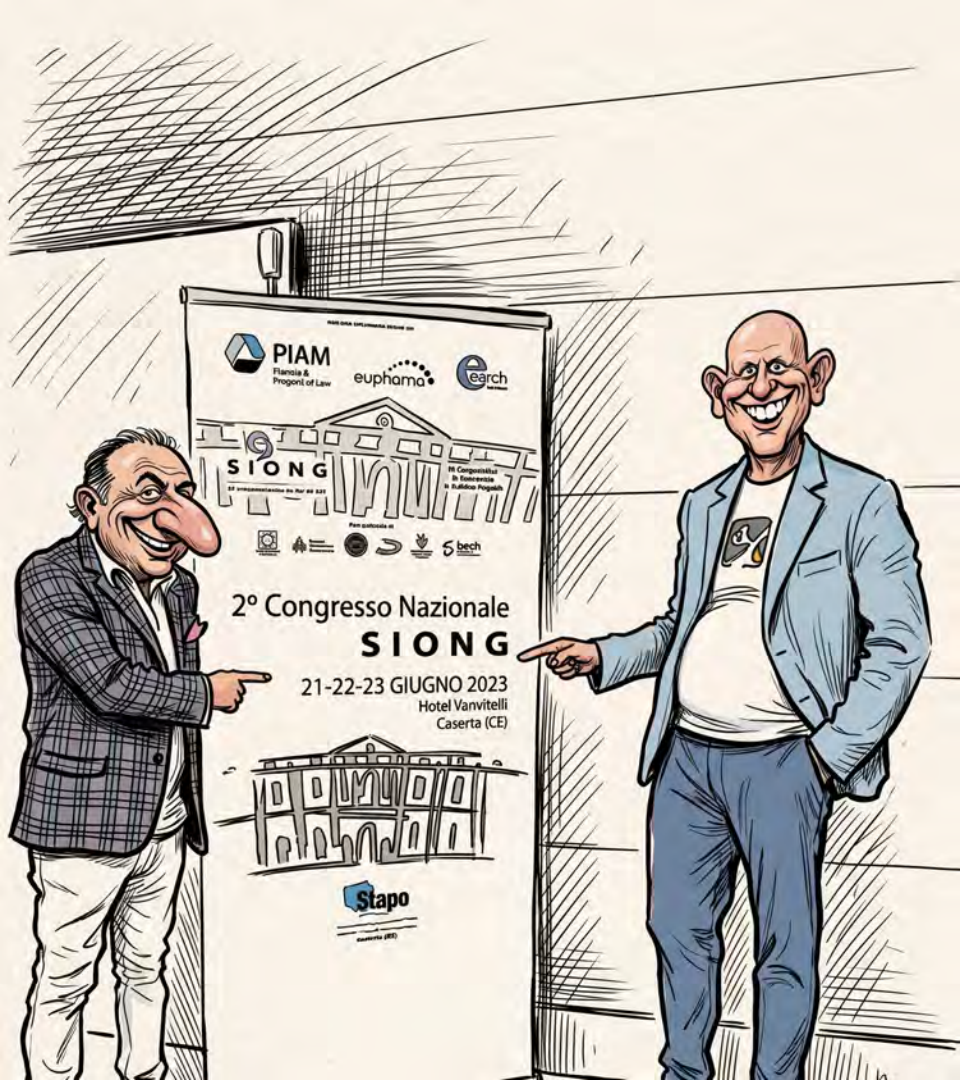
La Malattia da Reflusso Faringo-Laringeo: Tra Linee Guida e Pratica Clinica

Domenico Di Maria

Direttore della U.O.C. di Otorinolaringoiatria

A.O.R.N. "San Pio" – Benevento

PIAM
euphama
SIONG
2° Congresso Nazionale
SIONG
21 - 22 - 23 GIUGNO 2023
Hotel Plaza Caserta
Caserta (CE)
Stapo


PIAM
Flanoia & Progent of Law
euphama
SIONG
2° Congresso Nazionale
SIONG
21-22-23 GIUGNO 2023
Hotel Vanvitelli
Caserta (CE)
Stapo

ROADMAP

Differenze tra RFL e GERD

Definizione e Diagnosi di RFL

LG vs Pratica Clinica

Terapia

GERD vs. LPRD: Due Entità Fisiopatologiche Distinte

Parametro	GERD (Malattia da Reflusso Gastroesofageo)	I Ī Ī G ĀÌ MÕVPPÒVMÑMĪÑŅÕPCCĒÕ ĞMÁÕDŅÖÉMÁÕDŅÑÖÅ
Sintomatologia Primaria	Pirosi, rigurgito (sintomi esofagei classici).	Disfonia, tosse cronica, bolo faringeo, hemmage (spesso senza pirosi).
Natura del Reflussato	Prevalentemente liquido ÆMÓÑÖB	Prevalentemente gassoso/aerosol debolmente acido o non acido (alcalino).
Meccanismo di Danno	Esposizione prolungata all'acido nell'esofago distale.	Danno da pepsina attivata, sali biliari e ÖÒÑÁÖMCĒÕÁMŢÒÖÑ (bassa resistenza della mucosa laringea).
Motilità ed Eventi	Disfunzione del LES (Sfintere Esofageo Inferiore), prevalentemente notturno/supino.	Disfunzione del LES e UES (Sfintere Esofageo Superiore), prevalentemente diurno/eretto.
Risposta ai PPI	Alta ÁÁÕÖÖÕÕPŢÒÖÖÑ ÑÑÒCCÖPÖÖÒ ÖÑÕÕM ÖMŅŅÒÖÁMÖŢMÑÑÒÑMCÖÅB	Variabile/Bassa (inefficaci contro reflusso gassoso non acido o ipersensibilità).

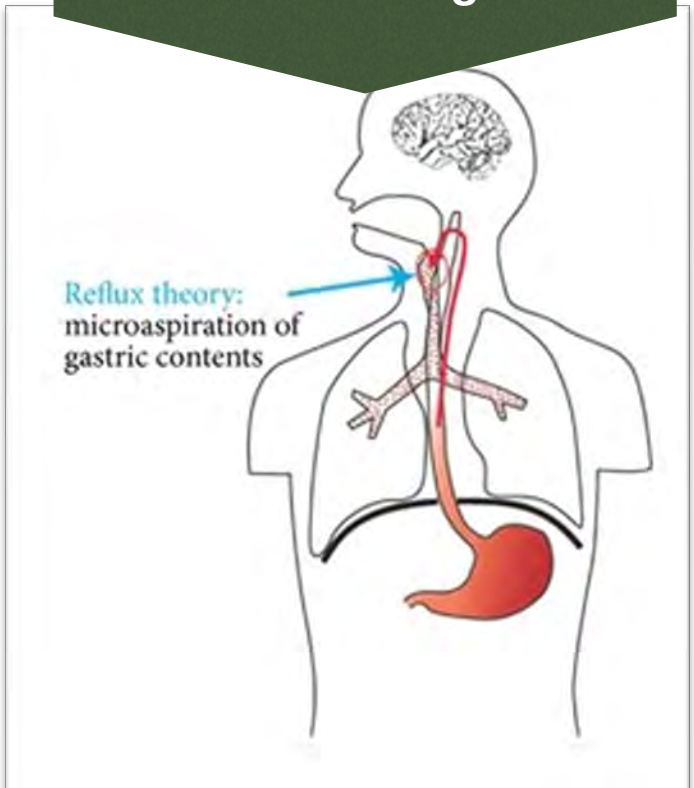
NotebookLM

LPR
COSTI SOCIALI E SANITARI

ESAMI STRUMENTALI RICHIESTI PER "MAL DI GOLA E TOSSE"	TERAPIE PROPOSTE PER "MAL DI GOLA E TOSSE"
Prick test / RAST	Antibiotici
Spirometria	Corticosteroidi
Ecografia del collo	Antistaminici
Tampone faringeo	Broncodilatatori
CT/Rx Torace	FANS

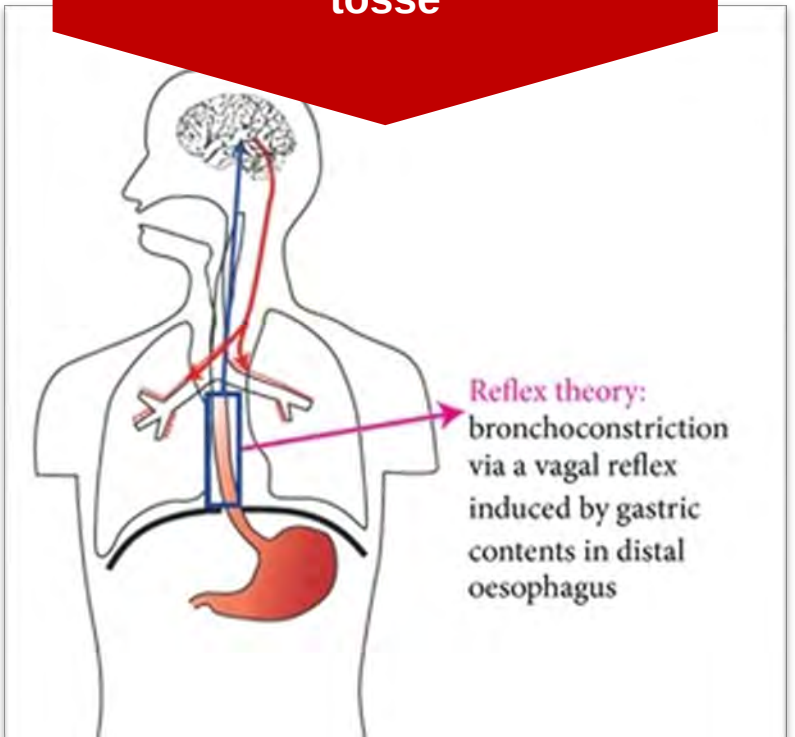
MECCANISMO PROSSIMALE

Danno diretto da HCl e pepsina nella faringe e nella laringe



MECCANISMO DISTALE

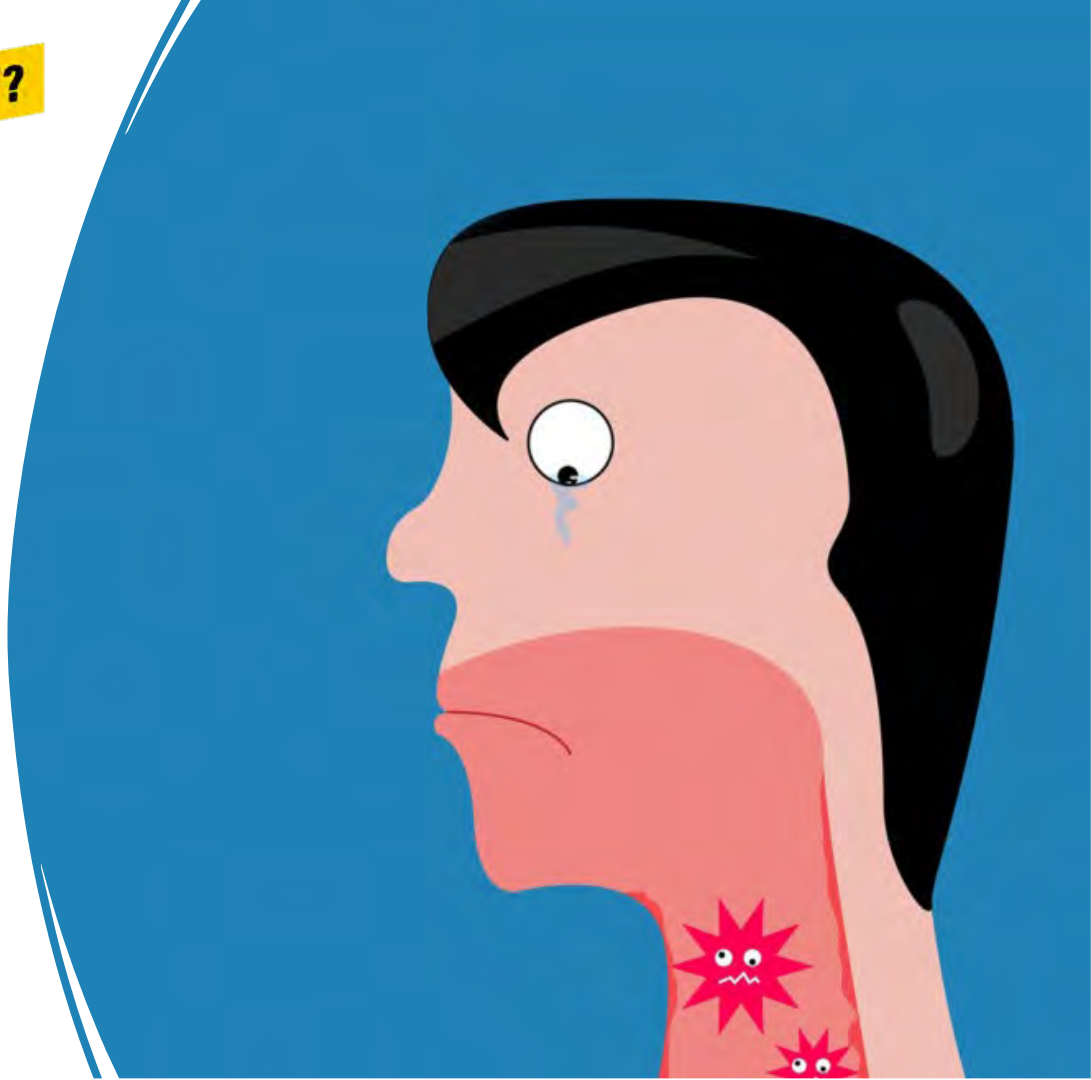
Esposizione distale all'acido esofageo con rilascio di tachinine (sostanza P e neurochinina A) - > riflessi vago-mediati - > sintomi come tosse



DEFINIZIONE

Il reflusso laringofaringeo (LPR) è una condizione infiammatoria causata dal reflusso gastroduodenale nel tratto aerodigestivo superiore

(Lechien, Akst, et al., 2019)



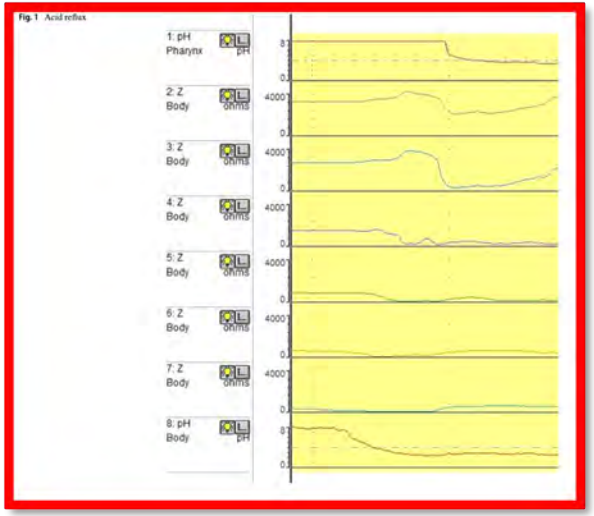
European Archives of Oto-Rhino-Laryngology
https://doi.org/10.1007/s00405-020-06015-6

LARYNGOLOGY

The role of nonacid reflux in laryngopharyngeal reflux diseases

Jinrang Li[1] · Jiasen Wang[1] · Mukun Wu[1] · Jing Zhao[1] · Hongguang Guo[1]

Received: 21 March 2020 / Accepted: 25 April 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020



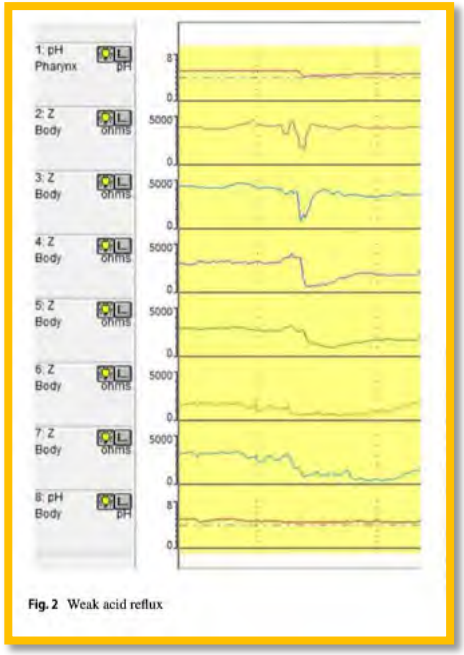
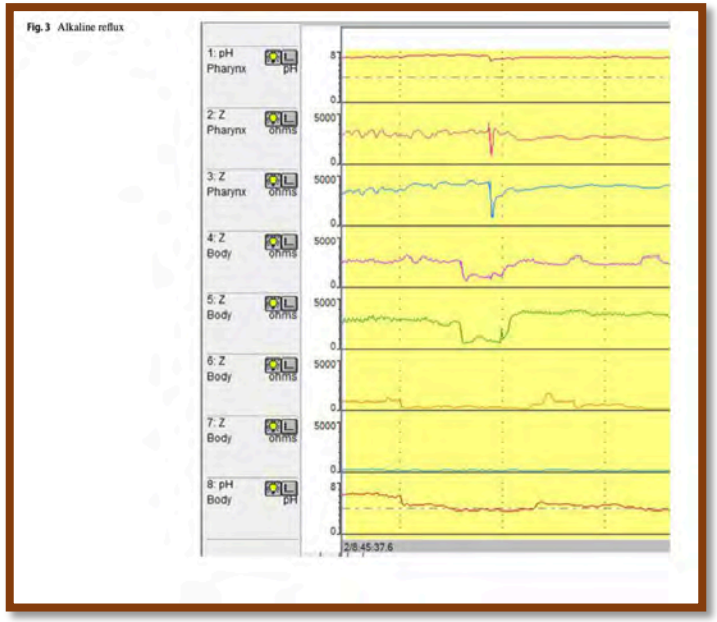


Fig. 2 Weak acid reflux



Our study also found that the proportion of nonacid reflux was as high as 74.1%, and the consistence of patients' RSI and or RFS with all reflux events was higher than that of

2.	LPR is a disease of the upper aerodigestive tract resulting from the direct and/or indirect effects of gastroduodenal content reflux, inducing morphological and/or neurological changes in the upper aerodigestive tract.	93 (1)	A
3.	LPR and GERD share some common pathophysiological mechanisms but may present with different clinical pictures.	91 (2)	A

REFLUSSO DEBOLMENTE ACIDO O BASICO (BILIARE)

PEPSINA

Rimane stabile fino a Ph 8
Endocitosizzato dalle cellule laringee e faringee
Danno mitocondriale e cellulare
Riattivazione in caso di abbassamento del PH

Incontinenza UES Vs LES

IPERSENSIBILITÀ LARINGEA

DOI: 10.1111/nyas.15242

CONCISE REVIEW

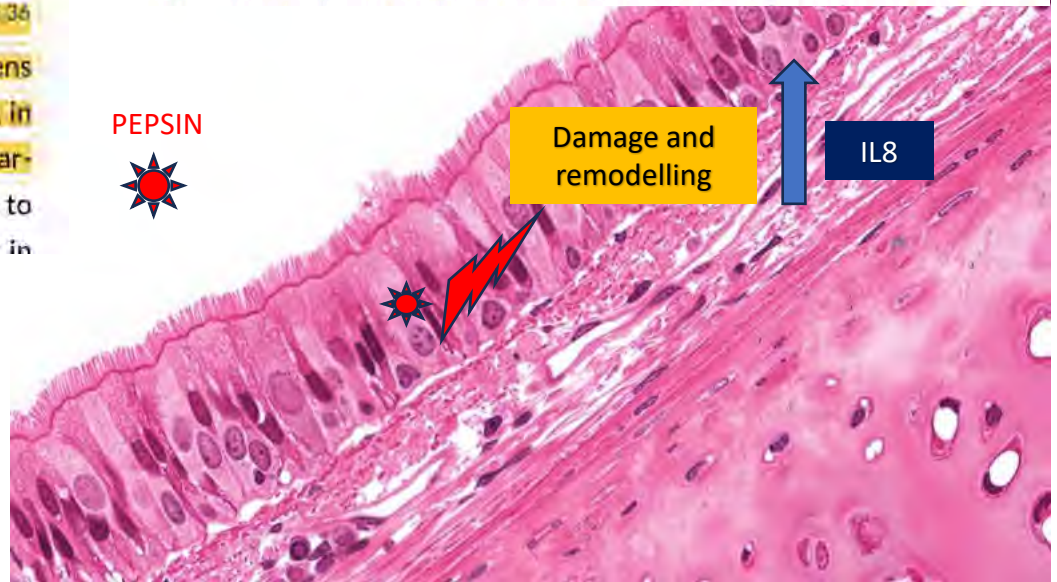
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

Advances in laryngopharyngeal reflux: Etiology, diagnosis, and management

Tina L. Samuels[1] | Jennifer Aoun[2] | Inna Husain[3] | Edgar Figueredo[4] | David Richards[5] | Nikki Johnston[1,6]

stituents promote injury. The gastric enzyme pepsin, which is present in all refluxate, is now understood to be endocytosed by aerodigestive tract epithelial cells and retained for at least 36 h after a reflux event.[32–34] Pepsin endocytosis initiates inflammatory signaling. Inflammatory signaling can contribute to nociceptor activation,[30,35,36] producing symptoms that may be delayed. Peptic insult also weakens epithelial barrier integrity and drives epithelial remodeling. These, in turn, may promote persistent hypersensitivity,[35,37–39] which in the larynx has been referred to as "irritable larynx syndrome."[40] Failure to address hypersensitivity alongside reflux management can result in

elucidated.[6,34,60–64] Among these, interleukin 8 (IL-8), the neutrophil chemoattractant and growth factor, in particular appears to play an important role in peptic injury. IL-8 is required for the development of erosive lesions in GERD, a biomarker of GERD severity, and associated with progression from Barrett's esophagus to adenocarcinoma.[65,66] Similarly, IL-8 expression is induced by nonacid pepsin in the larynx and expression of the two are correlated with laryngeal cancer.[60] Inhibition of IL-8 interaction with its receptor attenuates many forms of peptic injury (e.g., hyperproliferation, cell migration, EMT marker expression), consistent with the cytokine-mediated injury model of reflux disease.[60]



STORIA CLINICA E DIAGNOSI

The Laryngoscope
© 2023 The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc.

