98(4): e14173.
- Chang CH, Wu CP, Wang JD, et al. Alcohol and tea consumption are associated with asymptomatic erosive esophagitis in Taiwanese men. *PLoS One.* 2017; 12(3): e0173230.
- Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 2619-2628.
- de Mello DGL, Herbella F, Katayama RC. Transdiaphragmatic Pressure Gradient (TPG) has a central role in the pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in the obese and it correlates with abdominal circumference but not with Body Mass Index (BMI). *Obes Surg.* 2020; 30 (4): 1424-1428.
- Ekmekcioglu C. Melatonin receptors in humans: biological role and clinical relevance. *Biomed Pharmacother.* 2006; 60: 97-108.
- Falk GW. Obesity and GERD: another piece of the puzzle. *Gastroenterology* 2008; 134: 1620-1622.
- Festi D, Scaiola E, Baldi F et al. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(14): 1690-1701.
- Hallan A, Bomme M, Hveem K, Møller-Hansen J, Ness-Jensen E. Risk factors on the development of new-onset gastroesophageal reflux symptoms. A population-based prospective cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(3): 393-400.
- Hogan WJ, Viegas de Andrade SR, Winship DH. Ethanol-induced acute esophageal motor dysfunction. *J Appl Physiol.* 1972; 32(6): 755e60.
- Jha LK, Fass R, Gadam R, et al. The effect of ramelteon on heartburn symptoms of patients with gastroesophageal reflux disease and chronic insomnia: a pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2016; 50: e19-24.
- Kahrilas PJ, Gupta RR. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* 1990; 31(1): 4e10.
- Kamani T, Penney S, Mitra I, et al. The prevalence of laryngopharyngeal reflux in the English population. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 269(10): 2219-2225.



- Katz P, Dunbar K, Schnoll-Sussman F, Greer K, Yadlapati R, Jon Spechler S. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022; 117(1): 27-56.
- Kayalı Dinc A, Cayonu M, Sengezer T. Smoking Cessation Improves the Symptoms and the Findings of Laryngeal Irritation. *Ear, Nose & Throat Journal* 2020; 99(2): 124-127.
- Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, et al. Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58suppl 6: 23-52.
- Lechien JR, Huet K, Khalife M, De Marrez LG, Finck C, Harmegnies B, Saussez S. Alkaline, protein, low-fat and low-acid diet in laryngopharyngeal reflux disease: Our experience on 65 patients. *Clin Otolaryngol* 2019; 44: 379-384.
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Horoi M, et al. Patients with acid, high-fat and low-protein diet have higher laryngopharyngeal reflux episodes at the impedance-pH monitoring. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277(2): 511-520.
- Lechien J, Bobin F, Muls V et al. Laryngopharyngeal reflux disease is more severe in obese patients: a prospective multicenter study. *Laryngoscope* 2021; 131(11): E2742-E2748.
- Lin CC, Wang YY, Wang KL, Lien HC, Liang MT, Yen TT, et al. Association of heartburn and laryngopharyngeal symptoms with endoscopic reflux esophagitis, smoking, and drinking. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 141(2): 264-71.
- Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999; 106(6): 642e9.
- Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, Nacci A et al. Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013; 4: 287-301.
- Mone I, Kraja B, Bregu A et al. Adherence to a predominantly Mediterranean diet decreases the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in South Eastern European population. *Dis Esophagus*. 2016; 29(7): 794-800.
- Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017; 31(5): 501-508.
- Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004; 53(12): 1730e5.
- Pan J. Alcohol consumption and the risk of gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol Alcohol*. 2019; 54(1): 62-69.
- Pearson JP, Parikh S, Orlando RC, et al. Review article: reflux and its consequences – the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP). *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(s1): 1-71.

- Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B, Kaess H. Different effects of white and red wine on lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(2): 118e22.
- Person E, Rife C, Freeman J, Clark A, Castell DO. Novel Sleep Positioning Device Reduces Gastroesophageal Reflux: a Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49(8): 655-659.
- Spantideas N, Drosou E, Bougea A, et al. Laryngopharyngeal reflux disease in the Greek general population, prevalence and risk factors. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2015; 15(1): 1-7.
- Tierney WS, Gabbard SL, Milstein CF, Benninger MS, Bryson PC. Treatment of laryngopharyngeal reflux using a sleep positioning device: A prospective cohort study. *Am J Otolaryngol*. 2017; 38(5): 603-607.
- Vitale GC, Cheadle WG, Patel B, Sadek SA, Michel ME, Cuschieri A. The effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux. *JAMA* 1987; 258(15): 2077e9.
- Wang M et al Risk Factor-Related Lifestyle Habits of Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *Ear, Nose & Throat Journal* 2022, in press.
- Yang J, Dehom S, Sanders S, Murry T, Krishna P, Crawley BK. Treating laryngopharyngeal reflux: Evaluation of an anti-reflux program with comparison to medications. *Am J Otolaryngol* 2018; 39: 50-55.
- Zalvan CH, Hu S, Greenberg B, Geliebter J. A Comparison of Alkaline Water and Mediterranean Diet vs Proton Pump Inhibition for Treatment of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 143: 1023-1029.

La terapia farmacologica

N. Pizzorni, S. Rocca, A. Saibene, F. Mozzanica, A. Schindler

Introduzione

Accanto alle raccomandazioni dietetico-comportamentali, il trattamento farmacologico è comunemente indicato per il trattamento del reflusso laringofaringeo (*laryngopharyngeal reflux*, LPR). Per diverse decadi il trattamento farmacologico del LPR si è basato sulla prescrizione standard di inibitori di pompa protonica (IPP), da assumere a stomaco vuoto, generalmente prima dei pasti. Tuttavia, l'efficacia degli IPP nel trattamento dei segni e sintomi di LPR è attualmente ancora dibattuta, con risultati contrastanti e derivanti per lo più da pochi studi di limitata numerosità campionaria (Lechien e coll., 2021b). Inoltre, se gli IPP sono particolarmente indicati per il trattamento del reflusso acido e misto, poiché alcalinizzano il reflusso acido gassoso e liquido diminuendo l'attività della pepsina, il reflusso di tipo non-acido è scarsamente responsivo a questo tipo di trattamento (Lechien e coll., 2021b). Infine, l'utilizzo prolungato degli IPP sembra essere associato all'insorgenza di alcuni effetti avversi (Heidelbaugh e coll., 2012; Schoenfeld e Grady, 2016; Jaynes e Kumar, 2019). Di conseguenza, negli ultimi anni i clinici ed i ricercatori hanno iniziato ad esplorare opzioni terapeutiche alternative. Tra queste, i dispositivi medici a base di alginati e i dispositivi barriera, utilizzati in maniera isolata o in aggiunta agli IPP, hanno un ruolo emergente nel trattamento del LPR. Seppure le evidenze sulle diverse opzioni farmacologiche siano attualmente carenti, il trattamento multimodale del LPR è attualmente il più indicato e la sua durata deve essere limitata nel tempo (Lechien e coll., 2021b). È, infine, bene sottolineare che, qualsiasi sia la terapia farmacologica scelta, essa non può prescindere dall'essere proposta in combinazione alle raccomandazioni dietetiche ed ai cambiamenti di stile di vita.



Gli inibitori di pompa protonica

Gli IPP sono tra i farmaci più prescritti per il trattamento del LPR. Questi farmaci agiscono inibendo la H⁺/K⁺-adenosina trifosfatasi (ATPasi) sulle cellule della parete gastrica e di conseguenza riducono la produzione di acido gastrico, l'attività della pepsina e la risposta infiammatoria. Gli IPP sono diversi, il primo a essere introdotto sul mercato è stato l'omeprazolo (1989), in seguito sono stati aggiunti alla stessa classe il lansoprazolo (1995), rabeprazolo (1999), pantoprazolo (2000), esomeprazolo (2001) e dexlansoprazolo (2009) (Vaezi e coll., 2017). Sebbene abbiano tutti una struttura comune, sono infatti tutti benzimidazolici sostituiti, e abbiano la stessa funzione, la loro farmacocinetica è differente. L'omeprazolo e il lansoprazolo presentano un potenziale di interazione farmaco-farmaco maggiore rispetto al pantoprazolo e al rabeprazolo; il rabeprazolo permette un'insorgenza più rapida dell'inibizione della H⁺/K⁺-(ATPasi) e un effetto maggiore sul pH intragastrico dopo la prima dose rispetto all'omeprazolo. Queste differenze dovrebbero essere tenute in considerazione dai professionisti nella programmazione del regime di trattamento (Horn, 2000).

L'utilizzo degli IPP per il trattamento del LPR è, però, oggetto di controversie legate al fatto che pochi studi hanno dimostrato un effetto statisticamente vantaggioso sui sintomi rispetto ad altre modalità terapeutiche o al placebo (Karkos & Wilson, 2006).

Liu e colleghi (2016), dopo aver esaminato 8 studi randomizzati controllati (RCT), hanno riscontrato che l'utilizzo degli IPP non aveva ridotto significativamente i sintomi del LPR rispetto al placebo.

Secondo la metanalisi di Wei (2016), basata sui risultati di 13 RCT, il trattamento con IPP, 2 volte al giorno per 3-6 mesi, può avere un effetto significativo sui sintomi del LPR.

Un lavoro di Lechien e colleghi (2019), basato sui risultati di 10 RCT, riporta una lieve superiorità degli IPP rispetto al placebo, inoltre viene riportato non solo che la modificazione di dieta e lo stile di vita siano una parte importante del trattamento ma che la combinazione di modifiche comportamentali e IPP possa far ottenere risultati migliori rispetto al solo utilizzo dei farmaci.

Una metanalisi più recente di Jin e colleghi (2022), basata su 14 RCT, ha concluso che gli IPP possono essere efficaci per il trattamento dei sintomi

nei pazienti affetti da LPR, specialmente se utilizzati in combinazione con modifiche comportamentali e dietetiche.

I risultati contrastanti riportati dalle metanalisi appena citate potrebbero dipendere dalla variabilità del disegno degli studi per quanto riguarda il dosaggio e la frequenza di somministrazione, la scelta degli IPP utilizzati oppure dalle patologie di base e dalle comorbidità della popolazione (Kreuse e coll., 2022).

L'efficacia degli IPP sembra variare in base all'età della popolazione di studio, infatti, i pazienti anziani sembrano avere risposte terapeutiche diverse rispetto alla popolazione più giovane (Lechien, 2022b).

Diversi studi hanno dimostrato che, nei casi di LPR in cui il materiale di reflusso esofago-faringeo sia debolmente acido o non acido, i farmaci come gli IPP per la riduzione dell'acidità possono essere inefficaci (Sharma e coll., 2018; Tatuian e coll., 2008; Mainie e coll., 2006). In questi casi è più opportuno un trattamento con alginati (Lechien e coll., 2021a, Lechien e coll., 2022a).

Secondo Yadlapati e colleghi (2022) pazienti con fenotipi differenti potrebbero avere risposte diverse alle somministrazioni degli IPP, in particolare i pazienti affetti da LPR ed ernia iatale potrebbero essere i più responsivi ai farmaci. L'utilizzo a lungo termine degli IPP è stato associato a diversi effetti avversi tra cui: infezioni gastrointestinali e polmonari, infezioni da *Clostridium difficile*, insufficienza renale, rischi cardiovascolari e disturbi neurologici, osteoporosi e fratture ossee, riduzione dell'assorbimento di micronutrienti. È raccomandato quindi che vengano discussi i potenziali benefici e rischi degli IPP nei pazienti con rischio pre-esistente di una di queste condizioni. Inoltre, considerando l'associazione tra bassi livelli di magnesio e l'insorgenza di disturbi renali, in tutti i pazienti che fanno uso di IPP dovrebbero essere monitorati i livelli di creatinina e di magnesio (Heidelbaugh e coll., 2012; Schoenfeld e Grady., 2016; Jaynes e coll., 2019; Scarpignato e coll., 2016).

Le linee guida attuali raccomandano il monitoraggio ambulatoriale del reflusso nei pazienti con sintomi extra esofagei isolati, al fine di facilitare l'identificazione precoce del LPR e migliorare l'efficacia della terapia con IPP (Kreuse e coll., 2022).

È auspicabile che in futuro vengano progettati ulteriori studi clinici, con campioni di popolazione adeguati, con il fine di chiarire la sicurezza degli



IPP e i loro effetti collaterali e valutarne la reale efficacia per il trattamento del LPR.

Gli alginati

L'utilizzo di dispositivi medici a base di alginati per il trattamento del LPR è attualmente una pratica piuttosto diffusa. Gli alginati agiscono sul LPR attraverso tre meccanismi (Strugala e coll., 2009; Kahrilas e coll., 2013; Sweis e coll., 2013):

1. formando una "zattera" galleggiante sul contenuto gastrico che viene mantenuto all'interno dello stomaco,
2. creando una barriera meccanica che sposta la tasca acida post-prandiale,
3. legando la pepsina e la bile per eliminarli dal materiale refluito.

Nel 2009, un RCT (McGlashan e coll., 2009) ha comparato l'efficacia di un composto a base di alginati, Gaviscon Advance, a nessun trattamento farmacologico ed ha riscontrato un significativo miglioramento solo nel braccio di trattamento, nonostante a tutti i pazienti reclutati nello studio fossero state fornite indicazioni dietetiche e di stile di vita.

Nel 2018, il gruppo di Wilkie (Wilkie e coll., 2018) ha confrontato gli effetti di Gaviscon Advance assunto da solo e in combinazione con un IPP. Nessuna differenza significativa è stata trovata nei punteggi del *Reflux Symptom Index* (RSI) (Belafsky e coll., 2022) dopo il trattamento, pertanto, gli autori hanno concluso che la prescrizione combinata di IPP e alginati non offre un beneficio aggiuntivo rispetto al solo utilizzo degli alginati nel trattamento del LPR.

Più recentemente, altri autori (Mathew e Shilpa, 2022) hanno confrontato gli effetti del trattamento con soli IPP rispetto al trattamento combinato di IPP e alginati nei pazienti con LPR. I risultati del RCT suggerivano un miglioramento significativo in entrambi i gruppi di trattamento sia per il RSI che per il *Reflux Finding Score* (RFS) (Belafsky e coll., 2001), ma gli effetti erano significativamente maggiori nel gruppo cui erano stati prescritti gli alginati in aggiunta agli IPP.

Un recente RCT (Pizzorni e coll., 2022) ha dimostrato la non-inferiorità del trattamento del LPR basato sull'utilizzo del dispositivo medico a base di alginati Gastrotuss rispetto al trattamento con omeprazolo. In entrambi i

bracci di studio, i punteggi del RSI e del RFS diminuivano significativamente dopo 2 mesi a prescindere dal trattamento.

Risultati meno incoraggianti sono stati, invece, riscontrati nello studio del gruppo di Tseng (Tseng e coll., 2018), che ha comparato il trattamento con Alginos al placebo. Gli autori hanno riportato una riduzione del RSI e del RFS in tutti e due i gruppi di studio, senza differenze significative tra di essi. Analogamente, il trattamento con Alginos non è risultato superior al placebo nel ridurre il numero totale di episodi di reflusso registrati con l'impedenzometria multicanale intraluminale combinata con pH-metria (monitoraggio MII-pH). Tuttavia, è stato ipotizzato (Lechien e coll., 2018) che i miglioramenti clinici osservati nel gruppo placebo di tale studio (Tseng e coll., 2018) possano essere attribuiti all'effetto delle raccomandazioni dietetiche e delle norme comportamentali fornite a tutti i partecipanti.

Complessivamente, la letteratura attuale sembra favorire l'uso degli alginati nel trattamento del LPR. La più recente revisione sistematica sul trattamento del LPR (Lechien e coll., 2021b) propone un algoritmo per il trattamento empirico del LPR che combina le raccomandazioni dietetiche e di stile di vita con 20mg di IPP 2 volte al giorno e 3 dosi giornaliere di una soluzione a base di alginati per 3 mesi. Ciononostante, ulteriori studi sono necessari per definire il dosaggio ideale per i dispositivi medici a base di alginati ed il più appropriato regime di trattamento (prescrizione isolata o in combinazione con gli IPP) a seconda della severità del LPR.

I dispositivi barriera

I dispositivi barriera (DB) rappresentano un intervento terapeutico a breve termine che fornisce un provvisorio ma decisivo sostegno all'integrità della mucosa, laddove tale integrità risulta centrale nel proteggere l'omeostasi funzionale della mucosa stessa (McCullough, 2021).

L'eccellenza clinica di un DB è sita nelle sue capacità di fornire sollievo ai sintomi e nella rapidità ed entità della riparazione tissutale che si verifica al di sotto della barriera terapeutica. Riparando la breccia iniziale a livello della superficie endoluminale, i DB di elevata qualità si dimostrano pertanto in grado di ripristinare la funzione biologica di una mucosa inizialmente compromessa.

Oltre alla loro funzione specifica, i DB sono caratterizzati da una sorta di "inerzia" farmacologica, che li rende interventi ben tollerati dai pazienti e a



minore rischio di effetti avversi. Un DB barriera ottimale dovrebbe infatti rispondere a queste cinque caratteristiche (McCullough, 2021):

1. essere sicuro, biocompatibile ed efficace;
2. fornire supporto fisico fisiologicamente rilevante all'integrità della mucosa;
3. agire localmente e non in modo sistemico;
4. fuoriuscire distalmente dalla cavità oggetto di trattamento rispetto al suo ingresso;
5. fuoriuscire dal corpo immodificato chimicamente.

Risulta pertanto evidente come tali caratteristiche rendano i DB un candidato ideale nella terapia del LPR, laddove un intervento mirato, rapido, efficace e sicuro risulta – almeno sulla carta – potenzialmente vincente, stante l'importanza della barriera mucosale in questa patologia (Liu e coll., 2020).

La relativamente recente introduzione dei DB nella terapia dei sintomi extraesofagei del reflusso fa sì che, al momento, non vi siano ancora forti evidenze cliniche che consentano di quantificarne l'efficacia, né tantomeno che dimostrino il primato di uno specifico DB o aiutino nella selezione dei pazienti da sottoporre a terapia. Un recente RCT (Pellegatta e coll., 2022) ha fallito nel dimostrare la superiorità del trattamento combinato di omeprazolo + DB (Gerdoff), con punteggi al RSI che miglioravano significativamente in entrambi i gruppi ma senza differenza significativa tra i due regimi di trattamento. Sono, di contro, numerose le prove di efficacia realizzate in vitro sui DB a livello sia laringeo (Figueiredo e coll., 2020) che esofageo (Pellegatta e coll., 2020). Sulla base di queste evidenze preliminari, i DB sono stati progressivamente introdotti nella normale buona pratica clinica del trattamento del LPR, stante il ruolo dimostrato della protezione e rigenerazione della mucosa faringolaringea nel trattamento dei sintomi extraesofagei da reflusso (Gašiorowska, 2020).

I DB per il trattamento del reflusso al momento autorizzati alla vendita nel nostro paese sono numerosi e variano anche in modo significativo per composizione, sebbene ialuronato, condroitin solfato e sucralfato siano le molecole più frequentemente utilizzate per protezione e adesione mucosale. A queste sostanze vengono poi generalmente aggiunti altri componenti ad ulteriore azione protettiva, lenitiva, o disinfettante locale, promotori dell'adesione mucosale, nonché aromi ed eccipienti atti a migliorare la non

sempre ottimale palatabilità dei DB. Tutti i DB, infatti, sono in forma liquida, spesso forniti come stick monodose, da assumersi dopo i pasti o prima di coricarsi avendo cura di non assumere altri liquidi per circa 30 minuti, in modo da massimizzare l'adesione del device alle mucose.

