

WOJCIECH SKRZYPCZAK, BOŻENA KOWALSKA

ZMIANY W KRTANI W PRZEBIEGU CHOROBY REFLUKSOWEJ

LARYNGEAL CHANGES IN COURSE OF GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Katedra i Klinika Otolaryngologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
kierownik: prof. dr hab. Czesław Stankiewicz

Choroba refluksowa (GERD) powstaje w sytuacji, gdy refluks treści żołądkowej wywołuje kłopotliwe objawy i/lub powikłania. Charakteryzuje się występowaniem przewlekłych dolegliwości z towarzyszącymi zmianami zapalnymi przełyku. Oprócz typowych objawów choroby refluksowej występują także inne, szczególnie ze strony dróg oddechowych oraz górnego odcinka drogi pokarmowej. Dużą grupę objawów choroby refluksowej stanowią objawy laryngologiczne: chrypka, zaburzenia połykania, uczucie ciała obcego w gardle, bóle gardła, suchy kaszel oraz sływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła. Autor przedstawia najnowsze poglądy i spojrzenie na laryngologiczny aspekt choroby refluksowej. Omówione zostają epidemiologia, patofizjologia oraz symptomatologia refluksu krtanio-gardłowego.

WSTĘP

Choroba refluksowa przełyku (GERD) to schorzenie, które rozwija się na skutek wstecznego zarzucania treści żołądkowej do przełyku i wywołuje kłopotliwe objawy i/lub powikłania [53]. Definicja ta została przyjęta przez międzynarodowy zespół badawczy na konferencji w Montrealu i jest obecnie powszechnie obowiązująca (tzw. Konsensus z Montrealu). Kłopotliwe objawy, które zostały wyróżnione w tej definicji zostały określone przez pacjentów jako takie, które występują przynajmniej 1 raz w tygodniu i mają wpływ na jakość ich życia. Powikłania mogą powodować trwałe uszczerbek na zdrowiu a nieleczone mogą doprowadzić do śmierci. Choroba ta jest jednostką interdyscyplinarną, gdyż ze względu na występowanie innych pozaprzelykowych objawów i powikłań znajduje się w sferze zainteresowań pediatrii, otolaryngologa, foniatrii, chirurga, pulmonologa czy stomatologa.

Konsensus z Montrealu uaktualnił i usystematyzował symptomatologię GERD oraz jej związek z innymi zaburzeniami tworząc tzw. definicję globalną GERD (*global definition of GERD*). Według niej choroba refluksowa może manifestować się jako zespoły przełykowe

i pozaprzelykowe. Wśród zespołów przelykowych wyróżnia się zespoły objawów oraz zespoły manifestujące się uszkodzeniem błony śluzowej przelyku. Do zespołu objawów zalicza się zespół refluksowy z typowymi objawami, na przykład zgaga lub refluksowy ból w klatce piersiowej. Dzięki diagnostyce opartej na badaniu endoskopowym i badaniu histologicznym możliwe było wyróżnienie zespołu z uszkodzeniem błony śluzowej przelyku. Wyróżnia się w nim: refluksowe zapalenie przelyku, refluksowe zwężenie przelyku, przelyk Barretta oraz gruczolakoraka przelyku. Zespół pozaprzelykowy podzielono na grupę chorób o udowodnionym związku z GERD oraz na grupę, w której związek z GERD jest prawdopodobny. Do grupy o udowodnionym związku z GERD należą: refluksowe zapalenie krtani, astma refluksowa, zespół kaszlu refluksowego i zespół refluksowych nadżerek zębów. Z kolei wśród chorób o prawdopodobnym związku z GERD należą: zapalenie gardła, zapalenie zatok przynosowych, nawracające zapalenia ucha środkowego i idiopatyczne włóknienie płuc.

REFLUKS KRTANIOWO-GARDŁOWY

Refluks krtaniowo-gardłowy (LPR – *laryngopharyngeal reflux disease*) to zjawisko patologiczne powstające na skutek wstecznego zarzucania treści żołądkowej do górnych dróg oddechowych powodujące uszkodzenie błony śluzowej [9, 16, 34]. Dawniej i niekiedy jeszcze obecnie nazywany jest maską laryngologiczną choroby refluksowej.