The Dubai Definition and Diagnostic Criteria of Laryngopharyngeal Reflux: The IFOS Consensus

Jerome R. Lechien, MD, PhD, MSc; Michael F. Vaezi, MD, PhD, MS; Walter W. Chan, MD; Jacqueline E. Allen, MD; Petros D. Karkos, MD, PhD, MPhil; Sven Saussez, MD, PhD; Kenneth W. Altman, MD, PhD; Milan R. Amin, MD; Tareck Ayad, MD; Maria R. Barillari, MD, PhD, MS; Peter C. Belafsky, MD, PhD, MPH; Joel H. Blumin, MD, FACS; Nikki Johnston, PhD; Francois Bobin, MD; Matthew Broadhurst, MD; Fabio P. Ceccon, MD, PhD; Christian Calvo-Henriquez, MD; Young-Gyu Eun, MD, PhD; Carlos M. Chiesa-Estomba, MD, PhD, MS; Lise Crevier-Buchman, MD, PhD, MS; John O. Clarke, MD; Giovanni Dapri, MD, PhD, FACS; Claudia A. Eckley, MD, PhD; Camille Finck, MD, PhD; P. Marco Fisichella, MD, FACS; Abdul-Latif Hamdan, MD, MPH, FACS; Stephane Hans, MD, PhD, MS; Kathy Huet, PhD; Rui Imamura, MD, PhD; Blair A. Jobe, MD, FACS; Toshitaka Hoppo, MD, PhD; Lance P. Maron, MD; Vinciane Muls, MD; Ashli K. O'Rourke, MD; Paulo S. Perazzo, MD, PhD; Gregory Postma, MD; Vyas M.N. Prasad, MD, MSc, FRCS; Marc Remacle, MD, PhD; Geraldo D. Sant'Anna, MD, PhD; Robert T. Sataloff, MD, FACS; Edoardo V. Savarino, MD, PhD; Antonio Schindler, MD, PhD; Nora Siupsinskiene, MD, PhD; Ping-Huei Tseng, MD, PhD; Craig H. Zalvan, MD; Karol Zelenik, MD, PhD; Bernard Fraysse, MD, PhD; Jonathan M. Bock, MD, FACS; Lee M. Akst, MD; Thomas L. Carroll, MD

The Laryngoscope
© 2023 The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc.

The Dubai Definition and Diagnostic Criteria of Laryngopharyngeal Reflux: The IFOS Consensus

Jerome R. Lechien, MD, PhD, MSc; Michael F. Vaezi, MD, PhD, MS; Walter W. Chan, MD; Jacqueline E. Allen, MD; Petros D. Karkos, MD, PhD, MPhil; Sven Saussez, MD, PhD; Kenneth W. Altman, MD, PhD; Milan R. Amin, MD; Tareck Ayad, MD; Maria R. Barillari, MD, PhD, MS; Peter C. Belafsky, MD, PhD, MPH; Joel H. Blumin, MD, FACS; Nikki Johnston, PhD; Francois Bobin, MD; Matthew Broadhurst, MD; Fabio P. Ceccon, MD, PhD; Christian Calvo-Henriquez, MD; Young-Gyu Eun, MD, PhD; Carlos M. Chiesa-Estomba, MD, PhD, MS; Lise Crevier-Buchman, MD, PhD, MS; John O. Clarke, MD; Giovanni Dapri, MD, PhD, FACS; Claudia A. Eckley, MD, PhD; Camille Finck, MD, PhD; P. Marco Fisichella, MD, FACS; Abdul-Latif Hamdan, MD, MPH, FACS; Stephane Hans, MD, PhD, MS; Kathy Huet, PhD; Rui Imamura, MD, PhD; Blair A. Jobe, MD, FACS; Toshitaka Hoppo, MD, PhD; Lance P. Maron, MD; Vinciane Muls, MD; Ashli K. O'Rourke, MD; Paulo S. Perazzo, MD, PhD; Gregory Postma, MD; Vyas M.N. Prasad, MD, MSc, FRCS; Marc Remacle, MD, PhD; Geraldo D. Sant'Anna, MD, PhD; Robert T. Sataloff, MD, FACS; Edoardo V. Savarino, MD, PhD; Antonio Schindler, MD, PhD; Nora Siupsinskiene, MD, PhD; Ping-Huei Tseng, MD, PhD; Craig H. Zalvan, MD; Karol Zelenik, MD, PhD; Bernard Fraysse, MD, PhD; Jonathan M. Bock, MD, FACS; Lee M. Akst, MD; Thomas L. Carroll, MD

L'endoscopia del tratto gastrointestinale superiore può essere normale nei pazienti con LPR e deve essere eseguita in pazienti con caratteristiche di "allarme", come grave disfagia, ematemesi, perdita di peso inspiegabile o storia familiare di cancro del tratto Gastro-Intestinale superiore.

The Dubai Definition and Diagnostic Criteria of Laryngopharyngeal Reflux: The IFOS Consensus

Jerome R. Lechien, MD, PhD, MSc; Michael F. Vaezi, MD, PhD, MS, Walter W. Chan, MD; Jacqueline E. Allen, MD; Petros D. Karkos, M.D, PhD, MPhil; Sven Saussez, MD, PhD; Kenneth W. Altman, MD, PhD; Milan R. Amin, MD; Tarek Ayad, MD; Maria R. Barillari, MD, PhD, MS; Peter C. Belafsky, MD, PhD, MPH; Joel H. Blumin, MD, FACS; Nikki Johnston, PhD; Francois Bobin, MD; Matthew Broadhurst, MD; Fabio P. Cocom, MD, PhD; Christine Calve-Henriquez, MD; Young-Gyu Eun, MD, PhD; Carlos M. Chiesa-Estomba, MD, PhD, MS; Lise Crevier-Buchman, MD, PhD, MS, John O. Clarke, MD; Giovanni Dagri, MD, PhD, FACS; Claudia A. Eckley, MD, PhD; Camille Finck, MD, PhD; P. Mauro Fiorella, MD, FACS; Abdul-Latif Hamdan, MD, MPH, FACS; Stephane Hans, MD, PhD, MS; Kathy Hunt, PhD; Rui Imamura, MD, PhD; Blair A. Jobe, MD, FACS; Tsuyoshi Hoppo, MD, PhD; Liron P. Maron, MD; Vincione Modu, MD; Anil. K. O'Rourke, MD; Paolo S. Persona, MD, PhD; Gregory Postma, MD; Yvac M.N. Prescd, MD, MSc, FRCS; Mast Rassudo, MD, PhD; Geraldo D. Sant'Anna, MD, PhD; Robert T. Sataloff, MD, FACS; Eduardo V. Savarise, MD, PhD; Antonia Schindler, MD, PhD; Nora Stapelmeiroe, MD, PhD; Ping-Hsei Tseng, MD, PhD; Craig H. Zalvan, MD; Karol Zelenik, MD, PhD; Bernard Friscse, MD, PhD; Jerathan M. Buch, MD, FACS; Lee M. Akst, MD; Thomas L. Carroll, MD

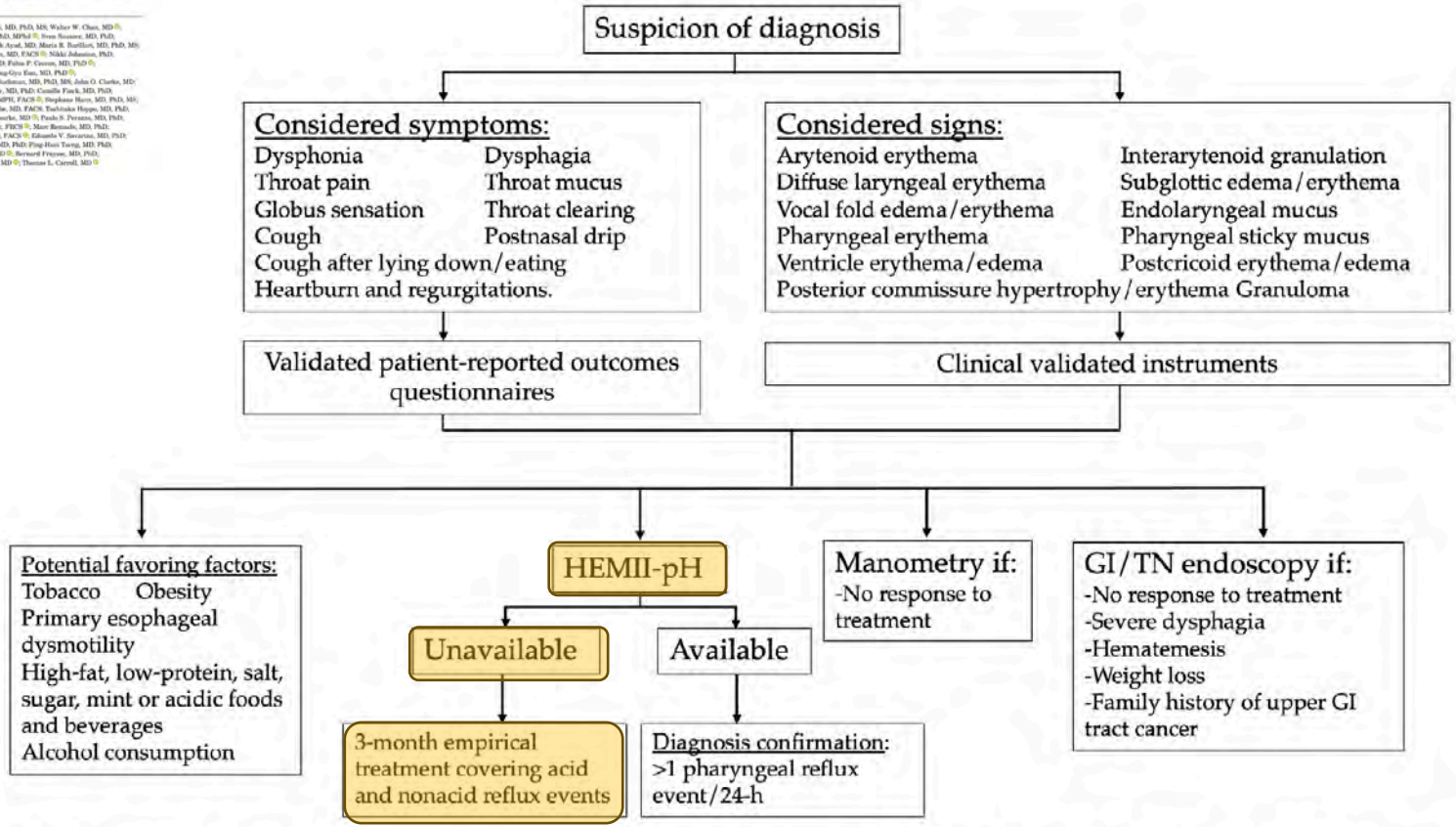


Fig. 2. Symptoms, signs and additional examinations of laryngopharyngeal reflux (LPR). GI/TN = gastrointestinal/transnasal; HEMII-pH = hypopharyngeal-esophageal multichannel intraluminal impedance-pH monitoring.

REFLUX SYMPTOM INDEX

A value greater than 13 is suggestive for laryngo-pharyngeal reflux.

Dysphonia	1	2	3	4	5
Need to clear the throat	1	2	3	4	5
Excess mucus in the throat or postnasal drip	1	2	3	4	5
Difficulty swallowing (solids, liquids)	1	2	3	4	5
Coughing after meals or lying down	1	2	3	4	5
Difficulty breathing	1	2	3	4	5
Persistent, annoying cough	1	2	3	4	5
Foreign body sensation	1	2	3	4	5
Chest pain, acid regurgitation	1	2	3	4	5

DIAGNOSI DI REFLUSSO FARINGOLARINGEO

LARINGOSCOPIA FLESSIBILE A FIBRE OTTICHE

- *Ipertrofia della base della lingua*
- *Obliterazione dei ventricoli laringei*
- *Ipertrofia della commessura posteriore*
- *Pseudosulcus*
- *Granulazioni posteriori delle CCVVVV*

LPR: DIAGNOSIS IN THE PATIENT WITH COUGH AND ATYPICAL SIGNS

Subglottic edema (pseudosulcus vocalis)
- 0 = Absent
- 2 = Present

Ventricular obliteration
- 0 = None
- 2 = Partial
- 4 = Complete

Erythema/hyperemia
- 0 = None
- 2 = Arytenoids only
- 4 = Diffuse

Vocal fold edema
- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe
- 4 = Polypoid

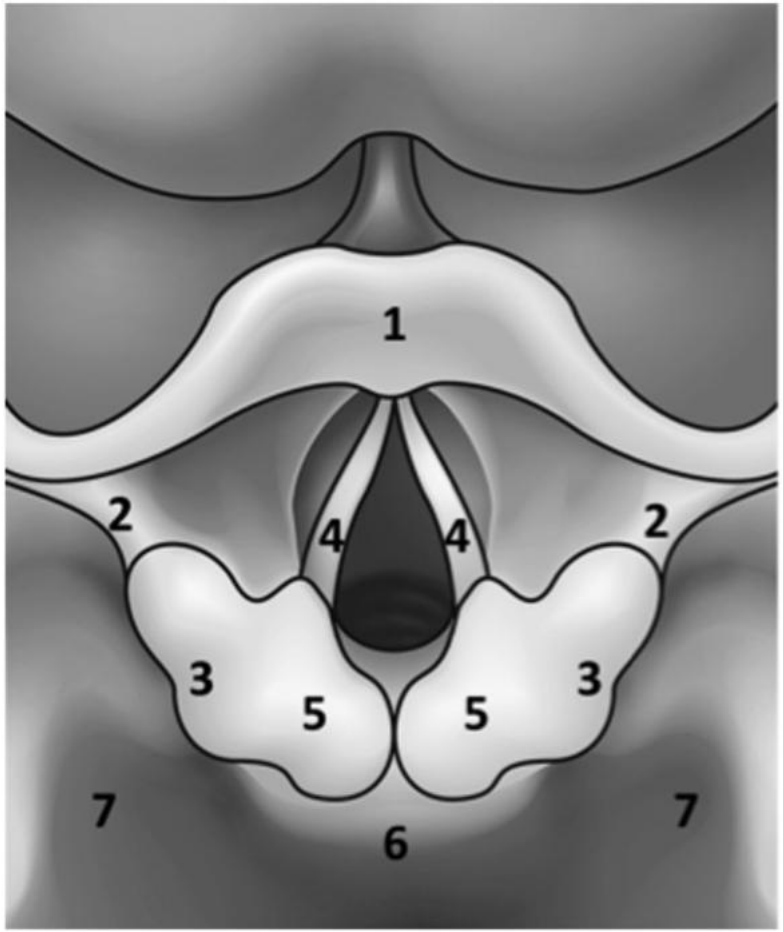
Diffuse laryngeal edema
- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe
- 4 = Obstructing

Posterior commissure hypertrophy
- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe
- 4 = Obstructing

Granuloma/granulation
- 0 = Absent
- 2 = Present

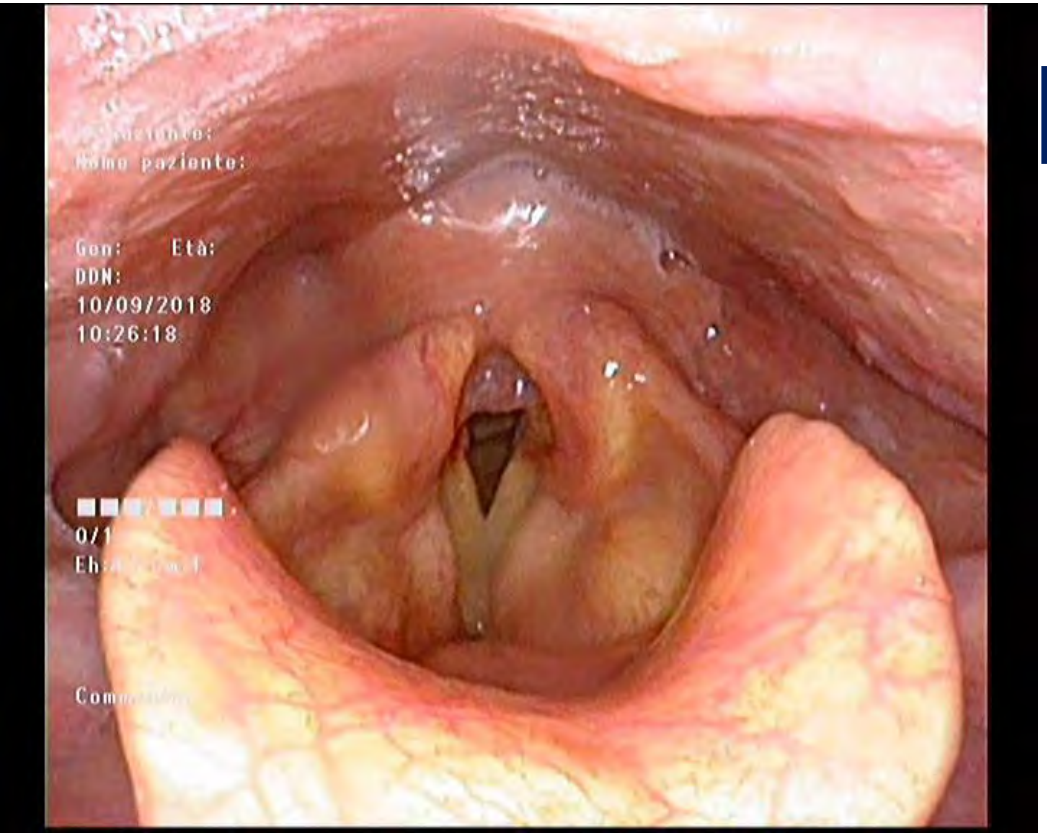
Thick endolaryngeal mucus
- 0 = Absent
- 2 = Present

Figure 3. Reflux Finding Score.[5] Score range, 0 (no abnormal findings) to 100 (worst possible score).



[HYPERTROPHY OF TONGUE BASE]

["COBBLESTONE" PHARYNX]



[HYPERTROPHY OF THE POSTERIOR COMMISSURE AND CHORDAL EDEMA]

[POSTERIOR GRANULATION]

International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2005) 69, 1109–1112

ELSEVIER

International Pediatric Otorhinolaryngology

www.elsevier.com/locate/ijporl

Predictive value of laryngeal pseudosulcus for gastroesophageal reflux in pediatric patients

Michele M. Carr [a,*], Usamah Abu-Shamma [b], Linda S. Brodsky [c]

PSEUDOSULCUS

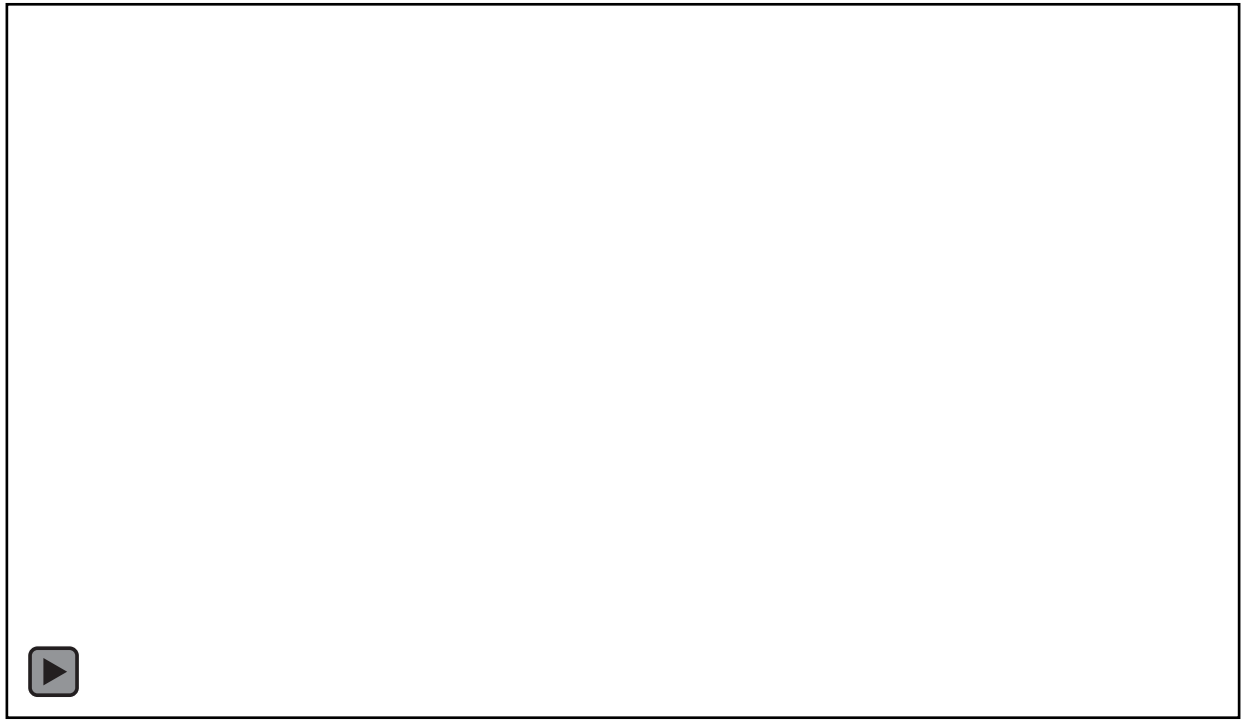
Edema sottoglottico parallelo al margine libero delle corde vocali vere

Table 2 Contingency table of results

	Disease positive	Disease negative	
Test positive	50	3	Positive predictive value: 94%
Test negative	6	7	Negative predictive value: 54%
	Sensitivity: 89%	Specificity: 70%	

"Test" refers to presence of pseudosulcus.

PSEUDOSULCUS



Validity and Reliability of the Reflux Sign Assessment

Annals of Otology, Rhinology & L
1–13
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permission
DOI: 10.1177/000348941988894
journals.sagepub.com/home/aor
SAGE

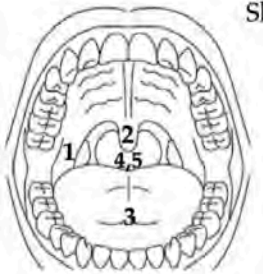
Jérôme R. Lechien, MD, PhD, MS[1,2,3,4], Alexandra Rodriguez Ruiz, MD[1,3], Didier Dequanter, MD, PhD[1,3], Francois Bobin, MD[1,5], Francois Mouawad, MD, PhD, MSc[6], Vinciane Muls, MD[1,7], Kathy Huet, PhD[1,4], Bernard Harmegnies, PhD[1,4], Sarah Remacle, MD[8], Camille Finck, MD, PhD[1,8*], and Sven Saussez, MD, PhD[1,2,3*]

...strointestinal endoscopy findings, and d...

An RSA >14 may be suggestive of LPR.

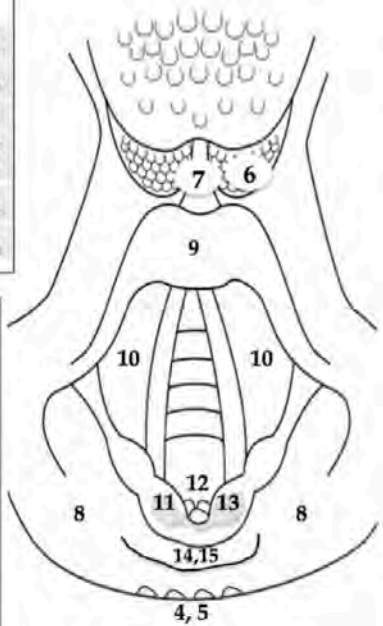
...The RSA ...