Va da sé che nella terapia multibersaglio spesso utilizzata per il paziente con reflusso faringeo l'utilizzo dei DB può essere pensato come unica soluzione in caso di sintomi lievi così come combinato con altri provvedimenti terapeutici. In quest'ottica, è giusto ricordare che l'azione protettiva tipica dei DB puri è in parte promossa aspecificamente anche dagli alginati, dimostratisi in vitro in grado di fornire protezione locale alla mucosa in aggiunta all'effetto "zattera" che li caratterizza (Samuels e coll., 2022).

Bibliografia

- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope*. 2001; 111: 1313-1317.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice*. 2002; 16: 274-277.
- Figueiredo AA, Sales TMAL, Nicolau LAD, Nunes AAA, Costa-Filho HB, Moreira RLR, Nascimento RR, Sousa MKA, Silva LD, Carmo-Neto JP, Sidou FMNO, Paula SM, Medeiros JVR, Silva DA, Sifrim D, Souza MHL. Laryngeal mucosa alterations in mice model of gastroesophageal reflux: effects of topical protection. *Laryngoscope*. 2020; 130: E889-E895.
- Gąsiorowska A. Protection and regeneration of esophageal, pharyngeal, and laryngeal mucosa as a major element in therapy of patients with esophageal and extraesophageal reflux symptoms. *Otolaryngol Pol*. 2020; 74: 40-45.
- Heidelbaugh JJ, Metz DC, Yang YX. Proton pump inhibitors: are they overutilised in clinical practice and do they pose significant risk? *Int J Clin Pract*. 2012; 66(6): 582-591.
- Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther*. 2000; 22(3): 266-265.
- Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018; 10: 2042098618809927.



- Jin X, Zhou X, Fan Z, Qin Y, Zhan J. Meta-analysis of proton pump inhibitors in the treatment of pharyngeal reflux disease. *Comput Math Methods Med.* 2022; 2022: 9105814.
- Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, O'Rourke L, Sifrim D, Smout AJ, Boeckxstaens G. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 1058-1064.
- Karkos PD, Wilson JA. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: a systematic review. *Laryngoscope.* 2006; 116(1): 144-148.
- Krause AJ, Walsh EH, Weissbrod PA, Taft TH, Yadlapati R. An update on current treatment strategies for laryngopharyngeal reflux symptoms. *Ann N Y Acad Sci.* 2022; 1510(1): 5-17.
- Lechien JR, Karkos PD, Harmegnies B, Saussez S. In response to Double-blind, placebo-controlled study with alginate suspension for laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2018; 128(10): E349-E350.
- Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, Calvo-Henriquez C, Crevier-Buchman L, Finck C, Eun YG, Saussez S, Vaezi MF. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux disease: state of the art review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 160(5): 762-782.
- Lechien JR, Bobin F, Muls V, Mouawad F, Dequanter D, Horoi M, Thill MP, Rodriguez Ruiz A, Saussez S. The efficacy of a personalised treatment depending on the characteristics of reflux at multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in patients with acid, non-acid and mixed laryngopharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol.* 2021a; 46(3): 602-613.
- Lechien JR, Mouawad F, Bobin F, Bartaire E, Crevier-Buchman L, Saussez S. Review of management of laryngopharyngeal reflux disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2021b; 138(4): 257-267.
- Lechien JR. Clinical update findings about pH-impedance monitoring features in laryngopharyngeal reflux patients. *J Clin Med.* 2022a; 11(11): 3158.
- Lechien JR. Treating and managing laryngopharyngeal reflux disease in the over 65s: evidence to date. *Clin Interv Aging.* 2022b; 17: 1625-1633.
- Liu C, Wang H, Liu K. Meta-analysis of the efficacy of proton pump inhibitors for the symptoms of laryngopharyngeal reflux. *Braz J Med Biol Res.* 2016; 49(7): e5149.
- Liu D, Qian T, Sun S, Jiang JJ. Laryngopharyngeal Reflux and inflammatory responses in mucosal barrier dysfunction of the upper aerodigestive tract. *J Inflamm Res.* 2020; 13: 1291-1304.

- Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*. 2006; 55(10): 1398-1402.
- Mathew AS, Shilpa H. Is Adjunctive alginate therapy beneficial in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease in a rural indian population? a prospective randomized study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg Off Publ Assoc Otolaryngol India*. 2022; 74(2): 2104-2110.
- McCullough RW. Barrier therapies supporting the biology of the mucosal barrier-medical devices for common clinical mucosal disorders. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6: 15.
- McGlashan JA, Johnstone LM, Sykes J, Strugala V, Dettmar PW. The value of a liquid alginate suspension (Gaviscon Advance) in the management of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266(2): 243-251.
- Pellegatta G, Spadaccini M, Lamonaca L, Craviotto V, D'Amico F, Ceriotti L, et al. Evaluation of human esophageal epithelium permeability in presence of different formulations containing hyaluronic acid and chondroitin sulphate. *Med Devices*. 2020; 13: 57-66.
- Pellegatta G, Mangiavillano B, Semeraro R, Auriemma F, Carlan E, Fugazza A, Vespa E, Repici A. The Effect of hyaluronic acid and chondroitin sulphate-based medical device combined with acid suppression in the treatment of atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Med*. 2022; 11(7): 1890.
- Pizzorni N, Ambrogi F, Eplite A, Rama S, Robotti C, Lechien J, Schindler A. Magnesium alginate versus proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a non-inferiority randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022; 279(5): 2533-2542.
- Samuels TL, Yan K, Patel N, Plehhova K, Coyle C, Hurley BP, Johnston B. Alginates for protection against pepsin-acid induced aerodigestive epithelial barrier disruption. *Laryngoscope*. 2022; 132: 2327-2334.
- Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med*. 2016; 14(1): 179.
- Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse effects associated with proton pump inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2016; 176(2): 172-174.



- Sharma N, Agrawal A, Freeman J, Vela MF, Castell D. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(5): 521-524.
- Strugala V, Avis J, Jolliffe IG, Johnstone LM, Dettman PW. The role of an alginate suspension on pepsin and bile-acides-key agressirs in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease? *J Pharm Pharmacol*. 2009; 61: 1021-1028.
- Sweis R, Kaufman E, Anggiansah A, Wong T, Dettmar P, Fried M, Schwizer W, Avvari RK, Pal A, Fox M. Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 1093-1102.
- Tseng WH, Tseng PH, Wu JF, Hsu YC, Lee TY, Ni YH, Wang HP, Hsiao TY, Hsu WC. Double-blind, placebo-controlled study with alginate suspension for laryngopharyngeal reflux disease. *The Laryngoscope*. 2018; 128(10): 2252-2260.
- Tutuian R, Vela MF, Hill EG, Mainie I, Agrawal A, Castell DO. Characteristics of symptomatic reflux episodes on Acid suppressive therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(5): 1090-1096.
- Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017; 153(1): 35-48.
- Wei C. A meta-analysis for the role of proton pump inhibitor therapy in patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273(11): 3795-3801.
- Wilkie MD, Fraser HM, Raja H. Gaviscon® Advance alone versus co-prescription of Gaviscon® Advance and proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018; 275(10): 2515-2521.
- Yadlapati R, Kaizer AM, Sikavi DR, Greytak M, Cai JX, Carroll TL, Gupta S, Wani S, Menard-Katcher P, Wu TC, Weissbrod P, Vahabzadeh-Hagh AM, Pandolfino JE, Chan WW. Distinct clinical physiologic phenotypes of patients with laryngeal symptoms referred for reflux evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20(4): 776-786.e1.

La terapia riabilitativa logopedica nel paziente affetto da GERD/LPRD

G. Mirra, M.R. Barillari, G. Costa, U. Barillari

Introduzione

Accanto ad un *first line treatment* che prevede modifiche della dieta e dello stile di vita associato ad una terapia di tipo farmacologico, l'interesse da parte della comunità scientifica internazionale nei confronti di una terapia di tipo riabilitativo logopedico per il trattamento dei sintomi LPR-correlati è in costante aumento. Gli articoli pubblicati finora sono in realtà poco numerosi presentando non pochi bias di selezione, ma pongono delle basi incoraggianti per eventuali ricerche future in tale ambito. Vashani e coll. (2010) nel loro studio che l'associazione tra terapia logopedica e terapia farmacologica in pazienti con GERD e sintomatologia atipica extra-esofagea aiuta nettamente a migliorare la disfonia in questa categoria di pazienti. Un ulteriore lavoro di Park e coll. (2012) ha riscontrato, in un campione di 100 pazienti affetti da LPRD, che i soggetti del gruppo di studio sottoposti a terapia logopedica e farmacologica, mostravano un miglioramento statisticamente significativo rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia medica (omeprazole 20 mg, 2 volte al dì) al VHI, RSI e alla valutazione percettiva tramite scala GRBAS a 1, 2 e 3 mesi dall'inizio del trattamento; risultati simili sono stati ottenuti anche da Beech e coll. (2013). Inoltre, in una recente revisione sistematica della letteratura, (Huestis e coll., 2020) la logopedia è inserita nelle alternative terapeutiche dei pazienti con LPR e prevalenza di sintomi vocali.

Il trattamento riabilitativo: un approccio integrato

La peculiarità del trattamento riabilitativo proposto risiede nell'integrazione degli approcci riabilitativi utilizzati per le disfonie che vanno poi traslati dalla disfonia al reflusso faringo-laringeo. Si tratta di un intervento "integrato" che tiene conto della "fisiologia del reflusso", dell'eziologia multifattoriale ad esso sottesa e dei comportamenti dannosi per la funzionalità degli sfinteri



esofagei. L'obiettivo di tale approccio è il miglioramento del quadro anato-fisiologico dei distretti considerati, cercando di ottenere una riduzione degli episodi di reflusso ed un miglioramento del prodotto sonoro. Il razionale dell'intervento logopedico risiede nella conoscenza della fisiologia della disfonia da reflusso. La fisiopatologia del reflusso può essere riassunta nei rapporti e nelle funzioni esistenti tra ipofaringe, esofago e stomaco, gestiti e regolati dagli sfinteri esofagei. Questi ultimi rappresentano delle vere e proprie barriere antireflusso. Tali barriere, distinte in barriera antireflusso inferiore (LES) e superiore (UES), sono costituite da strutture anatomiche e funzionali che hanno il compito di impedire che il materiale gastro-duodenale possa refluire in esofago, ipofaringe e laringe.

La barriera antireflusso inferiore è costituita dallo sfintere esofageo inferiore, dalla contrazione della porzione crurale del diaframma, dal legamento freno-esofageo, dall'esofago sottodiaframmatico, dall'angolo di His. Ai fini riabilitativi l'attenzione va rivolta allo sfintere esofageo inferiore, al diaframma in toto e alla contrazione della porzione crurale del diaframma.

Lo sfintere esofageo inferiore non è uno sfintere anatomicamente ben costituito, quanto piuttosto un ispessimento delle fibre muscolari lisce del tratto distale dell'esofago che si continuano senza interruzione nella muscolatura dello stomaco. Il tono basale del LES, di 15-30 mmHg, è in grado di mantenere l'equilibrio tra la pressione intraesofagea negativa (- 5mmHg) e pressione endogastrica positiva (+ 5mmHg). Tale morfologia rende lo sfintere suscettibile ai movimenti del diaframma: la crura diaframmatica esplica una azione di compressione sullo sfintere esofageo inferiore, contrastando aumenti improvvisi della pressione intraddominale; le stimolazioni legate al movimento diaframmatico favoriscono l'attività tonica del LES. A dimostrazione che l'escursione diaframmatica condiziona la funzionalità del LES, vi sono gli studi condotti sui cantanti d'opera nei quali l'incidenza di sintomi riferibili alla GERD è quasi doppia, rispetto alla popolazione generale. Nei cantanti, infatti, viene a determinarsi una somma di pressioni sinergiche determinate dall'*appoggio*, con il quale viene volontariamente rallentata la risalita diaframmatica, e dal *sostegno*, che utilizza un incremento della pressione intraddominale.

La barriera antireflusso **superiore** vede come principale costituente il muscolo cricofaringeo (CF), parte integrante dello sfintere esofageo superiore. La forza di contrazione del CF è condizionata dalla posizione della

laringe: sarà massima con laringe in posizione neutra nel collo, minima quando si discosta dalla posizione neutra della laringe. Tale condizione si verifica nell'atto fisiologico della deglutizione ed è frequente nei soggetti disfonia per un eccesso di contrazione della muscolatura sovraioidea.

La barriera antireflusso risulta condizionata da numerosi fattori distinti, per comodità, in intrinseci o diretti ed estrinseci o indiretti.

Fattori intrinseci sono l'iperacidità, la pressione gastrica intraluminale e la pressione intraddominale, a loro volta influenzati da numerosi fattori (Tabella 1).

Tabella 1: *Fattori favorenti le alterazioni della barriera anti-reflusso*

Iperacidità	Pressione gastrica intraluminale	Pressione addominale
Alimenti acidi: (arancia, limone, kiwi, aceto, ecc)	Digestione o transito lento	Obesità
Alimenti poco masticati	Pasti abbondanti	Esercizi con incremento della pressione addominale
Alimenti che necessitano di una maggiore digestione, quali grassi e frittiture	Assunzione copiosa di acqua durante i pasti	Indumenti stretti
Irritanti gastrici come caffè e cioccolata	Assunzione di bibite gassate	Sovraffaticarsi nel parlare: frasi eccessivamente lunghe
Stress	Alimenti che causano flatulenza (cibi ricchi in zucchero che esaltano processi fermentativi, fagioli, cipolle...)	Stress
	Mangiare velocemente ingurgitando aria.	
	Aerofagia (conseguente alle ultime due)	
	Stress	

Appare evidente come tra i fattori predisponenti compaia metodicamente lo stress. Lo stress, infatti, oltre ad aumentare la secrezione acida gastrica, genera anche tensione ed irrigidimento muscolare a livello faringo-laringeo con alterazione dell'assetto posturale laringeo (stabilizzazione laringea



verso l'alto) e conseguente ipotono dell'UES. Inoltre il ritmo respiratorio accelerato favorisce una respirazione alta. Di conseguenza, venendo meno l'escursione diaframmatica, si riducono le stimolazioni prodotte dal movimento del diaframma sull'attività tonica dello sfintere esofageo inferiore.

Fattori estrinseci sono la "Postura della colonna" e la "Postura" del distretto Testa-collo-cingolo scapolare e la Posizione della laringe.

Postura della colonna

L'alterazione posturale condiziona tanto lo sfintere esofageo inferiore che il superiore. L'esofago assicurato alla colonna vertebrale da espansioni muscolari e fibrotendinee ne subisce le variazioni, ma più in generale potremmo dire che subisce le variazioni della postura. Appaiono evidenti i rapporti tra postura e diaframma, la cui alterazione interferisce sulla funzionalità degli sfinteri. Mentre risulta evidente il rapporto tra diaframma e sfintere esofageo inferiore, più complessa è la relazione diaframma sfintere esofageo superiore: il diaframma contrae rapporti con la colonna, avendo inserzione con i suoi pilastri sulle vertebre lombari L1-L4, e attraverso il mediastino, con il pericardio che ha rapporti inserzionali con lo sterno mediante i legamenti sterno *pericardio inferiore* e *superiore*. Lo sterno e le costole hanno a loro volta relazioni importanti con le vertebre cervicali e la nuca attraverso muscoli come lo sternocleidomastoideo e gli scaleni.

Postura del distretto Testa-collo-cingolo scapolare (Allineamento) e della laringe

Un'alterazione a livello di tali distretti può condizionare la funzionalità dell'UES. Il mancato allineamento testa collo cingolo scapolare ed un'alterata posizione della laringe (laringe troppo alta nel collo condizione frequente nei soggetti disfonici per un eccesso di contrazione della muscolatura sovraioidea) incidono sulla stabilità contrattile del cricofaringeo limitando la funzione della barriera superiore.

Ciò premesso, tanto in fase di valutazione che di trattamento, dovremo tener conto, oltre che degli aspetti legati alla disfonia, anche delle alterazioni della barriera antireflusso, dello stile di vita e delle abitudini alimentari dannose. Pertanto è stato realizzato presso la nostra UOC di Audiologia e Foniatria dell'Università "L. Vanvitelli" un protocollo di valutazione combinato "disfonia-reflusso" che va ad individuare, attraverso un inquadramento

globale ed integrato, il trattamento riabilitativo più adeguato per tali pazienti. In tabella 2 è schematizzata l'intera valutazione, segue la descrizione di ogni punto “**reflusso correlato**” con il relativo rationale.

Tabella 2: Valutazione multifattoriale foniiatrico-logopedica della disfonia LPRD correlata

Reflusso-Disfonia	Disfonia-Reflusso
Condivisione dell'esame obiettivo e del Reflux Finding Score (rilievi endoscopici)	Condivisione dell'esame obiettivo
Anamnesi lavorativa	Anamnesi lavorativa
Reflux Symptom Index	Analisi spettroacustica e multiparametrica della voce (MDVP)
Questionario per lo studio della qualità della vita nei pz LPR	Valutazione percettiva della voce: GIBAS
Questionario STAI (tendenza all'ansia ed allo stress) FORMA Y-1	Questionario di autovalutazione della voce: VHI/VHI-10
Questionario STAI (tendenza all'ansia ed allo stress) FORMA Y-2	
Questionario per rilevare le abitudini alimentari	
Valutazione posturale	
Valutazione respiratoria	

La Condivisione dell'esame obiettivo. La voce è un sistema dinamico che va osservato nella sua intera realizzazione, compresa la dinamica glottica, per individuare il percorso riabilitativo più adeguato. In presenza di LPRD il quadro obiettivo può essere diversamente caratterizzato, sulla base degli elementi riportati nel RFS e non solo. L'osservazione fornisce al logopedista gli elementi per il rationale dell'intervento. Ad esempio, nell'insufficienza glottica posteriore (descritta anche come conseguenza dell'aggressione da parte del refluito gastro-duodenale), la regione interaritenoidica e cricofaringea, essendo ricche di recettori (in quanto snodo vitale respirazione/deglutizione), reagiscono agli insulti con sensazione di fastidio (globo faringeo). A tali sensazioni conseguono posizioni antalgiche con una riduzione dell'uso dei postici e loro conseguente ipotonia, nonché l'innescamento di nuovi schemi motori e nuove “abitudini fonatorie”. Di fronte a tale obiettività il logopedista risponde con un intervento sulle specifiche strutture muscolari



interessate, riequilibrando il lavoro muscolare sulle diverse strutture. Ancora, ad esempio, la presenza di muco denso endo-laringeo o di iperemia laringea fornisce al logopedista informazioni sulla necessità di idratazione e umidificazione del distretto glottico.

Il Reflux Finding Score – RFS, redatto dal foniatra e condiviso dal logopedista, permette di obiettivare i rilievi laringoscopici e fornisce anche una valutazione quantitativa dell'entità del reflusso.

La valutazione si completa con la compilazione di questionari dedicati, importanti per l'individuazione della strategia terapeutica più adeguata, centrata sul soggetto, che abbia come obiettivi primari le sue stesse necessità.

Il Reflux Symptom Index (RSI) è un questionario sintomatologico che mette in evidenza la sintomatologia riferita dal paziente in relazione al reflusso.