Coffin jako pierwszy zwrócił uwagę na potencjalny związek pomiędzy nadkwaśnością a górnymi drogami oddechowymi opisując w 1903 roku wpływ kwaśnego odbijania na występowanie „nieżyty zanosowego” (*post nasal catarrh*) [56]. Po tej publikacji przez wiele lat nie ukazywały się prace poświęcone temu tematowi. Dopiero w 1968 roku Cherry i Margulies donieśli o trzech przypadkach owrzodzenia kontaktowego krtani u pacjentów z GERD [13]. W tym samym roku Delahunty pierwszy raz opisuje przypadek ziarniniaka krtani [14], a Ohman w 1978 roku przy użyciu 24-godzinnej pH-metrii rozpoznaje GERD u 74% badanych pacjentów z ziarniniakiem krtani [44]. Mimo iż LPR, podobnie jak GERD, wynika z nieprawidłowego wstecznego cofania się treści żołądkowej, ze względu na inną symptomatologię oraz patofizjologię traktowany jest jako oddzielna jednostka chorobowa [23].

EPIDEMIOLOGIA I SYMPTOMATOLOGIA LPR

Jak podaje Reulbach, ponad 35% dorosłych zgłasza objawy przemawiające za LPR [50]. W innym badaniu stwierdzono refluks krtaniowo-gardłowy u 30% zdrowych i u 63% chorych z objawami sugerującymi LPR przy użyciu 24-godzinnej pH-metrii [48]. Według Jacoba, połowa chorych z objawami laryngologicznymi lub ze zmianami laryngoskopowymi doświadcza ekspozycji na kwas w proksymalnej części przelyku [27]. Ocenia się, że 4–10% pacjentów laryngologicznych ma objawy związane z GERD [52, 36, 38, 33].

Jak podaje Wong, LPR jest prawdopodobnie najczęstszą manifestacją GERD [5]. Symptomatologia LPR jest bardzo bogata. Najczęściej zgłaszanymi objawami są: chrypka (zwłaszcza poranna) i przedłużony czas porannej „rozgrzewki” głosu (większy niż 25 min), kaszel zwłaszcza po posiłku lub poranny, uczucie obecności ciała obcego w gardle, odchrząkiwanie, dysfagia, obecność gęstego śluzu w górnych drogach oddechowych i w gardle, uczucie spły-

wania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, ból gardła, cuchnienie z ust, kserostomia [51]. Inne objawy, które mogą także towarzyszyć chorym z LPR to: duszność i kłopoty z oddychaniem zwłaszcza w nocy, skurcz głośni, odbijanie i regurgitacje, obłożony język, astma i zapalenia dolnych dróg oddechowych, nadżerki na zębach, wysiękowe zapalenie ucha środkowego czy przerost elementów pierścienia Waldeyera [51].

Typowe objawy GERD u chorych z LPR są rzadkie. Według Ossakowa, jedynie 6% pacjentów z LPR ma zgagę w porównaniu z 89% pacjentów z GERD [47]. Jak podaje Koufman, częstość występowania objawów LPR przedstawia się następująco: dysfonia lub chrypka 71%, kaszel 51%, uczucie ciała obcego w gardle 47%, odchrząkiwanie 42% i dysfagia 35% [38, 37]. Co ważne, objawy LPR bardziej niż typowe objawy GERD korelują z występowaniem gruczołakoraka przełyku [49].

LPR może manifestować się laryngoskopowo w różny sposób. Nie określono do tej pory patognomonicznego obrazu krtani dla LPR. Wśród zmian stwierdzanych w badaniu krtani obserwuje się: zapalenie tylnego odcinka krtani, owrzodzenie kontaktowe, zwężenie podgłośniowe (*pseudosulcus*), rozlany obrzęk i zaczerwienienie krtani, zwężenie kieszonek Morgagniego, guzki głosowe oraz raka krtani [38, 51, 57, 39, 5, 26]. Do najczęściej stwierdzanych należy zaczerwienienie i obrzęk tylnego odcinka krtani, ograniczonego głównie do nalewek. Dodatkowo towarzyszyć mu może pogrubienie i zmatowienie okolicy międzynaławkowej [42, 1].