Short version of **Reflux Sign Assessment**



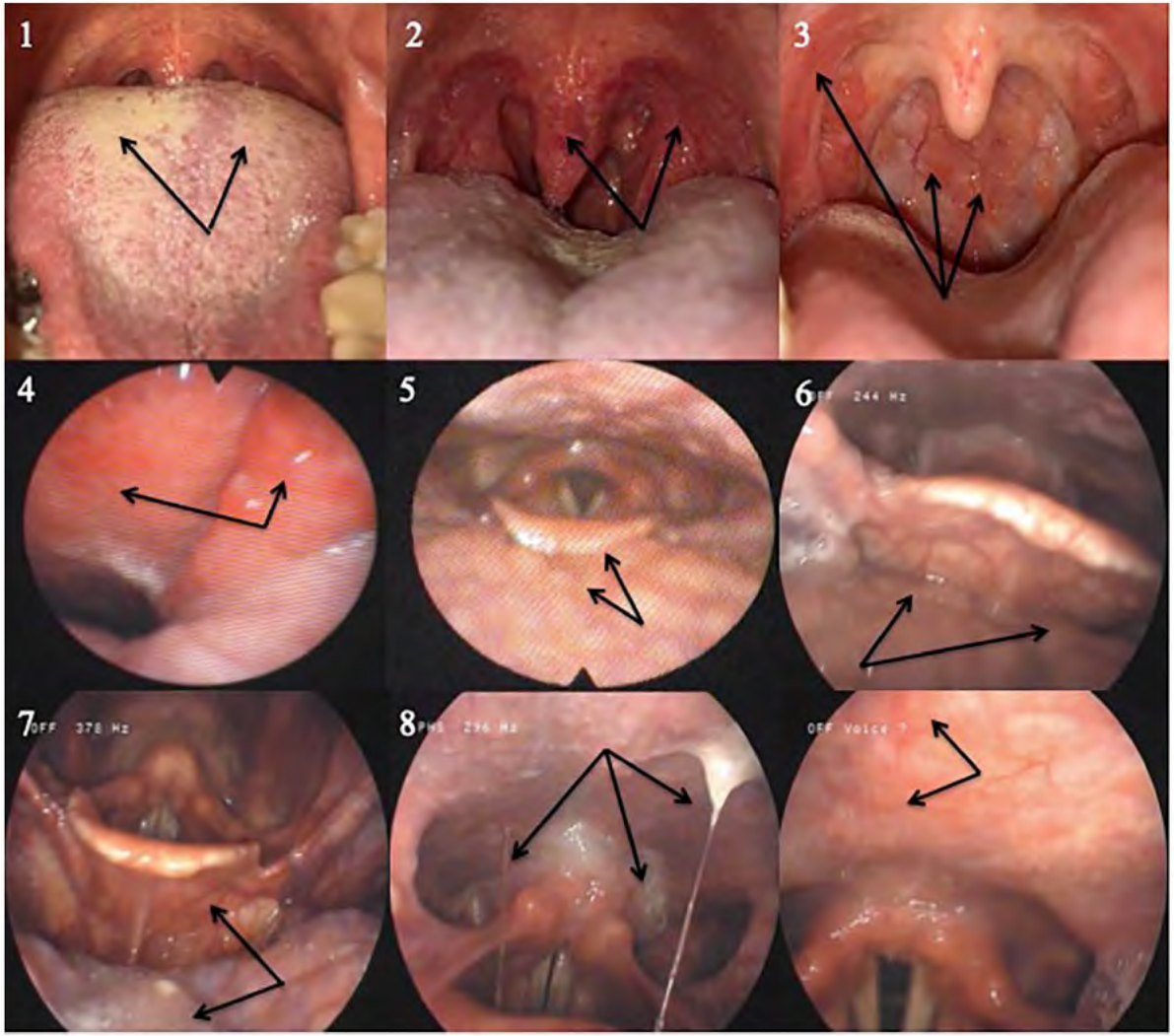
Oral Cavity RSA: ..../9	
1. Erythema of anterior pillar	4
2. Edema ± Erythema of uvula	3
3. Coated tongue	2

Pharyngeal RSA: ..../19	
4. Oro- hypopharyngeal erythema	4
5. Oro- hypopharyngeal granulations	3
6. No tongue tonsil hypertrophy	0
Apparent vallecula when tongue sticked	3
Unapparent vallecula	4
7. Contact: epiglottis-tongue tonsils	4
8. Pharyngeal sticky mucus	4

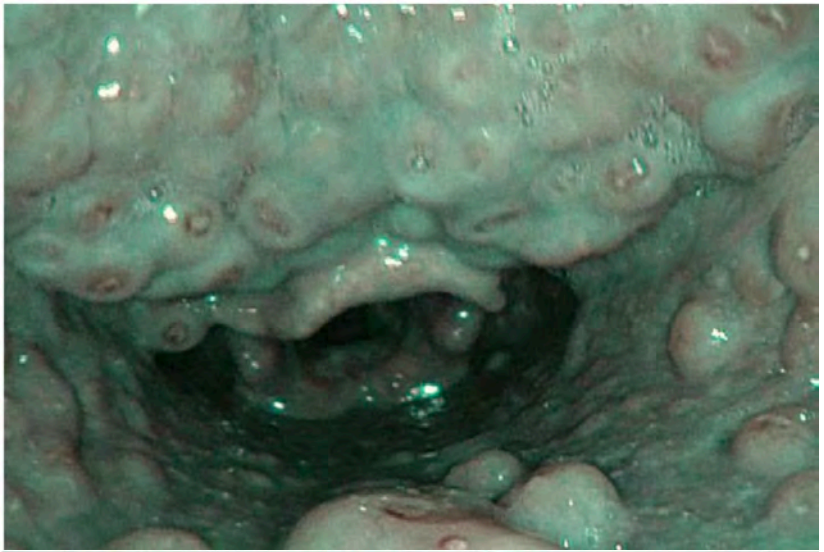


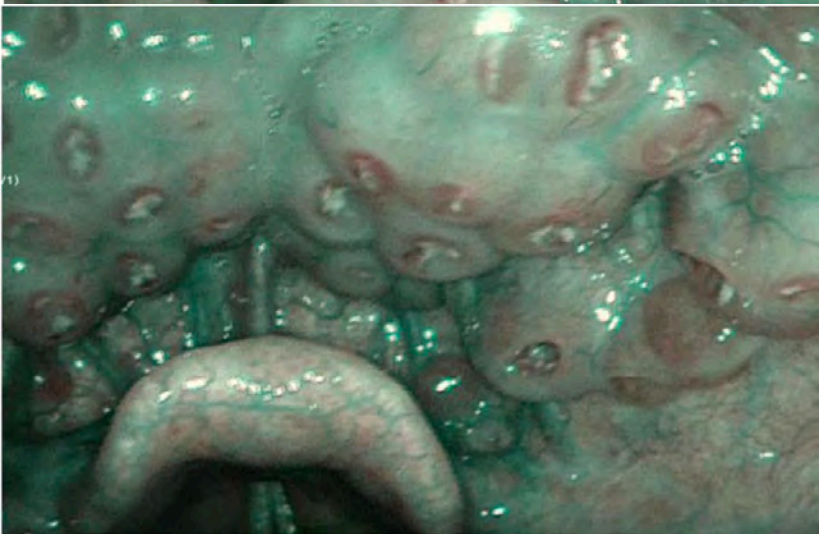
Laryngeal RSA: ..../33	
9. Epiglottis erythema/edema	3
10. Ventricular band erythema/edema	2
11. Inter/arytenoid erythema Or diffuse erythema	4 - 5
12. Inter-arytenoid granulations	2
13. Posterior commissure hypertrophy	5
14. Retro-cricoid erythema	3
15. Retro-cricoid contact with hypopharyngeal wall (open glottis)	4
16. Endolaryngeal sticky mucus	3
17.Vocal fold granuloma/keratosis/ulceration .../6	

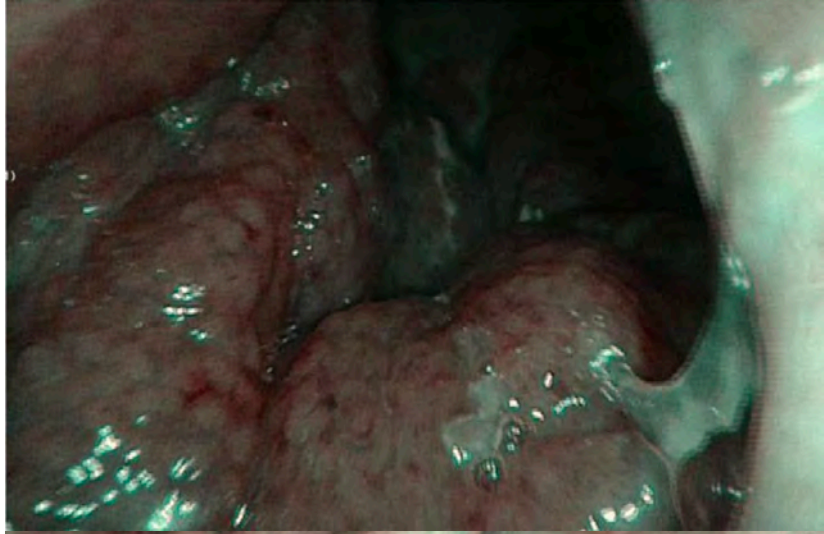
RSA total score: .... /61

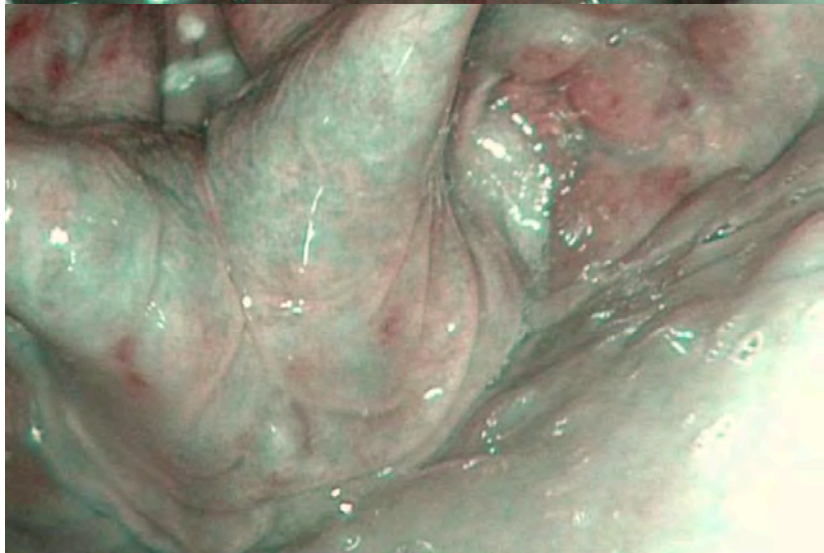

1
2
3
4
5
6
7
8

NBI









[NI ON]

Received: 17 October 2023 | First decision: 30 November 2023 | Accepted: 19 December 2023
DOI: 10.1111/apt.17858
APT Alimentary Pharmacology & Therapeutics WILEY

Review article: Diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux

Amanda J. Krause | Rena Yadlapati

3.8 | Novel diagnostic approaches—salivary biomarkers

e Peptest (RDBiomed, United Kingdom). T

In summary, salivary bile acids are quantifiable in saliva and may have diagnostic potential in LPR.

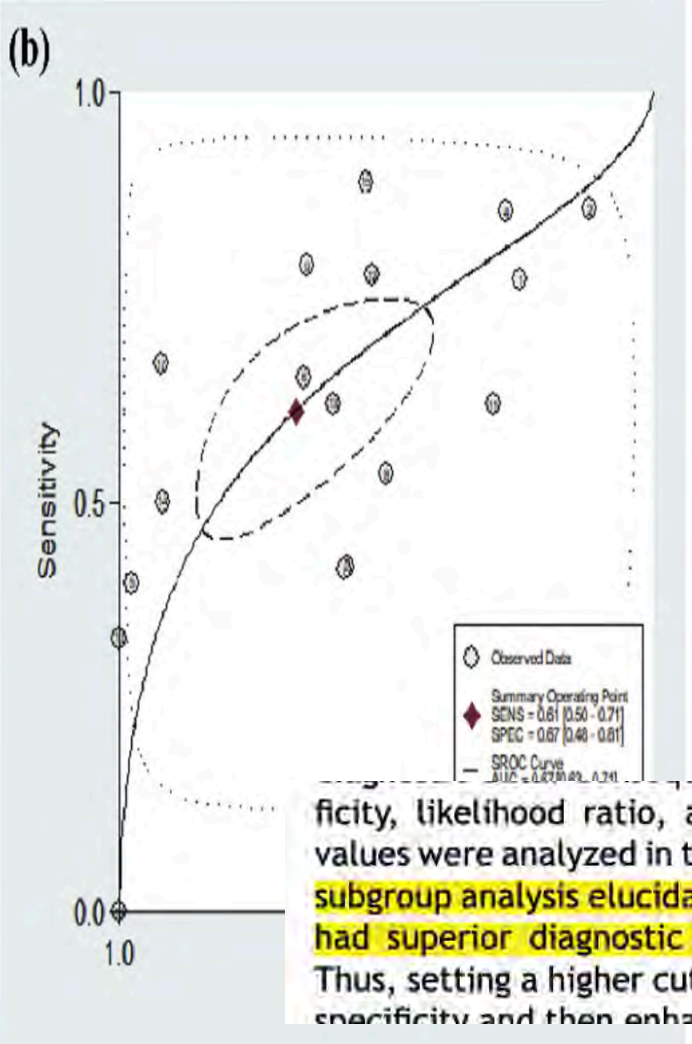
Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 2023;89(2):179–187

Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

REVIEW ARTICLE

Diagnostic utility of salivary pepsin in laryngopharyngeal reflux: a systematic review and meta-analysis

Wuyang Jing, Wenlong Luo*, Lan Lou



ficity, likelihood ratio, and sensitivity of different cutoff values were analyzed in the current study. The results of the subgroup analysis elucidated that the 50 ng/mL cutoff value had superior diagnostic data were superior to 16 ng/mL. Thus, setting a higher cutoff value may contribute to higher specificity and then enhance diagnostic data

LG VS PRATICA CLINICA

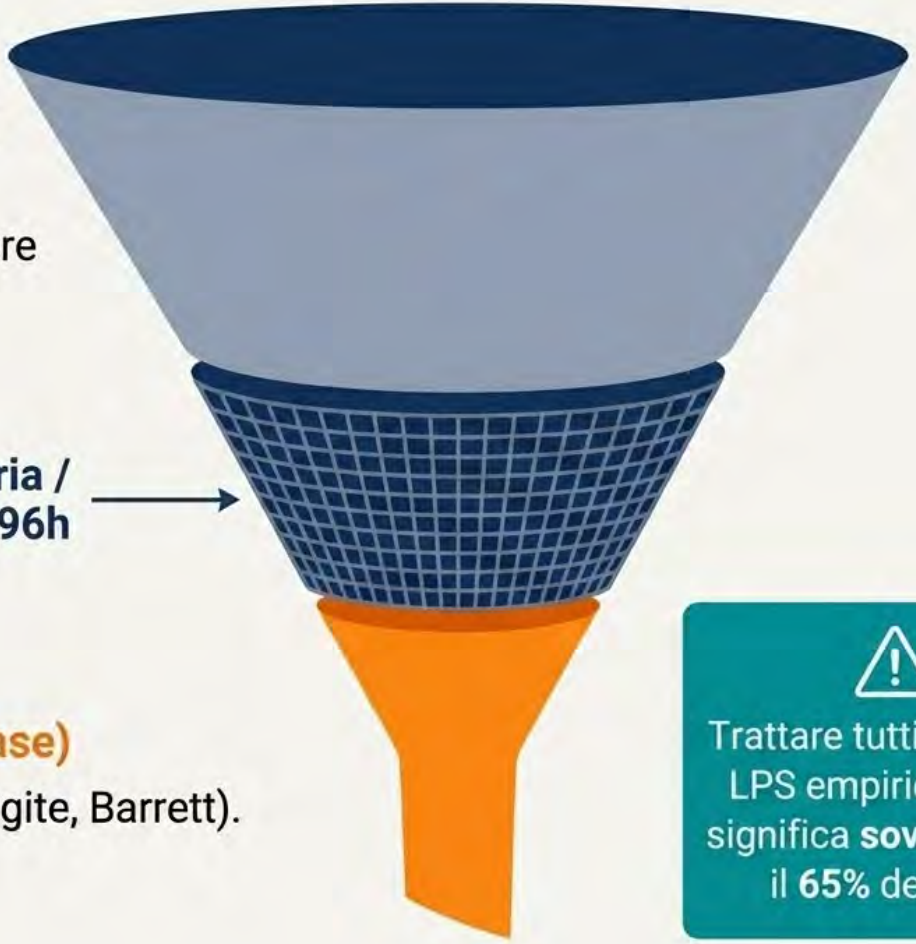
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Yadlapati R, Weissbrod P, Walsh E, et al. The San Diego Consensus for Laryngopharyngeal Symptoms and Laryngopharyngeal Reflux Disease. Am J Gastroenterol. 2026;121:322-336.
2. Sevilla García MA, Chiesa-Estomba CM, Barona-Lleó L, Álvarez Sánchez A, Martín de Argila C. Spanish multidisciplinary Consensus on the diagnosis and management of laryngopharyngeal reflux (ReFaL Consensus). Acta Otorrinolaringol Esp. 2026.
3. Lechien JR. Treatment for Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review of Controlled Studies. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2025;54:1-14.
4. Cui N, Dai T, Liu Y, et al. Laryngopharyngeal reflux disease: Updated examination of mechanisms, pathophysiology, treatment, and association with gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol. 2024;30(16):2209-2219.
5. Lechien JR. Treating and Managing Laryngopharyngeal Reflux Disease in the Over 65s: Evidence to Date. Clin Interv Aging. 2022;17:1625-1633.
6. Krause AJ, Greytak M, Kaizer AM, et al. Diagnostic yield of ambulatory reflux monitoring systems for evaluation of chronic laryngeal symptoms. Am J Gastroenterol. 2024;119(4):627-634.
7. Lechien JR, Vaezi MF, Chan WW, et al. The Dubai definition and diagnostic criteria of laryngopharyngeal reflux: the IFOS consensus. Laryngoscope. 2024;134(4):1614-1624.
8. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. Gut. 2024;73(2):361-371.
9. Walsh E, Krause AJ, Greytak M, et al. Laryngeal recalibration therapy improves laryngopharyngeal symptoms in patients with suspected laryngopharyngeal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2024;119(11):2198-2205.
10. Kim SI, Lee YC, Cha W, et al. Efficacy and safety of fexuprazan in patients with symptoms and signs of laryngopharyngeal reflux disease: a randomized clinical trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024;281:5873-5883.
11. Mathew AS, Shilpa H. Is adjunctive alginate therapy beneficial in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease? A prospective randomized study. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;74(Suppl 2):2104-2110.
12. 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.
13. Pizzorni N, Ambrogi F, Eplite A, et al. 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.
14. Lee YC, Lee JS, Kim SW, et al. Influence of age on treatment with proton pump inhibitors in patients with laryngopharyngeal reflux disease: a prospective multicenter study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;139(12):1291-1295.
15. Ezzat WF, Fawaz SA, Fathey H, et al. Virtue of adding prokinetics to proton pump inhibitors in the treatment of laryngopharyngeal reflux disease: prospective study. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;40(4):350-356.
16. Chun BJ, Lee DS. The effect of itopride combined with lansoprazole in patients with laryngopharyngeal reflux disease. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(4):1385-1390.

100% LPS
(Laryngopharyngeal Symptoms)

Tosse, disfonia, raclage, globo.
I sintomi hanno il potenziale di essere indotti dal reflusso, ma **NON equivalgono a una diagnosi.**

pH-Impedenziometria / Wireless 96h →

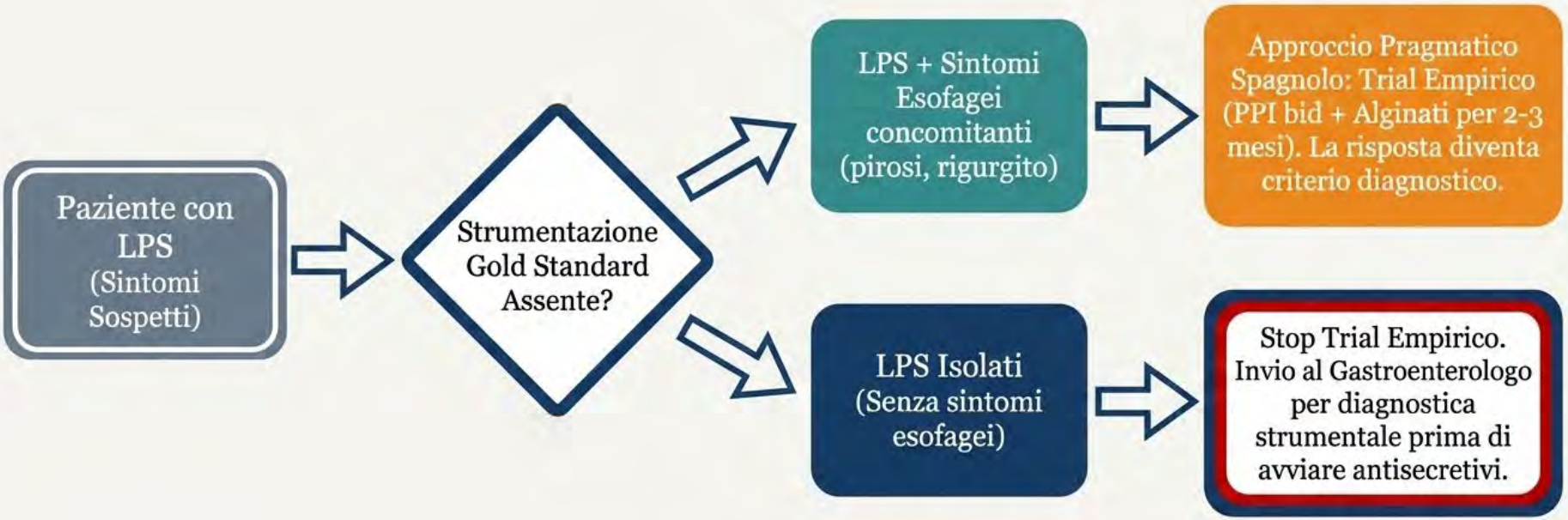


~35% LPRD
(Laryngopharyngeal Reflux Disease)

Evidenza oggettiva (AET >6%, esofagite, Barrett).
Dati: Krause et al. 2024.

⚠ Trattare tutti i pazienti LPS empiricamente significa **sovratrattare** il **65%** dei casi.

LE LINEE GUIDA



Il Rigore Scientifico

Le Nuove Linee Guida (2024-2026)

San Diego Consensus & ReFaL impongono criteri diagnostici oggettivi rigorosi e ridimensionano l'approccio empirico.

Quando e perché il clinico deve discostarsi dalle raccomandazioni per curare efficacemente il paziente.

La Realtà Clinica

L'Ambulatorio ORL Italiano

Strumentazione avanzata non sempre disponibile, necessità di risposte rapide, limitata aderenza dei pazienti.

