

# Laringofaringealni refluks kao uzrok respiratornih simptoma

Ivan Pavić<sup>1</sup>, Jadranka Vela Ljubić<sup>2</sup>, Iva Hojsak<sup>1</sup>

*Laringofaringealni refluks je povrat želučanog sadržaja iz želuca kroz jednjak u farinks i larinks. Iako je laringofaringealni refluks prepoznat kao važan uzrok respiratornih simptoma, dijagnostika laringofaringealnog refluksa u djece nije jednostavna i izazov je za kliničara. U ovom radu prikazujemo 4,5-godišnjeg dječaka u kojeg je obradom ponavljajućih bronhoopstrukcija i dugotrajnog nadražajnog kašlja postavljena dijagnoza laringofaringealnog refluksa.*

**Ključne riječi:** laringofaringealni refluks; znakovi i simptomi, respiratorni; djetete, predškolsko

## UVOD

Laringofaringealni refluks (LPR) ekstraesofagealna je manifestacija gastroesofagealnog refluksa (GER), odnosno povrat želučanog sadržaja iz želuca kroz jednjak u farinks i larinks gdje, ostvarujući blizak kontakt s tkivom gornjeg dišnog sustava, može biti uzrokom različitih respiratornih simptoma (1). Točna prevalencija LPR-a u dječjoj dobi nije poznata, smatra se da jedno od petero djece boluje od LPR-a (2), što je slično utvrđenoj prevalenciji u odraslih koja je 18% (3). Iako je to pojam koji se u literaturi pojavljuje više od 30-ak godina, LPR je još i sad nedovoljno definiran, zbog čega se i danas često ne prepoznaje.

U ovom radu prikazujemo 4,5-godišnjeg dječaka kod kojeg je u sklopu obrade ponavljajućih bronhoopstrukcija i dugotrajnog nadražajnog kašlja postavljena dijagnoza LPR-a.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Dječak u dobi od 4,5 godine upućen je u Kliniku za dječje bolesti Zagreb zbog ponavljajućih bronhitisa uz dugotrajne napadaje suhog nadražajnog kašlja, koji se pojavljuju posljednje 2,5 godine. Do dolaska je višekратно liječen antibioticima, bronhodilatatorima, inhalirajućim kortikosteroidima, montelukastom, no ništa od navedene ordinirane terapije nije polučilo očekivani učinak. Obiteljska anamneza je negativna na atopijske bolesti. Osobna anamneza je osim navedenog uredna. Kod prijma je klinički status bio uredan. Dotadašnjom dijagnostičkom obradom, obavljenom u drugoj ustanovi, nađen je uredan RTG pluća, negativan ubodni kožni test na inhalacijske alergene, Dunger 250, negativni

bris na eozinofile u nosu, IgE uk. 26,7 kU/L, IgA 0,8 g/L, IgM 1,0 g/L, IgG 8,7 g/L, kloridi u znoju 21 mmol/L. Zbog sumnje na to da je LPR uzrok dječakovih tegoba, specijalist ORL-a obavio je fiberoendoskopski pregled (slika 1), na kojem su nađeni: prohodni nosni hodnici, hipertrofija adenoida (1/3), dosta sekreta u epifarinksu i orofarinksu, hiperemija sluznice epifarinksa, vretenasto zadebljane glasnice, hiperemija i edem aritenoida, interaritenoidnog prostora i laringealne strane epiglotisa. Na osnovi navedenog nalaza indicirana je 24-satna pH-metrija jednjaka s višekanalnom impedancijom (MII-pH, od eng. *multi channel intraluminal impedance and pH monitoring*), kojom je potvrđena sumnja i postavljena dijagnoza LPR-a (nađeno 25 kiselih refluksa od kojih 6 doseže proksimalnu trećinu jednjaka, te 42 slabo kiselih refluksa od kojih 22 dosežu proksimalno; *symptom association probability* (SAP) 100%). Uvedena je terapija inhibitorom protonске pumpe (PPI – engl. *proton pump inhibitors*) (esomeprazol, 1 mg/kg TM tijekom šest tjedana, potom 0,5 mg/kg TM idućih šest tjedana) uz strogo pridržavanje antirefluksnih mjera (dječaku je savjetovano uzimati više količinski manjih obroka tijekom dana, izbjegavati masnu i začinjenu hranu, slatko na prazan želudac, gazirana pića, a obroke je trebalo uzimati minimalno dva sata prije spavanja, spavanje uz povišeno uzglavlje), prema zajedničkim preporukama