Zmiany w tylnym odcinku krtani określane są jako zapalenie tylnego odcinka krtani (*laryngitis posterior* – LP). Pierwszy raz terminu tego użyli w 1984 roku Kambic i Radsel [31]. LP opisano także w przebiegu glistnicy, gdzie cykl rozwojowy tego obłędca obejmuje także krtani i indukuje objawy LPR [3]. Pogrubienie i zmatowienie okolicy międzynaławkowej, niekiedy z rogowaceniem, nazywane jest pachydermią. Może być znacznie nasilonie i obejmować duży obszar krtani [21]. Jak podaje Koufman, obrzęk nalewek obserwowany jest częściej niż zaczerwienienie. Obrzęk tylnego odcinka stwierdził on u 89% pacjentów a zaczerwienienie u 87%, ponadto tkankę ziarninową u 19% a owrzodzenie kontaktowe u 2% [36]. Zmiany w tylnym odcinku krtani najlepiej korelują z LPR, gdyż istnieje związek anatomiczny polegający na sąsiedztwie tylnego odcinka krtani z ustami przełyku. Celem oceny stopnia zaawansowania zmian występujących w krtani w przebiegu refluksu Belafsky i wsp. opracowali skalę, której wyniki korelują z obecnością LPR [6]. Jest to skala RFS (*reflux finding score*), której wynik większy od 7 przemawia za LPR. Zwraca ona uwagę na występowanie zmian w tylnym odcinku krtani, gęstego śluzu, tkanki ziarninowej czy zwężenia kieszonek Morgagniego. Podobnie dla oceny symptomów LPR została opracowana skala RSI (*reflux symptom index*) [7]. Uwzględnia ona między innymi obecność chrypki, kaszlu, zaburzeń połykania i uczucia ciała obcego w gardle. Skala RSI w połączeniu z RFS używana jest do oceny stopnia nasilenia refluksu krtaniowo-gardłowego. Połączenie wielu objawów wynikających z LPR wraz ze zmianami laryngoskopowymi wydaje się celowe, gdyż daje ono kompleksowy obraz LPR. Zmiany związane z drażnieniem błony śluzowej mogą obejmować głębsze struktury tkankowe krtani. Jak podaje Olson, przewlekłe podrażnieniowe zapalenie błony śluzowej krtani związane z LPR może obejmować stawy pierścienno-nalewkowe powodując ich zapalenie, co może mieć wpływ na zmianę emisji głosu i prowadzić do dysfonii hiperfunkcjonalnej (*muscle tension dysphonia* – MTD) [45]. Według Koufmana, u 70% chorych z dysfonią spowodowaną zmianami strukturalnymi fałdów głosowych, jak na przykład chorobą wysiękową przestrzeni Reinkego, wykazano LPR [33]. Wynika to z nadmiernego podrażnienia i uszkodzenia błony śluzowej fałdów głosowych, co czyni je bardziej podatne na fonotraumę ale może być także mechani-

zmem obronnym fałdów głosowych na drażniące działanie kwasu [51]. W przypadku obrzęku Reinkego nie zostało dokładnie potwierdzone, czy jest on wtórny do LPR czy też może LPR jest tylko kofaktorem, wśród innych czynników drażniących, jak na przykład dym tytoniowy.

Związek ziarniniaków fałdów głosowych z LPR został potwierdzony [51]. Rozwijają się one z powodu przewlekłego drażnienia lub na skutek urazu, najczęściej pointubacyjnego. Dużemu ziarniniakowi po jednej stronie towarzyszy często owrzodzenie kontaktowe po stronie przeciwnej. Miejsce ich powstawania wykazuje także ścisły związek z LPR, najczęściej jest to okolica wyrostka głosowego nalewki, czyli tylny odcinek krtani. Wiele przypadków ziarniniaka cofa się pod wpływem terapii antyrefluksowej [25, 10].

Na związek choroby refluksowej z rozwojem raka w górnym odcinku drogi oddechowo-pokarmowej jako pierwszy zwrócili uwagę Gabriel i Jones w 1960 roku [19]. W 1976 roku Glanz i Kleinsasser wysunęli hipotezę, że przewlekłe zapalenie wtórne do podrażnienia spowodowanego refluksiem może być czynnikiem prowadzącym do złośliwej transformacji błony śluzowej krtani [22]. Później związek ten został potwierdzony w innych doniesieniach [20, 43, 18]. Olson wykazał, że refluks może być kofaktorem w rozwoju raka krtani włączając w to młodych chorych niepalących i niepijących [46]. Nie jest także zaskoczeniem duży odsetek GERD/LPR u pijących i palących pacjentów z rakiem krtani. Alkohol i dym tytoniowy, jak wspomniano wcześniej, mogą być czynnikami zmniejszającymi napięcie LES i torują drogę do wystąpienia refluksu. Nie jest jednak do końca poznany patomechanizm w jaki sposób refluks miałby wpływać na rozwój raka krtani. W badaniach przeprowadzonych przez El Serag ryzyko rozwoju raka krtani jak i gardła wzrasta wraz z obecnością choroby refluksowej [15].