LA RINO-FARINGO-LARINGOSCOPIA FLESSIBILE

Il Limite

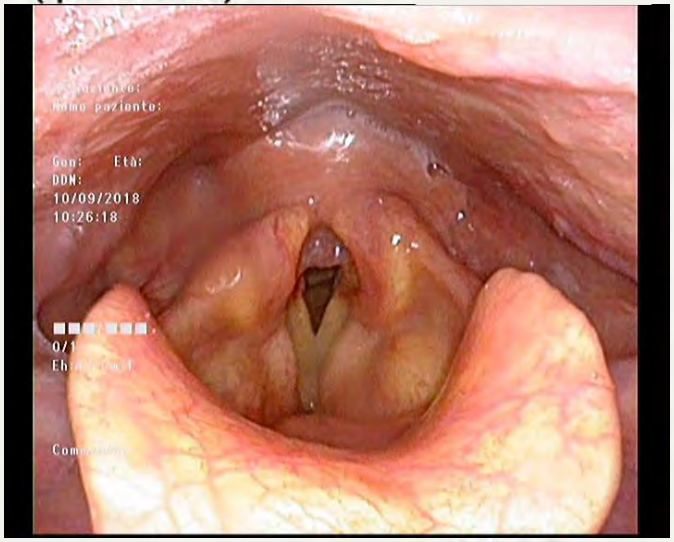
I reperti (edema, ipertrofia, eritema) sono aspecifici.

Presenti in soggetti sani.

“Neither specific “Neither specific nor pathognomonic” (San Diego).

Commessura posteriore (ipertrofia)

Aritenoidi (eritema)



Spazio sottoglottico (edema)

Il Valore Irrinunciabile

Esclusione di neoplasie e lesioni premaligne (Red Flags).

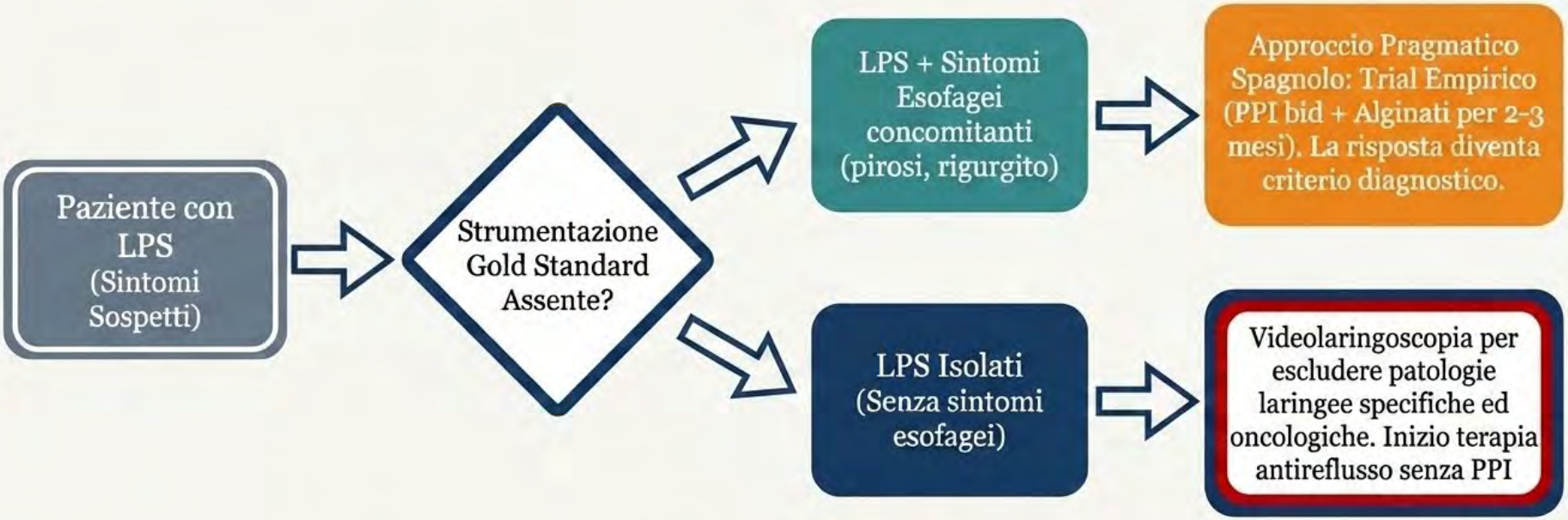
Il pattern combinato ha alto Valore Predittivo Positivo nell’occhio esperto.

Strumento principe per il monitoraggio (RFS/RSA).

Confronto Diagnostico: Evidenza vs. Pratica Clinica

	Reference Standard (Linee Guida)	Utilità Clinica Pratica	Disponibilità Ambulatoriale	
pH-Impedenziometria 24h & Wireless 96h				"Gold Standard" (AET >6%) ma raramente disponibile in ambulatorio di I/II livello.
Laringoscopia (Videofibroscopia)				Non diagnostica da sola, ma irrinunciabile (Red Flags).
Questionari (RSI, RSS-12)				Utili per il follow-up (RSS-12 > RSI).
Pep-Test (Pepsina Salivare) / Restech				Restech respinto (93% consenso); Pep-test gravato da elevata variabilità.

LA REALTA' QUOTIDIANA!



LA TERAPIA

Il Dominio Geriatrico: Una Fisiologia Aerodigestiva Alterata

L'**invecchiamento** compromette i meccanismi di difesa primari contro il reflusso:

- **Riduzione della Clearance:** Diminuzione del flusso salivare e della secrezione di bicarbonato (ridotta neutralizzazione dell'acido e maggiore attività della pepsina).
- **Indebolimento degli Sfinteri:** Riduzione della pressione del LES (Sfintere Esofageo Inferiore) e dell'UES (Sfintere Esofageo Superiore), favorendo la migrazione prossimale del reflussato.
- **Motilità Esofagea:** Risposte di motilità del corpo esofageo ritardate o inefficienti.

Comorbidità Strutturali: L'ernia iatale è presente in oltre il 60% dei pazienti di età > 60 anni, un fattore predisponente chiave per l'LPRD recalcitrante.

NotebookLM

Il Paziente Standard (<65 anni)

- **Tempo di guarigione:** 3 mesi.
- **Clinica:** Sintomatologia classica e impatto diretto percepito.

Il Paziente Over-65

- **Clinica:** Punteggi sintomatologici inferiori (deterioramento sensitivo) ma impatto insidioso.
- **Tempi:** Guarigione lenta (6 mesi vs 3 mesi).
- **Farmacocinetica:** Clearance dei PPI ridotta del 50-100% (Esomeprazolo è l'eccezione preferibile).
- **Polifarmacia:** Attenzione ai farmaci che abbassano la pressione LES (benzo, calcioantagonisti) e alle interazioni (clopidogrel, warfarin).

Azione Pragmatica: Evitare terapie croniche per forme acute/ricorrenti. Privilegiare alginati e dieta come prima linea.

La Trappola della Polifarmacoterapia nell'Over 65

Clopidogrel
Riduzione dell'attivazione epatica (rischio cardiovascolare).

Citalopram / Diazepam
Inibizione dell'eliminazione (tossicità neuro-psichiatrica).

PPI
(Inibitori di Pompa)

Alterazione della Clearance Farmacocinetica:
La clearance plasmatica di pantoprazolo, rabeprazolo e lansoprazolo si riduce fino al 50-100% negli anziani. (L'esomeprazolo subisce variazioni minori).

Effetti Avversi a Lungo Termine:
Deficit di B12, magnesio, ferro, e aumentato rischio di osteoporosi e infezioni respiratorie.

Metotrexato / Tirosin-chinasici
Alterazione dell'assorbimento.

Risultato Terapeutico: I pazienti anziani richiedono tempi più lunghi (es. 6 mesi vs 3 mesi) per ottenere la risoluzione dei sintomi rispetto ai giovani.

NotebookLM

TERAPIA

Cambiare la tua dieta

RIDUCI IL TUO
INDICE DI MASSA CORPOREA!

INTENSIFICARE L'ATTIVITÀ FISICA

CORRETTE INDICAZIONI COMPORTAMENTALI E ALIMENTARI

Diet and Health in Otolaryngology

Hailey M. Juszczak, MD*, Richard M. Rosenfeld, MD, MBA, MPH

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, State University of New York Downstate Health Sciences University, 450 Clarkson Avenue, Brooklyn, NY 11203, USA
* Corresponding author.
E-mail address: Hailey.juszczak@downstate.edu

Otolaryngol Clin N Am 55 (2022) 909–927
https://doi.org/10.1016/j.otc.2022.06.001
oto.theclinics.com
0030-6665/22/© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

A systematic review of dietary modifications for LPR included 1 randomized control trial and 6 observational studies assessing the effect of LPR outcomes based on diet or dietary behavior. Dietary modifications, such as fasting, avoiding eating or drinking 2 to 3 hours before sleeping, consuming low-acid drink and food (including alkaline water and a plant-based, Mediterranean-style diet), and reduced consumption of fat, chocolate, and coffee were found to improve LPR symptoms. However, heterogeneity of studies and low certainty of evidence did not provide sufficient evidence for dietary recommendations in LPR patients.[60]

La Sfida Pragmatica

Pazienti con LPS isolati spesso non percepiscono il nesso sintomo-reflusso.

Azione Pragmatica: Associare terapia farmacologica (1-2 mesi) come "rinforzo motivazionale". Senza un beneficio rapido, il paziente abbandona le modifiche comportamentali (ReFaL 93.9%).

Le Raccomandazioni (Primo Gradino)

Stop cibo/liquidi 2h prima del sonno o sport. Elevazione testata. Stop fumo/alcol/caffeina.

DOI: 10.1111/nyas.15242

CONCISE REVIEW

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES

Advances in laryngopharyngeal reflux: Etiology, diagnosis, and management

Tina L. Samuels[1] | Jennifer Aoun[2] | Inna Husain[3] | Edgar Figueredo[4] | David Richards[5] | Nikki Johnston[1,6]

While acid-suppressing proton pump inhibitors (PPIs) may be effective for reflux esophagitis, they and potent next-generation drugs (i.e., potassium-competitive acid blockers) fail to resolve typical GERD symptoms in up to 40% of cases,[15–17] and decades of widespread PPI use has proven inadequate to stem the rising incidence of reflux-attributed cancers.[18] Meta-analyses do not support their efficacy for symptoms of LPR relative to placebo.[19–22] It is now understood that refluxate reaching the proximal aerodigestive tract is predominantly weakly to nonacidic.[23,24] While antireflux surgery (ARS) may be help-

Il Paradosso

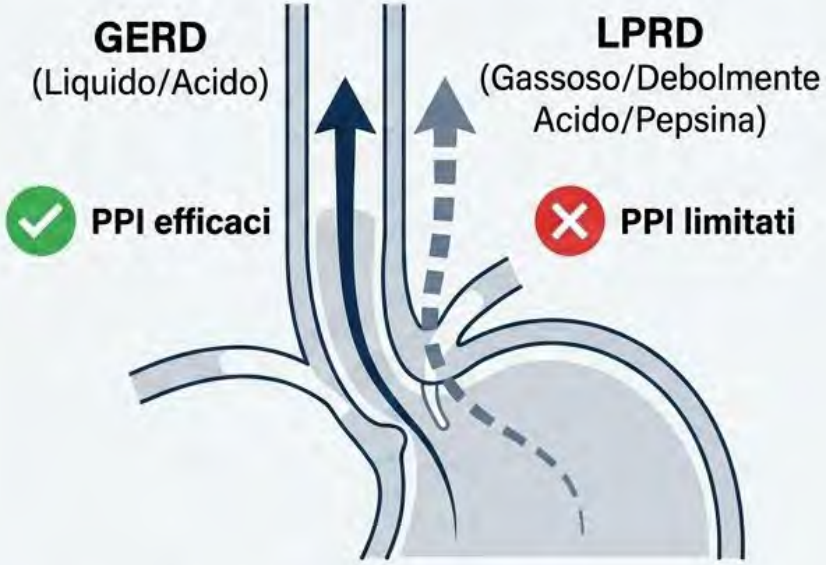
94%

Uso clinico: 94% usa PPI come prima linea

Efficacia in Meta-analisi:
Nessuna superiorità al placebo (Lechien 2025)

Fino al 40% dei pazienti LPRD non risponde ai PPI in monoterapia.

Il Razionale Fisiopatologico



La pepsina (stabile fino a pH 8, riattivabile) e il reflusso gassoso diurno/ortostatico non vengono bloccati dagli acido-soppressori.

La Terapia Multimodale: Il Ruolo Centrale degli Alginati

Evidenze Cliniche

- **Non-inferiorità** rispetto ai PPI (Lechien 2025).
- **De-escalation:** PPI + alginati per ridurre la dose PPI (ReFaL 93.8%).

Protocollo Pragmatico

- **Timing**: Somministrazione post-prandiale (non a stomaco vuoto, altrimenti espulso in 20 min).
- **Focus:** Trattamento di prima scelta per reflusso debolmente acido/alcalino/gassoso.

Terapie Emergenti: Nuovi Approcci e Razionale Clinico

Procinetici (es. Itopride)

Razionale:
LPRD è legata a dismotilità esofagea e rilasciamento UES prolungato.

Evidenza:
Superiorità dell'associazione Procinetico + PPI rispetto al PPI isolato.

P-CABs (Vonoprazan, Fexuprazan)

Razionale:
Blocco acido potassio-competitivo.

Evidenza:
Dati preliminari mostrano non-inferiorità vs Esomeprazolo. Utili nei PPI-resistenti.

Acido Ialuronico & Cheratina

Razionale:
Agenti barriera ad azione riparativa e rigenerativa epiteliale.

Evidenza:
Protezione diretta contro il danno ossidativo e l'attività proteolitica della pepsina.

Il Cambio di Paradigma: Iperresponsività Laringea

16-46% della popolazione è predisposta (Laryngoresponder).

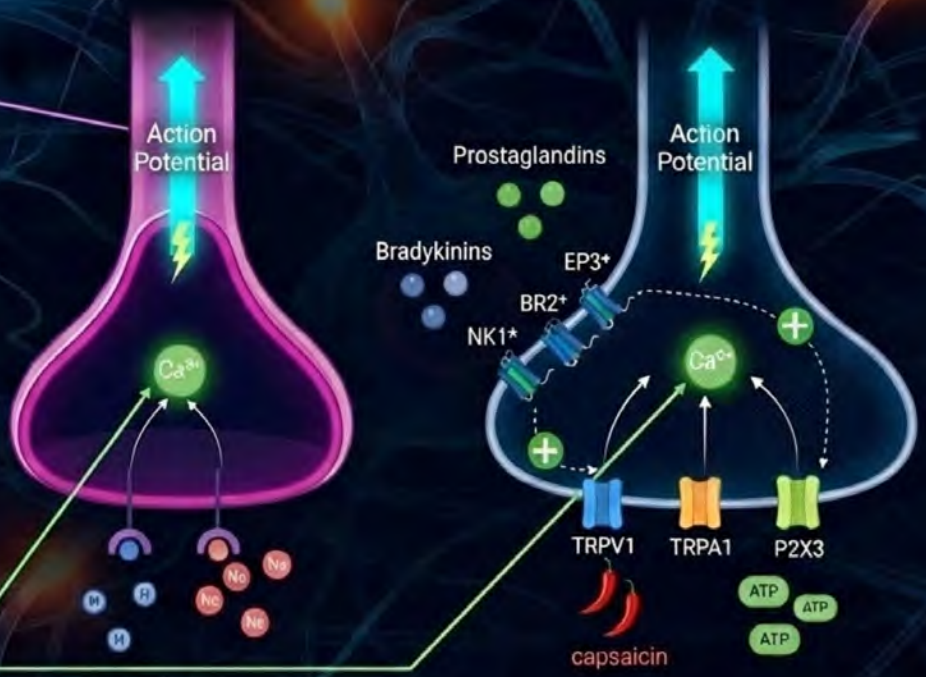
Strumento Diagnostico: LCAT (Laryngeal Cognitive-Affective Tool).

L'Azione Pragmatica: Il non-responder NON è un "malato immaginario". Interrompere i trial PPI inutili. Valutare: LRT (Laryngeal Recalibration Therapy), Neuromodulatori (Gabapentin per tosse), Terapia Cognitivo-Comportamentale.

Neurofisiologia della Tosse Cronica Refrattaria (RCC)

Fibre A-delta (Mieliniche): Mediano la risposta rapida, sensibili a stimoli meccanici e acidi (pH < 6.5).

Canali del Calcio (Ca2+): L'ingresso massiccio di ioni genera il potenziale d'azione che viaggia lungo il nervo vago fino al centro della tosse.



Fibre C (Amieliniche): Mediano la sensazione di irritazione cronica e bruciore.

Recettore P2X3: Ha anche lui un ruolo fondamentale nel meccanismo della tosse.

Recettore TRPV1: Il sensore della tosse. L'esposizione al reflusso sovraesprime i recettori TRPV1, rendendo il laringe ipersensibile.

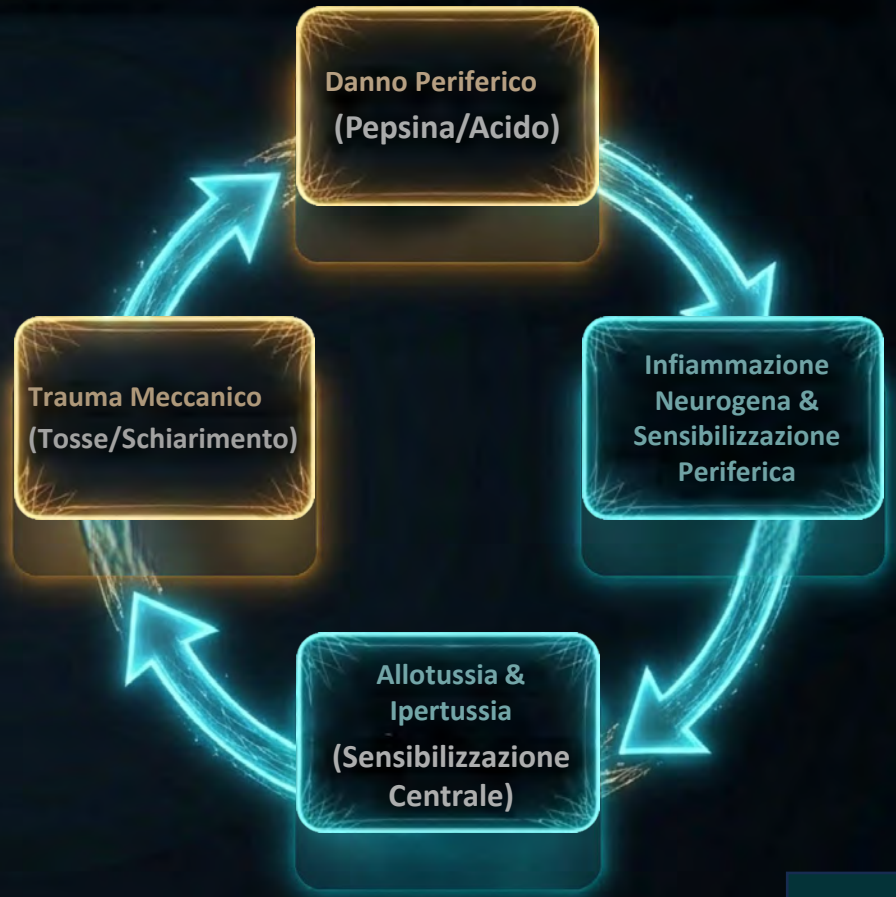
Il Dominio Neurologico: L'Ipersensibilità Laringea e il Vagal Loop

-Oltre il Danno Mucosale:

L'LPRD non è solo un'ustione chimica;
Ma è una
riprogrammazione neurologica.

-Sensibilizzazione Periferica: L'esposizione iniziale a pepsina e acido abbassa la soglia di attivazione dei recettori sensoriali laringei.

- Sensibilizzazione Centrale: Stimoli afferenti continui alterano l'elaborazione del tronco encefalico, portando a Allotussia (tosse indotta da stimoli non tussigeni come parlare o aria fredda) e Ipertussia (risposta esagerata).



Fenotipi del Paziente: Laringo-responsività e Ipervigilanza

- **Interazione Cervello-Laringe**: I processi psicologici e comportamentali amplificano la percezione dei sintomi LPS, anche in assenza di reflusso patologico.

- **Ipervigilanza Laringea**: Un'attenzione focalizzata e indotta dalla minaccia verso le sensazioni laringee.

- **Ansia Sintomo-Specifico**: Paura e preoccupazione per le conseguenze dell'LPS (es. paura di soffocare, ansia sociale per la tosse).

Strumento LCAT (Laryngeal Cognitive Affective Tool)

- Questionario validato per identificare pazienti con elevati livelli di ipervigilanza e ansia legata all'LPS.

- Cruciale per selezionare i pazienti che beneficeranno maggiormente di terapie comportamentali (Logopedia/Ricalibrazione) piuttosto che di un'ulteriore soppressione acida.

Laryngeal Cognitive-Affective Tool (LCAT) -2024
Valutazione dell'Ipervigilanza e dell'Ansia nei Disturbi Laringei

Sottoscala 1: Ansia Specifica (9 Item)	Subscale 1: Symptom-Specific Anxiety
1. Non riesco a togliermi i sintomi dalla testa.	1. I cannot get symptoms out of my mind.
2. Difficile divertirsi a causa dei sintomi.	2. Hard to enjoy myself because of symptoms.
3. I sintomi sono opprimenti.	3. My throat symptoms are overwhelming.
4. Al risveglio, mi preoccupo del fastidio.	4. At wake up, I worry about discomfort.
5. Mi preoccupo spesso per la mia gola.	5. I worry about my throat often.
6. I sintomi non miglioreranno mai.	6. Symptoms are never going to get better.
7. Non posso fare nulla per ridurli.	7. Nothing I can do to reduce symptoms.
8. Il fastidio alla gola mi spaventa.	8. My throat discomfort scares me.
9. Desidero intensamente che spariscano.	9. Strong desire for symptoms to go away.

Laryngeal Cognitive-Affective Tool (LCAT) - 2024
Valutazione dell'Ipervigilanza e dell'Ansia nei Disturbi Laringei

Sottoscala 2: Ipervigilanza (6 Item)	Subscale 2: Symptom-Specific Hypervigilance
10. Noto subito ogni minimo cambiamento.	10. Quick to notice changes in symptoms.
11. Mi focalizzo sui sintomi in pubblico.	11. Focus on symptoms in social situations.
12. Li noto anche quando sono impegnato.	12. I notice symptoms even when I am busy.
13. Mi concentro sulla mia gola.	13. I focus on my throat.
14. Sono molto sensibile alla mia gola.	14. I am very sensitive to my throat.
15. Monitoro costantemente i sintomi.	15. I constantly keep track of symptoms.

- Punteggio Totale (Range 0-4)
- Utilizzo
- **GUIDA ALLA GESTIONE TERAPEUTICA**

LCAT SCORE INTERPRETATION

GRADIENT SCALE: RISCHIO DI COMPONENTE PSICOGENA/COGNITIVA DOMINANTE

NESSUN CUT-OFF FISSO (TOOL RECENTE 2024)

INTERPRETAZIONE CLINICA: DUE SCENARI EXEMPLA

SCORE BASSO

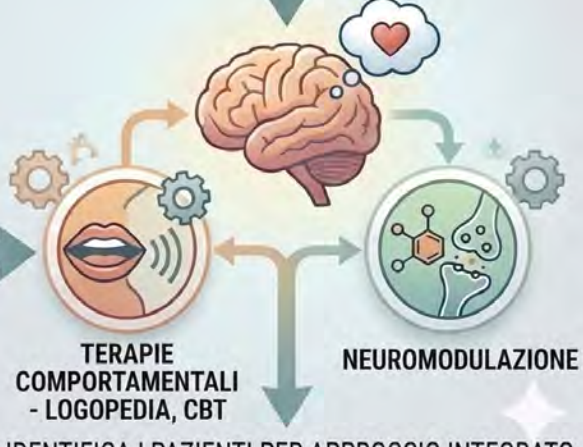
SINTOMI PRINCIPALMENTE ORGANICI

GESTIONE STANDARD (FARMACI, ECC.)

