

# Laringofaringealni refluks (LPR) – nov pogled na bolesti dišnih putova

dr. sc. Tomislav Baudoin

Klinika za otorinolaringologiju i cervikofacijalnu kirurgiju KB "Sestre milosrdnice", Zagreb

Laringofaringealni refluks (LPR) noviji je klinički entitet koji se pojavljuje u literaturi tek posljednjih 25 godina. Do tada je LPR ostajao neprepoznat ili se tumačio kao atipični gastroezofagealni refluks (GER). Važnost tog entiteta tek treba procijeniti premda je, prema dosadašnjim saznanjima, LPR izrazito proširen i udružen s brojnim simptomima glave i vrata i mnogim dijagnozama digestivnog i respiratornog sustava, kao jedini uzrok ili jedan od čimbenika u nastanku bolesti aerodigestivnog trakta. Promišljanje o LPR-u moglo bi promijeniti dosadašnje shvaćanje etiopatogeneze brojnih bolesti, a pravilna i pravovremena dijagnostika LPR-a mogla bi mijenjati terapijske pristupe i njihovu učinkovitost u liječenju bolesti kao što su kronični laringitis i faringitis, kronični rinosinitis, astma, opstruktivna apnea u snu, sekretorni otitis u djece te laringomalacija, pa čak i promijeniti preventivni i terapijski pristup karcinomima grkljana i ždrijela

**L**aringofaringealni refluks (*laryngopharyngeal reflux* – LPR) predstavlja povrat gastričkog sadržaja iz želuca, kroz jednjak u laringofarinks. To je noviji klinički entitet koji je do nedavno, a u svakodnevnoj praksi je još uvijek, neprepoznat ili se tumači kao atipični gastroezofagealni refluks (GER).

Rezultati recentnih istraživanja pokazuju vezu tog entiteta s mnogim bolestima gornjih dišnih putova. Nesumnjivo je da je jedan dio upalnih bolesti, kao što su kronični laringitisi i faringitisi, kronični rinosinitisi, sekretorni otitisi i laringomalacija u vezi s LPR-om. Dokazano je da veliki postotak astmatičara ima LPR, te da je LPR izrazito čest kod bolesnika s karcinomima grkljana i ždrijela. Rasvjetljavanje uloge LPR-a u patogenezi navedenih bolesti moglo bi promijeniti dosadašnje preventivne i terapijske postupke.<sup>1-4</sup>

## Kliničke manifestacije

Najčešći simptom LPR-a je promuklost (disfonija), prisutna u 92%-100% bolesnika. Uočeno je da se bolesnici s intermitentnom promuklošću nekoliko puta godišnje žale na laringitis koji traje danima ili čak tjednima.<sup>5,6</sup> Sljedeći simptom po učestalosti jest kronično čišćenje grla prisutno u 50% bolesnika s LPR-om, zatim globus faringus u 33% i disfagija u 27% bolesnika. Ostale manifestacije LPR-a su sljedeće: u području ždrijela – kronični faringitis i Zenkerov divertikul; laringealne manifestacije – laringospazam, fiksacija

aritenoida, laringealna stenoza i Reinkeov edem, čvorići na glasnica, rekurentni respiratorni papilomi, rekurentne leukoplakije i karcinom larinksa; plućne manifestacije – kronične opstruktivne plućne bolesti, bronhiektazije i aspiracijska pneumonija; te sindrom iznenadne smrti dojenčeta (SIDS), kronični sinusitis, upale srednjeg uha, opstruktivna *sleep apnea* (OSAS) i kariozna denticija.<sup>5-7</sup>

Točnu vezu između maligne alteracije i LPR-a treba još istražiti, ali dosadašnja istraživanja (u prvom redu pHmetrija) pokazuju da su većinom bolesnici s malignim tumorom larinksa pušači i da većinom imaju LPR. Dokaz za etiološki učinak LPR-a jest i uspjeh antirefluksne terapije u liječenju leukoplakija i drugih premalignih lezija koje se povlače, djelomično ili čak potpuno.