Zmiany histopatologiczne w LPR nie są charakterystyczne. Mogą one odpowiadać wspomnianym powyżej, na przykład rakowi płaskonabłonkowemu lub polipowi. Stwierdzono obecność większego w porównaniu z grupą kontrolną nacieku limfocytarnego w błonie śluzowej [41]. Ponadto u chorych z LPR występuje rozrost warstwy nabłonkowej, szczególnie warstwy ziarnistej z zaznaczonym rogowaceniem.

Oprócz zmian laryngoskopowych u pacjentów z LPR mogą pojawiać się zmiany endoskopowe w przełyku, jednak są one rzadkie [56]. Jak podaje Wiener i wsp., wśród 61,5% pacjentów z chrypką i zapaleniem krtani oraz potwierdzonym pH-metrycznie refluksiem jedynie 28% miało zmiany endoskopowe przełyku [55]. Havas i wsp. obserwowali lekkie i średnionasilone zapalenie przełyku u chorych z LPR, odpowiednio u 33% i 6%, podczas gdy wśród pacjentów z GERD występowało ono w 48–79% [24, 54].

PATOFIZJOLOGIA LPR

Do podrażnienia górnych dróg oddechowych, w tym krtani dochodzi przy udziale dwóch mechanizmów. Bezpośrednio, na skutek podrażnienia i następczego uszkodzenia błony śluzowej krtani przez sok żołądkowy i zawarte w nim substancje drażniące jak pepsyna czy kwas solny, oraz pośrednio, na drodze odruchowej. Odruch ten realizowany jest za pośrednictwem nerwu błędnego, gdzie podrażnienie przez sok żołądkowy dystalnej części przełyku prowadzi do kaszlu, odchrząkiwania czy skurczu oskrzeli [38]. Na drodze pośredniej odbywa się także mechanizm skurczu głośni występujący w przebiegu LPR.

Podrażnienie chemoreceptorów znajdujących się w nagłośni i reagujących na spadek pH poniżej 2,5 powoduje odruchowy skurcz głośni (laryngospazm; *ictus laryngis*) [35]. Jak po-

daje Loughlin, realizacja tego odruchu zależna jest od prawidłowego funkcjonowania nerwu krtaniowego górnego [40].