SCORE ELEVATO

IPERVIGILANZA E ANSIA SPECIFICA AMPIFICANO I SINTOMI

AUMENTO PPI SPESSO INEFFICACE



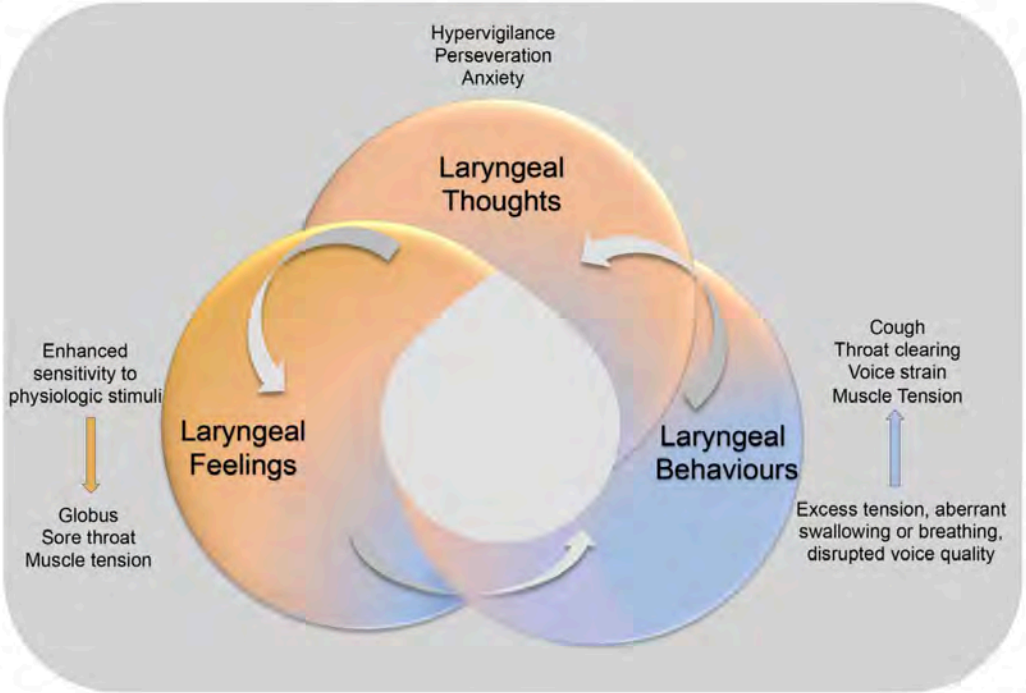
IDENTIFICA I PAZIENTI PER APPROCCIO INTEGRATO

Neuromodulazione Farmacologica: Curare il Riflesso

Indicati per pazienti con LPS isolato, test di reflusso negativi, o LPRD con ipersensibilità residua (Tosse Cronica Refrattaria).

Ligandi Alfa-2-Delta (Gabapentin / Pregabalin)	**Dose:** Gabapentin (300-1800 mg/die), Pregabalin (fino a 300 mg/die).	**Effetto:** Agiscono direttamente sull'ipersensibilità della tosse bloccando i canali del calcio voltaggio-dipendenti.	**Attenzione Geriatrica:** Rischio di vertigini, sonnolenza, cambiamt cognitivi e aumento di peso. Richiedono titolazione lenta.
Antidepressivo Triciclico (Amitriptilina)	**Dose:** 10-75 mg.	**Effetto:** Eccellente miglioramento sintomatologico, ma con effetti collaterali anticolinergici.	**Attenzione Geriatrica:** Attenzione alla xerostomia (secchezza delle fauci), che può paradossalmente peggiorare i sintomi irritativi laringei.

Disorders of Brain–Larynx interaction, laryngeal hypersensitivity and quality of life impairment



4.8 | B

There is l
with chron
perseverat
ogy[126]; an
behaviour
laryngeal s

Hypno
ble bowel s
efficacy in
chologist v
physiologi
effective i
non-cardia
patients w

apies for patients
erapy targets the
eal symptomatol-
apy and cognitive
ients with chronic

reatment of irrita-
erature has shown
rapy, a health psy-
ate uncomfortable
otherapy may be
rn, dysphagia and
nto the efficacy in
ated.[127]

UOC ORL BENEVENTO: LA GIOIA DI LAVORARE INSIEME

13° CONGRESSO NAZIONALE

UNITA' - CONOSCENZA - CONSAPEVOLEZZA

SALERNO 2026 **25-28 NOVEMBRE**

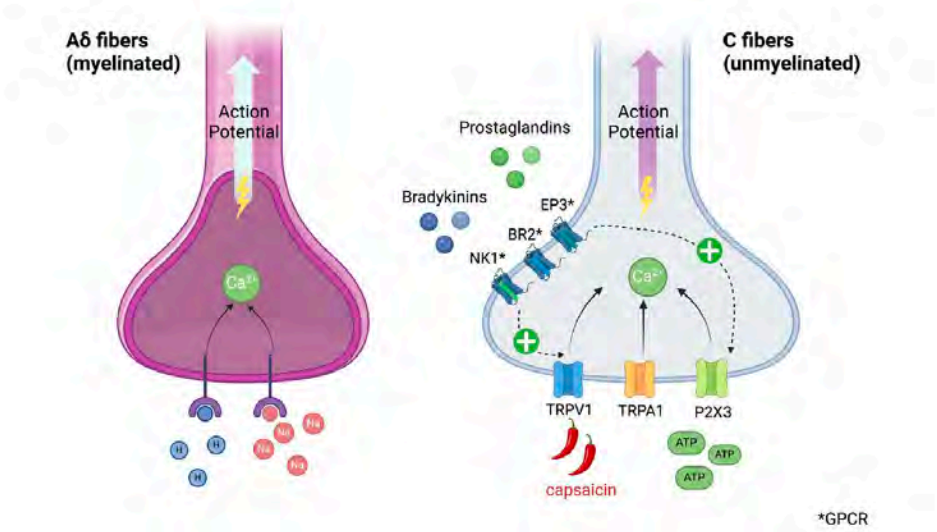
GRAND HOTEL SALERNO

GruppoCampano ORL

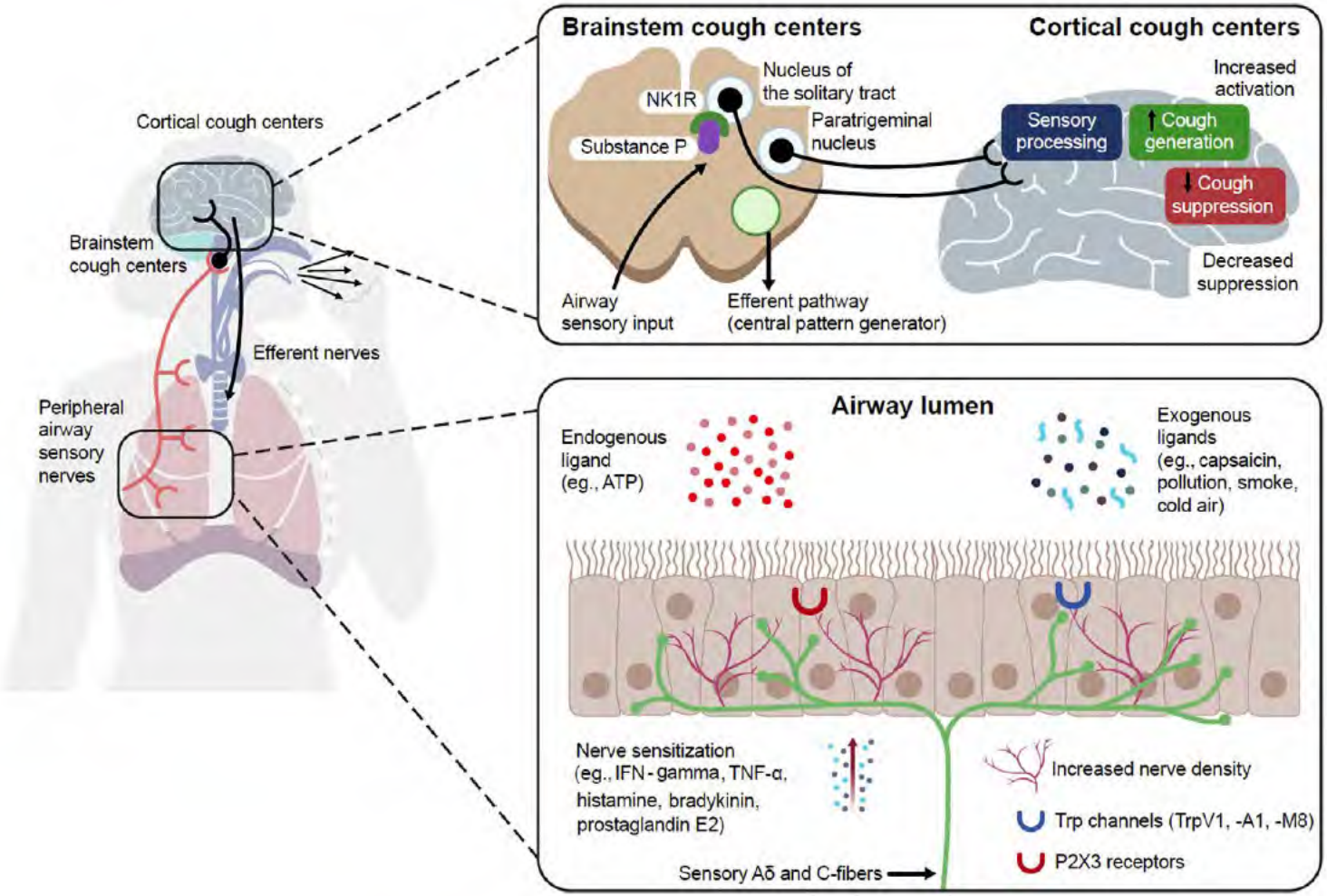
Sindrome da Ipersensibilità della Tosse (CHS)

La letteratura recente ha profondamente ampliato il modello tradizionale, introducendo il concetto di CHS come paradigma fisiopatologico della cronicizzazione della tosse nel LPR.

- **Disregolazione neuronale**: meccanismi periferici e centrali di ipersensibilizzazione del riflesso della tosse
- **Upregolazione recettoriale**: TRPV1, TRPA1, P2X3 sulle fibre vagali afferenti con soglia ridotta per stimoli tussigeni
- **Sensibilizzazione centrale**: alterata attivazione corticale con aumento dell'attività nel grigio periacqueduttale e ridotta soppressione della tosse
- **Caratteristiche cliniche**: sensazione di solletico/prurito laringeo, tosse evocata da stimoli normalmente innocui (termici, meccanici, chimici)



Peters et al., Ann Allergy Asthma Immunol 2025; Lilly et al., OTO-HNS 2025


Cortical cough centers
Brainstem cough centers
Efferent nerves
Peripheral airway sensory nerves
Brainstem cough centers
Cortical cough centers
NK1R
Nucleus of the solitary tract
Substance P
Paratrigeminal nucleus
Increased activation
Sensory processing
Cough generation
Cough suppression
Decreased suppression
Airway sensory input
Efferent pathway (central pattern generator)
Airway lumen
Endogenous ligand (eg., ATP)
Exogenous ligands (eg., capsaicin, pollution, smoke, cold air)
Nerve sensitization (eg., IFN-gamma, TNF-α, histamine, bradykinin, prostaglandin E2)
Increased nerve density
Trp channels (TrpV1, -A1, -M8)
P2X3 receptors
Sensory Aδ and C-fibers

	Reflusso faringo-laringeo	Reflusso gastro-esofageo
Caratteristiche	Posizione eretta Reflusso "diurno" Limitati periodi di esposizione acida	Posizione supina Reflusso notturno Prolungati periodi di esposizione acida
Fisiopatologia	Disfunzione dello sfintere esofageo superiore (UES) Normale motilità esofagea	Disfunzione dello sfintere esofageo inferiore (LES) Disturbi motilità esofagea
Incidenza	10 – 15% della popolazione	20 – 30 % della popolazione
Clinica	Sintomi principalmente laringei e faringei Sintomi/segni non correlabili ai dati pH-metrici	Sintomi principalmente gastrointestinali Sintomi/segni in stretta correlazione con i dati pH-metrici
Trattamento	Ridotta e lenta risposta alla terapia medica	Buona risposta alle terapie convenzionali

Tab. 2: Principali differenze tra Reflusso faringo-laringeo e Reflusso gastro-esofageo

LA DIAGNOSI DI LPR RICHIEDE UNA VALUTAZIONE GASTROENTROLOGICA

- CONTRADDIZIONE IN TERMINI
- NEGAZIONE DELLE EVIDENZE

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2023;21:1414–1421

CLINICAL PRACTICE UPDATE

AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Extraesophageal Gastroesophageal Reflux Disease: Expert Review

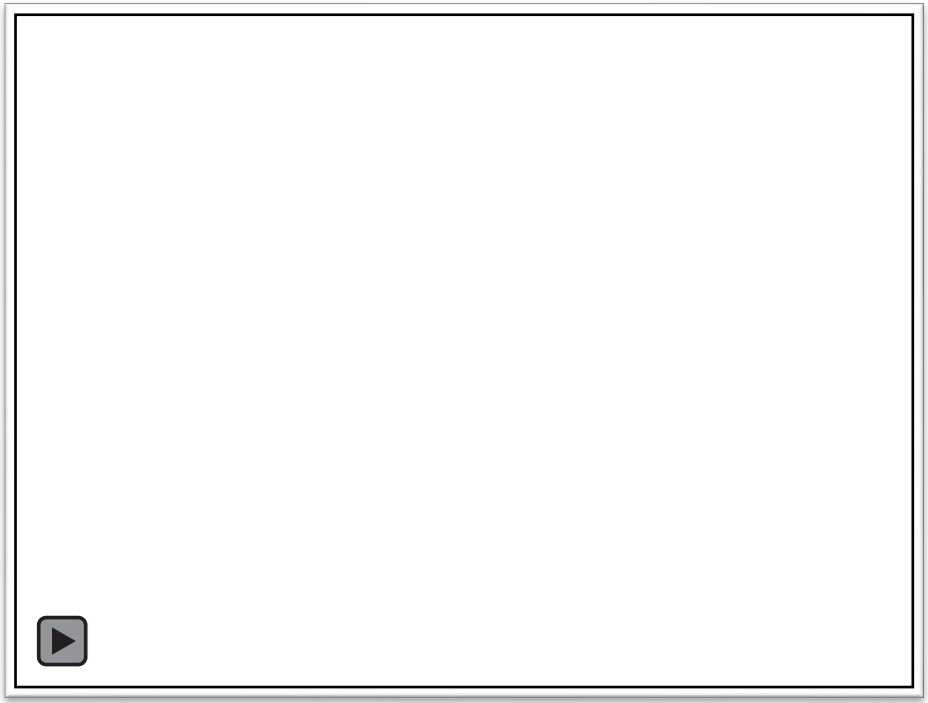
Joan W. Chen,[1] Marcelo F. Vela,[2] Kathryn A. Peterson,[3] and Dustin A. Carlson[4]

[1]Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; [2]Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona; [3]Division of Gastroenterology, University of Utah, Salt Lake City, Utah; and [4]Division of Gastroenterology and Hepatology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

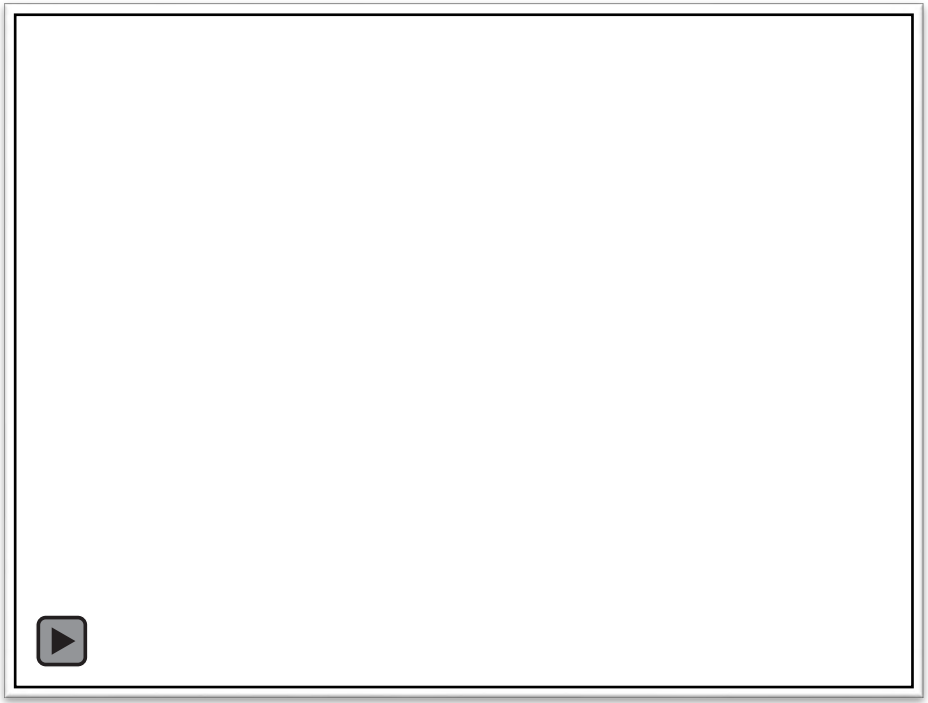
esophagus are considered highly specific for GERD, EGD in the majority of patients with GERD will be normal.[2] In addition, EGD findings do not confirm that the extra-esophageal symptoms are in fact caused by reflux.[3] As such, EGDs should be performed for assessment of presence of GERD injury/complications but not as a diagnostic tool for confirmation of GERD or to conclude on a causal link between extraesophageal symptoms and GERD.

GERD	LPR
Diagnosi clinica	Diagnosi clinica
L'EGDS non è indicata come esame di routine ma solo nelle "complicanze" e nel sospetto di una neoplasia	La videllaringoscopia è minimamente invasiva e può sempre essere eseguita
EGDS ha un VPN -> 62 -73%	La videolaringoscopia ha un VPP del 94% e una VPN del 54%

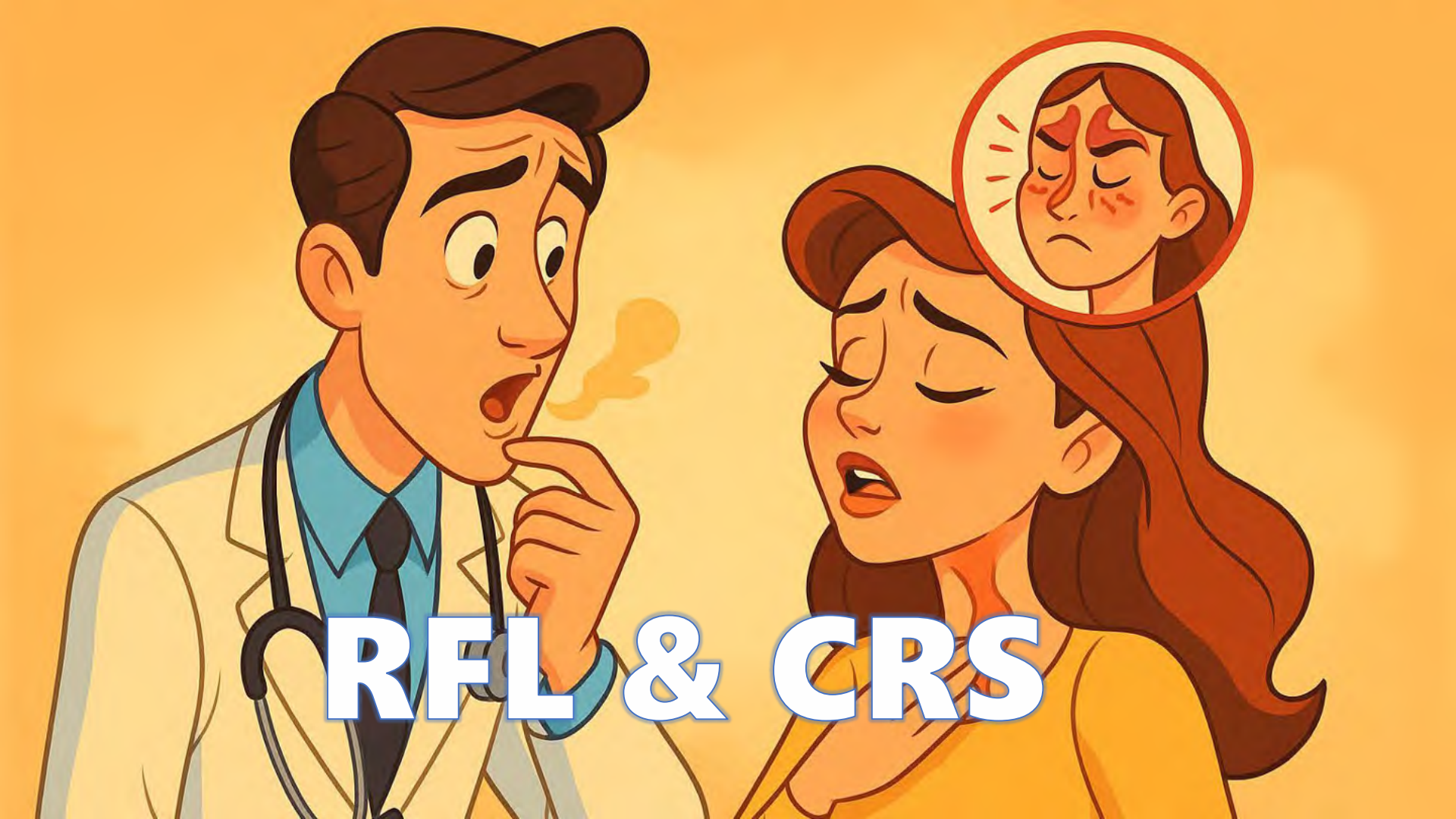
RFL : QUADRO ENDOSCOPICO SIMILE A PARTIRE DAI 3 ANNI DI ETÀ



4 Y.O.



35 Y.O.


RFL & CRS

The Laryngoscope
© 2024 The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc.

Gastroesophageal Reflux and Chronic Rhinosinusitis: A Mendelian Randomization Study

Tao Guo, MD; Hui Xie, MD

RANDOMIZZAZIONE MENDELIANA

I **geni** che ognuno di noi eredita alla nascita sono assegnati **in modo casuale**, un po' come in una lotteria. Questa "casualità naturale" funziona come un esperimento: se un certo gene (quello del GERD) influisce su un fattore di rischio (per esempio aumenta la CRS), allora possiamo usare quel gene come **strumento** per capire se il il GERD causa davvero la CRS.