Il Questionario per lo studio della qualità della vita nei soggetti con LPR ed Il Questionario STAI (State Trait Anxiety Inventory) FORMA Y-1- FORMAY2, valutano rispettivamente l'ansia nelle sue componenti di stato e di tratto, essendo l'ansia e lo stress uno dei fattori primariamente chiamati in causa nell'aggravare la sintomatologia da reflusso. Per tali ragioni, si ritiene opportuno tener conto nel progetto riabilitativo dell'eventuale presenza di componenti ansiose, indirizzando il paziente, nelle situazioni più ostinate, ad un riequilibrio della sfera psico emotiva.

Questionario per rilevare le abitudini alimentari e comportamentali. In particolare si indagano: la distribuzione dei pasti e gli alimenti assunti nell'arco della giornata, le modalità nonché i tempi e il luogo di consumazione dei cibi, l'eventuale presenza di cattive abitudini comportamentali. In fase di valutazione è infatti importante evidenziare il frequente consumo da parte del paziente di alimenti in grado di stimolare la secrezione acida gastrica, rallentare lo svuotamento gastrico o ridurre il tono muscolare degli sfinteri esofagei, elementi funzionali della cosiddetta "barriera anti-reflusso". È importante, dunque, identificare l'eventuale presenza di abitudini alimentari errate e fattori di rischio che possono aggravare il quadro sintomatologico del paziente affetto da LPRD, per poi provvedere alla formulazione di una serie di consigli mirati e personalizzati.

Trattamento Riabilitativo Logopedico

Il trattamento riabilitativo, la cui efficacia risulta condizionata dal parallelo trattamento farmacologico e di modifiche della dieta e dello stile di vita, prevede un modello a tre colonne portanti:

- Ripristino della funzionalità degli sfinteri esofagei;
- Recupero della funzione vocale;
- Monitoraggio della sfera alimentare.

Trattamento logopedico: *sfinteri esofagei e funzione vocale*

Tanto per il ripristino della funzionalità degli sfinteri esofagei quanto per il recupero della funzione vocale, è necessaria un'adeguata escursione diaframmatica. Questa stimola nel primo caso la funzione di «valvola» del diaframma, in quanto le stimolazioni legate al movimento diaframmatico favoriscono l'attività tonica del LES, e nel secondo caso produce la consapevolezza dei meccanismi di gestione del "power" (gestione della corrente aerea sottoglottica) in fonazione. Un'adeguata escursione diaframmatica va ricercata con inspirazioni profonde, ma non forzate, ed espirazioni prolungate. Per il recupero della funzione vocale, la corretta gestione del diaframma si rende indispensabile prevalentemente **in fonazione**, in caso di recupero della funzionalità degli sfinteri è invece opportuno esercitare la corretta escursione diaframmatica **a riposo**, considerato il numero di atti respiratori che si compiono in un minuto (15 atti respiratori al minuto, più di 20000 nella giornata) e gli effetti che possono determinare sull'attività tonica del LES.

Gli esercizi di respirazione diaframmatica devono essere eseguiti quotidianamente, in sessioni di 60 atti respiratori, dalle 2 alle 3 volte al giorno.

Dati scientifici a supporto del ruolo della respirazione diaframmatica in pazienti con GERD sono in costante aumento. Come riportato recentemente da Amhadi e coll. (2021). Esercizi standardizzati di respirazione diaframmatica sono in grado di migliorare significativamente la qualità della vita dei pazienti con GERD oltre ad essere in grado di migliorare il tono basale del LES, come dimostrato dalla manometria esofagea. Dati preliminari di Moffa e coll. (2020) sottolineano inoltre come training respiratori specifici (inspiratory muscle training, IMT) possono rivelarsi utili, da soli o in asso-



ciazione a PPI, nel migliorare significativamente i sintomi di GERD con dati incoraggianti anche in termini di RSI ed endoscopia laringea, a seguito di 4 settimane di trattamento. In una recente meta-analisi (Qiu e coll., 2020) su respirazione diaframmatica e GERD, gli studi analizzati dimostrano che l'adeguata escursione diaframmatica è in grado di migliorare il tono basale del LES incrementando la tensione della crura diaframmatica e il contenimento della barriera anti-reflusso inferiore. Di conseguenza il paziente può trarre beneficio in termini di miglioramento della sintomatologia.

Trattamento logopedico: *sfintere esofageo superiore e funzione vocale*

Una adeguata escursione e mobilizzazione della laringe procura un recupero di tono e forza dell'UES ed al tempo stesso migliora la gestione del vocal tract e della dinamica vocale. Di qui la realizzazione di attività ad azione diretta ed indiretta che prevedono la mobilizzazione della laringe. Prima di iniziare le sessioni Tali attività sono precedute da una adeguata idratazione vocale, favorita da cicli respiratori nasali mediante garzina umidificata, il cui beneficio è stato riportato recentemente in letteratura (Borragan e coll., 2021) Tale modalità di idratazione facilita la penetrazione di acqua a livello del cover cordale; è consigliata prima dell'inizio di ciascuna sessione logopedica e viene eseguita anche in autonomia dal paziente, a casa, 1/ 2 volte al giorno per circa 10 minuti.

Attività ad azione diretta sono:

Attività che prevedono la mobilizzazione attiva della laringe:

- Modalità di emissione a tratto vocale semiocluso ed in particolare *Terapia di resistenza in acqua*: tale attività, a seguito del gioco di resistenza e di pressione retro-orale, favorisce la discesa laringea.
- *Retroposizione linguale*: l'escursione posteriore della lingua facilita la discesa laringea.
- *B tecnica*: si realizza mediante il prolungamento del gesto motorio che precede l'emissione della consonante "b", producendo una evidente discesa della laringe, a cui segue l'emissione di vocale.
- *Tecnica dello sbadiglio*: aumenta gli spazi all'interno del tratto vocale con innalzamento del palato molle e discesa laringea.
- *Mobilizzazione della laringe su tre piani* 1) il piano neutro o laringe media che si realizza con la produzione di vocale (preferibilmente una /I/ che tiene la lingua anteroposta) su una frequenza del range del parlato;

2) il piano alto o laringe alta con produzione della stessa vocale simulando la voce infantile; 3) il piano basso o laringe bassa producendo la vocale simulando la voce di un cantante d'opera.

- *Glissati ascendenti e discendenti.*

Tabella 3: Schema riassuntivo degli esercizi che prevedono mobilizzazione attiva della laringe

Attività	Quantità	Distribuzione della pratica
Terapia di resistenza in acqua	5 Minuti	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
Retroposizione linguale	10 volte	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
“B” Tecnica	10 volte	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
Tecnica dello sbadiglio	10 volte	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
Mobilizzazione della Laringe su tre piani	10 volte	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
Glissati ascendenti e discendenti	10 volte	In autonomia un minimo di 3 volte al dì

Attività che prevedono la mobilizzazione passiva della laringe:

- Manipolazione laringea

Ha lo scopo di rendere liberi i movimenti e l'escursione laringea. In particolare, in condizione di laringe alta nel collo, si realizza riposizionando la laringe verso il basso ovvero in posizione neutra. In tale posizione viene chiesto al paziente di produrre un vocalizzo di tonalità medio-grave. A questo scopo l'operatore pone una mano “a piatto” sulla muscolatura sopraioidea per facilitarne la detensione, mentre con il pollice e l'indice dell'altra preme sui grandi corni dell'osso ioide e/o sui corni superiori della cartilagine tiroidea, cercando di posizionare la laringe il più in basso possibile. Successivamente, per facilitare la percezione della contrattura della muscolatura sopraioidea, il paziente viene invitato ad appoggiare la sua mano al di sotto del mento, sia in condizione di riposo fonatorio che durante la fonazione; questa manovra è un efficace bio-feedback ed accelera l'apprendimento ed il mantenimento di una postura più bassa della laringe per la detensione dei muscoli sopraioidei (Ricci Maccarini et al., 2005).

Physio Kinesi tape

In maniera complementare garantisce la propriocezione e la correzione del movimento laringeo ed il ripristino della giusta tensione muscolare.



Il Taping Neuromuscolare (NMT) è una tecnica che utilizza l'applicazione sulla cute di un nastro adesivo elastico non medicato detto *Tape*. Questo, mediante i movimenti del corpo, ottiene un effetto biomeccanico terapeutico sulle zone trattate. Nella fattispecie per favorire il rilassamento e il circolo sanguigno a livello della muscolatura sopra e sottoioidea si utilizza la Tecnica "decompressiva", dove il *Tape* viene applicato senza tensione, seguendo la linea di azione del muscolo posto in allungamento. Questa tecnica, formando le cosiddette "grinze" durante il movimento della zona, solleva la cute, dilata gli spazi interstiziali favorendo il circolo di sangue nello strato sottocutaneo riducendo eventuali edemi e contribuendo alla riduzione della tensione muscolare da contrattura.

Di seguito è riportato in dettaglio la modalità di applicazione specifica a livello dei muscoli sovra e sottoioidei.

Tipo di nastro = 5cm di larghezza.

La misura di lunghezza va presa da 5cm sotto l'articolazione sternoclavicolare fino al margine inferiore del mento ed in posizione neutra (il capo non deve essere in estensione/flessione).

Taglio del nastro = taglio a ventaglio a 4 o 5 strisce mantenendo 2 cm di ancoraggio sul manubrio sternale.

Applicazione = fissare l'ancoraggio leggermente più in basso dell'articolazione sternoclavicolare sulla linea mediana, applicare singolarmente le strisce del ventaglio senza tensione con il capo in estensione lievemente inclinato dal lato opposto al lato dell'applicazione. Si inizia applicando le strisce esterne, fissandole internamente al margine mediale degli sternocleidomastoidei; poi si fissa la striscia centrale seguendo la linea mediana del collo; infine, si fissano le ultime due rimanenti, equidistanti tra la striscia centrale e quelle esterne. Al termine eseguire dei movimenti di flessione-estensione del capo per attivare il *Tape*.

L'applicazione va tenuta 2/3 giorni. Può essere bagnato evitando sfregamenti; asciugarlo tamponandolo con asciugamano o utilizzando il phon.

I dati riportati in letteratura su laringotaping e disfonia sono pochi e non sempre omogenei, ma ulteriori studi su campioni più ampi potrebbero ulteriormente chiarire il ruolo di tale modalità di trattamento a supporto della logopedia (Wilhelmsen e coll., 2018; Vahid e coll., 2022).



Fig. 1 - Applicazione phisio kinesio tape.

Attività ad **azione indiretta** sono la correzione della postura mandibolare e del distretto testa-collo-cingolo scapolare. Nella ricerca della corretta postura di quest'ultimo deve essere rispettata la verticalità di vertice che garantisce l'adeguata escursione laringea ed il rispetto dei rapporti con l'UES.

Trattamento logopedico: *Recupero della funzione vocale*

In caso di insufficienza glottica (conseguenza dell'aggressione acida a provenienza esofagea) si procede per un recupero di tono e forza degli interaritenoidi. Per favorire l'uso di tali strutture muscolari e dunque la chiusura glottica posteriore sono state selezionate le seguenti attività: apnea piena, che fisiologicamente produce un avvicinamento delle strutture laringee ed in particolare del piano glottico a partire dalle aritenoidi; Produzione di suono a "scatto" o Click glottico- aritenoidio; Click glottico o aritenoidio con resistenza in acqua; Risata, che produce fisiologicamente un'approssimazione ripetuta delle aritenoidi; Emissioni vocaliche brevi in modalità Belting; Inclinazione della cartilagine Tiroidea (cry), che si ottiene mediante la produzione un suono simile al pianto infantile associata ad ancoraggio testa collo e riduzione della lordosi cervicale (capo in verticalità di vertice). Risulta utile allo scopo anche la sequenza: Inspirazione/apnea/flessione del collo verso lo sterno/costrizione glottica: tale sequenza favorisce l'approssimazione delle strutture laringee, riducendo l'insufficienza glottica posteriore. La sequenza si completa con un'emissione esplosiva di vocale.

Elettrostimolazione (stimolazione elettrica funzionale con frequenza di 50Hz, durata di impulso di 300 μ s, durata dello stimolo 5" e pausa dello stimolo 10").



Tabella 4: Recupero della funzione vocale

Attività	Quantità	Distribuzione della pratica
Apnea Piena 10"	10 volte	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
Click glottico o aritenoidico	10 volte	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
Click glottico con resistenza in acqua	5 minuti	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
Risata	10 volte	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
Inspirazione/Apnea/Costrizione/Vocale	10 volte	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
Inclinazione cartilagine Cricoidea	10 volte	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
Emissioni vocaliche in Belting	10 volte	In autonomia un minimo di 3 volte al dì
Stimolazione Elettrica Funzionale	10 minuti	2 volte a settimana (solo in terapia)

In caso di insufficienza glottica posteriore è indicata idratazione mediante garzina umida.

Trattamento logopedico: monitoraggio della sfera alimentare

Per il monitoraggio della sfera alimentare abbiamo realizzato un diario alimentare ovvero una scheda sulla quale il paziente riporta quotidianamente gli alimenti assunti, le modalità ed il tempo di consumazione dei pasti. Le schede compilate vengono consegnate al logopedista ed insieme vengono commentate. Il rationale è creare un percorso guidato verso la consapevolezza dei comportamenti dannosi che così concepito diviene una scelta/conquista personale (il paziente compila la scheda rendendosi conto dei comportamenti alimentari dannosi), agisce sulla motivazione, facilita la modificazione dei comportamenti.

Il diario alimentare è coadiuvato da un opuscolo contenente nozioni di igiene alimentare, consigli alimentari e norme comportamentali, tutte formulate in direzione di proposte e mai di divieti, che abbiamo riscontrato essere frequenti nelle diete fornite dai gastroenterologi.

Modello riabilitativo con «approccio integrato»: Tempi e modi

Un primo ciclo di 10 incontri a cadenza bisettimanale della durata di 60 minuti cui segue un secondo ciclo con appuntamenti differenziati per monitorare nel tempo il paziente e favorire il consolidamento dei risultati raggiunti.

Bibliografia

- Ahmadi M, Amiri M, Rezaeian T, Abdollahi I et al. Different Effects of Aerobic Exercise and Diaphragmatic Breathing on Lower Esophageal Sphincter Pressure and Quality of Life in Patients with Reflux: A Comparative Study). *Middle East J Dig Dis.* 2021; 13(1):n61-66.
- Beech TJ, Campbell G, McDermott AL, Batch AJ. The effect of anti-reflux treatment on subjective voice measurements of patients with laryngopharyngeal reflux. *J Laryngol Otol.* 2013; 127(6): 590-4
- Borragan M, Mediavilla BG, et al Nasal breathing through a damp gauze enhances surface hydration of the vocal folds. *J voice.* 2021; 26: S0892-1997(21)00213-7.
- Huestis M, Keefe K, Kahn C et al Alternatives to acid suppression treatment for laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020; 129(10): 1030-1039.
- Moffa A, Oliveto G, Matteo FD, et al. Modified inspiratory muscle training (m-IMT) as promising treatment for gastro-oesophageal reflux disease (GERD). *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2020; 71: 65-9
- Park J, Shim M, Hwang Y, Cho K et al. Combination of voice therapy and antireflux therapy rapidly recovers voice-related symptoms in laryngopharyngeal reflux patients *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 146(1): 92-7
- Qiu K, Wang J, Chen B et al. The effect of breathing exercises on patients with GERD: a meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2020; 9(2): 405-413
- Ricci Maccarini A, Lucchini E, Malinverno M.R et al. Palpazione e Manipolazione laringea. In "La Voce", di Oskar Schindler. Ed. Piccin, Padova, 2009.
- Vahid M, Mansuri B, Farzadi F, et al. Immediate Effects of Combining Kinesio Tape with Voice Therapy in Patients with Muscle Tension Dysphonia. *J Voice.* 2022; 22: S0892-1997(22)00278-8.



Vashani K, Murugesh M, Hattiangadi G, Gore G, Keer V, Ramesh VS, Sandur V, Bhatia SJ. Effectiveness of voice therapy in reflux-related voice disorders. *Dis Esophagus*. 2010; 23 (1): 27-32.

Wilhelmsen K, Szkielkowska A, Zając-Ratajczak I. The influence of kinesiотaping on the loosening of the laryngeal muscles in hyperfunctional dysphones. *Otolaryngol Pol*. 2018; 73(2): 6-10.

GERD ed LPRD: quando la terapia chirurgica?

S. Tolone, L. Docimo

La malattia da reflusso gastroesofageo (*Gastroesophageal Reflux Disease*, GERD) è una condizione che può essere presente con una manifestazione sintomatologica fino al 20-25% della popolazione occidentale. I sintomi ritenuti tipici sono la piroisi retrosternale ed il rigurgito. Tuttavia, in alcuni pazienti, la sintomatologia riferita può assumere i caratteri cosiddetti extraesofagei, come la presenza di tosse cronica, sensazione di corpo estraneo, necessità di “pulire” la gola, otiti, disfonia e rinite (Koufman e coll., 2002; Vaezi e coll., 2003). Questi sintomi, che impattano la qualità della vita, rientrano nell’ampia costellazione sintomatologica da riferire al reflusso faringolaringo (*Laryngopharyngeal reflux disease*, LPRD). Per quanto dimostrare l’associazione tra GERD ed LPRD possa essere complicato, l’incidenza della laringite da reflusso varia ampiamente tra il 18 e l’80% (Gatta e coll., 2007; Saruc e coll., 2012). La terapia del GERD prevede dapprima di modificare lo stile di vita (corretta alimentazione, perdita di peso corporeo in eccesso) e successivamente di intraprendere una terapia farmacologica basata sull’utilizzo degli inibitori di pompa protonica (*proton pump inhibitors*, PPI), antiacidi e, più di recente, dai protettori della mucosa esofagea. Nei pazienti in cui sia stata posta diagnosi oggettiva di GERD (cioè attraverso i criteri individuati dalla Lyon Consensus (Gyawali e coll., 2018) con metodi strumentali, come endoscopia e pH-metria/pH-impedenzometria esofagea delle 24 ore, oltre alla manometria ad alta risoluzione esofagea, indipendentemente dalla presenza o meno di esofagite erosiva o ernia iatale associata, può essere indicato l’impiego della chirurgia laparoscopica antireflusso, con la funduplicatio laparoscopica (LF). Attualmente, la tendenza è quella di indicare la LF in quei pazienti che hanno una buona risposta clinica ai PPI e che non vogliono continuare la terapia farmacologica o che non riescono a ridurre o sospendere gli stessi. A lungo si è ritenuto che il paziente non responsivo ai PPI non fosse un buon candidato per la LF. Tuttavia, con l’avvento della pH-impedenzometria, alcuni studi hanno iniziato a dimostrare che la LF



riusciva ad ottenere non solo un controllo oggettivo del GERD (dimostrato alla pH-impedenzometria post-operatoria), ma anche un ottimale controllo della sintomatologia nei pazienti non responsivi ai PPI (Del Genio e coll., 2008). A chiarire ulteriori dubbi sono stati i risultati dello studio di Spechler et al. (2019); questo recente trial randomizzato controllato ha dimostrato che i veri pazienti non responsivi ai PPI (cioè tutti quelli che hanno ricevuto una diagnosi oggettiva di GERD utilizzando EGDS, manometria ad alta risoluzione e pH impedenzometria) hanno ottenuto un controllo nettamente superiore e statisticamente significativo dopo fundoplicatio laparoscopica rispetto ai pazienti sottoposti alla sola terapia medica.