Błona śluzowa krtani jest szczególnie podatna na uszkodzenie. Jest ona mniej odporna na działanie treści żołądkowej niż błona śluzowa przełyku oraz nie ma rozwiniętych mechanizmów obronnych jak przełyk. Nie jest ona splukiwana przez ślinę i przez to nie ma możliwości neutralizacji kwaśnej treści żołądkowej [56]. Z tego względu krótkie ekspozycje przełyku na sok żołądkowy nie są jeszcze w stanie wywołać podrażnienia jego błony śluzowej jednak są w stanie wywołać podrażnienie błony śluzowej krtani czy gardła [28]. Jak podaje Koufman, pepsyna jest bardziej drażniąca dla błony śluzowej krtani niż kwas solny a ciężkie uszkodzenie następuje zwykle w kwaśnym pH (pH 2-4) [38]. Pepsyna może być obecna w błonie śluzowej krtani u chorych z LPR nawet po epizodach refluksu pozostając w nieaktywnej postaci. Jak wykazał Johnson i wsp., jest ona wychwytywana przez komórki nabłonka krtani przez receptorowo-zależny proces endocytozy [30]. Zwykle ulega aktywacji, gdy pH spadnie do poziomu kwaśnego, czyli przy kolejnym epizodzie refluksu [29]. Uszkodzenie błony śluzowej przez treść żołądkową widoczne jest często jako powiększenie przestrzeni międzykomórkowych [17]. Może być to związane z trawieniem przez pepsynę międzykomórkowych połączeń białkowych (*gap-junction*). Co ciekawe, gruczoły śluzowo-surowicze błony śluzowej krtani zawierają enzym taki sam jak komórki okładzinowe żołądka zdolne produkować kwas – pompę protonową (H/K-adenozynotrójfosfataza), więc kwaśne środowisko uczyniające pepsynę może być zapewnione przez gruczoły błony śluzowej krtani [2]. Badania z ostatnich lat nad mechanizmami protekcyjnymi nabłonka krtani pokazują, że jednym z czynników mogących mieć duże znaczenie jest izoenzym typu III anhidrazy węglanowej (CA III) [28]. Katalizuje ona proces odwracalnej hydratacji dwutlenku węgla a produktem reakcji są między innymi jony wodorowęglanowe alkalinizujące środowisko. Wykazano, że u chorych z LPR ilość CA III spada w przednim odcinku krtani przy jednoczesnym wzroście w tylnym spoidle [4]. Wysłunięto hipotezę, że właśnie duża koncentracja CA III w tylnym spoidle krtani może zapobiegać rozwojowi raka, gdyż, jak powszechnie wiadomo, rak w tylnym odcinku krtani rozwija się bardzo rzadko [28]. Znaczącą rolę w patogenezie LPR odgrywa górny zwieracz przełyku (*upper esophageal sphincter* – UES). Fizjologicznie pozostaje on zamknięty a jego napięcie spoczynkowe wynosi 100 mmHg [51]. Znajduje się on pomiędzy mięśniem zwieraczem dolnym gardła a chrząstką pierścieniową. Prawidłowe napięcie spoczynkowe warunkuje blokadę górnych dróg oddechowych przed działaniem treści żołądkowej.

Oprócz prawidłowego działania zwieraczy przełyku niezwykle istotne znaczenie w patogenezie LPR ma prawidłowa motoryka przełyku. Jak podaje Belafsky, kęs pokarmowy nie osiągając żołądka może wstecznie cofać się z proksymalnej części przełyku do krtani. Związane jest to z zaburzeniem oczyszczania przełykowego spowodowanego nieprawidłową perystaltyką [8]. Zatrzymanie kęsa pokarmowego związane jest z istnieniem w przełyku strefy o zmniejszonej perystaltyce. Odpowiada ona anatomicznie strefie przejściowej, gdzie błona mięśniowa składa się zarówno z komórek gładkich jak i poprzecznie prążkowanych. Prawidłowo zajmuje ona około 20% przełyku i położona jest na wysokości łuku aorty. Zaburzenia w różnicy ciśnień występujące nad i pod wymienioną strefą mogą powodować zaleganie pokarmu w tej okolicy i przyczynić się do wstecznego cofania się treści. Ponadto do regurgitacji w tym obszarze może dochodzić dodatkowo na skutek udzielonego tętnienia aorty przy jednoczesnym otwarciu UES [8].

PODSUMOWANIE

LPR, mimo że jest konsekwencją GERD, stanowi odrębną jednostkę chorobową. Jest tak dlatego, iż istnieje wiele różnic pomiędzy tymi dwoma chorobami. Poza odmienną symptomatologią, patofizjologią i dysproporcją w częstości występowania zmian gastroskopowych należy wspomnieć, że u chorych z LPR do epizodów refluksu dochodzi najczęściej w pozycji stojącej w ciągu dnia, a u chorych z GERD głównie na leżąc oraz w nocy [32]. Ponadto chorzy z GERD doświadczają przedłużonej ekspozycji na kwas, podczas gdy w przypadku LPR są to tylko epizody a ponadto mniejsza ilość kwasu jest w stanie wywołać objawy LPR niż GERD [38].

Symptomatologia choroby refluksowej coraz częściej wykracza poza ramy gastroenterologii a sama choroba staje się problemem interdyscyplinarnym. Jednym z nich jest refluks krtaniowo-gardłowy, choroba będąca istotnym zagadnieniem w praktyce otolaryngologicznej. Doniesień na temat częstości występowania refluksu krtaniowo-gardłowego wśród chorych z chorobą refluksową jest niewiele, jednak, jak podaje Byrne, częstość występowania refluksu krtaniowo-gardłowego wśród chorych z GERD wynosi 21% a zdaniem Bercina LPR obserwuje się u 4 do 10% chorych z GERD [12, 11].