⭐ **In parole ancora più semplici:**

1.Hanno preso geni che aumentano il GERD
2.Hanno verificato se queste persone hanno più CRS
3.Hanno controllato che il risultato non fosse sporco di confondenti
4.Hanno verificato se curare il GERD (omeprazolo) riduce la CRS
5.Hanno testato se l'asma è un anello intermedio

E tutto converge in una direzione: il GERD aumenta il rischio di CRS.

The Laryngoscope
© 2024 The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc.

Gastroesophageal Reflux and Chronic Rhinosinusitis: A Mendelian Randomization Study

Tao Guo, MD; Hui Xie, MD

Punti Chiave sull'Associazione GERD-CRS

1. GERD è associato indipendentemente a un aumento del rischio di CRS
2. Analisi MR univariata mostra rischio elevato di CRS (OR IVW = 1.30)
3. Relazione causale rimane significativa dopo aggiustamento per confondenti
4. Confondenti considerati: fumo, BMI, asma, rinite allergica
5. Uso di Omeprazolo riduce il rischio di CRS (OR IVW = 0.64)
6. Riduzione del rischio supporta l'influenza causale di GERD su CRS

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (2024) 281:3295–3296
https://doi.org/10.1007/s00405-024-08510-6

LETTER TO THE EDITOR

Gastroesophageal reflux disease, laryngopharyngeal reflux, and nasopharyngeal reflux in chronic rhinosinusitis patients

Antonino Maniaci[1,2] · Luigi A. Vaira[1,3,4,5] · Giovanni Cammaroto[1,6] · Valentin Favier[1,7] · Jerome R. Lechien[1,8,9]

Received: 20 January 2024 / Accepted: 24 January 2024 / Published online: 15 February 2024
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2024

Aspetti Chiave del Reflusso e CRS

1. Distinguere tra GERD, LPR e Reflusso Nasofaringeo (NPR)
2. Concentrarsi su **LPR o NPR, non GERD** per reflusso e CRS
3. Riconoscere che reflusso esofageo spesso **non raggiunge la faringe**
4. Considerare il rischio di associazione **indiretta tra GERD e CRS**
5. Comprendere il ruolo del **deposito di pepsina e sali biliari** nella mucosa

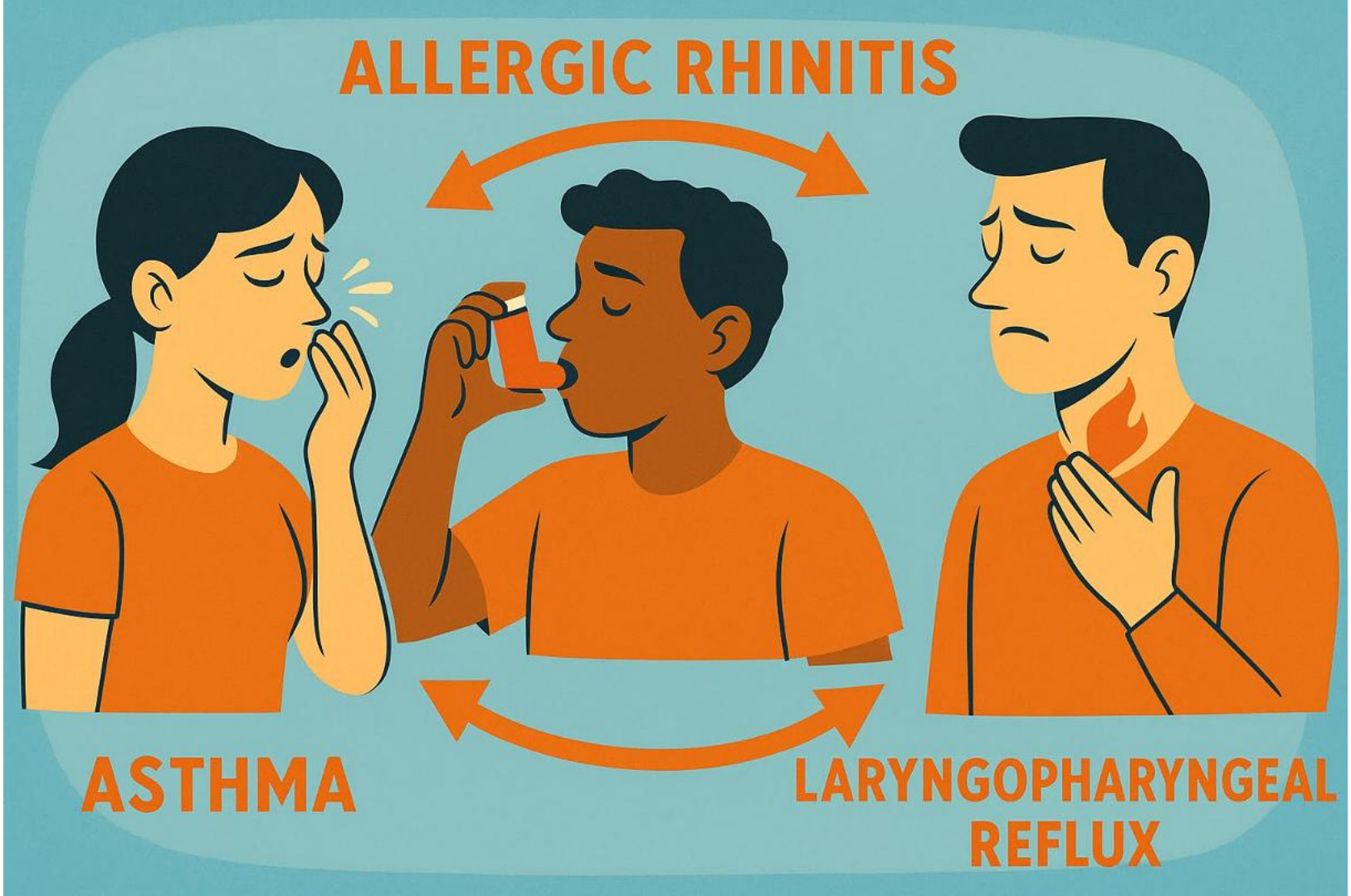
HAL
open science

Association between laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and recalcitrant chronic rhinosinusitis: A systematic review

Jérome René Lechien, Sven Saussez, Claire Hopkins

Punti Chiave della Revisione Sistematica

1. Inclusi 17 studi con 729 pazienti con CRS recalcitrante
2. Diagnosi di reflusso basata su metodi vari e non uniformi
3. 54% dei pazienti mostrava reflusso acido ipofaringeo o nasofaringeo
4. GERD più frequente in pazienti CRS, prevalenza 32–91%
5. Pepsina più spesso trovata nelle secrezioni nasali di pazienti CRS
6. Correlazioni tra punteggi RSI, RFS e questionari su sintomi nasali
7. Eterogeneità degli studi limita conclusioni definitive


ALLERGIC RHINITIS
ASTHMA
LARYNGOPHARYNGEAL REFLUX

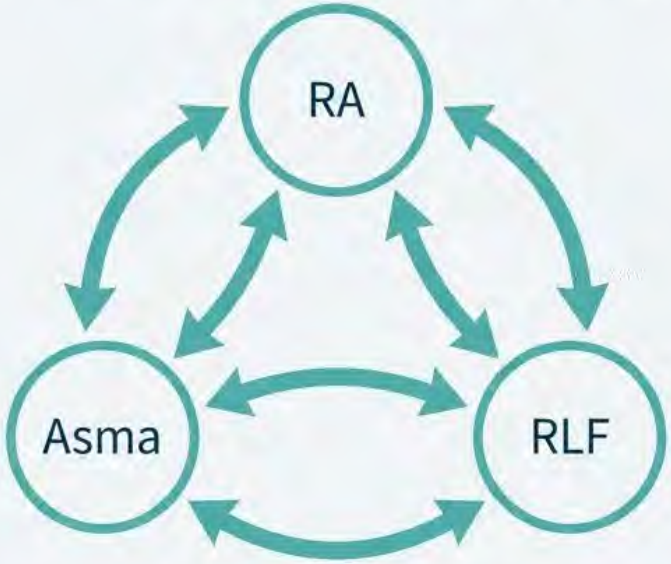
Review

Correlation Between Allergic Rhinitis, Asthma, and Laryngopharyngeal Reflux Disease: A Systematic Review

S Sage

Baraa Ibrahim Awad, MD[1], Laila Salah Aldokhail, MD[2], Enar Mohammed Alotaibi, MD[2], Hatem Mohammed Asiri, MD[1], Yazeed Abdullah Aserry, MD[2], Nawaf Khalid Nahhas, MD[3], and Mohammed Halawani, MD, PhD[4,5,6]

Questa revisione sistematica conferma l'esistenza di associazioni significative e spesso bidirezionali tra RLF, RA e Asma. La gestione di una condizione può avere un effetto benefico sulle altre.



RLF e Vie Aeree

Il reflusso può esacerbare o contribuire allo sviluppo di RA e Asma.

RA e Asma

La "teoria della via aerea unificata" è fortemente supportata dai dati.

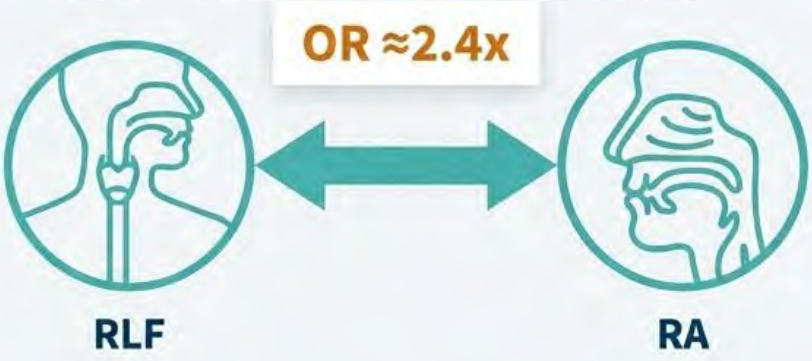
Vie Aeree e RLF

RA e Asma possono predisporre al RLF attraverso l'aumento della pressione intra-addomininale (tosse, starnuti).

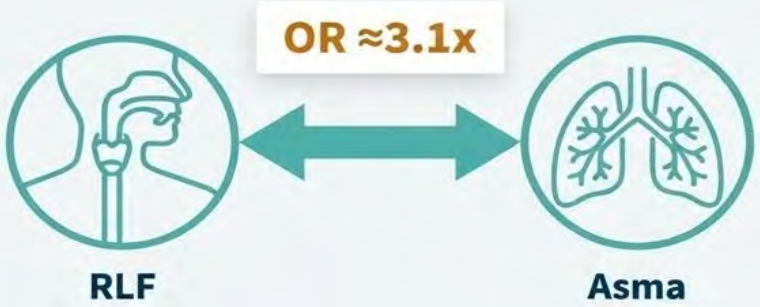
Questi risultati supportano un approccio multidisciplinare alla diagnosi e al trattamento.

Un legame fortissimo: la Rinite Allergica aumenta di quasi 7 volte la probabilità di Asma.

La presenza di RLF è associata a una probabilità 2.4 volte maggiore di avere anche Rinite Allergica.



I sintomi di RLF aumentano di oltre 3 volte la probabilità di diagnosi di Asma.



L’Effetto Sinergico: Quando le Comorbidità si Sommano

La coesistenza di queste patologie non è solo additiva, ma **aumenta sinergicamente** il rischio di ulteriori complicazioni, in particolare di malattia da reflusso gastroesofageo (GERD).

La presenza combinata di Rinite Allergica e Asma aumenta il rischio di sviluppare GERD più di quanto non faccia ciascuna condizione da sola. Questo evidenzia un complesso circolo vizioso tra infiammazione delle vie aeree e disturbi da reflusso. (Basato su Feng et al. e Kung et al.)

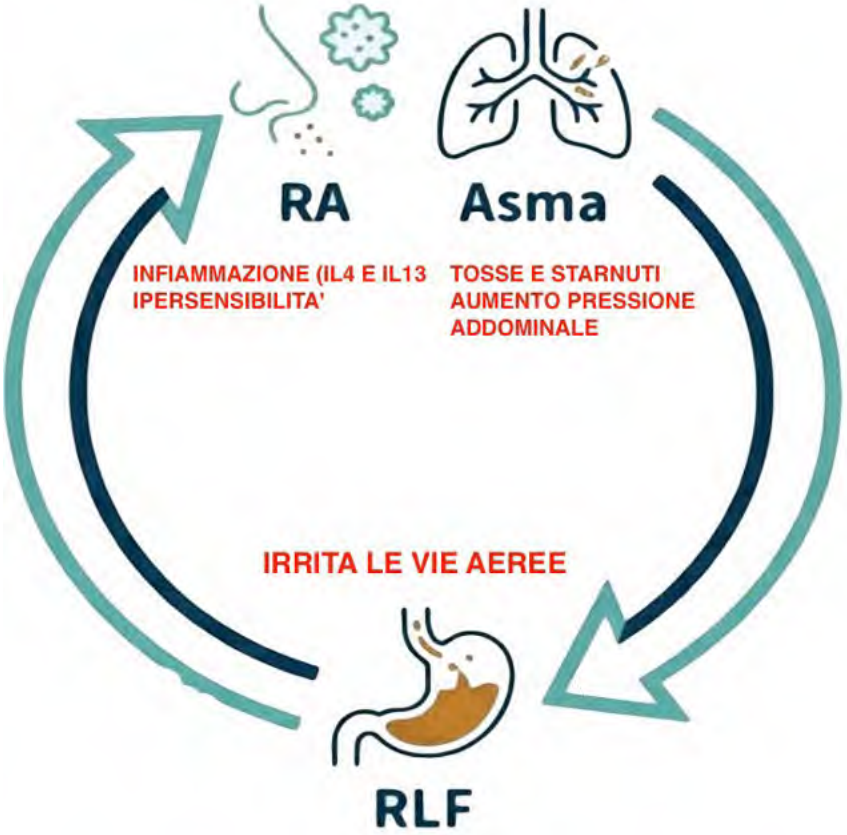
NotebookLM

Un Meccanismo più Profondo: Il Ruolo del Reflusso Non Acido

L'evidenza crescente indica che i componenti non acidi del refluito, in particolare la **pepsina** e gli **acidi biliari**, rappresentano un anello patogenetico centrale.

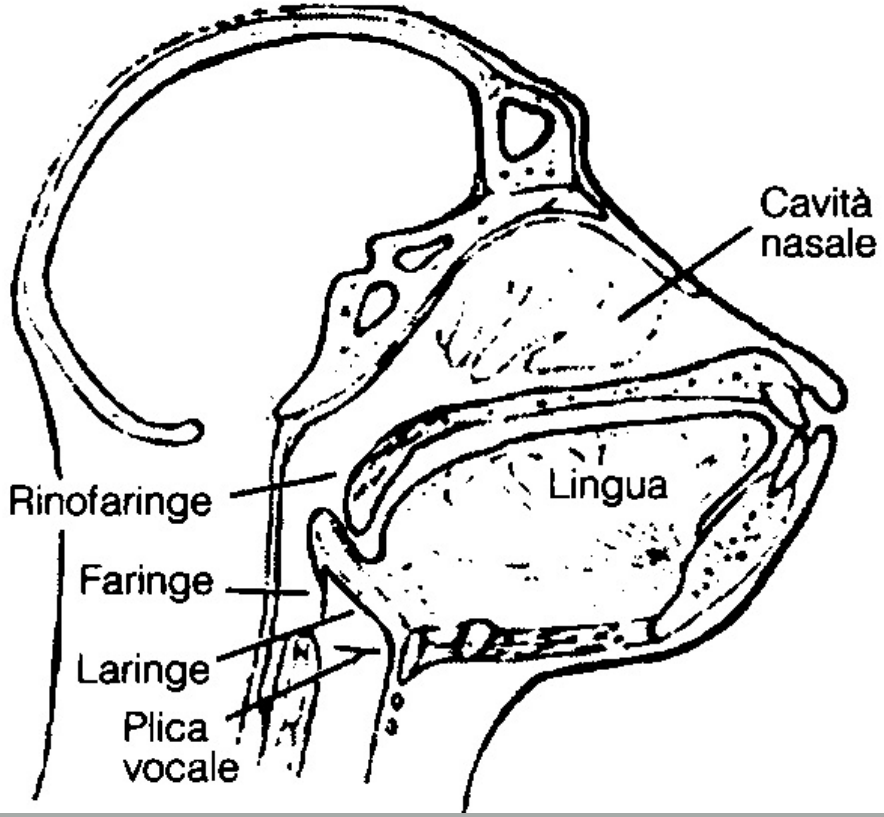
- **Pepsina come marker**
  La pepsina è prodotta solo nello stomaco, ma è stata rilevata nella cavità nasale, nell'orecchio medio e nel liquido di lavaggio broncoalveolare dei pazienti.
- **Danno Indipendente dall'Acido**
  La sua presenza è una prova di micro-aspirazione da RLF 'silente' e può avviare un danno epiteliale e sostenere l'infiammazione cronica indipendentemente dal pH.
- **Sinergia Tossica**
  Gli acidi biliari, spesso presenti insieme alla pepsina, amplificano le cascate infiammatorie e compromettono l'integrità della barriera mucosa.

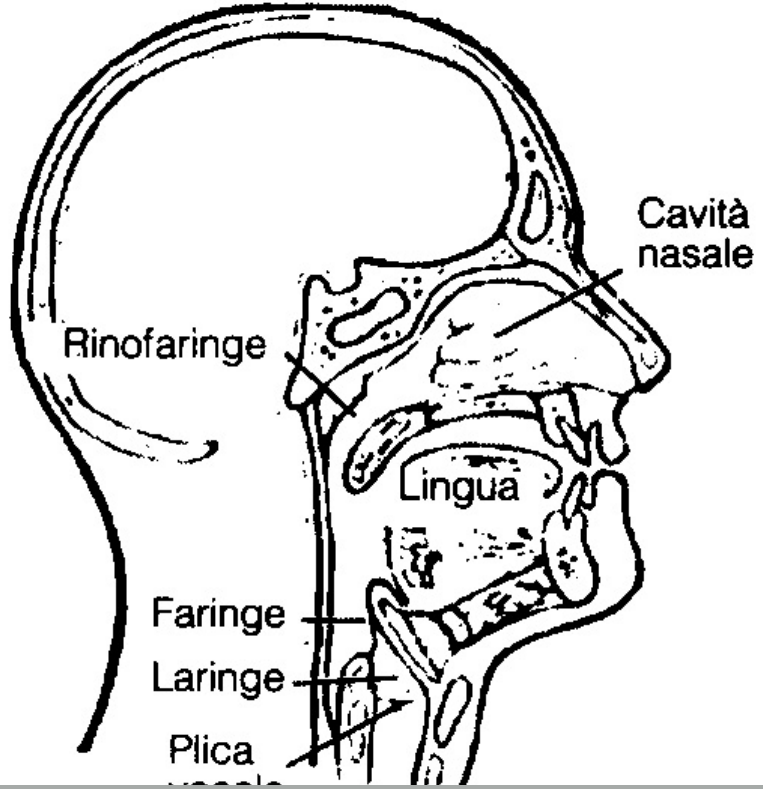
Implicazione Clinica: Il RLF silente e non acido può agire come un insulto persistente e sottovalutato che collega RLF, RA e Asma. L'identificazione del reflusso non acido potrebbe essere cruciale per la gestione dei casi più refrattari.


RA
Asma
INFIAMMAZIONE (IL4 E IL13
IPERSENSIBILITA'
TOSSE E STARNUTI
AUMENTO PRESSIONE
ADDOMINALE
IRRITA LE VIE AEREE
RLF

Considerazioni pediatriche

La patologia extra-esofagea in età pediatrica non esiste!





"Lo sviluppo anatomico di feti, neonati e neonati a termine ripercorre la scala evolutiva!"

Posizione elevata della laringe nella regione infranarinale/retropalatale (Magripes U e Laitman JT 1987), questo rende possibile la doppia deglutizione e via respiratoria anche nel periodo post-natale e nella prima infanzia.
La laringe rimane in posizione cervicale alta fino a 1,5-2 anni di età (Sasaki et al. 1977)

A tre anni di età la laringe si trova in una posizione decisamente più bassa (C3-C6)

Una via oro- e ipofaringea comune alle vie aeree e ai tratti digestivi predispone al reflusso!

RFL & IA

Systematic Review and Meta-Analysis

Medicine

OPEN

Bidirectional risk association between adenoid hypertrophy and laryngopharyngeal reflux

A systematic meta-analysis

Chaofan Li, MM[a], Juan Ye, MM[a], Shaokun Huang, MM[a], Chaohua Wang, MM[a], Guoping Yin, MD[a,*]

with the soft palate.[22]

For screening and confirmation of LPR within the reviewed literature, we recognized 3 mainstream diagnostic methods: the combined application of Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score, multichannel intraluminal impedance–24-hour pH monitoring, and the detection of pepsin in saliva. Both

(e.g., pepsin) to the nasopharynx via LPR may initiate adenoid inflammation. Conversely, AH-induced airway obstruction potentially aggravates reflux through perturbations in intrathoracic pressure dynamics,[4] though contradictory findings persist across studies.[5] Moreover, current fragmented research para-

through title/abstract screening from an initial pool of 162 studies. Following meticulous full-text evaluation, 18 investigations ultimately met inclusion criteria, encompassing 39,427 patients.

Table 1

PECO framework.

Stage	P (Population)	E (Exposure)	C (Comparator)	O (Outcome)
Stage 1: epidemiological association	Children under 18 years of age diagnosed with AH	Confirmed diagnosis of AH	Healthy children without AH or general pediatric population	Prevalence of LPR and associated risk (OR) of developing LPR
Stage 2: postoperative reflux improvement	Children diagnosed with AH who underwent AT	AT	Children with unoperated AH or preoperative baseline data	Improvement rate of postoperative LPR symptoms (RR) (short-term: <1 year; long-term: more than 10 years)
Stage 3: reoperation risk in AH Patients with LPR	Children undergoing revision adenoidectomy	Revision AT	Children who underwent a single AT procedure only	Risk of LPR-associated revision surgery (RR)

AH = adenoid hypertrophy, AT = adenoidectomy, LPR = laryngopharyngeal reflux, OR = odds ratio, RR = risk ratio.