Dunque, sebbene il ruolo della chirurgia antireflusso sia oramai ben codificato per i pazienti responsivi e non responsivi ai PPI, questo ruolo non è altrettanto chiaro quando andiamo a rappresentare una possibile indicazione chirurgica nei pazienti affetti da LPR. Infatti, le più recenti linee guida pubblicate dalla *American Gastrointestinal Association* indicano che pazienti con una sintomatologia extra esofagea e refrattari alla terapia possono essere sottoposti a chirurgia antireflusso solo quando siano presenti rilievi oggettivi di GERD (Vaezi e coll., 2018). Inoltre, sembra che la correzione della presenza dell'ernia iatale, condizione frequentemente associata al GERD con rilevante nesso causale, possa condurre a benefici anche in pazienti con LPR.

In uno studio sono stati selezionati 27 pazienti non responsivi ai PPI con overlap per sintomi extra esofagei e con diagnosi oggettiva di GERD (Francis e coll., 2011), i quali sono stati sottoposti ad una classica fundoplicatio laparoscopica secondo Nissen. Gli autori hanno riportato che il 59% dei pazienti sottoposti ad intervento riscontrava un miglioramento almeno parziale della propria sintomatologia. Ad una più dettagliata analisi si è notato che i pazienti che riportavano un miglioramento significativamente più elevato dopo chirurgia erano quelli con manifestazione di sintomi tipici come la pirosi con o senza rigurgito e con un'esposizione all'acido in esofago distale superiore al 12% del tempo totale, dunque con un quadro nettamente più severo di malattia da reflusso gastroesofageo.

In un recente studio retrospettivo di Hessler et al. (2021) la chirurgia antireflusso si è dimostrata essere efficace nel ridurre i valori di RSI e nel migliorare parametri del GERD-HRQL. In particolare, si è assistito ad un ottimo risultato ad 8 settimane dopo l'intervento indipendentemente dal tipo di fundoplicatio utilizzata (Nissen vs Toupet). Tuttavia, ad un anno lo

Score medio RSI aumentava, anche se non in maniera significativa, indicando dunque una possibile ripresa della patologia laringea nonostante un ottimo controllo del reflusso.

Aiolfi et al. (2020) in uno studio osservazionale hanno descritto i risultati della fundoplicatio secondo Toupet in 86 pazienti di cui 23 affetti esclusivamente da LPR e 63 affetti da GERD in overlap con LPR. Allo studio preoperatorio non si riscontravano differenze tra i due gruppi; solo era presente un lieve aumento dei reflussi prossimali nel gruppo LPR e del numero totale di reflussi. Si è assistito al miglioramento di tutta la sintomatologia e degli Score relativi sia nell'immediato post operatorio che al follow up a tre anni.

In una review sistematica della letteratura comprendente 27 studi osservazionali (Sidwa e coll., 2017), gli autori hanno documentato che l'efficacia della chirurgia antireflusso variava dal 10 al 93%. Questa enorme variabilità può essere spiegata dal fatto che ad oggi ancora non esistono criteri uniformemente accettati per la diagnosi di LPR e che solo recentemente con la Lyon consensus si è arrivati a definire al meglio la diagnosi oggettiva di GERD. Infatti, una più recente review sistematica effettuata su 34 studi (Lechien e coll., 2019) che prevedevano l'arruolamento di pazienti con l'impiego di fundoplicatio laparoscopiche o effettuate attraverso approccio endoluminale o trans orale, verificava che data l'enorme varietà di criteri diagnostici e di criteri di inclusione e degli outcomes utilizzati per valutare l'efficacia della chirurgia, non era possibile ottenere un valore conclusivo per valutare il reale effetto della fundoplicatio nei pazienti con LPR.

Più recentemente è stato introdotto un nuovo tipo di chirurgia anti-reflusso di tipo protesico con l'impiego di uno sfintere magnetico (*magnetic sphincter augmentation*, MSA). Questa protesi anulare posizionata attorno allo sfintere esofageo inferiore consente a riposo di generare un effetto barriera contro il reflusso, di contro gli elementi magnetici da cui è composto l'anello si allontanano tra di loro nel momento in cui arriva un'onda peristaltica valida, tale da far passare il bolo attraverso la giunzione gastroesofagea senza disfagia. In uno studio retrospettivo (Ward e coll., 2020) gli autori hanno verificato se il posizionamento del MSA in pazienti con GERD ed LPR avesse effettivamente un beneficio; essi hanno documentato che oltre ad avere un ottimo miglioramento dei punteggi oggettivi dei sintomi, questi pazienti hanno avuto una riduzione dello Score RSI medio da 20.9 a 8.1 ($p < 0.05$).



Nella nostra esperienza (Tolone e coll., 2012) la fundoplicatio laparoscopica consente di ottenere ottimi risultati per quanto riguarda la risoluzione del GERD, con tassi di soddisfazione del paziente ad un anno dall'intervento superiori al 90%. Sebbene i risultati oggettivi ottenuti mostrino una totale risoluzione dell'esposizione acida in esofago ed una riduzione prossima allo zero del numero dei reflussi, si è ottenuta una risoluzione dei sintomi da LPR in circa la metà dei pazienti; nei restanti soggetti sottoposti ad intervento non si sono riscontrati modificazioni nei punteggi medi di RSI, nonostante la risoluzione dei sintomi di GERD. Ad una più attenta analisi i pazienti con risoluzione o miglioramento dei sintomi da LPR erano quelli con un Symptom Index ed un Symptom Association Probability entrambi positivi, cioè con correlazione positiva sintomo segnalato - reflusso registrato. Di contro i pazienti che non hanno riferito alcun miglioramento nei sintomi extra esofagei, ma solo in quelli tipici, non avevano una correlazione statisticamente significativa sintomo-reflusso. Appare dunque importante sottolineare l'importanza dello studio fisiopatologico preoperatorio, cercando di documentare non solo un GERD oggettivo, ma anche di verificare l'effettivo nesso di causalità con i reflussi registrati.

In conclusione la chirurgia antireflusso può essere efficace nel migliorare o risolvere i sintomi da LPR nei pazienti affetti da GERD. È di fondamentale importanza dimostrare in maniera oggettiva la presenza di un GERD patologico prima di sottoporre il paziente ad intervento e cercare di dimostrare un nesso di causalità tra i sintomi e i reflussi. Tuttavia data la discrezionalità e l'ampia variabilità di diagnostica, sono necessari altri studi in team multidisciplinare e per poter definire meglio il ruolo della chirurgia nel trattamento della LPR.

Bibliografia

Aiolfi A, Cavalli M, Saino G, Khor D, Sozzi A, Rausa E, Bonitta G, Bona D. Laparoscopic Toupet Fundoplication for the Treatment of Laryngopharyngeal Reflux: Results at Medium-Term follow-Up. *World J Surg.* 2020 Nov; 44(11): 3821-3828.

Del Genio G, Tolone S, del Genio F, Aggarwal R, d'Alessandro A, Allaria A, Rossetti G, Bruscianno L, del Genio A. Prospective assessment of patient selection

- for antireflux surgery by combined multichannel intraluminal impedance pH monitoring. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12(9): 1491-6.
- Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, et al. Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope.* 2011; 121: 1902-1909.
- Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 385-392.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018 Jul; 67(7): 1351-1362.
- Hessler LK, Xu Y, Shada AL, Johnson MK, Funk LM, Greenberg JA, Lidor AO. Antireflux surgery leads to durable improvement in laryngopharyngeal reflux symptoms. *Surg Endosc.* 2022 Jan; 36(1): 778-786.
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 127: 32-35.
- Lechien JR, Dapri G, Dequanter D, et al. Surgical treatment for laryngopharyngeal reflux disease: a systematic review. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 145: 655-666.
- Ward MA, Ebrahim A, Kopita J, et al. Magnetic sphincter augmentation is an effective treatment for atypical symptoms caused by gastroesophageal reflux disease. *Surg. Endosc.* 2020; 34: 4909-4915.
- Saruç M, Aksoy EA, Varderele E, Karaaslan M, Çiçek B, Ince U, Oz F, Tözün N. Risk factors for laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 1189-1194.
- Sidwa F, Moore AL, Alligood E, Fisichella PM. Surgical treatment of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *World J. Surg.* 2017; 41: 2566-2571.
- Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, Sanchez VM, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med.* 2019 Oct 17; 381(16): 1513-1523.
- Tolone S, Del Genio G, Docimo G, Bruscianno L, del Genio A, Docimo L. Objective outcomes of extra-esophageal symptoms following laparoscopic total fundoplication by means of combined multichannel intraluminal impedance pH-metry before and after surgery. *Updates Surg.* 2012 Dec; 64(4): 265-71.



Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003; 1: 333-344.

Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal symptoms and diseases attributed to GERD: where is the pendulum swinging now? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16: 1018-1029.

La fonochirurgia delle lesioni laringee correlate al reflusso faringo-laringeo

G. Cantarella, M. Alde', L. Battilocchi, A. D'Onghia, L. Pignataro

Introduzione

L'ipotesi che il reflusso acido potesse provocare lesioni organiche della laringe non è recente, ma si può far risalire al 1903, anno in cui, in occasione del congresso dell'American Laryngological Association Coffin, presentò una relazione dal titolo "The relations of the upper airway passage to disease of the gastrointestinal tract" (Coffin, 1903; Passaretti e coll., 1996). L'autore affermava che alcune patologie infiammatorie della laringe erano provocate da "eruttazione di gas dallo stomaco" e che l'eccesso di acidità ne fosse la causa. Peraltro, sottolineava anche come sino ad allora la patologia laringea non fosse stata correlata all'iperacidità in quanto la maggior parte dei pazienti non accusava sintomi riconducibili a patologia gastrica. Come si può immaginare le reazioni furono contrastanti: alcuni laringologi affermarono di aver osservato casi simili di patologie laringee refrattarie al trattamento mentre altri respinsero con forza l'ipotesi di una correlazione tra reflusso e patologia laringea.

Sono trascorsi 120 anni e molti studi sono stati dedicati ad analizzare la relazione tra reflusso "alto" e patologia laringea; tuttavia, tuttora permangono controversie inerenti l'interpretazione dei segni e sintomi clinici. I reperti laringoscopici più comunemente attribuiti al reflusso faringo-laringeo (RFL) includono aspetti infiammatori cronici che potrebbero essere classificati come "flogosi aspecifiche" quali edema delle corde vocali ("obliterazione ventricolare"), edema sottoglottico ("pseudosulcus vocalis"), edema laringeo diffuso, ipertrofia della commessura posteriore ("pachidermia"), eritema laringeo, infiammazione aritenoidea, infiammazione della parete faringea posteriore, presenza di muco endolaringeo denso, nonché riscontro di granulomi, tessuto di granulazione o ulcerazioni delle corde vocali (Lechien e coll., 2019).

Tuttavia, è stato dimostrato che diversi segni di irritazione laringea posteriore, potenzialmente caratteristici del RFL - ad esempio, l'eritema della parete



mediale delle cartilagini aritenoidi - sono riscontrabili in un'alta percentuale di individui non sintomatici; pertanto, sono stati sollevati dubbi sulla loro specificità diagnostica (Milstein e coll., 2005).

Inoltre, nell'interpretazione del quadro laringoscopico occorre tenere in considerazione altri fattori, tra cui il tipo di endoscopio utilizzato, che può influenzare il colore dei reperti (primo tra tutti, l'iperemia), e l'esperienza dell'esaminatore, che può avere un impatto significativo sull'accuratezza diagnostica, a causa dell'elevata soggettività della valutazione clinica (Campagnolo e coll., 2014).

Metodiche diagnostiche obiettive quali il monitoraggio dell'impedenza e del pH intraluminale multicanale ipofaringeo-esofageo, e del pH orofaringeo sono un valido ausilio per confermare la diagnosi clinica, tuttavia attualmente mancano linee guida diagnostiche con consenso internazionale (Lechien e coll., 2022).

Pertanto, in assenza di metodiche diagnostiche "quantitative", obiettive e standardizzate, la diagnosi iniziale di RFL spesso si basa sulla sintomatologia riferita dal paziente e su reperti laringoscopici valutati soggettivamente dall'esaminatore, con l'ausilio di strumenti clinici, come il *Reflux Symptom Index* (RSI) e il *Reflux Finding Score* (RFI), ampiamente utilizzati in ambito clinico e di ricerca, sebbene presentino limiti e criticità (Lechien e coll., 2019).

In questo contesto di mancanza di un vero e proprio gold standard diagnostico, il medico di medicina generale quando si trova di fronte ad un paziente con sintomi faringo-laringei aspecifici, quali raucedine persistente e tosse cronica, sensazione di globus faringeo, piroso faringea e *raclage* spesso ricorre alla terapia empirica sospettando una patologia da reflusso, seppure in assenza di sintomi "tipici" gastroenterici. Solo in un secondo momento viene richiesta la consulenza dello specialista foniatra o otorinolaringoiatra (Patel e coll., 2018). La valutazione laringoscopica, eseguita se possibile con strumenti ad alta definizione, può chiarire il quadro clinico ed orientare la terapia.

Lo scopo di questo capitolo è quello di analizzare in breve le principali patologie, potenzialmente correlate a RFL, che possano presentare una indicazione al trattamento fonochirurgico.

Lesioni benigne delle corde vocali

Numerosi studi hanno ipotizzato che il RFL renda la mucosa cordale meno resistente ad altre noxae patogene (Gil e coll., 2005; Reichel e coll.,

2008) e possa essere pertanto un co-fattore eziologico rilevante nello sviluppo di patologie correlabili al fonotrauma o ad altri stimoli irritativi cronici. Tuttavia, è opportuno essere cauti nel trarre conclusioni definitive in merito alla relazione tra RFL e lesioni benigne delle corde vocali, a causa di casistiche limitate ed eterogenee e dello scarso numero di studi che presentino chiare evidenze scientifiche (Lechien e coll., 2019).

L'ipotesi più plausibile è che, in presenza di RFL, la mucosa delle corde vocali sia più vulnerabile agli stress meccanici e biochimici, a causa dell'alterazione dei meccanismi di difesa, della deiscenza cellulare, e della reazione infiammatoria indotte dalla pepsina (Lechien e coll., 2019).

Il riscontro di pepsina nelle biopsie dei polipi delle corde vocali ha avvalorato questa ipotesi (Wang e coll., 2017). La pepsina è in grado di determinare la riduzione dei meccanismi di difesa e dell'espressione dei fattori di crescita coinvolti nella riparazione delle lesioni, favorendo lo sviluppo di microtraumi dell'epitelio della mucosa delle corde vocali durante le collisioni cordali fonatorie con conseguente aumento del rischio di sviluppare lesioni benigne, come noduli, polipi o edema di Reinke (Lechien e coll., 2019).

Se da una parte la pepsina induce la disidratazione delle corde vocali e la formazione di muco denso (Lechien e coll., 2019), dall'altra il contenuto acido del reflusso determina l'irritazione della parte distale dell'esofago che causa un riflesso mediato dal nervo vago, con la conseguente tendenza da parte del paziente a tossire o a schiarirsi frequentemente la gola, aumentando il numero di microtraumi a livello delle corde vocali (Smith e Houghton, 2013).

Occorre, comunque, sottolineare che, soprattutto nella popolazione anziana, il raclage e la sensazione di ristagno di muco possono essere dovuti all'insufficienza glottica sottostante e ai cambiamenti della laringe che invecchia piuttosto che al RFL (Patel e coll., 2014).

È stato rilevato che alcune categorie professionali sono predisposte alla patologia da reflusso, tanto da poterlo considerare in tali pazienti un possibile problema "occupazionale" (Pregun e coll., 2009. Gastroesophageal reflux disease: work-related disease?); in particolare i cantanti lirici a causa dell'uso intenso dei muscoli addominali, dell'aumentata pressione intra-addominale e dell'elevato stress, sono tra i soggetti a maggior rischio di RFL, che li predispone allo sviluppo di patologie organiche cordali per le quali va sempre ricercata la multifattorialità (Lechien e coll., 2019; Cammarota e coll., 2007).



Va sottolineato che le patologie della voce riconoscono nella maggior parte dei casi una eziologia multifattoriale e vanno pertanto trattate in modo multimodale. Le lesioni benigne delle corde vocali presentano indicazione alla fonochirurgia se non rispondono a trattamento conservativo; l'approccio terapeutico va personalizzato e può prevedere modifiche comportamentali, reichelterapia riabilitativa logopedica nonché terapia medica, specifica per contrastare il RFL se si sospetta che quest'ultimo sia uno dei fattori eziopatogenetici. L'intervento fonochirurgico, al fine di ottenere un miglioramento qualitativo della voce, deve essere eseguito con microstrumenti dedicati rispettando la microarchitettura cordale, in visione adeguata microscopica o con nuove tecnologie ad alta definizione (Cantarella e Pignataro, 2022) e, idealmente, andrebbe programmato solo dopo aver individuato e trattato i fattori irritativi che possono impedire un buon recupero funzionale post-operatorio.

Noduli cordali

I *noduli* sono ispessimenti, generalmente bilaterali e simmetrici, dei margini delle corde vocali, dovuti all'ispessimento edematoso della lamina propria e alla distensione dell'epitelio sovrastante. Sono localizzati a livello della giunzione tra terzo anteriore e terzo medio, conferendo alla glottide il tipico aspetto "a clessidra" durante la fonazione (Figure 1-2). Il trattamento iniziale prevede la terapia vocale comportamentale sotto la guida di una logopedista esperta. La fonochirurgia, di solito, è riservata ai casi refrattari a terapia conservativa, tenendo presente che qualora non venissero corrette le cattive abitudini vocali (*surmenage* e *malmenage*) e altri fattori potenzialmente predisponenti, tra cui va preso in considerazione il RFL, i noduli tenderebbero a riformarsi. Kuhn e coll. (1998) hanno riscontrato reflusso acido faringeo nel 64% dei pazienti esaminati affetti da noduli, e solo nel 18% dei controlli sani, ma va sottolineato che la casistica includeva solo 11 pazienti e altrettanti controlli.

È comune esperienza l'occorrenza di una rapida recidiva dei noduli se non viene intrapreso un percorso di terapia vocale associato al rispetto delle norme di igiene vocale (Béquignon e coll., 2013).

Polipi cordali

I *polipi* sono lesioni sessili o peduncolate, per lo più monolaterali, generalmente a insorgenza tra terzo anteriore e terzo medio delle corde voca-

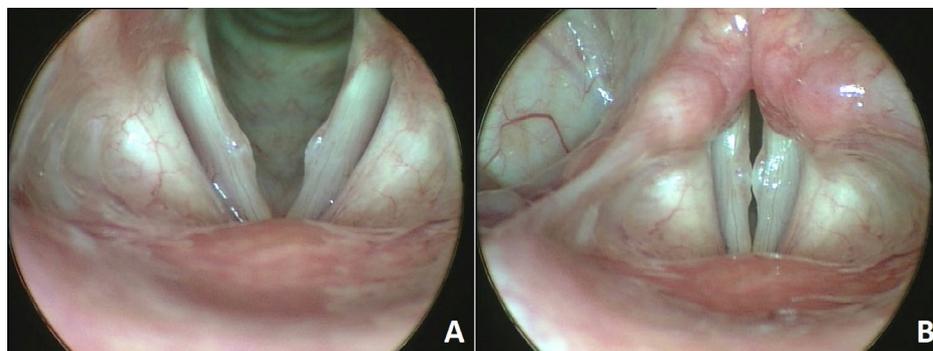


Fig. 1 - Noduli cordali kissing in una giovane insegnante A: in inspirazione; B: in fonazione, tipico deficit di adduzione a clessidra. La paziente è stata sottoposta a riabilitazione logopedica e a trattamento antisecretivo gastrico a causa di sintomatologia da reflusso laringo-faringeo.