Wielu autorów podchodzi krytycznie do zjawiska refluksu pozaprzyłykowego włączając w to refluks krtaniowo-gardłowy. Mając na uwadze krytyczny punkt widzenia, należy jednak zauważyć, że sam problem refluksu krtaniowo-gardłowego doczekał się potwierdzenia. W 2006 roku na konferencji w Montrealu zaproponowano konsensus, który określił definicję refluksu żołądkowo-przyłykowego oraz powiązał go z innymi chorobami [53]. Między innymi potwierdzono tam, że zapalenie krtani może być pochodzenia refluksowego i włączono je do chorób o uznanym związku z chorobą refluksową. Ponadto zasygnalizowano, że istnieją także choroby o związku proponowanym z GERD czyli takie, które być może doczekają się potwierdzenia w badaniach.

Niezwykle interesującą wydaje się praca Kotby'ego wydana w bieżącym roku. Dokonuje on analizy wszystkich publikacji (było ich 436) na temat refluksu krtaniowo-gardłowego w latach 1977-2008. Wynika z niej, że najwięcej prac z tego okresu (151) to artykuły pogładowe na temat LPR, nieco mniej, bo 149 prac, dotyczy diagnostyki LPR a 73 prace – leczenia zarówno farmakologicznego jak i chirurgicznego. Najmniej prac dotyczy aspektu etiologii LPR – 35 i patogenezy LPR, na temat której opublikowano tylko 18 doniesień. Mała liczba publikacji na temat etiologii i patogenezy nie wynika bynajmniej z braku zainteresowania problemem tylko z trudności, którą sprawia sam refluks krtaniowo-gardłowy. Nie należy zapominać, że wiele objawów tego schorzenia jest nieswoistych a przez to diagnostyka różnicowa bardzo utrudniona. Ponadto nakładanie się innych czynników, na przykład środowiskowych, może interferować zaburzając drogę do poznania etiologii i patogenezy tej choroby.

Występowanie refluksu krtaniowo-gardłowego budzi wiele kontrowersji. Ze względu na to wiele prac podejmuje ostrożne wyciąganie wniosków a prezentowane tutaj analizy nierzadko nie odzwierciedlają odbicia w dostępnej literaturze. Niemniej należy pamiętać, że chorzy z chorobą refluksową powinni trafiać także na konsultacje laryngologiczne w celu poszukiwania między innymi zmian w krtani.