I premda su najrizičniji čimbenici u nastanku laringealnog karcinoma duhan i alkohol, LPR je važan kofaktor, osobito u nepušača. LPR je zabilježen u 84% bolesnika s karcinomom larinksa, a samo 58% njih su bili aktivni pušači.<sup>7</sup>

Tek će daljnja klinička istraživanja pokazati kolika je uloga LPR-a u nastanku nekih bolesti. Dosadašnje spoznaje u nekih entiteta govore o nevjerojatnoj važnosti LPR-a. Primjerice, u 70% astmatičara postoje simptomi LPR-a te abnormalni rezultati pH praćenja.<sup>8-10</sup>

S obzirom na težinu simptoma, LPR se dijeli na tri skupine:



Endoskopski nalaz glotisa: A – zdrave laringealne strukture; B – edematozne laringealne strukture prekrivene gustim mukoznim sekretom



Granulomi na obje glasnice kod bolesnika s LPR-om

blagi, teški i životno ugrožavajući. Bolesnici s blagim LPR-om imaju simptome koji im smetaju, ali ne narušavaju njihove svakodnevne aktivnosti na poslu i privatno. Teški LPR imaju oni bolesnici kojima simptomati znatno narušavaju kvalitetu života remeteći ih u svakodnevnom profesionalnim i privatnim aktivnostima. Životno ugrožavajući LPR je u bolesnika u kojih postoji opstrukcija dišnih putova, primjerice zbog glotičke ili subglotičke stenoze, laringospazma, astme, displazije ili karcinoma.<sup>7</sup>

#### Klinički nalaz pri LPR-u

Premda simptomi i kliničke manifestacije LPR-a jesu opisane, klinička dijagnoza može biti otežana. Simptomi se mogu pojaviti bez promjena na sluznici grkljana, ždrijela, a mogu biti i nespecifični. Stoga kliničari moraju bazirati dijagnozu LPR-a na kombinaciji različitih čimbenika, uključujući simptome, kliničke nalaze i rezultate kliničkih testova.<sup>11,12</sup>

Postoje neki klasični klinički nalazi koji ukazuju na LPR. Tipične promjene uzrokovane refluksom nalaze se u grkljanu i opisuju se nakon fiberoskopskog pregleda. Najznačajnije i patognomonične promjene su edem i eritem stražnje komisure larinksa – takozvani *laryngitis posterior*.<sup>13-16</sup>

*Laryngitis posterior*. Stražnji laringitis zajedno s još sedam drugih promjena koje se nalaze u larinksu, a mogu se pojaviti kao posljedica refluksa, kvantificirane su u tzv. *reflux finding scoreu* – RFS.<sup>17</sup> To su pseudosulkus vokalis, ventrikularna obliteracija, eritem/hiperemija, edem glasnice, difuzni laringealni edem, hipertrofija stražnje komisure, granulom/granulacije i gusti endolaringealni mukus.

*Pseudosulkus vokalis* jedan je od najčešćih nalaza kod LPR-a. Ta promjena nastaje kod edema ispod površine glasnice koji se širi od prednje do stražnje komisure. Najnovija klinička istraživanja pokazuju da je pozitivna vrijednost sulkusa za LPR vrlo visoka, 90%, a senzitivnost i specifičnost 70%, odnosno 77%.<sup>18,19</sup>

**Ventrikularna obliteracija** također je čest nalaz u grkljanu uzrokovan LPR-om. Laringealni ventrikl je prostor između prave i lažne glasnice. Kad te obje strukture postanu edematozne, taj se prostor smanji ili potpuno nestane.<sup>17</sup> To je važan nalaz u dijagnostici LPR-a i učinkovitim antirefluksnom terapijom se smanjuje.

**Eritem/hiperemija** je prisutna u manje od 50% bolesnika s LPR-om i nije uobičajen dijagnostički znak LPR-a.

**Edem glasnice** pojavljuje se u rasponu od blaže izraženog oblika do kliničke slike izrazitog Reinkeova edema. On je važan zato što i sasvim blagi edem može imati dramatični učinak na glas.

**Difuzni laringealni edem** može biti blag, ali i toliko izražen da uzrokuje opstrukciju dišnog puta.

**Hipertrofija stražnje komisure** također može biti blaga, ali i tako izrazita da uzrokuje znatnu obliteraciju dišnog puta.

**Granulomi/granulacije** bilo gdje u grkljanu smatraju se mogućim pozitivnim znakom LPR-a. Premda je etiologija laringealnih granuloma multifaktorijalna, uloga LPR-a treba uvijek biti suspektna. U velikom broju slučajeva antirefluksna terapija dovoljna je za izlječenje granuloma.

**Gusti endolaringealni mukus** – gust bijeli sekret na glasnicama ili bilo gdje drugdje u larinksu također je pozitivan znak LPR-a.