<sup>1</sup> Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

<sup>2</sup> KBC Split, Klinika za ORL, Spinčićeva 1, 21000 Split

### Adresa za dopisivanje:

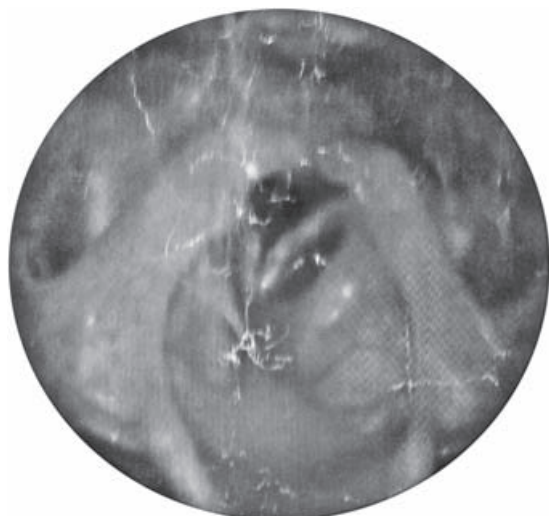
Dr. sc. Ivan Pavić, dr. med.; Klinika za dječje bolesti Zagreb; Klaićeva 16; 10000 Zagreb; e-mail: ipavic01@gmail.com

Primljeno/Received: 4. 9. 2015., Prihvaćeno/Accepted: 30. 9. 2015.

Američkog i Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (4). Već dva tjedna nakon uvedene terapije simptomi se više nisu javljali. Nakon četiri mjeseca obavljen je kontrolni fiberoendoskopski ORL pregled (slika 2), koji je u znatnom poboljšanju, zbog čega smo se odlučili za kontrolnu 24h MII-pH koja je bila u potpunosti uredna (nađeno pet kiselih refluksa, od kojih jedan doseže proksimalnu trećinu jednjaka, te devet slabo kiselih refluksa od kojih tri dosežu proksimalno; SAP 50%). Dječak se i dalje pridržava antirefluksnih mjera te već 18 mjeseci nije imao recidiv bronhitisa ni napadaje kašlja.

## RASPRAVA

U ovom smo radu prikazali dječaka s ekstrapneurološkim manifestacijama GER-a, tj. dječaka kod kojeg smo obradom



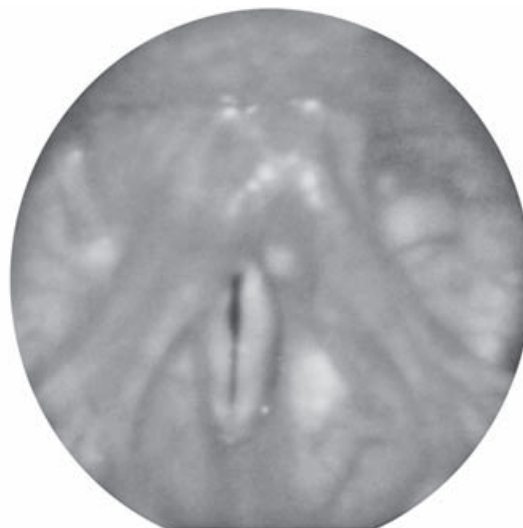
SLIKA 1. Fiberoendoskopski nalaz larinksa u dječaka prije provođenja MII-pH koji upućuje na LPR



složene respiratorne simptomatologije postavili dijagnozu LPR-a kao uzroka njegovih tegoba. Veza između GER-a i respiratornih simptoma je kompleksna. Prema najnovijim teorijama GER pridonosi pojavi ekstrapneuroloških sindroma preko dva osnovna mehanizma, i to: direktno odnosno aspiracijski i indirektno, tj. refleksnim lukom posredovanim vagusom (5).