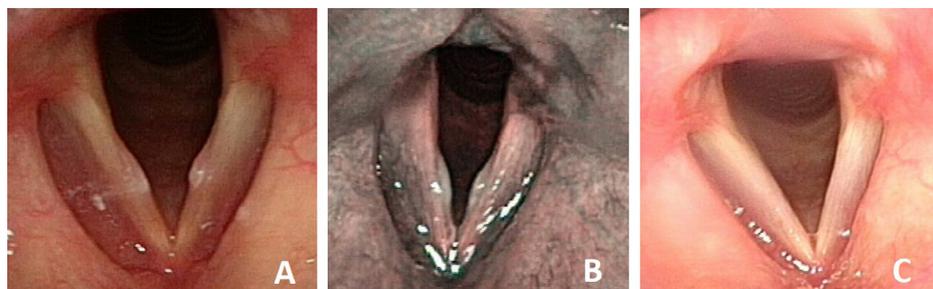


Fig. 2 - Noduli cordali kissing in ragazza di 22 anni, non fumatrice; surmenage vocale professionale. A: visione in luce bianca; B: visione in luce narrow band che meglio evidenzia i noduli. C: 4 mesi dopo exeresi dei noduli, terapia comportamentale, riabilitazione logopedica e terapia antisecretiva gastrica, in completa risoluzione della disfonia.

li (Figura 3). Colpiscono tipicamente chi utilizza la voce cronicamente in modo inadeguato, tuttavia i polipi “emorragici” possono formarsi anche a seguito di un singolo evento vocale traumatico (come, ad esempio, un urlo). L’assunzione di farmaci anti-aggreganti piastrinici o anti coagulanti può favorire la formazione della lesione emorragica. Una volta formatosi, il polipo può aumentare progressivamente di volume a causa dell’irritazione cronica dovuta a surmenage e malmenage vocale, fumo e, potenzialmente, al reflusso prossimale (Vasconcelos e coll., 2019).

Si stima che un’elevata percentuale dei pazienti con polipi delle corde vocali soffra anche di RFL, come evidenziato dallo studio di (Wang e coll., 2017) che hanno riscontrato la presenza di pepsina nel 75% dei polipi esaminati.



La fonochirurgia rappresenta il trattamento di scelta delle lesioni polipoidi mentre la terapia vocale svolge un ruolo complementare, sia prima che dopo l'intervento chirurgico (Vasconcelos e coll., 2019). Va ricordato che un programma di igiene vocale può condurre a guarigione spontanea della lesione in casi selezionati (Klein e coll., 2007).

Sebbene sia noto che i polipi, a differenza dei noduli, abbiano una bassa tendenza a recidivare, se la patogenesi sottostante viene ignorata (ad esempio il RFL), la recidiva è possibile anche dopo dissezione chirurgica di successo.

Un recente studio ha suggerito, inoltre, che la presenza di pepsina nei tessuti polipoidi sia un indicatore clinicamente significativo che influenza negativamente il recupero postoperatorio della morfologia e della funzione delle corde vocali (Meng e coll., 2022).



Fig. 3 - Formazione polipoide cordale sinistra in giovane cantante, ballerina, associata ad edema cordale bilaterale maggiore a destra, con ectasie vascolari bilaterali. Quadro ad eziologia multifattoriale: trauma vocale cronico, reflusso, stress psico-fisico.

Edema di Reinke

L'*edema di Reinke*, noto anche come "cordite polipoide", è una condizione cronica caratterizzata dall'accumulo di fluido gelatinoso nello spazio di Reinke, costituito dallo strato superficiale della lamina propria.

Sebbene il principale fattore di rischio per la formazione dell'edema di Reinke sia l'esposizione cronica al tabacco, il malmenage/surmenage vocale

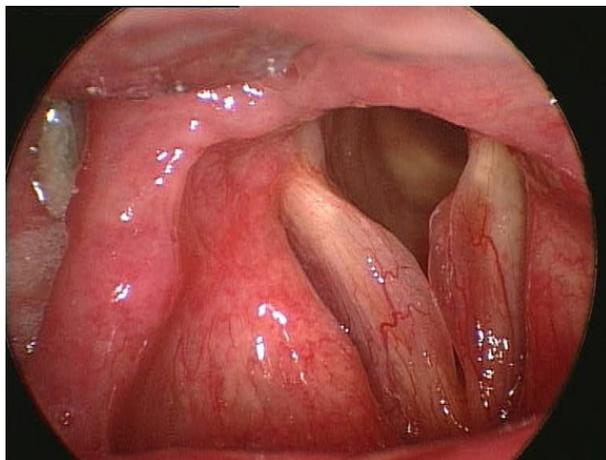


Fig. 4 - Edema di Reinke e quadro laringite cronica in paziente di sesso femminile, fumatrice di 20 sigarette/ die, affetta da RLF. La condizione infiammatoria che interessa diffusamente la laringe e l'ipofaringe controindica nello stato attuale l'intervento chirurgico. La paziente verrà rivalutata dopo terapia comportamentale, follow-up logopedico, terapia specifica per RLF.

e il RFL sono rilevanti co-fattori eziologici, e agirebbero promuovendo l'aumento della permeabilità capillare e la conseguente espansione dello spazio subepiteliale (Tavaluc e Tan-Geller, 2019). Lo studio di Chung e coll. (2019) ha rilevato valori patologici di reflusso nel 90% dei pazienti affetti da edema di Reinke, confrontati con pazienti affetti da altre patologie benigne delle corde vocali e con soggetti di controllo.

Nelle sue forme di entità lieve/moderata, I-II grado secondo Tan et al. (2017) l'edema di Reinke modifica l'altezza tonale della voce, riducendola, ma può non impattare sulla fatica fonatoria percepita; il trattamento si basa, in questi casi, sulla riduzione dei fattori di rischio, come l'astensione dal fumo, la riduzione del carico vocale e il controllo del RFL. Tuttavia nelle forme più estese di edema di Reinke la disfonia diviene ingravescente e l'edema può raggiungere un tale sviluppo da causare un disturbo ostruttivo respiratorio che impone un tempestivo trattamento chirurgico (Tavaluc e Tan-Geller, 2019) (Figura 4).

L'intervento fonochirurgico nelle forme di grado moderato consiste nella cordotomia, aspirazione del contenuto gelatinoso dello spazio di Reinke e rimozione della mucosa in eccesso mantenendo epitelizzata tutta la superficie cordale (Bouchayer e Cornut, 1992) ma negli stadi di IV grado si rende



necessaria l'asportazione delle formazioni pseudopolipoidi e pseudocistiche che occludono lo spazio glottico. L'utilizzo della tecnica conservativa di Bouchayer consente di operare nella maggior parte dei casi entrambe le corde vocali nella stessa seduta ottenendo il "lifting cordale"; da evitare le tecniche definite "stripping" e "pelage" che comportano il rischio di lesioni cicatriziali che possono alterare irreversibilmente lo scorrimento dell'onda mucosa e determinare la formazione di sinechia commissurale anteriore. Per ottenere un buon esito funzionale ed evitare la recidiva dell'edema è determinante affrontare la rimozione dei fattori irritativi cronici quali il fumo e il reflusso.

Granulomi e ulcere della glottide posteriore

Alla fine degli anni '60 (Cherry e Margulies, 1968) segnarono il riscontro di "ulcere laringee associate ad esofagite peptica" in pazienti che non presentavano sintomi suggestivi per esofagite, i quali guarivano con terapia antireflusso effettuata mediante antiacidi, misure posturali (elevazione della testata del letto) e dietetiche. Nel 1980 Ward e coll. pubblicarono una casistica di 28 casi di granuloma da contatto, dei quali il 72% presentava associazione con ernia jatale. Feder e Michell nel 1984 chiarirono come l'eziologia del granuloma potesse essere ricondotta sia all'iperacidità (hyperacidic granuloma) sia a traumatismo di tipo meccanico causato da abuso vocale o da intubazione (hyperfunctional and intubation granulomas). Tipicamente "granuloma e ulcera da contatto" interessano la glottide posteriore, in particolare il processo vocale e/o la superficie mediale dell'aritenoido. L'ulcera da contatto, anche nota come "ulcera di Jackson", secondo la descrizione originale di questo autore deriverebbe da un meccanismo "martello e incudine" derivante dall'urto reiterato di una aritenoido contro l'altra. L'ulcera da contatto non è caratterizzata in genere da una vera ulcerazione della mucosa, bensì assume una forma crateriforme i cui bordi sono costituiti da tessuto di granulazione. Si ritiene che il granuloma possa essere l'evoluzione di una iniziale ulcera da contatto. Sia l'ulcera che il granuloma dal punto di vista istopatologico presentano le caratteristiche della flogosi cronica aspecifica.

Il granuloma derivante dal trauma da intubazione prolungata è più frequente nella donna e nel bambino a causa della maggior "fragilità" e soprattutto delle dimensioni inferiori della laringe, in particolare dello spazio inter-aritenoido, rispetto alla laringe maschile. Al contrario il granuloma

“idiopatico”, attribuito allo stimolo infiammatorio causato dal RFL e dal traumatismo provocato da malmenage vocale, colpisce prevalentemente il genere maschile (Karkos e coll., 2014).

Il trattamento del granuloma idiopatico è inizialmente di tipo medico e comportamentale avvalendosi, ad esempio, di inibitori di pompa protonica, norme dietetiche, riabilitazione vocale. L'exeresi chirurgica in prima battuta andrebbe riservata ai casi dubbi, nei quali si sospetti una patologia di diversa natura e, soprattutto, ai casi in cui la formazione granulomatosa abbia assunto dimensioni tali da mettere a rischio la pervietà della via aerea (Ettori e coll., 2020). Per quanto riguarda la diagnosi differenziale va ricordato che le lesioni neoplastiche della glottide raramente insorgono primariamente a livello posteriore, tuttavia in caso di dubbio diagnostico supportato dall'aspetto endoscopico con vascolarizzazione atipica è d'obbligo il prelievo per esame istologico, tenendo anche presente che le rare localizzazioni primitive di carcinoma squamocellulare della glottide posteriore presentano caratteristiche biologiche più aggressive rispetto alle neoplasie della glottide membranosa (Shvero e coll., 2009). Va sottolineato che il tasso di recidiva del granuloma del processo vocale dopo l'escissione chirurgica risulta essere estremamente elevato, sino al 90% dei casi trattati e che alcuni pazienti presentano recidive multiple dopo l'escissione (Ylitalo e Ramel, 2002; Karkos e coll., 2014).

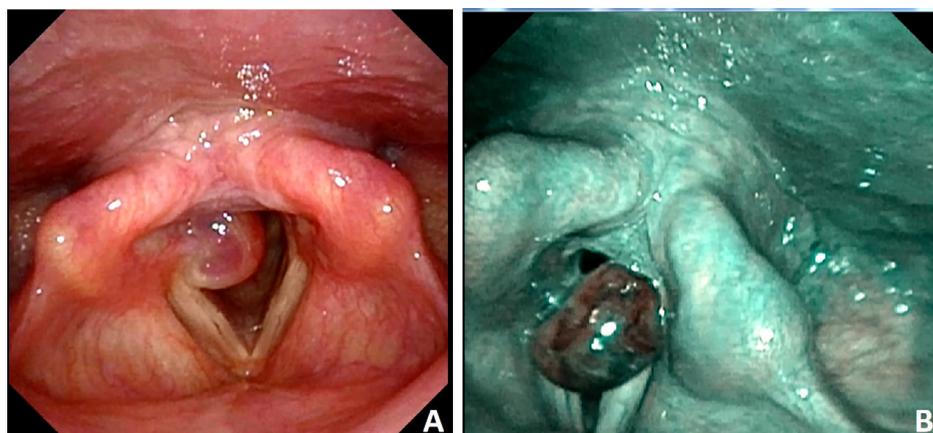


Fig. 5 - Professionista della voce artistica di 40 anni, con voluminosa formazione granulomatosa aritenoidica destra. In A in luce bianca; in B la luce NBI mette in evidenza la vascolarizzazione della lesione. La paziente presenta disturbo respiratorio ostruttivo che induce alla decisione di trattamento fonochirurgico in tempi rapidi.



Pertanto l'exeresi della lesione, associata o meno ad iniezione locale di steroidi, dovrebbe essere riservata solo ai casi di fallimento del trattamento conservativo/comportamentale, nei quali sia presente rischio di ostruzione del lume laringeo e/o la disfonia sia invalidante. Nella nostra esperienza l'iniezione di steroide long-acting nella sede di impianto del granuloma, contestuale all'exeresi, permette di ridurre drasticamente il tasso di recidiva. Il trattamento logopedico e il rispetto delle norme comportamentali rivestono un ruolo determinante per ottenere il successo terapeutico a lungo termine (Figura 5).

Papillomatosi recidivante

La papillomatosi laringea, anche nota come papillomatosi respiratoria recidivante, è una malattia rara causata dal papilloma virus umano (HPV). Sono noti oltre 60 ceppi di HPV, tra i quali i più comunemente implicati nell'eziologia dei papillomi laringei sono i tipi HPV 6 e HPV 11, considerati a basso rischio per lo sviluppo di neoplasie. L'infezione da HPV è ubiquitaria, tuttavia solo pochi individui sviluppano la papillomatosi, della quale esiste una forma "giovanile", ad insorgenza nel bambino, con caratteristiche di aggressività tanto maggiori quanto più precoce è l'esordio clinico. La forma giovanile può mettere a rischio la vita del piccolo bambino a causa di ostruzione della via aerea. La papillomatosi ad insorgenza in età adulta ha un andamento clinico variabile da caso a caso, causa alterazione della funzione fonatoria laringea e meno frequentemente ostruzione respiratoria. Non sono ancora noti i co-fattori eziologici che determinano lo sviluppo della patologia solo in alcuni soggetti, nei quali non è stata dimostrata immunodepressione, considerando che l'infezione da HPV, trasmessa per via sessuale, ha diffusione ubiquitaria. Tra i fattori predisponenti alla riattivazione del virus HPV Formánek e coll. (2017, 2019) hanno ipotizzato che il RFL svolga un ruolo importante sia nella papillomatosi infantile che in quella dell'adulto, basando la loro ipotesi sul riscontro di pepsina nelle lesioni laringee asportate.

I papillomi sono la più comune neoplasia benigna della mucosa laringea (Figura 6 A e 6 B); si presentano come formazioni digitiformi costituite da epitelio squamoso stratificato non cheratinizzante con stroma altamente vascolarizzato. Si manifestano con 3 picchi di incidenza: età pediatrica, terza decade, sesta decade. Il trattamento chirurgico consiste nell'asportazione con strumenti freddi o con tecnologia laser, sulla somministrazione di vac-

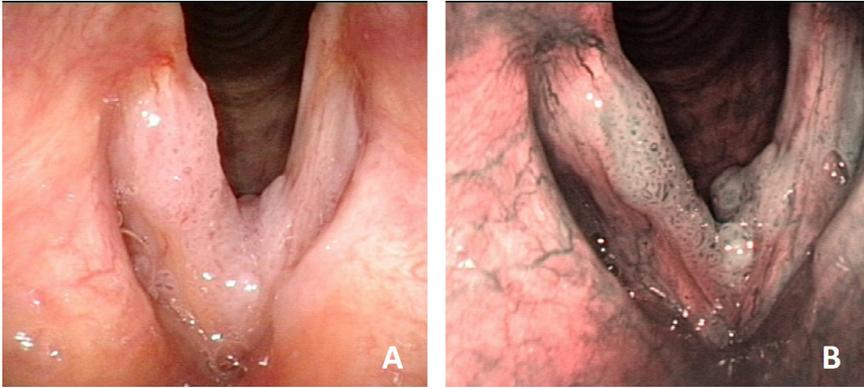


Fig. 6 - Papillomatosi recidivante in paziente adulto. In A visione delle lesioni in luce bianca, che interessano la corda vocale destra e il terzo anteriore della sinistra. In B la luce NBI consente l'enhancement della vascolarizzazione puntiforme e permette una dettagliata valutazione topografica dell'estensione delle lesioni.

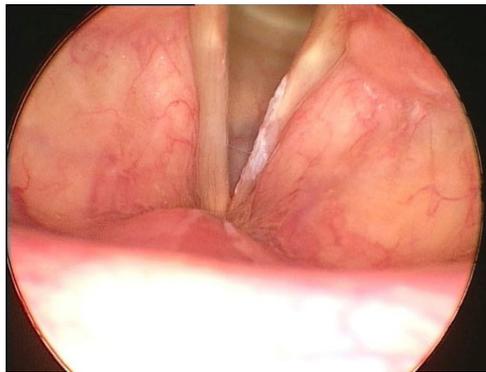


Fig. 7 - Estesa area leucoplasica della corda vocale sinistra in paziente di 60 anni, non fumatore, affetto da malattia da reflusso gastroesofageo.

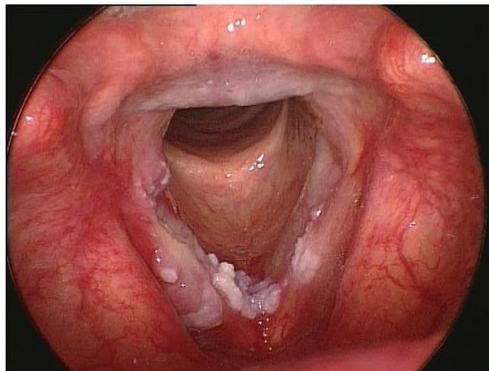


Fig. 8 - Carcinoma glottico multifocale in paziente non fumatore; riscontro di valori patologici alla pH-impedenziometria esofagea.



cino anti HPV a scopo terapeutico e sull'utilizzo intralesionale di farmaci antivirali /antineoangiogenetici, attualmente somministrabili solo in regime off-label.

Lesioni precancerose e carcinomi delle corde vocali

La correlazione tra lesioni laringee neoplastiche e RFL appare controversa, a causa di studi che riportano risultati contrastanti (Coca-Pelaz e coll., 2013; Parsel e coll., 2019).

I pazienti affetti da lesioni precancerose e carcinoma della laringe (Figure 7 e 8) presentano nella maggior parte dei casi fattori di rischio legati al loro stile di vita, in particolare il consumo di tabacco e di alcol, che svolgono un ruolo diretto favorente lo sviluppo di lesioni neoplastiche ma, allo stesso tempo, li espongono ad un elevato rischio di reflusso gastroesofageo e RFL. Di conseguenza, l'associazione tra reflusso e cancro della laringe potrebbe essere di tipo non causale (spuria), a causa della presenza di fattori di confondimento. L'effetto confondente del consumo di tabacco e alcol e la mancanza di un gold standard diagnostico per RFL non consentono ad oggi, pertanto, di sostenere con certezza che esista una chiara correlazione tra RFL e lesioni maligne della laringe (Coca-Pelaz e coll., 2013).

La *leucoplachia* delle corde vocali appare come un "ispessimento biancoastro" sulle corde vocali che può sottendere a una varietà di aspetti istopatologici, dalla cheratosi benigna alla displasia, al carcinoma in situ e al carcinoma squamocellulare. Si stima che oltre 2/3 dei pazienti con leucoplachia siano fumatori e la durata di esposizione al fumo è stata associata a tassi più elevati di trasformazione maligna (Park e coll., 2021).