Aumento significativo della prevalenza di LFR in Ipertrofia Adenoidea

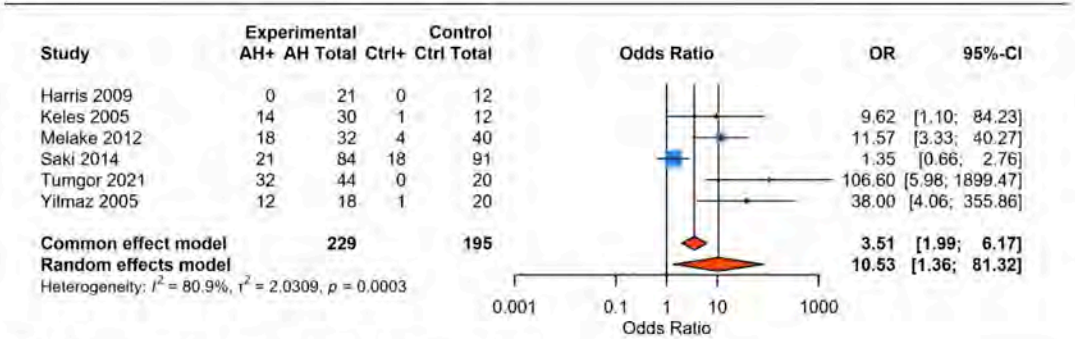


Figure 2. A two-arm meta-analysis was conducted on the 6 datasets included.

improvement in LPR symptoms after adenotonsillectomy (RR = 0.08), and increased recurrence rates of LPR prompting revision surgery (RR = 8.29). Taken together, these stratified

Phase III findings demonstrated a significantly elevated risk (9.43-fold increase) of secondary AT among pediatric patients with AH who tested positive for LPR, thus clearly establishing the etiological significance of LPR. Notably, moderate hetero-

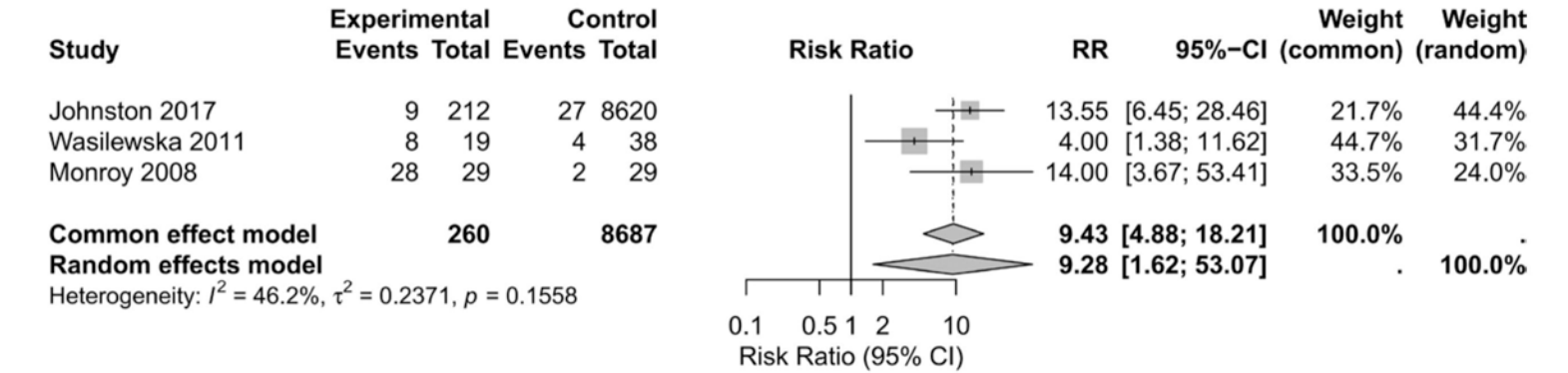


Figure 4. Comparison of LPR prevalence in AH pediatric patients undergoing secondary AT versus those undergoing primary AT.

RFL & VOCE

STIMOLAZIONE SUB CORDALE → TOSSE

INFIAMMAZIONE DELLE CORDE VOCALI POSTERIORMENTE → DISFONIA

CONTRAZIONE MUSCOLO CRICOFARINGEO

→ GLOBO

AUMENTO FLUSSO DALLA GHIANDOLA SALIVARE → RACLAGE

LARINGOSPASMO PAROSSISTICO DALL'ATTIVAZIONE DEL NERVO LARINGEO SUPERIORE → EPISODI DISPNOICI NOTTURNI

iScience

CellPress
OPEN ACCESS

Article

The voice of reflux: A systematic review about acoustic voice analysis in reflux patients

Nina Moser[1,2,*] and Yves Borbély[1]
[1]Department of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland
[2]Lead contact
*Correspondence: nina.moser@insel.ch
https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.113468

La Voce del Reflusso: Una Nuova Frontiera Diagnostica?

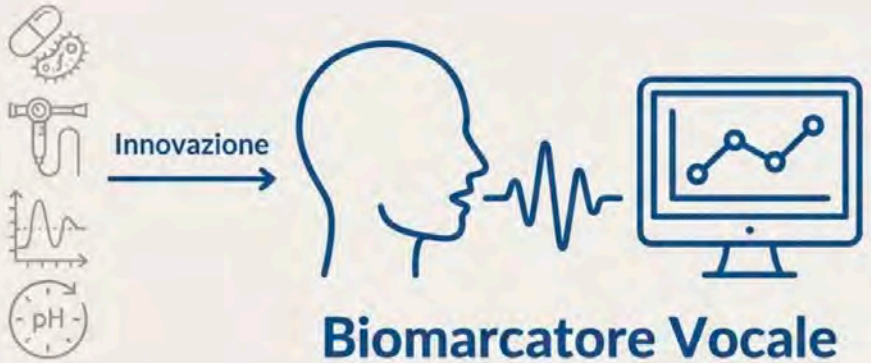
Una revisione sistematica sull'analisi acustica della voce nei pazienti con malattia da reflusso.

Può un semplice campione vocale, analizzato con tecnologie avanzate, diventare uno strumento diagnostico affidabile per una delle patologie più comuni al mondo? Questa presentazione esplora lo stato dell'arte della ricerca, sintetizzando l'evidenza di 33 studi clinici per rispondere a questa domanda.

Una Nuova Prospettiva: L'Analisi Vocale come Biomarcatore Non Invasivo

L'analisi acustica offre un'alternativa oggettiva e non invasiva per monitorare le alterazioni della qualità vocale.

Il concetto di "biomarcatore vocale" si riferisce a pattern di cambiamento nella voce, identificabili tramite algoritmi, che sono tipici di una specifica patologia.
Il Meccanismo Ipotizzato: Il reflusso laringofaringeo (LPR) causa un'irritazione chimica delle corde vocali, provocando alterazioni istologiche microscopiche che modificano le loro proprietà meccaniche e, di conseguenza, il segnale acustico prodotto.



Il Verdetto della Letteratura: Un Potenziale Concreto, Frenato da Dati Incoerenti

La Promessa

La maggioranza degli studi (27 su 33) conferma l'esistenza di cambiamenti vocali riproducibili nei pazienti con reflusso.

L'Ostacolo

I risultati sui parametri acustici specifici sono marcatamente disomogenei, impedendo la definizione di un biomarcatore affidabile.

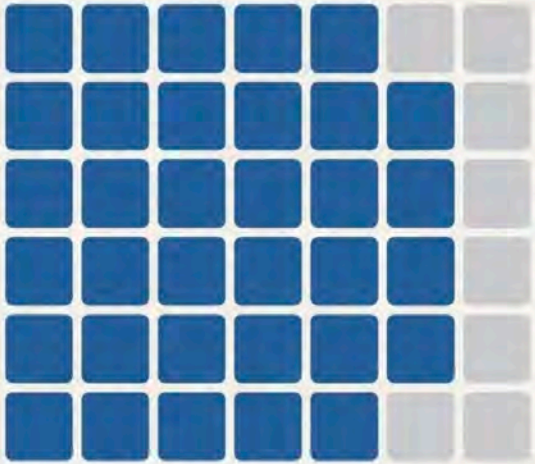
La Causa

La mancanza di standardizzazione metodologica tra gli studi è la principale causa di questa incoerenza.

La Promessa Esiste: 27 Studi su 33 Confermano un Cambiamento Vocale Riproducibile

Nonostante le differenze metodologiche, un consenso emerge: **l'82% degli studi** ha trovato un'associazione rilevante tra la presenza di reflusso e alterazioni misurabili nei parametri della voce.

- Queste alterazioni sono state osservate confrontando:
  - Pazienti con **reflusso** vs. controlli sani.
  - Pazienti prima vs. dopo un **trattamento anti-reflusso** (farmacologico o chirurgico).



82%

Consenso Positivo

"Reflux patients show reproducible changes in acoustic voice analysis"

Le Cause della Disomogeneità: Frammentazione Metodologica e Mancanza di Standard

Software Diversi

- Nessuno standard di analisi.
- Software più usati: Kay Elemetrics MDVP (51.5%), Dr Speech (15.2%), Praat (6.1%).

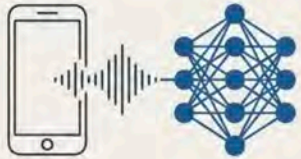
Nota: "Non tutte le variabili sono confrontabili tra software diversi."

Tecniche di Registrazione Variabili

- Nessun protocollo unificato.
- La distanza bocca-microfono variava ampiamente (da 5 cm a 30 cm o non specificata).
- Qualità del microfono e acustica della stanza raramente standardizzate.

Popolazioni di Studio Limitate

- Studi prevalentemente monocentrici (26/33).
- Campioni di piccole dimensioni (max 249 pazienti).
- Focus quasi esclusivo su pazienti con LPR, con pochi dati su pazienti con GERD generale.



Tecnologia

Smartphone come Strumento di Raccolta Dati:

- Studi recenti suggeriscono che i moderni smartphone sono sufficienti per raccogliere campioni vocali di alta qualità.
- Potenziale per i pazienti di registrare campioni a casa, facilitando studi longitudinali e su larga scala.

Intelligenza Artificiale e Machine Learning:

- Passare dall'analisi di singoli parametri alla ricerca di "biomarcatori vocali" multifattoriali tramite analisi di Mel-spettrogrammi e algoritmi di machine learning, come già avviene in cardiologia e neurologia.

TERAPIA
Considerazioni generali

Journal of Personalized Medicine

MDPI

Review

Personalized Treatments Based on Laryngopharyngeal Reflux Patient Profiles: A Narrative Review

Jerome R. Lechien [1,2,3,4,5]

Inibitori della pompa protonica

Nonostante siano il trattamento principale, la loro efficacia rispetto a un placebo non è stata dimostrata.

Alginato e Magaldrato

Questi possono offrire benefici nel trattamento della LPR, riducendo il numero di eventi di reflusso e l'adesione degli enzimi alle mucose.

Research Article

Meta-analysis of Proton Pump Inhibitors in the Treatment of Pharyngeal Reflux Disease

Xinlin Jin, Xufeng Zhou, Zongxiao Tan, Yingchun Qin, and Junjie Zhan

Received 27 May 2022; Revised 24 June 2022; Accepted 28 June 2022; Published

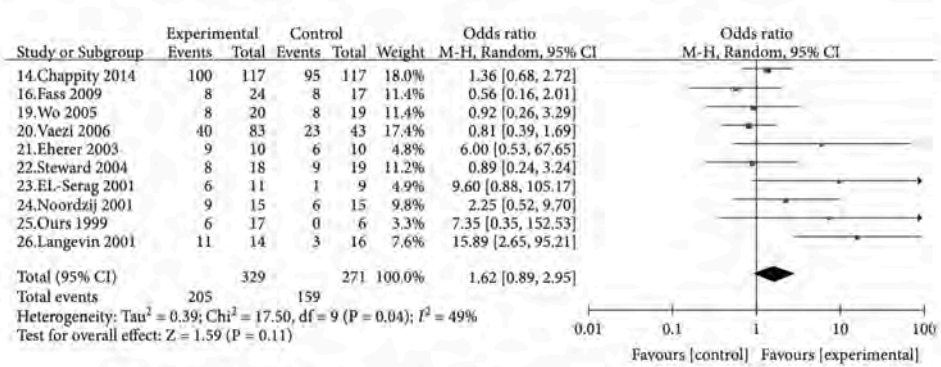


Figure 4: Comparison of the overall efficiency of the experimental group and the control group.

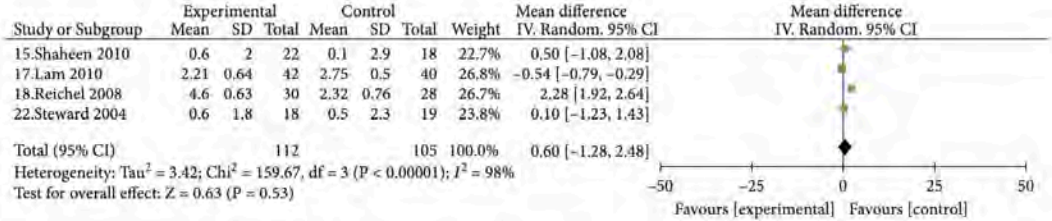
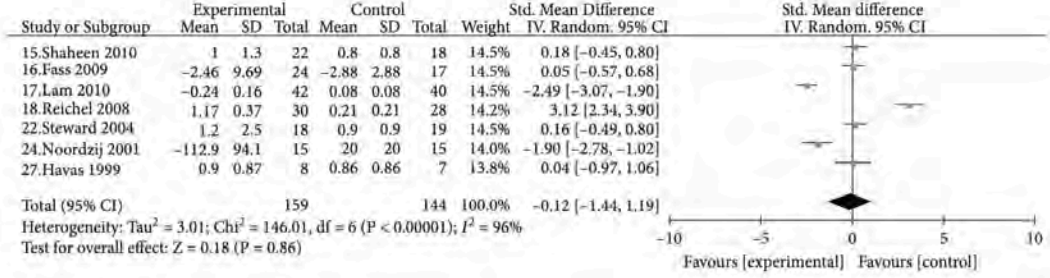


Figure 5: Comparison of reflux symptom scores between the experimental group and the control group.



Research Article

Meta-analysis of Proton Pump Inhibitors in the Treatment of Pharyngeal Reflux Disease

Xinlin Jin, Xufeng Zhou, Zongxiao Yao, Yingchun Qin, and Junjie Zhan

Received 27 May 2022; Revised 24 June 2022; Accepted 28 June 2022; Published

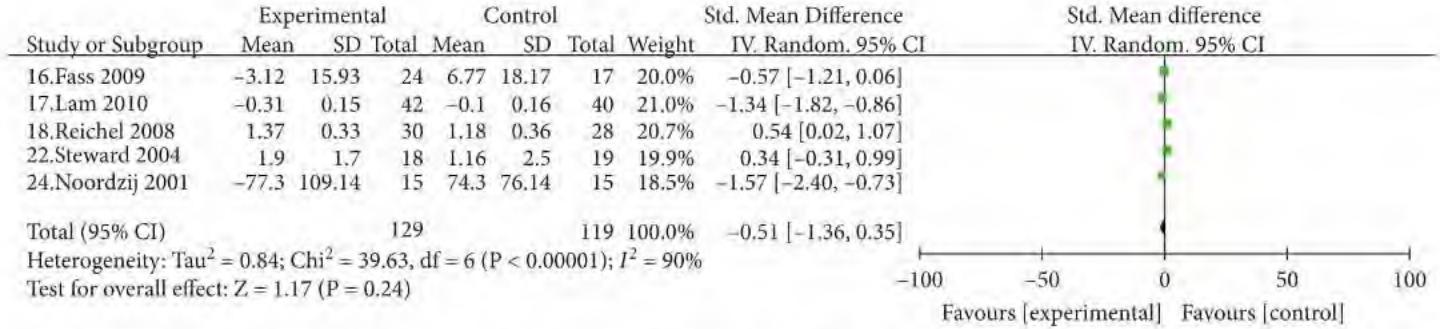


FIGURE 7: Comparison of the relief of hoarseness in patients with pharyngeal reflux disease between the experimental group and the control group.

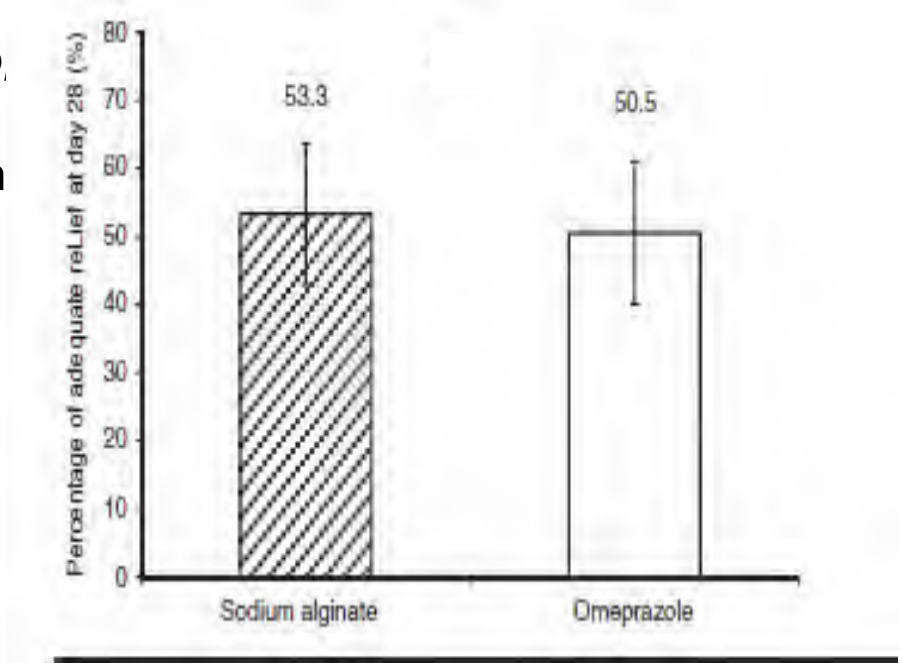
Gli alginati sono polimeri polisaccaridici neutri isolati dalle alghe brune (Phacophycae) e sono classificati come fibre alimentari.

L'alginato sarà effettivamente efficace, quando viene somministrato dopo Pasti. Se somministrato a stomaco vuoto, l'alginato si concentra sul base della grande curvatura dello stomaco, verso la parte inferiore del stomaco, e in circa 20 minuti viene espulsa la metà dell'alginato somministrato.

APT Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease

C.-T. Chiu*†, C.-M. Hsu*†, C.-C. Wang‡, J.-J. Chang§¶, C.-M. Sung*, C.-I. Lin*, L.-W. Chen‖, M.-Y. Su* & T.-H. Chen*



ALGINATI

Gli alginati esercitano attività antireflusso attraverso due meccanismi:

Protezione delle mucose

effetto "zattera" anti-reflusso

prehensive protection against refluxate constituents: alginate inhibits the enzymatic activity of pepsin and sequesters bile salts, while antacids neutralize acid.[82] Alginate-antacid protection is attributed

European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 11845-11857

Efficacy and safety of alginate formulations in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

C.-X. ZHAO[1], J.-W. WANG[2], M. GONG[3]

OBIETTIVO: Le formulazioni di alginato sono sempre più numerose e utilizzate per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD). Tuttavia, i vantaggi dell'alginato rispetto al controllo o agli inibitori della pompa protonica (PPI) non sono chiari. Abbiamo eseguito una revisione sistematica e una meta-analisi per riassumere i dati di recenti studi randomizzati controllati (RCT) confrontando l'efficacia e la sicurezza della formulazione a base di alginato con i PPI o il controllo per il trattamento della GERD.

MATERIALI E METODI: I database degli studiosi PubMed, Embase, Scopus, BioMed Central, CENTRAL e Google sono stati ricercati da dal 15 gennaio 2000 al 15 giugno 2020. L'obiettivo primario era una riduzione dei sintomi mentre quelli secondari erano eventi avversi e interruzioni del trattamento.

RISULTATI: L'analisi qualitativa di quattro studi ha indicato risultati migliori con alginati rispetto a placebo/antiacidi per il sollievo di bruciore di stomaco, rigurgito o dispepsia. Allo stesso modo, non è stata osservata alcuna differenza tra una combinazione di alginato e PPI rispetto al solo PPI per la riduzione dei sintomi di bruciore di stomaco, rigurgito o dispepsia. Il rischio di eventi avversi e di sospensione del trattamento non differiva tra i due gruppi in entrambi i confronti.

CONCLUSIONI: Il nostro studio indica che gli alginati possono avere una maggiore efficacia rispetto al placebo/antiacidi nel migliorare i risultati di GERD. Tuttavia, le prove attuali sull'efficacia delle formulazioni a base di alginato rispetto ai PPI o sul ruolo degli alginati aggiunti con i PPI sono discutibili e non suggeriscono differenze tra i due farmaci.

Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux

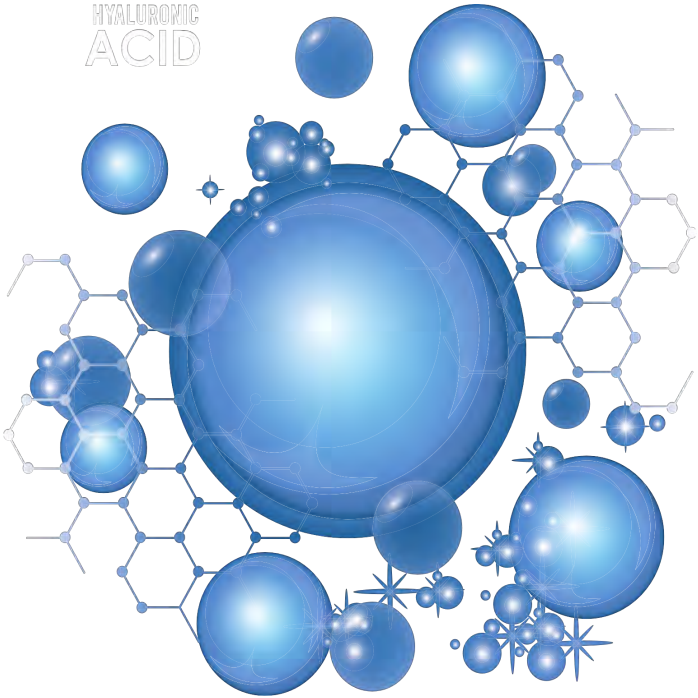
K. G. MANDEL*, B. P. DAGGY*, D. A. BRODIE** & H. I. JACOBY**
*SmithKline Beecham Consumer Health Care, Parsippany; **Discovery Research Consultants, Brigantine, USA

Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 669–690.