Iako se kliničke manifestacije LPR-a najčešće javljaju u području grkljana, danas se zna da LPR može uzrokovati simptome i u nosu, sinusima, srednjem uhu, ždrijelu i plućima (6). U djece se LPR klinički prezentira različitim simptomima koji primarno ovise o djetetovoj dobi (1). Djeca do druge godine života prezentiraju se sa regurgitacijom, povraćanjem, otežanim gutanjem, nenapredovanjem na tjelesnoj masi, apnejamama, ponavljajućim subglotičnim laringitisom, laringomalacijom, subglotičnom stenozom ili kroničnim respiratornim simptomima (2). U djece starije životne dobi najčešći simptomi LPR-a su kronični kašalj, kronično čišćenje grla, promuklost, postnazalna sekrecija, bol u grlu, peckanje u ustima, globus faringus, epizode gušenja i laringospazmi (2). Starija djeca mogu imati i tipične simptome GERB-a kao što su žgaravica, bol iza prsne kosti i podrigivanje (7). No navedeni tipični simptomi su prisutni u svega do 20% bolesnika s LPR-om (7). Nesumnjivo je da jedan dio upalnih bolesti, kao što su kronični laringitis i faringitis, kronični rinosinusitis te posebno u dječjoj dobi hiperplazija tonzila, sekretorni otitis i laringomalacija, imaju vezu s LPR-om (8, 9). Također je dokazano da velik postotak bolesnika s astmom ima LPR te da LPR može biti jedan od uzroka aspiracijske pneumonije, bronhiektazija i kronične opstruktivne plućne bolesti (10).

Dijagnoza LPR-a u dječjoj dobi postavlja se temeljem anamneze o pojavnosti kliničkih simptoma i znakova, detaljnog kliničkog pregleda, koji uključuje fiberoendoskopski pregled



SLIKA 2. Fiberoendoskopski nalaz larinksa u dječaka nakon provedene terapije

specijalista ORL-a, na osnovi kojeg se postavlja sumnja i indikacija za 24h MII-pH, koja se danas smatra zlatnim standardom za dijagnozu, te evaluaciju težine bolesti (2). Najčešće promjene vidljive fiberendoskopskim pregledom grkljana, a koje se povezuju s LPR-om su: subglotični edem, obliteracija ventrikla, eritem ili hiperemija, edem glasnica, difuzni edem grkljana, hipertrofija stražnje komisure, granulom i gusti laringealni sekret. Bodovanjem svake od navedenih promjena *Belafsky i sur.* su sastavili RFS (od engl. *Reflux Finding Score*) dijagnostički upitnik, na osnovi kojeg su iznijeli da se s velikom vjerojatnošću može dijagnosticirati LPR ako je RFS > 7 od mogućih maksimalnih 26 bodova (11). No iako su promjene uzrokovane LPR-om najčešće vidljive u području grkljana, novija istraživanja upućuju na to da LPR može dovesti do promjena i u drugim dijelovima dišnog sustava, o čemu treba voditi računa prilikom pregleda djeteta sa simptomima i znakovima koji mogu biti ekstrapnefaringealne manifestacije GER-a (2). Važno je naglasiti da se promjene vidljive prilikom ORL pregleda, a koje se povezuju s LPR-om, mogu naći u određenom broja asimptomatskih osoba ili kod nekih drugih bolesti larinksa, tj. vezati za neke druge etiološke faktore (12), upućujući na njihovu nisku specifičnost za dijagnozu LPR-a te potrebu za brojnijim istraživanjima, kako bi se utvrdilo koje od navedenih promjena imaju visoku specifičnost za dijagnostiku LPR-a dječje dobi. Prema tome na osnovi anamnestičkih podataka i kliničkim pregledom utvrđenih promjena sumnjivih na LPR postavlja se indikacija za provođenje 24h MII-pH. Kombiniranjem konvencionalnog pH senzora i višekanalne impedancije omogućeno je da se uz precizno evidentirane refluksne, njihov sadržaj (zrak, tekućina, mješavina zraka i tekućine), visinu dosega i čišćenje iz jednjaka može točno odrediti i njihova pH vrijednost, čime se uz kiseli (pH ≤ 4,0) još mogu otkriti slabokiseli (pH > 4,0 - < 7,0) i nekiseli tzv. slaboalkalni (pH ≥ 7,0) refluksni događaji (13).