La rilevazione della pepsina, considerata un biomarker del reflusso, mediante immunoistochimica nelle biopsie di leucoplachia delle corde vocali potrebbe suggerire un possibile ruolo del RFL nel favorire lo sviluppo di lesioni neoplastiche (Gong e coll., 2018). Recentemente, è stato inoltre osservato che l'espressione della pepsina nei campioni biotipici aumenta all'aumentare del grado di displasia rilevato all'esame istologico della leucoplachia cordale (Chen e coll., 2021). Inoltre, è stato dimostrato in laboratorio che l'esposizione cronica alla pepsina è in grado di indurre un aumento della proliferazione e della migrazione cellulare e una crescita cellulare indipendente dall'ancoraggio, fornendo un ulteriore supporto al ruolo della pepsina come agente di trasformazione oncogena (Kelly e coll., 2014).

Sebbene sia stato suggerito che, in casi selezionati, la terapia anti-reflusso con gli inibitori di pompa protonica possa svolgere un ruolo nel trattamento della leucoplachia favorita da RFL (Sezen Goktas e coll., 2019), la lesione, dovrebbe essere sottoposta ad exeresi ed esame istologico, e a un adeguato follow-up laringoscopico, dato il rischio di evoluzione maligna anche in caso di lesione displasica (Park e coll., 2021). Il trattamento deve essere “fono-chirurgico”, exeresi completa della lesione rispettando la struttura cordale per conservazione/ripristino della migliore qualità vocale possibile (Park e coll., 2021; Li e coll., 2023).

Lesioni cicatriziali delle corde vocali: c'è un ruolo patogenetico del reflusso faringo-laringeo?

Le cicatrici cordali rappresentano una delle patologie più insidiose per quanto riguarda sia la diagnosi sia il trattamento fonochirurgico, per il quale la ricerca recente punta su metodiche rigenerative (Cantarella e Mazzola, 2019). Le cicatrici possono essere di tipo iatrogeno ma possono anche avere eziologia ignota e derivare da processi infiammatori cronici; la letteratura attuale non ha ancora preso in considerazione una possibile correlazione tra “cicatrici idiopatiche” comunemente attribuite al surmenage vocale ed un possibile ruolo patogenetico del reflusso alto sulla struttura della lamina propria con conseguente fibrosi e rigidità del cover cordale. Tale ipotesi potrebbe essere confermata da studi clinici e sperimentali futuri.

Impatto del reflusso faringo-laringeo sul decorso post fonochirurgico: quali evidenze?

L'impatto del RFL sugli esiti fonochirurgici risulta tuttora non chiarito, anche se in base ai dati della letteratura si può ipotizzare un suo effetto negativo sul processo di guarigione. Tuttora mancano chiare evidenze che confermino l'opportunità di terapia sistematica antireflusso peri e post-operatoria come trattamento complementare alla fonochirurgia.

Nella casistica di Kantas l'outcome fonochirurgico risultava superiore nei pazienti sottoposti a terapia anti RFL pre e post exeresi di noduli, polipi ed edema di Reinke (Kantas e coll., 2009).

Al contrario, Ruiz e coll. (2014) hanno riportato che l'utilizzo di terapia antireflusso non avesse un impatto significativo sull'outcome fonochirurgico. Tuttavia, lo studio citato era retrospettivo ed includeva una popolazio-



ne di pazienti con caratteristiche sintomatologiche eterogenee. Lee e coll. nel 2016 hanno eseguito uno studio prospettico randomizzato sull'effetto della terapia postoperatoria con PPI dopo fonochirurgia in pazienti affetti da polipi delle corde vocali. Nello studio non sono state rilevate variazioni post-operatorie statisticamente significative nei parametri percettivi ed acustici e nel VHI tra il gruppo sottoposto a terapia postoperatoria ed il gruppo di controllo non trattato con PPI.

Lo studio è l'unico prospettico in letteratura che valuti l'efficacia della terapia anti RFL post fonochirurgia; tuttavia, presenta alcuni limiti tra cui una durata del follow up relativamente breve (2 mesi), le limitate dimensioni del gruppo osservato; ed infine, l'aver considerato solo pazienti affetti da polipi cordali, escludendo le altre patologie benigne quali edema di Reinke e noduli.

Solo studi prospettici con coinvolgimento di un numero maggiore di pazienti, per un periodo più lungo di follow up potranno dimostrare l'efficacia di un trattamento specifico per LPR nel periodo post- fonochirurgia.

È evidente che se nel pre-operatorio si sospetta che il RFL sia un co-fattore eziologico della lesione cordale da asportare sarà opportuno proseguire il trattamento anti secretivo gastrico nell'immediato post-operatorio, considerando che anche lo stress correlato all'intervento può rappresentare un fattore favorente il reflusso stesso. Tuttavia, durata e modalità del trattamento non sono ad oggi definiti da linee guida.

Bibliografia

- Béquignon E, Bach C, Fugain C, et al. Long-term results of surgical treatment of vocal fold nodules. *Laryngoscope*. 2013; 123(8): 1926-1930.
- Bouchayer M, Cornut G. Microsurgical treatment of benign vocal fold lesions: indications, technique, results. *Folia Phoniatr.* (Basel) 1992; 44(3-4): 155-84.
- Cammarota G, Masala G, Cianci R, et al. Reflux symptoms in professional opera choristers. [published correction appears in *Gastroenterology*. *Gastroenterology*. 2007; 132(3): 890-898.
- Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH, Medeiros T, Assunção AR. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 18(2): 184-191.

- Cantarella G, Mazzola RF. Management of Vocal Fold Scars by Concurrent Nano-fat and Microfat Grafting. *J Craniofac Surg*. 2019; 30(3): 692-695.
- Cantarella G, Pignataro L. A High-Definition 3-Dimensional Exoscope With the ARTip Cruise System as an Effective New Tool for Phonosurgery: A Preliminary Report. *J Voice*. 2021 Aug 6; S0892-1997(21)00233-2.
- Chen YL, Bao YY, Zhou SH, Yao HT, Chen Z. Relationship Between Pepsin Expression and Dysplasia Grade in Patients With Vocal Cord Leukoplakia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 164(1): 160-165.
- Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope*. 1968; 78(11): 1937-40.
- Chung JH, Tae K, Lee YS, Jeong JH, Cho SH, Kim KR, Park CW, Han DS. The significance of laryngopharyngeal reflux in benign vocal mucosal lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 141(3): 369-73.
- Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, et al. Relationship between reflux and laryngeal cancer. *Head Neck*. 2013; 35(12): 1814-1818.
- Coffin LA. The relations of the upper airway passage to disease of the gasrtointestinal tract. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1903; 12: 521-526.
- Ettori J, D'Onghia A, Pignataro L, Cantarella G. Giant laryngeal granuloma developed after a severely stressful life event. *Clin Case Rep*. 2020; 8(12): 3628-3629.
- Feder RJ, Michell MJ. Hyperfunctional, hyperacidic, and intubation granulomas. *Arch Otolaryngol*. 1984; 110(9): 582-4.
- Formánek M, Jančatová D, Komínek P, Matoušek P, Zeleník K. Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case-control study). *Clin Otolaryngol*. 2017; 42(3): 597-601.
- Formánek M, Komínek P, Jančatová D, Staníková L, Tomanová R, Vaculová J, Urík M, Šlapák I, Zeleník K. Laryngopharyngeal Reflux Is a Potential Risk Factor for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 1463896.
- Gill GA, Johnston N, Buda A, Pignatelli M, Pearson J, Dettmar PW, Koufman J. Laryngeal epithelial defenses against laryngopharyngeal reflux: investigations of E-cadherin, carbonic anhydrase isoenzyme III, and pepsin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005; 114(12): 913-21.
- Gong X, Wang XY, Yang L, Sun MJ, Du J, Zhang W. Detecting Laryngopharyngeal Reflux by Immunohistochemistry of Pepsin in the Biopsies of Vocal Fold Leukoplakia. *J Voice*. 2018; 32(3): 352-355.



- Kantas I, Balatsouras DG, Kamargianis N, Katotomichelakis M, Riga M, Danielidis V. The influence of laryngopharyngeal reflux in the healing of laryngeal trauma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009; 266(2): 253-9.
- Karkos PD, George M, Van Der Veen J, et al. Vocal process granulomas: a systematic review of treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014; 123(5): 314-320.
- Kelly EA, Samuels TL, Johnston N. Chronic pepsin exposure promotes anchorage-independent growth and migration of a hypopharyngeal squamous cell line. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150(4): 618-624.
- Klein AM, Lehmann M, Hapner ER, Johns MM 3rd. Spontaneous resolution of hemorrhagic polyps of the true vocal fold. *J Voice*. 2009 Jan; 23(1): 132-5.
- Kuhn J, Toohill RJ, Ulualp SO, Kulpa J, Hofmann C, Arndorfer R, Shaker R. Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. *Laryngoscope*. 1998; 108(8 Pt 1): 1146-9.
- Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 160(5): 762-782.
- Lechien JR, Saussez S, Nacci A, et al. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds lesions: A systematic review. *Laryngoscope*. 2019; 129(9): E329-E341.
- Lechien JR. Clinical Update Findings about pH-Impedance Monitoring Features in Laryngopharyngeal Reflux Patients. *J Clin Med*. 2022; 11(11): 3158.
- Lee YC, Na SY, Kim HJ, Yang CW, Kim SI, Byun YS, Jung AR, Ryu IY, Eun YG. Effect of postoperative proton pump inhibitor therapy on voice outcomes following phonosurgery for vocal fold polyp: a randomized controlled study. *Clin Otolaryngol*. 2016; 41(6): 730-736.
- Li H, Zhang S, Zhou S, Bao Y, Cao X, Shen L, Xu B, Gao W, Luo Y. Pepsin enhances glycolysis to promote malignant transformation of vocal fold leukoplakia epithelial cells with dysplasia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022; 16: 1841-1854.
- Meng L, Zhang Q, Meng J, Liu Y, Wang D. Correlation Between Detection Results of Pepsin in Vocal Fold Polyp Tissues and the Postoperative Efficacy. [published online ahead of print, 2022 18. *J Voice*. 2022; S0892-1997(22)00064-9.
- Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope*. 2005; 115(12): 2256-2261.
- Park JC, Altman KW, Prasad VMN, Broadhurst M, Akst LM. Laryngeal Leukoplakia: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021; 164(6): 1153-1159.

- Parsel SM, Wu EL, Riley CA, McCoul ED. Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated With Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(7): 1253-1264.e5.
- Passaretti S, Dinelli M, Mazzotti G, Cantarella G, Tittobello A. Manifestazioni laringee della malattia da reflusso gastro-esofageo. In: Morelli A, Fiorucci S. *Malattia da reflusso gastro-esofageo*. EdiSES Ed., Napoli, 1996, Cap. 16, pp. 222-233.
- Patel AK, Mildenhall NR, Kim W, Carroll TL. Symptom overlap between laryngopharyngeal reflux and glottic insufficiency in vocal fold atrophy patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014; 123(4): 265-270.
- Patel DA, Blanco M, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux and Functional Laryngeal Disorder: Perspective and Common Practice of the General Gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol*. (N Y) 2018; 14(9): 512-520.
- Pregun I, Bakucz T, Banai J, Molnár L, Pavlik G, Altörjay I, Orosz P, Csernay L, Tulassay Z, Herszényi L. Gastroesophageal reflux disease: work-related disease? *Dig Dis*. 2009; 27(1): 38-44.
- Reichel O, Mayr D, Durst F, Berghaus A. E-cadherin but not beta-catenin expression is decreased in laryngeal biopsies from patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265(8): 937-42.
- Ruiz R, Achlatis S, Sridharan S, Wang B, Fang Y, Branski RC, Amin MR. The effect of antireflux therapy on phonosurgical outcomes: a preliminary retrospective study. *J Voice*. 2014; 28(2): 241-4.
- Sezen Goktas S, Dogan R, Yenigun A, Calim OF, Ozturan O, Tugrul S. A new approach to vocal cord leukoplakia and evaluation of proton pump inhibitor treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 276(2): 467-471.
- Shvero J, Shvili I, Mizrahi A, Shpitzer T, Nageris B, Koren R, Hadar T. T1 glottic carcinoma involving the posterior commissure. *Laryngoscope*. 2009; 119(6): 1116-9.
- Smith JA, Houghton LA. The oesophagus and cough: laryngo-pharyngeal reflux, microaspiration and vagal reflexes. *Cough*. 2013; 9(1): 12.
- Tan M, Bryson PC, Pitts C, Woo P, Benninger MS. Clinical grading of Reinke's edema. *Laryngoscope*. 2017; 127(10): 2310-2313.
- Tavaluc R, Tan-Geller M. Reinke's Edema. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019; 52(4): 627-635
- Vasconcelos D, Gomes AOC, Araújo CMT. Vocal Fold Polyps: Literature Review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 23(1): 116-124.
- Wang L, Tan JJ, Wu T, et al. Association between Laryngeal Pepsin Levels and the Presence of Vocal Fold Polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 156(1): 144-151.



Ward PH, Zwitman D, Hanson D, Berci G. Contact ulcers and granulomas of the larynx: new insights into their etiology as a basis for more rational treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* (1979) 1980; 88(3): 262-9.

Ylitalo R, Ramel S. Extraesophageal reflux in patients with contact granuloma: a prospective controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111(5 Pt 1): 441-446.

Distress psicologico e malattie da reflusso gastroesofageo e laringofaringeo

M. Fabrazzo, E. Caporusso, G. Giordano, P. Bucci

La malattia da reflusso gastroesofageo (gastro esophageal reflux disease, GERD) è una patologia notevolmente diffusa, specie nel mondo occidentale, anche se risulta difficile stabilirne l'esatta prevalenza sia a causa del potenziale autotrattamento dei pazienti sia della variabilità degli strumenti e dei criteri diagnostici (Peery e coll., 2012). I dati epidemiologici indicano una prevalenza del 27.8% negli USA e del 25.9% in Europa (Nirwan e coll., 2020), mentre in Asia di circa l'11% (Mishra e coll., 2022).

Il gruppo di consenso globale sulla definizione e classificazione di Montreal dei disturbi da reflusso gastroesofageo (2006) definisce la GERD come «una condizione che si sviluppa quando il reflusso del contenuto dello stomaco nell'esofago provoca fastidiosi sintomi, come pirosi retrosternale, rigurgito di acido e dolore toracico simil-anginoso e/o complicanze» (Pace e coll., 2009).

La LPRD è una condizione caratterizzata dall'insorgenza di segni e sintomi laringei correlati al flusso retrogrado extraesofageo del contenuto gastrico nella laringe e faringe. Il materiale refluito proveniente dal sistema digerente può determinare alterazioni delle mucose non predisposte a contenerlo, quali appunto quelle del tratto laringofaringeo, con comparsa di numerosi sintomi non sempre altamente specifici.

Uno stile di vita sano, unito a una corretta alimentazione, consentirebbero di prevenire il riacutizzarsi dei sintomi, evitando in molti casi anche il trattamento farmacologico. È fondamentale dunque rilevare, al momento della presa in carico, tutti i possibili fattori favorenti e scatenanti gli episodi di reflusso, in particolare le abitudini voluttuarie (fumo e alcol), una alimentazione scorretta, il sovrappeso e l'obesità, la qualità del sonno e il distress psicologico.

Fattori psicologici e rischio di GERD/LPRD

Numerosi studi hanno valutato l'ipotesi di una possibile correlazione tra fattori stressanti e GERD. Nella gran parte dei casi si tratta di studi svolti in



condizioni sperimentali standard che però non hanno considerato i fattori stressanti della vita quotidiana e che non hanno sempre incluso soggetti di controllo. Inoltre, alcuni dei paradigmi delle condizioni stressanti impiegate (per es., il “test pressorio al freddo”) hanno evidenziato valori soglia individuali molto alti rispetto alla percezione dei soggetti, nonostante si siano applicati condizioni sperimentali standardizzate e stimoli stressanti con proprietà fisiche ben definite. Va inoltre considerato che i fattori stressanti hanno prodotto reazioni emotive notevolmente diverse a seconda del potenziale intellettuale, delle precedenti esperienze di vita e dell’atteggiamento nei confronti dell’aspettativa dei soggetti inclusi nel campione. Oltre il 60% dei pazienti con diagnosi di GERD ha riportato un peggioramento dei sintomi nel corso della prova sperimentale (Bradley e coll., 1993). Tuttavia, il rilievo oggettivo di reflusso durante il monitoraggio nelle 24 ore del pH esofageo ha dimostrato che meno del 20% dei pazienti percepiva veri e propri episodi di reflusso associati alla presenza di acido nell’esofago (Van Oudenhove e coll., 2016).

Bradley e coll. (1993), infatti, non hanno riscontrato alcuna associazione tra specifici fattori stressanti somministrati durante la procedura sperimentale e il riscontro obiettivo di reflusso acido, nonostante altri parametri fisiologici misurati durante il test, quali la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa, fossero aumentati in maniera significativa, agendo quindi da fattori di controllo.

Diversamente, pazienti che hanno riportato un peggioramento dei sintomi reflusso-correlati associati a eventi stressanti della vita quotidiana hanno presentato un peggioramento nella percezione dei sintomi senza un riscontro oggettivo dell’aumento di reflusso acido. Tale risultato implica, dunque, che persino uno stimolo nocicettivo di basso grado possa essere interpretato dal paziente come sintomo grave.

Secondo alcuni autori (Lee e coll., 2015; Van Oudenhove e coll., 2016), si tratterebbe di una sorta di circolo vizioso a causa del quale il distress psicologico e le tensioni emotive, da un lato, influenzerebbero negativamente la funzionalità del tratto gastrointestinale mentre, dall’altro, anche la gravità di un disturbo gastrointestinale (GI stress) provocherebbe risvolti negativi sul benessere psicologico ed emotivo del soggetto. Inoltre, il distress psicologico renderebbe più problematica la gestione terapeutica dei pazienti con GERD, producendo scarsi risultati nel miglioramento dei sintomi e nell’adesione al trattamento.

A tutt'oggi è stato ampiamente dimostrato che il distress psicologico influenza il funzionamento dell'esofago e dello stomaco, ma risulta ancora poco chiaro come possa correlarsi ai sintomi percepiti dal paziente con diagnosi di GERD (Lee e coll., 2015; Bai e coll., 2021). Ne consegue che i fattori psicologici, come i tratti di personalità o lo stato emotivo del soggetto, possono modulare la percezione dei sintomi stessi, almeno in alcuni pazienti esaminati.

Nonostante i limiti emersi nei primi studi sull'argomento, alcuni trial più recenti hanno evidenziato che il distress psicologico, specie manifestato sotto forma di ansia e depressione, può rappresentare un fattore scatenante nell'insorgere e nel riacutizzarsi dei sintomi GERD-correlati e inoltre che complesse interazioni tra fattori ambientali, psicologici e biologici possono contribuire all'insorgere e al perdurare della malattia (Aro e coll., 2015; Bai e coll., 2021).