#### LPR nije GER

LPR i GER međusobno se razlikuju po simptomima bolesti, kliničkoj manifestaciji kojoj su uzrok, po mehanizmima nastanka refluksa, drukčijim dijagnostičkim kriterijima te drukčijim terapijskim pristupima.<sup>7,20</sup> Za razliku od LPR-a, GER može biti i fiziološki, što znači da se do 50 epizoda GER-a dnevno, obično nakon obroka, prihvaća kao fiziološka pojava. Kad taj refluks uzrokuje patološke promjene koje imaju svoje kliničke manifestacije, posrijedi je GERB, gastroezofagealna refluksna bolest.<sup>7</sup>

Bolesnici s LPR-om pacijenti su otorinolaringologa, a oni s GERB-om gastroenterologa.

**Razlika u simptomima.** Bolesnici s LPR-om uglavnom nemaju simptom pečenja u prsima i ne registriraju regurgitaciju, za razliku

od onih s GERB-om, koji većinom imaju taj simptom. Dominantni simptom LPR-a je promuklost (92-100%), što uopće ne postoji u bolesnika s GERB-om. S druge strane, osjećaj pečenja u prsima prisutan je u samo 6% bolesnika s LPR-om, a 89% u onih s GERB-om. Dakle, simptomi bolesnika s LPR-om i simptomi su bolesti grla – laringofarinksa, a onih s GERB-om većinom gastrointestinalni.<sup>7,21,22</sup>

#### Mehanizam nastanka refluksa

Većina bolesnika s LPR-om nema ezofagitis (12-18% ima), što je analizom biopтата dokazano u svih bolesnika s GERB-om (100%) i zapravo je *conditio sine qua non* za dijagnostiku GERB-a.<sup>22</sup>

Dakle, mehanizam refluksa u bolesnika s LPR-om razlikuje se od mehanizma refluksa u bolesnika s GERB-om jer prva skupina bolesnika ima takozvani dnevni refluks, a oni s GERB-om noćni, ležeći. Bolesnici s GERB-om imaju poremećaj motiliteta i prolongirani ezofagealni klirens kiseline, a oni s LPR-om nemaju. Vjeruje se da je primarni defekt u LPR-u disfunkcija gornjega ezofagealnog sfinktera, a u GERB-u donjega ezofagealnog sfinktera.

Važno je znati da većina bolesnika s LPR-om nema GERB.

#### Kliničke implikacije na biologiju stanica u LPR-u

U usporedbi s jednjakom, larinks je izrazito osjetljiv na peptičku ozljedu. Dok je 50 refluksnih epizoda dnevno fiziološki za GER, manje od tri tjedno mogu uzrokovati znatne laringealne ozljede u LPR-u. Slično je i s izloženošću djelovanja kiseline i pepsina na sluznicu ždrijela. Procjenjuje se da je laringealna sluznica 100 puta osjetljivija na peptičku ozljedu od sluznice jednjaka.

Jednak ima protektivne mehanizme koji sprečavaju ozljedu sluznice, kao što su bikarbonatna produkcija, sluzničke barijere i peristaltika, a ždrijelo i grkljan to nemaju. Aktivirani pepsin uzrokuje veće lezije od želučane kiseline, ali određena količina kiseline mora biti nazočna kako bi se pepsin aktivirao. Lezija stanica sluznice ždrijela i grkljana događa se pri razini oko pH 5,0, a budući da je sluznica jednjaka otpornija, lezije se događaju kad je pH 4,0 i manje.

#### Terapija LPR-a

Cilj je antirefluksne terapije dvojak: prekinuti upalni proces sluznice ždrijela i grkljana inhibirajući želučanu kiselinu i obnoviti normalnu antirefluksnu obranu, ako je moguće.<sup>23</sup>

Terapija obično mora biti agresivna i duga. Premda mnogi kliničari misle da je terapija od nekoliko tjedana dovoljna, zbog izrazite osjetljivosti sluznice larinksa to nije slučaj.<sup>7</sup>

Lijek izbora u terapiji LPR-a je inhibitor protonske pumpe (IPP). Taj lijek izravno djeluje na H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPazu, koja je ključni enzim u konačnoj fazi mehanizma stvaranja kiseline. Lijek djeluje reducirajući izloženost tkiva kiselinu, što dovodi do lezija i reducira aktivnost pepsina, koji zahtijeva određeni aciditet, pH razinu za svoju aktivaciju.<sup>24,25</sup> Nadalje, postoje istraživanja koja upućuju na to da IPP pojačava i tonus sfinktera, što dodatno pridonosi smanjenju refluksa.

Klinička istraživanja potvrđuju da je IPP superiorniji od H<sub>2</sub>-receptor antagonista.