PIŚMIENNICTWO

1. Al-Sabbagh G., Wo J.M.: Supraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Semin. Gastrointest. Dis.* 1999, 10, 3, 113. – 2. Altman K.W., Waltonen J.D., Hammer N.D., Radosevich J.A., Haines G.K.: Proton pump (H989; 24: 7-13. H+/K+-ATP-ase) expression in human laryngeal seromucinous glands. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005, 133, 5, 718. – 3. Assimakopoulos D.A., Koutis E.V., Assimakopoulos A.D.: “Tingling throat” and ascariasis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2009, 140, 2, 276. – 4. Axford S.E., Sharp N., Ross P.E., Pearson J.P., Dettmar P.W., Panetti M., Koufman J.A.: Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2001, 110, 12, 1099. – 5. Bacciu A., Mercante G., Ingegnoli A., Ferri T., Muzzetto P., Leandro G., Di Mario F., Bacciu S.: Effects of gastroesophageal reflux disease in laryngeal carcinoma. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2004, 29, 5, 545. – 6. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A.: The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope* 2001, 111, 8, 1313. – 7. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A.: The validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J. Voice* 2002, 16, 2, 274. – 8. Belafsky P.C., Rees C.J., Rodriguez K., Pryor J.S., Katz P.O.: Esophagopharyngeal reflux. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008, 138, 1, 57. – 9. Belafsky P.C., Rees J.C.: Identifying and managing laryngopharyngeal reflux. *Hosp. Physician* 2007, 43, 7, 15. – 10. Benaixa J.P., Esteban F., Gonzalez-Perez J.M., Martinez-Garrido R.: Treatment of laryngeal granuloma with anti-extraesophageal reflux medication. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 2003, 54, 7, 501.
11. 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, 12, 1539. – 12. Byrne P.J., Power C., Lawlor P., Ravi N., Reynolds J.V.: Laryngopharyngeal reflux in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dis. Esophagus* 2006, 19, 5, 377. – 13. Cherry J., Margulies S.I.: Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 1968, 78, 11, 1937. – 14. Delahunty J.E., Cherry J.: Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968, 78, 11, 1941. – 15. El-Serag H.B., Hepworth E.J., Lee P., Sonnenberg A.: Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am. J. Gastroenterol.* 2001, 96, 7, 2013. – 16. Ford C.N.: Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 2005, 294, 1534. – 17. Franchi A., Brogelli B., Massi D., Santucci M., De Campora E., Gallo O.: Dilatation of intercellular spaces is associated with laryngopharyngeal reflux: an ultrastructural morphometric analysis of laryngeal epithelium. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2007, 264, 8, 907. – 18. Freije J.E., Beatty T.W., Campbell B.H., Woodson B.T., Schultz C.J., Toohill R.J.: Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am. J. Otolaryngol.* 1996, 17, 6, 386. – 19. Gabriel C.E., Jones D.G.: The importance of chronic laryngitis. *J. Laryngol. Otol.* 1960, 74, 349. – 20. 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.
21. Garcia I., Krishna P., Rosen C.A.: Severe laryngeal hyperkeratosis secondary to laryngopharyngeal reflux. *Ear Nose Throat J.* 2006, 85, 7, 417. – 22. Glanz H., Kleinsasser O.: Chronic laryngitis and carcinoma. *Arch. Otorhinolaryngol.* 1976, 212, 1, 57. – 23. Groome M., Cotton J.P., Borland M., McLeod S., Johnston D.A., Dillon J.F.: Prevalence of laryngopharyngeal reflux in a population with gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2007, 117, 8, 1424. – 24. Havas T.: Posterior pharyngolaryngitis. Double-blind randomised placebo controlled trial of proton pump inhibitor therapy. *Austral. J. Otolaryng.* 1999, 3, 3, 243. – 25. Havas T.E., Priestley J., Lowinger D.S.G.: A management strategy for vocal process granulomas. *Laryngoscope* 1999, 109, 2, 301. – 26. Hickson C., Simpson C.B., Falcon R.: Laryngeal pseudodiverticulum as a predictor of laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001, 111, 10, 1742. – 27. Jacob P., Kahrilas P.J., Herzon G.: Proximal esophageal pH-metry in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology* 1991, 100, 2, 305. – 28. Johnston N., Bulmer D., Gill G.A., Panetti M., Ross P.E., Pearson J.P., Pignatelli M., Axford S.E., Dettmar P.W., Koufman J.A.: Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2003, 112, 6, 481. – 29. Johnston N., Dettmar P.W., Bishwokarma B., Lively M.O., Koufman J.A.: Activity/stability of human pepsin: implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope* 2007, 117, 6, 1036. – 30. Johnston N., Wells C.W., Blumin

J.H., Toohill R.J., Merati A.L.: Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2007, 116, 12, 934.

31. Kambic V., Radsel Z.: Acid posterior laryngitis. Aetiology, histology, diagnosis and treatment. *J. Laryngol. Otol.* 1984, 98, 12, 1237. – 32. Koufman J., Sataloff R.T., Toohill R.: Laryngopharyngeal reflux: consensus conference report. *J. Voice* 1996, 10, 3, 215. – 33. Koufman J.A., Amin M.R., Panetti M.: Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000, 123, 4, 385. – 34. Koufman J.A., Aviv J.E., Casiano R.R., Shaw G.Y.: 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. Koufman J.A., Blalock P.D.: Functional voice disorders. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 1991, 24, 5, 1059. – 36. Koufman J.A., Wiener G.J., Wu W.C., Castell D.O.: Reflux laryngitis and its sequelae: the diagnostic role of ambulatory 24-hour pH monitoring. *J. Voice* 1988, 2, 1, 78. – 37. Koufman J.A.: Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J.* 2002, 81, 9 suppl. 2, 7. – 38. Koufman J.A.: 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, 1. – 39. Kuhn J., Toohill R.J., Ulualp S.O., Kulpa J., Hofmann C., Arndorfer R., Shaker R.: Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. *Laryngoscope* 1998, 108, 8, 1146. – 40. Loughlin C.J., Koufman J.A.: Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1996, 106, 12, 1502.