Istraživanja primjene 24h MII-pH u djece pokazala su da većina refluksnih epizoda u djece mlađe od dvije godine nisu povezana s padom vrijednosti pH ispod 4,0, što se objašnjava učestalim hranjenjem i puferiranjem želučanog sadržaja (14). Također je dokazano da ne samo kiseli nego i slabokisel i slaboalkalni refluksi mogu biti uzrokom respiratornih simptoma u djece (15), upućujući na činjenicu da primjenom same pH-metrije velika većina refluksnih epizoda ne bi ni bila otkrivena, te na potrebu provođenja 24h MII-pH u evaluaciji djece sa sumnjom na LPR. Uz mogućnost otkrivanja slabokiselih i slaboalkalnih refluksnih epizoda primjenom MII-pH moguće je utvrditi i vremensku povezanost između raznih simptoma i pojedinih vrsta refluksnih epizoda. Od triju poznatih parametara kojima se procjenjuje odnos simptoma i refluksnih epizoda prihvaćeno je da je SAP (od engl. *symptom association probability*) parametar kojim se najpreciznije analizira povezanost simptoma i refluksa, s ob-

zirom na to da broj refluksnih epizoda i broj simptoma najmanje utječu na njegovu vrijednost. Vrijednost SAP > 95% smatra se pozitivnim nalazom koji označava dobru vremensku povezanost refluksa i registriranih simptoma (6). Dokazivanje vremenske povezanosti između simptoma i refluksnih epizoda važno je za simptome kratkog trajanja (kašalj, apneja, pad saturacije kisikom), dok je za dugotrajne simptome (laringitis, promuklost, bronhitis) mnogo važnija cjelokupna analiza MII-pH pretrage (6).

Liječenje LPR-a započinje promjenama životnog stila i navika, koji dovode do znatnog poboljšanja, a dokazano mogu dovesti i do kompletnog izlječenja (16). Osnovne promjene načina života podrazumijevaju smanjenje prekomjerne tjelesne mase, veći broj manjih obroka uz izbjegavanje hrane pred odlazak na spavanje, spavanje u povišenom položaju te identificiranje namirnica koje potiču smetnje, uz njihovu zamjenu sa sličnima koje ne izazivaju simptome LPR-a. Strogo pridržavanje navedenih promjena može dovesti i do potpunog izlječenja LPR-a (2, 16). Ako promjene životnog stila i navika ne poluče željeni rezultat, potrebno je provoditi adekvatnu antirefluksnu terapiju. Kao i u odraslih, i kod djece se kao prva linija medikamentozne terapije preporučuju PPI, a od brojnih preparata lansoprazol i omeprazol je Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA od engl. *Food and Drug Agency*) registrirala za primjenu od rane dojenačke dobi, no i druge pripravke koji su registrirani u Europi (kao esomeprazol i pantoprazol) kliničari često primjenjuju (2). Antagonisti histaminskih 2 (H2) receptora su lijekovi druge linije i kod djece mogu biti od pomoći prilikom skidanja s PPI, iako ne postoje jasni stavovi o njihovoj ulozi u liječenju LPR-a dječje dobi, a ograničavajući čimbenik je i tahiflaksija samih receptora tijekom liječenja ovim preparatima, zbog čega je njihova učinkovitost ograničena vremenom (2). Izostanak adekvatnog odgovora na strogo provedene higijensko-dijetne mjere i adekvatno ordiniranu medikamentoznu terapiju može biti indikacija za kirurško liječenje refluksa, ali samo kod one djece koja imaju životno ugrožavajuće simptome ili stupanj bolesti koji značajno smanjuje njihovu kakvoću života, unatoč maksimalnoj medikamentoznoj terapiji (16). Uzimajući u obzir da kirurško rješavanje refluksa sa sobom nosi rizik od neuspjeha, značajnog morbiditeta, pa čak i mogućeg smrtnog ishoda, ova je metoda liječenja ostavljena kao krajnje rješenje kod djece s najtežim kliničkim manifestacijama bolesti (17).