Budući da je osjetljivost sluznice ždrijela i grkljana na lezije kiselinom i pepsinom izrazita, potrebno je davati terapiju koja djeluje 24 sata. Stoga jednodnevno davanje IPP lijekova nije dostatno.<sup>20,26</sup> Istraživanja su pokazala da prosječna jutarnja doza IPP-a traje 13,8 sati, a večernja doza 7,5 sati.

Za razliku od simptoma GERB-a, simptomi LPR-a se ne rješavaju brzo.<sup>7,27</sup> Studije pokazuju da manje od polovice bolesnika s LPR-om nakon terapije IPP-om ima potpuno izlječenje nakon četveromjesečne terapije. Zato se prema smjernicama Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata predlaže inicijalna terapija lijekovima IPP 2 x 1 ili u životno ugrožavajućih oblika LPR-a 3-4 x 1 u trajanju od najmanje šest mjeseci. Kad nastane poboljšanje, terapija se postupno smanjuje, a potom se potpuno prekida.<sup>1,3,4</sup>

**Zaključak**

Prema dosadašnjim saznanjima, LPR je izrazito proširen i udružen s brojnim simptomima glave i vrata i mnogim dijagnozama digestivnog i respiratornog sustava, bilo kao jedini uzrok ili jedan od čimbenika u nastanku bolesti aerodigestivnog trakta. Promišljanje o LPR-u moglo bi promijeniti dosadašnje shvaćanje etiopatogeneze brojnih bolesti, a pravilna i pravovremena dijagnostika LPR-a mogla bi mijenjati terapijske pristupe i njihovu učinkovitost u liječenju bolesti, kao što su kronični laringitis i faringitis, kronični rinosinuitis, astma, opstruktivna apnea u snu, sekretorni otitis u djece, laringomalacija, pa čak promijeniti preventivni i terapijski pristup karcinomima grkljana i ždrijela. Pred nama je da procijenimo važnost LPR-a u etiopatogenezi mnogih bolesti glave i vrata.<sup>1,2,4,6</sup> **M**

**LITERATURA**

- Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux 2002: A new paradigm of airway disease. *ENT Ear Nose Throat J* 2004; (suppl.):article 1 0209.
- Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *ENT Ear Nose Throat J* 2004; (suppl.):article 5 0209.
- Belafsky PC, Postma GN, Amin MR, Koufman JA. Symptoms and findings of laryngopharyngeal reflux. *ENT Ear Nose Throat J* 2004; (suppl.):article 3 0209.
- Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *ENT Ear Nose Throat J* 2004; (suppl.):article 2 0209.
- Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:385-8.
- Bain WM, Harrington JW, Thomas LE, Schaefer SD. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1983; 93:175-9.
- 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.
- Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109:316-22.
- Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: Respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999; 115:654-9.
- Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control-asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103:1662-9.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. *Laryngoscope* 2001; 111:979-81.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RS). *J Voice* 2002; 16:274-7.
- Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 1968; 78:1937-40.
- Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968; 78:1941-7.
- Habermann W, Eherer A, Lindbichler F, et al. Ex juvantibus approach for chronic posterior laryngitis: Results of short-term pantoprazole therapy. *J Laryngol Otol* 1999; 113:734-9.
- Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:672-7.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001; 111:1313-7.
- Hickson C, Simpson CB, Falcon R. Laryngeal pseudosulcus as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001; 111:1742-5.
- Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The association between laryngeal pseudosulcus and laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126:649-52.
- Amin MR, Postma GN, Johnson P, et al. Proton pump inhibitor resistance in the treatment of laryngopharyngeal reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125:374-8.
- Toohill RJ, Kuhn JC. Role of refluxed acid in pathogenesis of laryngeal disorders. *Am J Med* 1997; 103(SA):100-6.
- Koufman JA, Belafsky PC, Daniel E, et al. Prevalence of esophagitis in patients with pH-documented laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2002; 112:1606-9.
- Postma GN, Johnson LF, Koufman JA. Treatment of laryngopharyngeal reflux. *ENT Ear Nose Throat J* 2004; (suppl.):article 6 0209.
- Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux (LPR) is different from classic gastroesophageal reflux disease (GERD): Current concepts and a new paradigm. In: Benninger MS, ed. *Benign Disorders of the Voice*. Alexandria, Va.: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 1998.
- Panetti M, ReVelle J, Clyne S, et al. Clinical implications of the functional stability of pepsin. Presented at the annual meeting of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; September 1998: San Antonio, Tex.
- Leite LP, Johnston BT, Just RJ, Castell DO. Persistent acid secretion during omeprazole therapy: A study of gastric acid profiles in patients demonstrating failure of omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1527-31.
- Koufman J, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux (LPR): Consensus Conference Report. *J Voice* 1996; 10:215-6.