41. Maronian N., Haggitt R., Oelschlager B., Bronner M., Yang J., Reyes V., Hillel A., Eubanks T., Pellegrini C.A., Pope C.E.: Histologic features of reflux-attributed laryngeal lesions. *Am. J. Med.* 2003, 115, suppl. 3A, 105S. – 42. McMurray J.S., Gerber M., Stern Y., Walner D., Rudolph C., Willging J.P., Cotton R.T.: Role of laryngoscopy, dual pH probe monitoring and laryngeal mucosal biopsy in the diagnosis of pharyngoesophageal reflux. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2001, 110, 4, 299. – 43. Mercante G., Bacciu A., Ferri T., Bacciu S.: Gastroesophageal reflux as a possible co-promoting factor in the development of the squamous-cell carcinoma of the oral cavity, of the larynx and of the pharynx. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 2003, 57, 2, 113. – 44. Ohman L., Tibbling L., Olofsson J., Ericsson G.: Esophageal dysfunction in patients with contact ulcer of the larynx. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1983, 92, 3, 228. – 45. Olson N.R.: Effect of stomach acid on the larynx. *Proc. Am. Laryngol. Assoc.* 1983, 104, 108. – 46. Olson N.R.: The problem of gastroesophageal reflux. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 1986, 19, 1, 119. – 47. Ossakow S.J., Elta G., Bogdasarian R., Colturi T., Nostrant T.T.: Esophageal reflux and dysmotility as the basis for persistent cervical symptoms. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1987, 96, 4, 387. – 48. Ozturk O., Oz F., Karakullukcu B., Oghan F., Guclu E., Ada M.: Hoarseness and laryngopharyngeal reflux: a cause and effect relationship or coincidence? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2006, 263, 10, 935. – 49. Reavis K.M., Morris C.D., Gopal D.V., Hunter J.G., Jobe B.A.: Laryngopharyngeal reflux symptoms better predict the presence of esophageal adenocarcinoma than typical gastroesophageal reflux symptoms. *Ann. Surg.* 2004, 239, 6, 849. – 50. Reulbach T.R., Belafsky P.C., Blalock P.D., Koufman J.A., Postma G.N.: Occult laryngeal pathology in a community-based cohort. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001, 124, 4, 448.

51. Sataloff R.T., Castell D.O., Katz P.O., Sataloff D.: *Reflux Laryngitis and Related Disorders*. Wyd. 3, San Diego: Plural Publishing, 2006. – 52. Toohill R.J., Mushtaq E., Lehman R.H.: Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. W: *Proceedings of XIV World Congress of Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. Amsterdam, New York: Kugler & Ghedini Publications, 1991, 3005-3009. – 53. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.: The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006, 101, 1900. – 54. Weinbeck M., Barnert J.: Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand. J. Gastroenterol. suppl.*: 1989, 156, 7. – 55. Wiener G.J., Copper J.B., Wu W.C., Koufman J.A., Richter J.E., Castell D.O.: Is hoarseness an atypical manifestation of gastroesophageal reflux (GER)? An ambulatory 24-hour pH study. *Gastroenterology* 1986, 90A, 5, 1691. – 56. Wong R.K.H., Hanson D.G., Waring P.J., Shaw G.: ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am. J. Gastroenterol.* 2000, 95, 8 suppl 1, S15. – 57. Ylitalo R., Lindstad P.A., Ramel S.: Symptoms, laryngeal findings and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-pharyngeal reflux. *Laryngoscope* 2001, 111, 10, 1735.

W. Skrzypczak, B. Kowalska

LARYNGEAL CHANGES IN COURSE OF GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is observed when stomach contents reflux causes troublesome symptoms and/or complications. A characteristic feature is the occurrence of chronic discomfort with accompanying inflammatory changes in the esophagus. Apart from typical GERD symptoms there are also others, especially originating from the respiratory system and the upper part of the digestive tract. A large group of symptoms have laryngological background, such as hoarseness, dysphagia, globus sensation in the throat, sore throat, cough and postnasal drip. The author presents the latest opinions and views on the laryngeal aspect of gastro-esophageal reflux disease. Moreover, the epidemiology, pathophysiology and symptomatology of the laryngo-pharyngeal reflux are discussed.

Adres: dr n med. Wojciech Skrzypczak
Katedra i Klinika Otolaryngologii GUMed
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
e-mail: w.skrzypczak@gumed.edu.pl