## ZAKLJUČAK

Činjenica da ekstrapnefaringealni simptomi GER-a uglavnom nisu povezani s tipičnim ezofagealnim simptomima, te da mogu uz kisele biti uzrokovani slabokiselim i slaboalkalnim refluksima, upućuje na važnost provođenja 24h MII-pH u evaluaciji djece sa sumnjom na LPR. Promišljanje o LPR-u

moglo bi promijeniti dosadašnje shvaćanje etiopatogeneze brojnih simptoma, a pravilna i pravodobna dijagnostika LPR-a mogla bi dovesti do promjene terapijskih postupaka i njihove učinkovitosti u liječenju bolesti i stanja za koje je utvrđeno da mogu biti uzrokovana LPR-om.

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad. *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

1. Stavroulaki P. Diagnostic and management problems of laryngopharyngeal reflux disease in children. *Int J Pediatr Otorinolaryngol.* 2006;70:579-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.10.021>
2. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink M. Laryngopharyngeal reflux disease in children. *Pediatr Clin N Am.* 2013;60:865-78. doi: 10.1016/j.pcl.2013.04.011.
3. Koufman JA, Johnston N. Potential benefits of pH 8.8 alkaline drinking water as an adjunct in the treatment of reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012;121:431-4. doi: 10.1177/000348941212100702
4. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo, 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;49:498-547.
5. Farrel S, McMaster C, Gibson D, Shields MD, McCallion WA. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastro-oesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Ped Surg.* 2006;41:289-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.11.002>
6. Pavić I, Babić I, Čepin Bogović J. Vrijednost 24-satne pH-metrije jednjaka s impedancijom u dijagnostici laringofaringealnog refluksa. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, ur. *Kronična bolest i dišni sustav.* Split: KBC Split, 2015;143-51.
7. Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH, Medeiros T, Assunção AR. Laryngopharyngeal reflux: diagnosis, treatment, and latest research. *Int Arch Otorinolaryngol.* 2014;18:184-91. doi: 10.1055/s-0033-1352504.
8. Bauduoin T. Laringofaringealni refluks (LPR)-nov pogled na bolesti dišnih putova. *Medix.* 2004;53:103-5.
9. Rožmanić V, Velepić M, Ahel V, Bonifančić D, Velepić M. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:278-80.
10. Harding SM, Allen JE, Blumin JH, Warner EA, Pellegrini CA, Chan WW. Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann NY Acad Sci.* 2013;1300:43-52. doi: 10.1111/nyas.12231.
11. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111:1313-7. doi: 10.1097/00005537-200108000-00001
12. Milstein C, Charbel S, Hicks D, Abelson T, Richter J, Vaezi M. Prevalence of laryngeal irritation signs with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope.* 2005;115:2256-61. doi: 10.1097/01.mlg.0000184325.44968.b1
13. Čepin Bogović J, Pavić I. Kronični kašalj i 24-satna pH-metrija jednjaka s višekanalnom intraluminalnom impedancijom. U: Pavlov N, Čulić S, Miše K, ur. *Kronična bolest i dišni sustav.* Split: KBC Split, 2014;143-51.
14. Salvatore S, Arrigo S, Luini C, Vandenplas Y. Esophageal impedance in children: symptom-based results. *J Pediatr.* 2010;157:949-54. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.029.
15. Pavić I, Čepin Bogović J, Hojsak I. The relationship between gastroesophageal reflux and chronic unexplained cough in children. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;30: doi: 10.1177/0009922815603675 [Epub ahead of print]
16. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, et al. Optimal treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4:287-301. doi: 10.1177/2040622313503485
17. Zerbib F, Sifrim D, Tutuian R, Attwood S, Lundell L. Modern medical and surgical management of difficult-to-treat GORD. *United Eur Gastroenterol J.* 2013;1:21-31. doi: 10.1177/2050640612473964

#### SUMMARY

## Laryngopharyngeal reflux as a cause of respiratory symptoms

I. Pavić, J. Vela Ljubić, I. Hojsak

*Laryngopharyngeal reflux is the reflux of gastric content into the larynx and pharynx. Although laryngopharyngeal reflux has been recognised as an important cause of respiratory symptoms, diagnosing laryngopharyngeal reflux in children is still challenging. We present a 4.5-year-old boy in whom we found laryngopharyngeal reflux as a cause of chronic cough and recurrent wheezing episodes.*

**Keywords:** laryngopharyngeal reflux; signs and symptoms, respiratory; child, preschool