Diversamente, altri studi da cui è emerso un aumento dei livelli di ansia, ma non di depressione del tono dell'umore, hanno evidenziato che molti pazienti con diagnosi di GERD hanno presentato un'aumentata gravità della percezione degli episodi ma non una maggiore gravità del reflusso (Kessing e coll., 2015). Inoltre, i pazienti con diagnosi di GERD e ipersensibilità al reflusso, confrontati con altri con diagnosi di GERD ma senza ipersensibilità, non hanno presentato una maggiore gravità dei sintomi gastrointestinali, dei livelli di ansia e di depressione, e della qualità di vita. Oltre a quanto detto, va aggiunto che i pazienti in cui una probabile diagnosi di GERD non è stata confermata durante l'iter diagnostico-terapeutico, e quindi identificati come pazienti con un disturbo su base funzionale, hanno presentato livelli di ansia più elevati rispetto ai soggetti con diagnosi conclamata di GERD (Oh e coll., 2009; Over e coll., 2009; Laohasiriwong e coll., 2013; On e coll., 2017). Pertanto, sia la prevalenza sia la presentazione clinica del disturbo sembrano essere correlati non solo alla diversa fisiopatologia alla base del disturbo, ma soprattutto alla percezione dei sintomi che il paziente avverte.

Il disagio psicologico associato a sintomi quali ansia, depressione, stanchezza fisica e disturbi del sonno risulta implicato anche nell'eziopatogenesi dei sintomi LPRD-correlati (Velanovich, 2000; Gong e coll., 2017). Inoltre, è stato riportato che tra i pazienti con diagnosi di GERD quelli con sintomi da reflusso laringofaringeo presentano una più scarsa qualità di vita e più alti livelli di depressione e ansia rispetto a quelli senza sintomi LPRD-correlati



(Gong e coll., 2017). Pertanto, nei pazienti affetti da GERD, le comorbidità psichiatriche dovrebbero essere considerate un target rilevante nella gestione dei sintomi LPRD-correlati.

L'uso di strumenti standardizzati, affidabili e validati per misurare la qualità di vita, ha consentito di evidenziare in diversi studi che il funzionamento dei domini inerenti alla salute mentale è risultato compromesso significativamente nei pazienti con diagnosi di GERD (Velanovich e coll., 2001). Tali pazienti, infatti, presentavano più alti livelli di ansia, depressione, pessimismo, ossessionalità e suscettibilità ai disturbi gastrointestinali, nonché una maggiore probabilità di comorbidità con disturbo psichiatrico (Johnston e coll., 1992; Bradley e coll., 1992; Kamolz e coll., 1999). Pertanto, si potrebbe ipotizzare che tra GERD e disturbi psicologici esista una stretta sinergia.

Wong e coll. (2019) hanno condotto uno studio su una coorte di pazienti di cui il 43.6% con diagnosi di GERD in presenza di sintomi da reflusso laringofaringeo (laryngopharyngeal reflux, LPR) e il 56.4% con diagnosi di GERD senza sintomi da LPR. Gli autori hanno evidenziato che i pazienti con diagnosi di GERD in presenza di LPR presentavano sintomi da reflusso più gravi, un maggiore distress psicologico con sintomi depressivi e disturbi gastrointestinali di tipo funzionale ma con un riscontro minore di esofagite erosiva, a differenza di quanto emerso in un precedente studio, che aveva riportato una più elevata prevalenza di sintomi LPR-associati in pazienti con esofagite ulcerosa (Jaspersen e coll., 2003).

Infatti, nella maggioranza degli studi, il 25% dei pazienti esaminati che riportavano sintomi GERD-correlati-presentavano una esofagite, diversamente da altri studi in cui è emersa una scarsa correlazione tra riscontro oggettivo di GERD e gravità dei sintomi riportati dai pazienti (MacFarlane, 2018). Pertanto, in base all'assenza di una diretta correlazione tra gravità dei sintomi GERD-correlati e della malattia, si può unicamente concludere che i fattori psicologici possono influenzare la percezione soggettiva dei sintomi.

Alcuni studi hanno sottolineato che i pazienti con diagnosi di GERD possono beneficiare in maniera significativa sia della terapia farmacologica, basata sulla somministrazione di farmaci antiacidi, sia della terapia chirurgica anti-reflusso. Gran parte di questi studi hanno utilizzato come misura di outcome il miglioramento osservato nel breve termine in vari domini di scale di valutazione della qualità di vita dei pazienti trattati (Wiklund e coll., 1998; Havelund e coll., 1999; Trus e coll., 1999; Kamolz e coll., 2000; Kamolz e coll., 2001).

Contrariamente, Watson e coll. (1997) hanno riportato che nei pazienti con punteggi elevati in specifici item del questionario sul comportamento di malattia (Illness Behavior Questionnaire, IBQ), quali il disturbo affettivo e l'ipocondria generale, si è osservato un livello inferiore di soddisfazione in seguito a intervento chirurgico antireflusso, rispetto ai pazienti che nella fase preoperatoria avevano riportato punteggi nel range di normalità. Nello studio di Velanovich e coll. (2001), la frequenza di soddisfazione postoperatoria tra i pazienti con un disturbo psichiatrico in comorbidità è risultata dell'11.1%, diversamente da quella registrata nei pazienti senza comorbidità psichiatrica, in cui la frequenza di soddisfazione è stata pari al 95.3%. In particolare, i pazienti con sintomi GERD-correlati e disturbi d'ansia in comorbidità hanno presentato un sollievo minore dei sintomi rispetto ai pazienti senza comorbidità ansiosa (Kamolz e coll., 2001).

Dalla letteratura sull'argomento emerge quindi che i pazienti con diagnosi di GERD e con disturbi mentali o sintomi psicopatologici derivanti da condizioni stress-correlate, presentano un alto grado di insoddisfazione post trattamento medico e/o chirurgico causato dai sintomi somatici piuttosto che dal peggioramento dei sintomi GERD-correlati.

Nei pazienti con diagnosi primaria di GERD e/o LPRD, la comorbidità psichiatrica, specie di depressione, può contribuire largamente alla scarsa qualità di vita riportata nei pazienti che ne sono affetti e sottolinea quindi la necessità di un approccio multidisciplinare. Per consentire un efficace intervento occorrerebbe la presenza sempre più diffusa di psichiatri e psicologi da affiancare a foniatri, gastroenterologi e chirurghi. Emerge inoltre la necessità di affiancare al modello biomedico il modello biopsicosociale (Engel GL, 1977), che spiega la complessità dell'organismo umano tramite l'interazione degli aspetti biologici, psicologici e sociali e ad un tempo afferma la specificità di ognuno dei tre livelli indicati e la necessità di una loro integrazione. Alla luce di questo modello si richiederebbe una valutazione psicologica dei pazienti durante il percorso diagnostico-terapeutico, che merita di essere inserita negli studi di ricerca clinica.

Attualmente, in letteratura, nessuna variabile sociodemografica, come sesso, livello di istruzione, occupazione lavorativa, stato maritale, struttura familiare e pattern alimentare, risulta correlata significativamente con i punteggi riportati sulle diverse scale di valutazione della qualità di vita dei pazienti esaminati (Sundas e coll., 2022). Inoltre, solo un numero esiguo di



studi ha analizzato le possibili differenze tra i punteggi ottenuti sulle scale di valutazione della qualità di vita e dei vari disturbi gastrointestinali di tipo funzionale. La ridotta letteratura in materia ha prodotto di frequente risultati non conclusivi a causa della variabilità associata all'uso dei metodi e delle diverse scale. Ad esempio, nello studio di Simren e coll. (2001), su 251 pazienti di sesso femminile e 92 maschi, gli autori hanno riportato che le donne con diagnosi di sindrome del colon irritabile (Irritable Bowel Syndrome, IBS) avevano una più scarsa qualità di vita correlata allo stato di salute rispetto ai pazienti maschi. Gli autori sono giunti a questa conclusione senza l'uso di specifiche scale di valutazione della qualità di vita, ma ricorrendo a surrogati come la gravità dei sintomi, l'impatto del grado di affaticamento, dell'ansia, della depressione e del benessere psicosociale. Diversamente, Lee e coll. (2001) non hanno riportato alcuna differenza correlata al genere nei pazienti con IBS.

Conclusioni

Un elemento centrale nella gestione clinica del paziente con sintomi GERD/LPRD-correlati è rappresentato dalle modifiche dello stile di vita. Infatti, uno stile di vita sano, unito a una corretta alimentazione e orari adeguati dei pasti, specie quelli serali, potrebbe contribuire a prevenire l'insorgere e il riacutizzarsi dei sintomi. Risulta quindi fondamentale considerare tutti i possibili fattori favorenti e scatenanti gli episodi di reflusso, in particolare le abitudini voluttuarie (fumo e alcol), una alimentazione scorretta, il sovrappeso e l'obesità, la qualità del sonno e il distress psicologico, variabili spesso ignorate negli studi.

I risultati riportati in letteratura sulla correlazione tra distress psicologico, ansia, depressione e GERD/LPRD sono tuttora contrastanti e la maggior parte dei lavori riguarda esclusivamente i sintomi GERD-correlati, tralasciando invece quelli LPRD-correlati. Inoltre, dagli studi esaminati emerge una complessa interazione, a oggi ancora non del tutto ben chiarita, tra GERD/LPRD, sintomi percepiti e stato psicologico/emotivo del paziente. Esiste un'ampia evidenza sugli effetti del distress psicologico sulla funzione dell'esofago e dello stomaco. Di contro, non esiste altrettanta evidenza che confermi l'ipotesi che i fattori stressanti potenzino i sintomi correlati al reflusso acido. Alcuni studi esaminati sottolineano che nei pazienti con diagnosi conclamata di GERD può sussistere una correlazione tra la malattia e

il distress psicologico espresso in termini di sintomi depressivi e/o di ansia, misurabili obiettivamente, e che tali pazienti rispondono potenzialmente ai vari trattamenti farmacologici e/o chirurgici. Diversamente, invece, studi su pazienti con un disturbo psichiatrico di tipo depressivo o ansioso indipendente dalla presenza della GERD, riportano che questi soggetti non hanno risposto ai comuni trattamenti diretti ai sintomi da reflusso. Pertanto, questi pazienti necessiterebbero di un approccio multidisciplinare che preveda l'azione combinata degli operatori di salute mentale e del gastroenterologo. Infine, negli studi sui pazienti con disturbi funzionali del tratto gastrointestinale superiore, i più complessi da diagnosticare, emerge una scarsa risposta al trattamento con farmaci antireflusso. Pertanto, anche in questo caso ai pazienti gioverebbe ricevere un trattamento psicoterapeutico e/o psicofarmacologico.

Futuri studi dovrebbero pertanto valutare in maniera sistematica la possibile correlazione tra sintomi clinici GERD/LPRD-correlati, risultati ottenuti mediante indagini strumentali (es. laringoscopia ed esofagogastroduodenoscopia) e grado di severità del distress psicologico attraverso questionari standardizzati atti a valutare le diverse alterazioni psicopatologiche presenti. Inoltre, tali studi dovrebbero prevedere anche un confronto dei punteggi ottenuti dai pazienti con diagnosi conclamata di GERD/LPRD sulle diverse scale psicometriche impiegate per misurare il grado di distress psicologico con quelli ottenuti da soggetti di controllo (es. volontari sani o pazienti con altra patologia senza sintomi da reflusso), aspetto non sempre considerato nella gran parte degli studi. Infine, ove presente, il distress psicologico dovrebbe essere correlato con il tipo di risposta alla terapia anti-reflusso (modifiche dietetiche e dello stile di vita, in aggiunta a magnesio alginato e inibitori di pompa) e a quella combinata con gli interventi psicologici e/o psicofarmacologici al termine di un periodo di osservazione adeguato di almeno 12 settimane, durata di tempo necessario per risolvere i sintomi di lunga durata sia di natura depressiva sia ansiosa.



Bibliografia

- Aro P, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety Is Linked to New-Onset Dyspepsia in the Swedish Population: A 10-Year Follow-up Study. *Gastroenterology*. 2015; 148(5): 928-937.
- Bai P, Bano S, Kumar S, Sachdev P, Ali A, Dembra P, Bachani P, Shahid S, Jamil A, Rizwan A. Gastroesophageal Reflux Disease in the Young Population and Its Correlation With Anxiety and Depression. *Cureus*. 2021; 13(5): e15289.
- Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ, Haile JM, Scarinci IC, Schan CA, Dalton CB, Salley AN. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. *Am J Gastroenterol*. 1993; 88(1): 11-19.
- Bradley LA, Richter JE, Scarinci IC, Haile JM, Schan CA. Psychosocial and psychophysical assessments of patients with unexplained chest pain. *Am J Med*. 1992; 92(5A): 65S-73S.
- Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977; 196(4286): 129-136.
- Gong EJ, Choi KD, Jung HK, Youn YH, Min BH, Song KH, Huh KC. Quality of life, patient satisfaction, and disease burden in patients with gastroesophageal reflux disease with or without laryngopharyngeal reflux symptoms. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(7): 1336-1340.
- Havelund T, Lind T, Wiklund I, Glise H, Hernqvist H, Lauritsen K, Lundell L, Pedersen SA, Carlsson R, Junghard O, Stubberöd A, Anker-Hansen O. Quality of life in patients with heartburn but without esophagitis: effects of treatment with omeprazole. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(7): 1782-1789.
- Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, Vieth M, Willich SN, Lindner D, Stolte M, Malfertheiner P. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(12): 1515-1520.
- Johnston B T, Lewis S A, Love A H G. Do heartburn sufferers have a specific personality profile? *Gastroenterology*. 1992; 102: A91.
- Kamolz T, Bammer T, Granderath FA, Pointner R. Laparoscopic antireflux surgery in gastro-oesophageal reflux disease patients with concomitant anxiety disorders. *Dig Liver Dis*. 2001; 33(8): 659-664.
- Kamolz T, Bammer T, Wykypiel H Jr, Pasiut M, Pointner R. Quality of life and surgical outcome after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplication: one-year follow-up. *Endoscopy*. 2000; 32(5): 363-368.

- Kamolz T, Bammer T, Wykypiel Jr H, Pointner R. Coping with stress and personality in patients with or without stress related symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Z Gastroenterol.* 1999; 37: 265-270.
- Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CM, Smout AJ. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(6): 1089-1095.
- Laohasiriwong S, Johnston N, Woodson BT. Extra-esophageal reflux, NOSE score, and sleep quality in an adult clinic population. *Laryngoscope.* 2013; 123(12): 3233-3238.
- Lee OY, Mayer EA, Schmulson M, Chang L, Naliboff B. Gender-related differences in IBS symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(7): 2184-2193.
- Lee SP, Sung IK, Kim JH, Lee SY, Park HS, Shim CS. The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015; 21(2): 273-282.
- MacFarlane B. Management of gastroesophageal reflux disease in adults: a pharmacist's perspective. *Integr Pharm Res Pract.* 2018; 7: 41-52.
- Mishra P, Agrawal D, Chauhan K, Kaushik M. Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux Disease in Indian Population. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022; 74(Suppl 2): 1877-1881.
- Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZUD, Conway BR, Ghori MU. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (Gord): systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10: 5814.
- Oh JH, Kim TS, Choi MG, Lee H, Jeon EJ, Choi SW, Lee C, Chung IS. Relationship between Psychological Factors and Quality of Life in Subtypes of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver.* 2009; 3(4): 259-265.
- On ZX, Grant J, Shi Z, Taylor AW, Wittert GA, Tully PJ, Hayley AC, Martin S. The association between gastroesophageal reflux disease with sleep quality, depression, and anxiety in a cohort study of Australian men. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32(6): 1170-1177.
- Oyer SL, Anderson LC, Halum SL. Influence of anxiety and depression on the predictive value of the Reflux Symptom Index. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009; 118(10): 687-692.
- Pace F, Bazzoli F, Fiocca R, Di Mario F, Savarino V, Vigneri S, Vakil N. The Italian validation of the Montreal Global definition and classification of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21(4): 394-408.
- Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, Di Bonaventura



- MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012; 143(5): 1179-1187.
- Simrén M, Abrahamsson H, Svedlund J, Björnsson ES. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome seen in referral centers versus primary care: the impact of gender and predominant bowel pattern. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36(5): 545-552.
- Sundas A, Sampath H, Lamtha SC, Soohinda G, Dutta S. Psychosocial quality-of-life correlates in functional gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Mex. (Engl Ed)* 2022: S2255-534X(22)00082-2.
- Trus TL, Laycock WS, Waring JP, Branum GD, Hunter JG. Improvement in quality of life measures after laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg*. 1999; 229(3): 331-336.
- Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, Murphy TB, Naliboff BD, Levy RL. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016: S0016-5085(16)00218-3.
- Velanovich V. Quality of life and severity of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease: a clinical review. *Eur J Surg*. 2000; 166(7): 516-525.
- Velanovich V, Karmy-Jones R. Psychiatric disorders affect outcomes of antireflux operations for gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2001; 15(2): 171-175.
- Watson DI, Chan AS, Myers JC, Jamieson GG. Illness behavior influences the outcome of laparoscopic antireflux surgery. *J Am Coll Surg*. 1997; 184(1): 44-48.
- Wiklund I, Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, Scott M, Weir D, Fulton C, Gillon K, Peacock R. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-oesophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 30(1): 19-27.
- Wong MW, Bair MJ, Chang WC, Hsu CS, Hung JS, Liu TT, Yi CH, Lei WY, Vaezi MF, Gyawali CP, Chen CL. Clinical and psychological characteristics in gastroesophageal reflux disease patients overlapping with laryngopharyngeal reflux symptoms. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 34(10): 1720-1726.

Uso delle app per il monitoraggio dei sintomi LPR-correlati

M. Spadola Bisetti, N. Angelillo, B. Di Costanzo

La grande diffusione degli smartphone e la loro evoluzione tecnica, che li ha portati ad avere potenze di elaborazione del tutto paragonabili a piccoli computer, ha consentito la creazione di svariate applicazioni per il divertimento o per utilità in vari campi. La gestione della salute non è rimasta da meno in questo panorama, con la creazione di numerose app nel campo della medicina di ausilio per il clinico o per il paziente: si pensi solo alla facilità con la quale è attualmente possibile calcolare l'indice di massa corporea (BMI), quantizzare il rischio di malnutrizione o effettuare una analisi elettroacustica della voce in tempo reale.

Anche nel campo della patologia da reflusso sono state prodotte applicazioni disponibili per i principali sistemi Android o Ios.

Tralasciando le app con intenti più o meno marcatamente pubblicitari a vantaggio di farmaci o centri di cura, possiamo riconoscere che le applicazioni vengono sviluppate in base a quattro modalità principali:

- App di informazione: fornisce informazioni sulla patologia, sulle possibili cause e sui comportamenti da adottare per ridurre gli effetti del reflusso. Punta principalmente a generare consapevolezza della problematica nel paziente.
- Diario alimentare: strumento per la raccolta di informazioni sull'alimentazione tenuta da soggetto con reflusso eventualmente abbinata al calcolo dell'introito calorico e del BMI. I dati possono essere successivamente condivisi con il medico curante.
- Tracker della sintomatologia del reflusso: consente di tenere un diario della frequenza e della gravità delle manifestazioni sintomatologiche del reflusso durante la giornata e nel corso del tempo, eventualmente con la possibilità di metterle in relazione con le attività svolte o l'introito



alimentare. Anche in questo caso, i dati possono essere trasmessi al proprio Curante a supporto della diagnosi e del trattamento.

- Gruppi di auto-aiuto: community di pazienti accomunati dalla stessa problematica inerente il reflusso con scambio di informazioni e consigli, eventualmente moderati da un sanitario.

A titolo esplicativo e non esaustivo esaminiamo qualche esempio.

Acid Reflux Diet Guidelines (Kulle Studio 2019). Strutturata in tre sezioni, presenta una panoramica divulgativa sulla patologia da reflusso, un programma dietetico settimanale ed un calcolatore di BMI (figura 1).

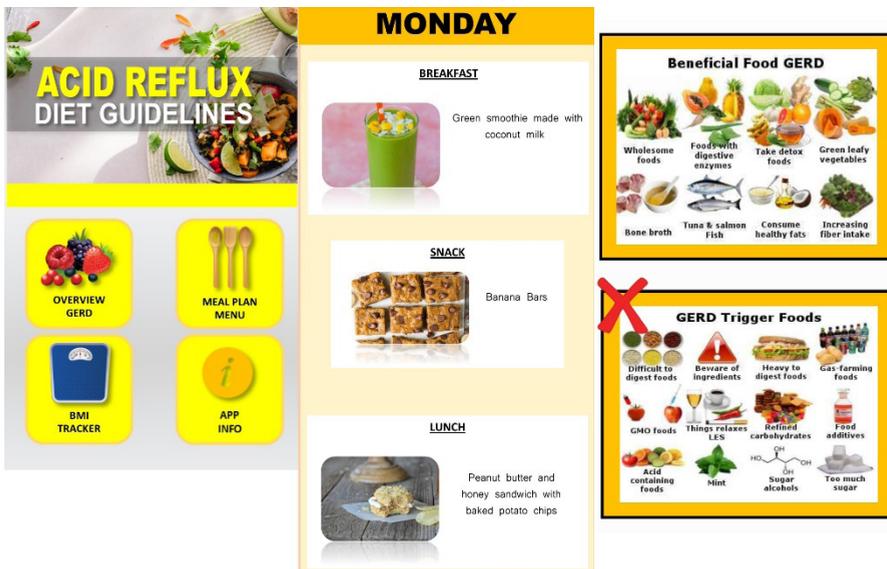


Fig. 1 - Schermate dell'app Acid Reflux Diet Guideline.

Acid Reflux Diet Helper (Donaldson, 2021). Si basa sulla possibilità di tenere un diario alimentare quotidiano in cui annotare la severità dei sintomi correlata al cibo assunto, all'attività svolta e all'eventuale assunzione di farmaci. Si presenta, inoltre, come strumento di aiuto nella scelta degli alimenti più adeguati per ridurre i sintomi di reflusso con un elenco di cibi e bevande catalogati come favorenti, neutre o ostacolanti il reflusso. Le proprie esperienze, infine, possono essere condivise con la comunità degli altri utenti. (figura 2).

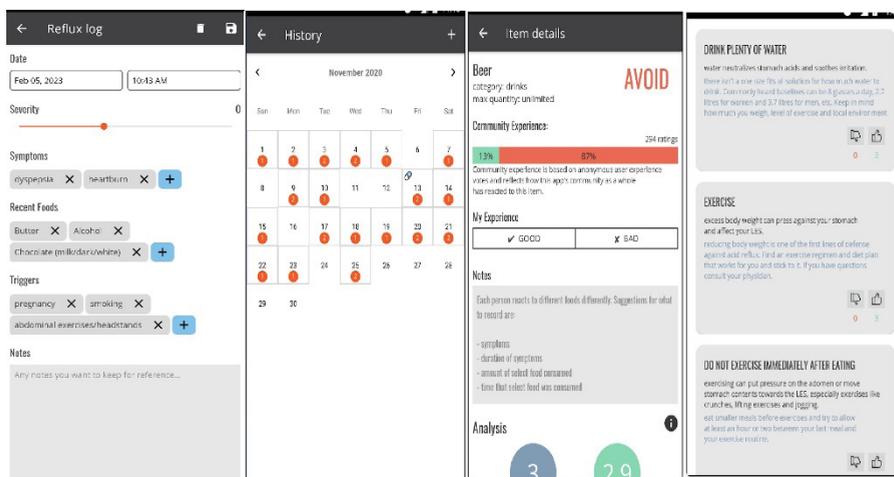


Fig. 2 - Schermate dell'app Acid Reflux Diet Helper.

Refluxlog - Acid Reflux and Heartburn Trigger Log (Softarch, 2021). Tracker per il tracciamento quotidiano del numero di episodi, della durata e dell'intensità dei sintomi di reflusso con possibilità di annotare, minuto per minuto, qualità e quantità del cibo assunto con conseguente ricerca delle situazioni trigger scatenanti (figura 3).

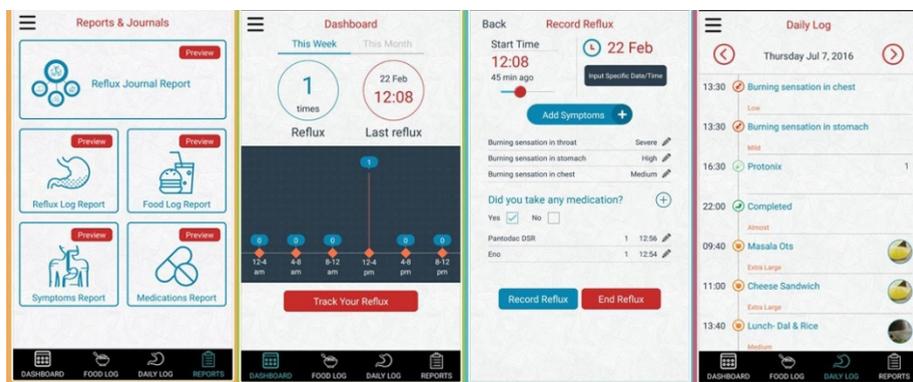


Fig. 3 - Schermate dell'app Refluxlog.

Le applicazioni valutate presentano sostanzialmente le stesse criticità: sono solo in inglese, e ciò potrebbe non renderle fruibili al paziente italiano, e si basano sulla puntuale registrazione soggettiva da parte dell'utente di



tutti gli eventi senza la possibilità di tracciamenti automatici ed obiettivi da parte dell'app.

La letteratura in merito è assai scarsa: si può citare solo il lavoro di Kim e collaboratori (2022) il quale suggerisce le modalità di progettazione di una app per persone con malattia da reflusso gastroesofageo basata su quattro "attività-chiave" (figura 4):

- monitorare i sintomi della MRGE;
- fornire suggerimenti sullo stile di vita;
- raccogliere i dati sui sintomi;
- condividere le informazioni raccolte con il proprio curante e la comunità degli altri utenti.

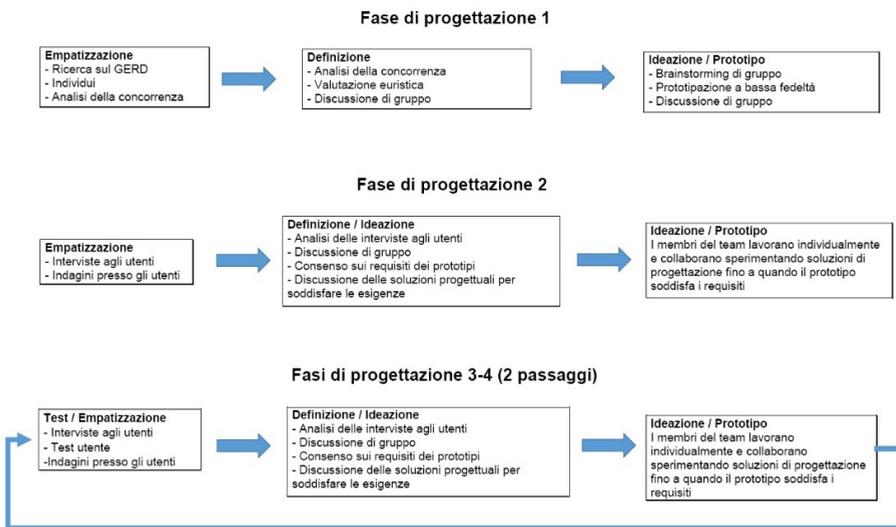


Fig. 4 - Diagramma del processo progettuale dell'app di Kim e coll. (2022).

Il vero salto di qualità, tuttavia, lo si potrà ottenere solo con la realizzazione di applicazioni che incrocino sintomi ed abitudini di vita con altri dati di tipo biometrico ad esempio la frequenza cardiaca rilevata da orologi smart, data la nota correlazione fra tachicardia e reflusso severo (a titolo di esempio Elliott EM, 2016), o la qualità della voce rilevata tramite microfoni e sistemi di analisi della voce (Nacci e coll., 2022; Astolfi e coll., 2017; Castellana e coll, 2017).

Un altro aspetto interessante potrebbe essere la realizzazione di applicazioni che aiutino a monitorare il rischio di reflusso, considerando il tipo di cibi e bevande assunte abitualmente. Ad esempio, partendo dallo studio del 2019 di Lechien e coll., in cui viene individuato il livello reflussogeno di cibi e bevande, il soggetto potrebbe essere aiutato a monitorare la propria alimentazione al fine di ridurre il rischio di LPR.

Infine, sarebbe opportuna la realizzazione di applicazioni che, in un'ottica di tipo comportamentale, prevedano una sorta di "token economy", ossia l'assegnazione di punteggi diversificati a seconda che il soggetto rispetti o meno le norme di comportamento alimentare consigliate, in modo da aumentarne la motivazione.

Bibliografia

- Astolfi A, Carullo A, Corbellini S, Spadola Bisetti M, et al. View profile Long-term voice monitoring with smartphone applications and contact microphone May 2017. *The Journal of the Acoustical Society of America* 141(5): 3541-3541.
- Castellana A, Carullo A, Corbellini S, Astolfi A, Spadola Bisetti M, Colombini J. Cepstral Peak Prominence Smoothed distribution as discriminator of vocal health in sustained vowel, in *Proc. IEEE I2MTC*, Torino, Italy, May 22-25, 2017; 552-557.
- Donaldson D. Acid Reflux Diet Helper. 2021. Disponibile in: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.appstronautstudios.acidrefluxhelper> [visitato 04/02/2023].
- Elliott EM. The Relationship Between Resistant Tachycardia and Treatment for GERD. *Explore (NY)*. 2016 Nov-Dec; 12(6): 456-458.
- Kim MJ, Schroeder S, Chan S, Hickerson K, Lee YC. Reviewing the User-Centered Design Process for a Comprehensive Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) App. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 20; 19(3): 1128.
- Kulle Studio. Acid Reflux Diet Guidelines. 2019. Disponibile in: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.kullestudio.acidrefluxdietguidelines> [visitato 04/02/2023].
- Lechien JR, Bobin F, Mouawad F, Zelenik K, Calvo-Henriquez C, Chiesa-Estomba CM, Enver N, Nacci A, Barillari MR, Schindler A, et al. Development of scores



assessing the refluxogenic potential of diet of patients with laryngopharyngeal reflux. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Dec; 276(12): 3389-3404.

Nacci A, Bastiani L, Barillari MR, Martinelli M, Lechien JR, Simoni F, Berrettini S, Fattori B. Reflux Symptom Index (RSI) and Singing Voice Handicap Index (SVHI) in Singing Students: A Pilot Study. *J Voice.* 2022 Mar; 36(2): 288.

Softarch Technologies AS. Refluxlog - Acid Reflux and Heartburn Trigger Log. 2021. Disponibile in: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.Reflux-Log.app&hl=it> [visitato 05/02/2023].

Elenco degli autori e delle autrici

Adamo Giulia

Dipartimento di Ricerca Traslazionale delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

Aldè Mirko

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di scienze cliniche e di comunità; Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SS Audiologia, Milano

Angelillo Marco

Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, UOSD di Riabilitazione Audio-Foniatrica. Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Angelillo Nicola

Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, UOSD di Riabilitazione Audio-Foniatrica. Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Angelino Silvia

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Arcangeletti Andrea

Servizio di Audiologia Foniatria, UO di ORL, Ausl Romagna, Ospedale Infermi, Rimini

*Astorina Alessia*

Unità Operativa di Audiologia e Foniatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini, Università Magna Graecia di Catanzaro

Barillari Maria Rosaria

Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva-UOSD di Riabilitazione Audio-Foniatrica. Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Barillari Umberto

Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Bassani Sara

Otorinolaringoiatria, Dipartimento testa-collo, Università degli studi di Verona

Bastiani Luca

Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Pisa

Battilocchi Ludovica

Università degli studi di Milano, Dipartimento di scienze cliniche e di comunità; Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Milano

Berrettini Stefano

U.O. Otorinolaringoiatria Audiologia Foniatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Bucci Paola

Dipartimento di Psichiatria, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Cacciatore Massimiliano

Dipartimento di Ricerca Traslationale delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

Cammarota Giovanni

Centro di Malattie Digestive, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; Dipartimento Universitario di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Cammaroto Giovanni

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Cannavicci Angelo

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Cantarella Giovanna

Università degli studi di Milano, Dipartimento di scienze cliniche e di comunità; Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Milano

Capobianco Silvia

U.O. Otorinolaringoiatria Audiologia Foniatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Caporusso Edoardo

Dipartimento di Psichiatria, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Caragli Valeria

Clinica ORL, Azienda Policlinico-Universitaria di Modena

Carmignani Ilaria

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

Carroll Thomas L.

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Harvard Medical School, Boston, MA USA; Division of Otolaryngology-Head and Neck Sur-



gery, Department of Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA
USA

Chiarella Giuseppe

Unità Operativa di Audiologia e Foniatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini, Università Magna Graecia di Catanzaro

Cocuzza Salvatore

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e tecnologie Avanzate G.F.Ingrassia, Catania

Comini Lara

Oncologia Testa-Collo, Istituto oncologico di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo, Torino

Cosi Ginevra

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

Costa Giuseppe

Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva-UOSD di Riabilitazione Audio-Foniatrica. Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Cunsolo Elio

UOC di Otorinolaringoiatria-Ospedale di Modena e Reggio Emilia. Modena, Modena

D'Alessio Pasquale

Dipartimento di Chirurgia, Odontoiatria, Pediatria, Università degli Studi di Verona

D'Anna Carolina

U.O. Otorinolaringoiatria Audiologia Foniatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

De Bortoli Nicola

Dipartimento di Ricerca Traslazionale delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

De Corso Eugenio

Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; Dipartimento Universitario Testa-Collo e Organi di Senso, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

De Filippis Cosimo

Dipartimento di Neuroscienze – Università di Padova

De Vito Andrea

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Devore Elliana K.

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Harvard Medical School, Boston, MA USA

Di Costanzo Brigida

Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Dimattia Francesca

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano

Docimo Ludovico

UOC Chirurgia Generale, Mininvasiva, Oncologica e dell'Obesità, Università della Campania Luigi Vanvitelli

D'Onghia Alessandra

Università degli studi di Milano, Dipartimento di scienze cliniche e di comunità



Eplite Angelo

UOC Otorinolaringoiatria, Ospedale Luigi Sacco, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Esposito Katherine

U.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Fabrazzo Michele

Dipartimento di Psichiatria, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Farneti Daniele

Servizio di Audiologia Foniatria, UO di ORL, Ausl Romagna, Ospedale Infermi, Rimini

Fattori Bruno

U.O. Otorinolaringoiatria Audiologia Foniatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Fetoni Anna Rita

Dipartimento di Neuroscienze-UOC di Audiologia e Vestibologia. Università di Napoli Federico II

Firinu Elisabetta

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Forli Francesca

U.O. Otorinolaringoiatria Audiologia Foniatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Frasconi Piercarlo

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Frassinetti Sabrina

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Galli Jacopo

Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; Dipartimento Universitario Testa-Collo e Organi di Senso, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Genovese Elisabetta

Programma di Audiologia Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

Giordano Giulia Maria

Dipartimento di Psichiatria, Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli

Gitto Marco

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano

Gobbi Riccardo

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Grigagliute Egle

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate Università di Catania

Guarino Pierre

U.O.C. Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Ospedale Civile “Santo Spirito” di Pescara

Guarnaccia Maria Consolazione

Clinica ORL, Azienda Policlinico-Universitaria di Modena



Ingelido Carla

U.O.C. Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Ospedale Civile "Santo Spirito" di Pescara

La Mantia Ignazio

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate Università di Catania

Lechien Jerome R.

Department of Laryngology and Bronchoesophagology, EpiCURA Hospital, Faculty of Medicine, University of Mons, Mons, Belgium; Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Foch Hospital, Paris Saclay University, Paris, France

Lazzerini Francesco

U.O. Otorinolaringoiatria Audiologia Foniatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Liberale Carlotta

Otorinolaringoiatria, Dipartimento testa-collo, Università degli studi di Verona

Lovino Camerino Paola

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Maiolino Luigi

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate Università di Catania

Maiorino Mariaida

U.O.C. di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Maniaci Antonio

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e tecnologie Avanzate G.F.Ingrassia, Catania; Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale · CHU de Marseille - Hôpital de la Conception

Mannelli Giuditta

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

Marchese Maria Raffaella

Unità Operativa Complessa di Otorinolaringoiatria, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma; Dipartimento Universitario Testa-Collo e Organi di Senso, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Mazzetti Luca

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

Meccariello Giuseppe

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Mirra Giuseppina

Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva- Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Molteni Gabriele

Otorinolaringoiatria, Dipartimento testa-collo, Università degli studi di Verona

Mozzanica Francesco

Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano; UOC di Otorinolaringoiatria, Ospedale San Giuseppe, IRCCS Multimedica, Milano

Nacci Andrea

U.O. Otorinolaringoiatria Audiologia Foniatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Pagani Rebecca

U.O. Otorinolaringoiatria Audiologia Foniatria Universitaria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana



Parrinello Giampiero

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Pignataro Lorenzo

Università degli studi di Milano, Dipartimento di scienze cliniche e di comunità; Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, SC Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Milano

Pisani Davide

Unità Operativa di Audiologia e Foniatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini, Università Magna Graecia di Catanzaro

Pizzorni Nicole

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano

Pricoco Grazia

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Tecnologie Avanzate Università di Catania

Puzzuoli Fantoni Alessandro

Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva-UOSD di Riabilitazione Audio-Foniatria. Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Reale Marella

Otorinolaringoiatria e Otoneurochirurgia Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Robotti Carlo

UOC Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Rocca Sara

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano

Rodio Angelica

Scuola di Specializzazione in Audiologia e Foniatria, Università di Napoli Federico II

Ruoppolo Giovanni

I.R.C.C.S. San Raffaele - Roma

Saibene Alberto

UOC di Otorinolaringoiatria, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano; Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

Santoro Giovanni Paolo

Otorinolaringoiatria e Otoneurochirurgia Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Scaramuzza Giulia

Dipartimento di Ricerca Traslazionale delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

Schindler Antonio

Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano

Solomon Isaac

University of California San Diego School of Medicine, San Diego, California USA

Spadola Bisetti Massimo

Foniatria, S.C. Otorinolaringoiatria U. A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Stringa Luigi

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì



Tolone Salvatore

UOC Chirurgia Generale, Mininvasiva, Oncologica e dell'Obesità, Università della Campania Luigi Vanvitelli

Vicini Claudio

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Viola Pasquale

Unità Operativa di Audiologia e Foniatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Mater Domini, Università Magna Graecia di Catanzaro

Visaggi Pierfrancesco

Dipartimento di Ricerca Traslazionale delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

Visconti Irene Claudia

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì

Winston Jennifer L.

Division of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

Volume pubblicato nel mese di maggio 2023

EX LIBRIS



Αριστοτέλης

Questo ebook appartiene a
Silvia Capobianco