Conclusioni

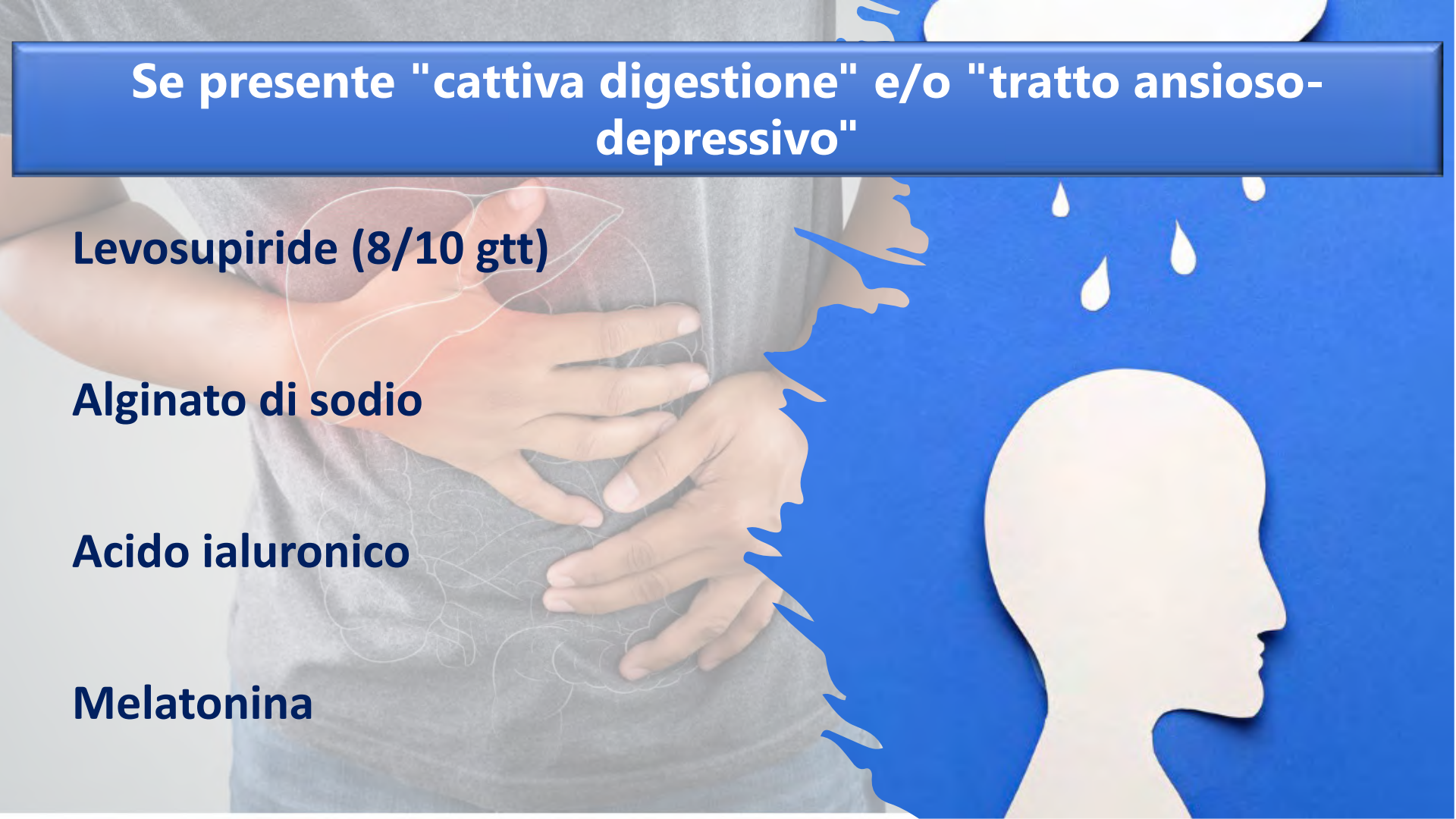
L'uso di formulazioni a base di alginato che formano una zattera è un trattamento consolidato per il bruciore di stomaco e altri sintomi associati al reflusso del contenuto gastrico nell'esofago.

I farmaci antireflusso contenenti alginato hanno un inizio rapido, simile agli antiacidi, con la caratteristica aggiunta di una durata d'azione significativamente più lunga; fino a 4 h rispetto a 30±40 min per gli antiacidi convenzionali. Gli studi clinici hanno dimostrato un'efficacia significativa per il sollievo del bruciore di stomaco e persino per la prevenzione delle ricadute. L'efficacia si è dimostrata pari a quella degli antiacidi convenzionali con il vantaggio di una durata d'azione più prolungata.



L'ACIDO IALURONICO PROTEGGE IL TESSUTO GASTRICO DANNEGGIATO E NE FAVORISCE LA RIGENERAZIONE A LIVELLO FARINGOLARINGEO

Se presente "cattiva digestione" e/o "tratto ansioso-depressivo"



Levosupiride (8/10 gtt)

Alginato di sodio

Acido ialuronico

Melatonina

LPR E CANCRO DELLA LARINGE

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:1253–1264

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated With Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis

Sean M. Parsel,* Eric L. Wu,* Charles A. Riley,‡ and Edward D. McCoul[§,‖]

Nei non fumatori e nei non bevitori con cancro della testa e del collo, ci sono minori mutazioni genetiche

L'HPV non è un fattore di rischio così importante per il cancro della laringe come nell'orofaringe

È difficile identificare "altri" fattori di rischio perché la maggior parte dei pazienti con cancro della laringe sono fumatori e bevitori

Nel reflusso, il danno cellulare sembra essere causato più dalla pepsina che dall'HCl.
Il processo patogenetico nell'ipofaringe potrebbe essere simile a quello che accade per l'esofago di Barrett

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:1253–1264

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated With Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis

A comprehensive literature review was performed on April 9, 2018, from the MEDLINE (January 1966 to April 2018), EMBASE (January 1975 to April 2018), and Web of Science (January 1900 to April 2018) databases. Search

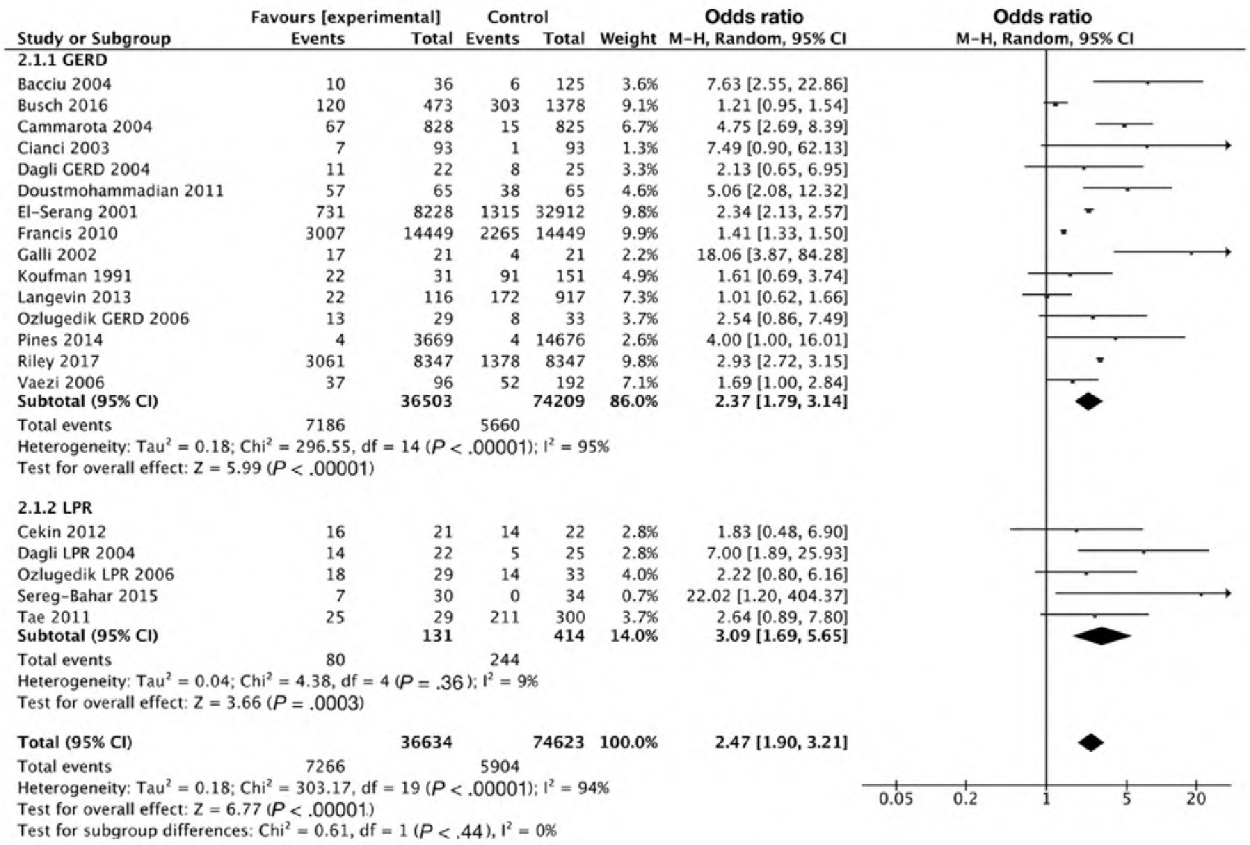
disease and extralaryngeal malignancies did not produce further citations meeting inclusion criteria. In total, 18 articles were included for systematic review and meta-analysis. These resulted in a large number of cases (n = 36,634) and controls (n = 74,623), and

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:1253–1264

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated With Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis

Sean M. Parsel,* Eric L. Wu,* Charles A. Riley,‡ and Edward D. McCoul[§,‖]



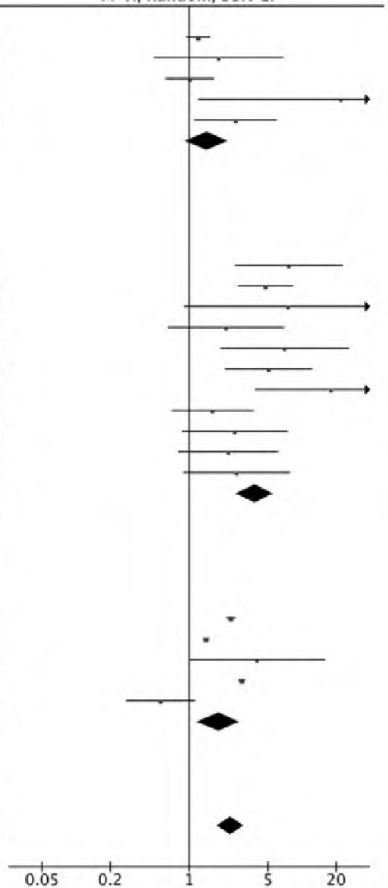
Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:1253–1264

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated With Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis

Sean M. Parsel,* Eric L. Wu,* Charles A. Riley,‡ and Edward D. McCoul[§,‖]

Study or Subgroup	Exposure Events	Exposure Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds ratio M-H, Random, 95% CI
3.1.1 Subjective Methods						
Busch 2016	120	473	303	1378	8.7%	1.21 [0.95, 1.54]
Cekin 2012	16	21	14	22	2.7%	1.83 [0.48, 6.90]
Langevin 2013	22	116	172	917	7.0%	1.01 [0.62, 1.66]
Sereg-Bahar 2015	7	30	0	34	0.7%	22.02 [1.20, 404.37]
Vaezi 2006	13	96	11	192	4.7%	2.58 [1.11, 5.99]
Subtotal (95% CI)		**736**		**2543**	**24.0%**	**1.43 [0.93, 2.20]**
Total events	178		500			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.10$; $Chi^2 = 7.69$, df = 4 ($P = .10$); $I^2 = 48\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.65$ ($P = .10$)						
3.1.2 Objective Methods						
Bacciu 2004	10	36	6	125	3.5%	7.63 [2.55, 22.86]
Cammarota 2004	67	828	15	825	6.5%	4.75 [2.69, 8.39]
Cianci 2003	7	93	1	93	1.3%	7.49 [0.90, 62.13]
Dagli GERD 2004	11	22	8	25	3.2%	2.13 [0.65, 6.95]
Dagli LPR 2004	14	22	5	25	2.8%	7.00 [1.89, 25.93]
Doustmohammadian 2011	57	65	38	65	4.5%	5.06 [2.08, 12.32]
Galli 2002	17	21	4	21	2.2%	18.06 [3.87, 84.28]
Koufman 1991	22	31	91	151	4.8%	1.61 [0.69, 3.74]
Ozlugedik GERD 2006	13	29	8	33	3.6%	2.54 [0.86, 7.49]
Ozlugedik LPR 2006	18	29	14	33	3.9%	2.22 [0.80, 6.16]
Tae 2011	25	29	211	300	3.6%	2.64 [0.89, 7.80]
Subtotal (95% CI)		**1205**		**1696**	**39.8%**	**3.82 [2.61, 5.59]**
Total events	261		401			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.13$; $Chi^2 = 14.67$, df = 10 ($P = .14$); $I^2 = 32\%$						
Test for overall effect: $Z = 6.88$ ($P < .00001$)						
3.1.3 Chart-Based Review						
El-Serang 2001	731	8228	1315	32912	9.3%	2.34 [2.13, 2.57]
Francis 2010	3007	14449	2265	14449	9.4%	1.41 [1.33, 1.50]
Pines 2014	4	3669	4	14676	2.6%	4.00 [1.00, 16.01]
Riley 2017	3061	8347	1378	8347	9.4%	2.93 [2.72, 3.15]
Vaezi 2006	12	96	39	192	5.6%	0.56 [0.28, 1.13]
Subtotal (95% CI)		**34789**		**70576**	**36.2%**	**1.81 [1.19, 2.78]**
Total events	6815		5001			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.18$; $Chi^2 = 256.72$, df = 4 ($P < .00001$); $I^2 = 98\%$						
Test for overall effect: $Z = 2.75$ ($P = .006$)						
Total (95% CI)		**36730**		**74815**	**100.0%**	**2.35 [1.81, 3.04]**
Total events	7254		5902			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.19$; $Chi^2 = 315.58$, df = 20 ($P < .00001$); $I^2 = 94\%$						
Test for overall effect: $Z = 6.42$ ($P < .00001$)						
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 12.60$, df = 2 ($P = .002$), $I^2 = 84.1\%$						



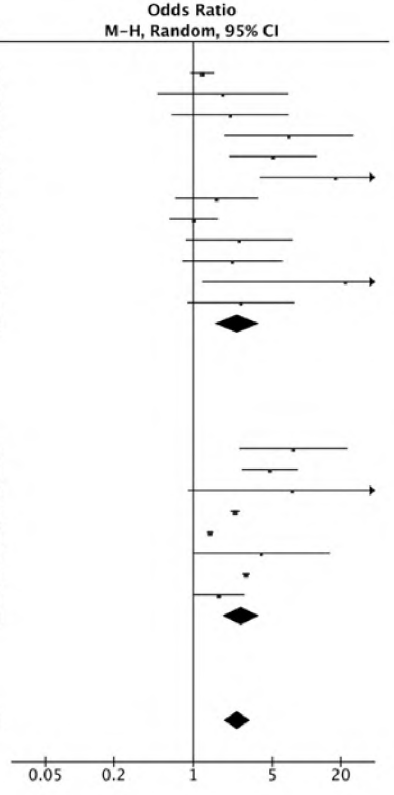
Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:1253–1264

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated With Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis

Sean M. Parsel,* Eric L. Wu,* Charles A. Riley,‡ and Edward D. McCoul[§,‖]

Study or Subgroup	Events	Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
5.1.1 Prospective Studies						
Busch 2016	120	473	303	1378	9.1%	1.21 [0.95, 1.54]
Cekin 2012	16	21	14	22	2.8%	1.83 [0.48, 6.90]
Dagli GERD 2004	11	22	8	25	3.3%	2.13 [0.65, 6.95]
Dagli LPR 2004	14	22	5	25	2.8%	7.00 [1.89, 25.93]
Doustmohammadian 2011	57	65	38	65	4.6%	5.06 [2.08, 12.32]
Galli 2002	17	21	4	21	2.2%	18.06 [3.87, 84.28]
Koufman 1991	22	31	91	151	4.9%	1.61 [0.69, 3.74]
Langevin 2013	22	116	172	917	7.3%	1.01 [0.62, 1.66]
Ozlugedik GERD 2006	13	29	8	33	3.7%	2.54 [0.86, 7.49]
Ozlugedik LPR 2006	18	29	14	33	4.0%	2.22 [0.80, 6.16]
Sereg-Bahar 2015	7	30	0	34	0.7%	22.02 [1.20, 404.37]
Tae 2011	25	29	211	300	3.7%	2.64 [0.89, 7.80]
Subtotal (95% CI)		**888**		**3004**	**49.1%**	**2.46 [1.57, 3.85]**
Total events	342		868			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.34$; $Chi^2 = 34.47$, df = 11 (P = 0.0003); $I^2 = 68\%$						
Test for overall effect: Z = 3.94 (P < 0.0001)						
5.1.2 Retrospective Studies						
Bacciu 2004	10	36	6	125	3.6%	7.63 [2.55, 22.86]
Cammarota 2004	67	828	15	825	6.7%	4.75 [2.69, 8.39]
Cianci 2003	7	93	1	93	1.3%	7.49 [0.90, 62.13]
El-Serang 2001	731	8228	1315	32912	9.8%	2.34 [2.13, 2.57]
Francis 2010	3007	14449	2265	14449	9.9%	1.41 [1.33, 1.50]
Pines 2014	4	3669	4	14676	2.6%	4.00 [1.00, 16.01]
Riley 2017	3061	8347	1378	8347	9.8%	2.93 [2.72, 3.15]
Vaezi 2006	37	96	52	192	7.1%	1.69 [1.00, 2.84]
Subtotal (95% CI)		**35746**		**71619**	**50.9%**	**2.68 [1.86, 3.85]**
Total events	6924		5036			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.18$; $Chi^2 = 260.96$, df = 7 (P < 0.00001); $I^2 = 97\%$						
Test for overall effect: Z = 5.30 (P < 0.00001)						
Total (95% CI)		**36634**		**74623**	**100.0%**	**2.47 [1.90, 3.21]**
Total events	7266		5904			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.18$; $Chi^2 = 303.17$, df = 19 (P < 0.00001); $I^2 = 94\%$						
Test for overall effect: Z = 6.77 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 0.08$, df = 1 (P = 0.77), $I^2 = 0\%$						



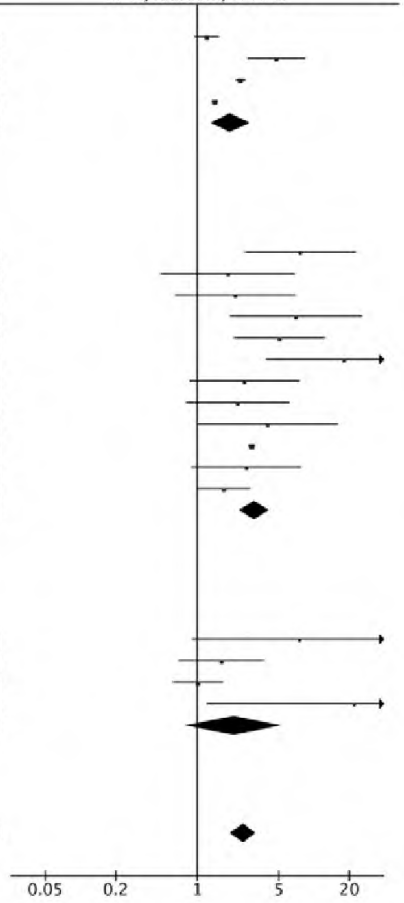
Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:1253–1264

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated With Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis

Sean M. Parsel,* Eric L. Wu,* Charles A. Riley,‡ and Edward D. McCoul[§,‖]

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
6.1.1 Low Quality						
Busch 2016	120	473	303	1378	9.1%	1.21 [0.95, 1.54]
Cammarota 2004	67	828	15	825	6.7%	4.75 [2.69, 8.39]
El-Serang 2001	731	8228	1315	32912	9.8%	2.34 [2.13, 2.57]
Francis 2010	3007	14449	2265	14449	9.9%	1.41 [1.33, 1.50]
Subtotal (95% CI)		**23978**		**49564**	**35.5%**	**1.93 [1.32, 2.83]**
Total events	3925		3898			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.13$; $Chi^2 = 98.68$, df = 3 ($P < 0.00001$); $I^2 = 97\%$						
Test for overall effect: $Z = 3.41$ ($P = 0.0006$)						
6.1.2 Moderate Quality						
Bacciu 2004	10	36	6	125	3.6%	7.63 [2.55, 22.86]
Cekin 2012	16	21	14	22	2.8%	1.83 [0.48, 6.90]
Dagli GERD 2004	11	22	8	25	3.3%	2.13 [0.65, 6.95]
Dagli LPR 2004	14	22	5	25	2.8%	7.00 [1.89, 25.93]
Doustmohammadian 2011	57	65	38	65	4.6%	5.06 [2.08, 12.32]
Galli 2002	17	21	4	21	2.2%	18.06 [3.87, 84.28]
Ozlugedik GERD 2006	13	29	8	33	3.7%	2.54 [0.86, 7.49]
Ozlugedik LPR 2006	18	29	14	33	4.0%	2.22 [0.80, 6.16]
Pines 2014	4	3669	4	14676	2.6%	4.00 [1.00, 16.01]
Riley 2017	3061	8347	1378	8347	9.8%	2.93 [2.72, 3.15]
Tae 2011	25	29	211	300	3.7%	2.64 [0.89, 7.80]
Vaezi 2006	37	96	52	192	7.1%	1.69 [1.00, 2.84]
Subtotal (95% CI)		**12386**		**23864**	**50.2%**	**3.09 [2.30, 4.15]**
Total events	3283		1742			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.07$; $Chi^2 = 17.10$, df = 11 ($P = 0.11$); $I^2 = 36\%$						
Test for overall effect: $Z = 7.50$ ($P < 0.00001$)						
6.1.3 High Quality						
Cianci 2003	7	93	1	93	1.3%	7.49 [0.90, 62.13]
Koufman 1991	22	31	91	151	4.9%	1.61 [0.69, 3.74]
Langevin 2013	22	116	172	917	7.3%	1.01 [0.62, 1.66]
Sereg-Bahar 2015	7	30	0	34	0.7%	22.02 [1.20, 404.37]
Subtotal (95% CI)		**270**		**1195**	**14.3%**	**2.05 [0.80, 5.25]**
Total events	58		264			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.48$; $Chi^2 = 7.82$, df = 3 ($P = 0.05$); $I^2 = 62\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.50$ ($P = 0.13$)						
Total (95% CI)		**36634**		**74623**	**100.0%**	**2.47 [1.90, 3.21]**
Total events	7266		5904			
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.18$; $Chi^2 = 303.17$, df = 19 ($P < 0.00001$); $I^2 = 94\%$						
Test for overall effect: $Z = 6.77$ ($P < 0.00001$)						
Test for subgroup differences: $Chi^2 = 3.87$, df = 2 ($P = 0.14$), $I^2 = 48.3\%$						



Clinical Gastroenterology and Hepatology 2019;17:1253–1264

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated With Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis

Sean M. Parsel,[*] Eric L. Wu,[*] Charles A. Riley,[‡] and Edward D. McCoul[§,‖]

ings of our sensitivity analysis and has been shown in vitro and in animal models. Specifically, exposure of hypopharyngeal epithelial cells to acidic reflux has been shown to induce nuclear factor-κB, leading to deregulation of oncogenic mircoRNAs seen in laryngeal carcinoma.[24,47] Although these changes have not been documented in human specimens, the results of this

The Role of Laryngopharyngeal Reflux Disease in Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review

*Guangjin Chen, and *,†,‡,§Jérôme R. Lechien, *Mons, §Brussels, Belgium, †Poitiers, and ‡Paris, France

tents *in vivo*. Within each category, we specifically analyzed several key pathways and mechanisms, including immune responses; pepsin expression; activation of oncogenic signaling pathways (particularly NF-κB); expression of stress proteins; epithelial-mesenchymal transition markers; cell proliferation and viability; and microRNA dysregulation.

The translational analysis of the findings found in the present study strongly supports that LPRD-related gastroduodenal content can promote carcinogenesis of laryngopharyngeal epithelial cells through numerous pathways, particularly the NF-κB pathway.[24,29,30,33–38] The

The Role of Laryngopharyngeal Reflux Disease in Laryngeal and Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review

*Guangjin Chen, and *,†,‡,§Jérôme R. Lechien, *Mons, §Brussels, Belgium, †Poitiers, and ‡Paris, France

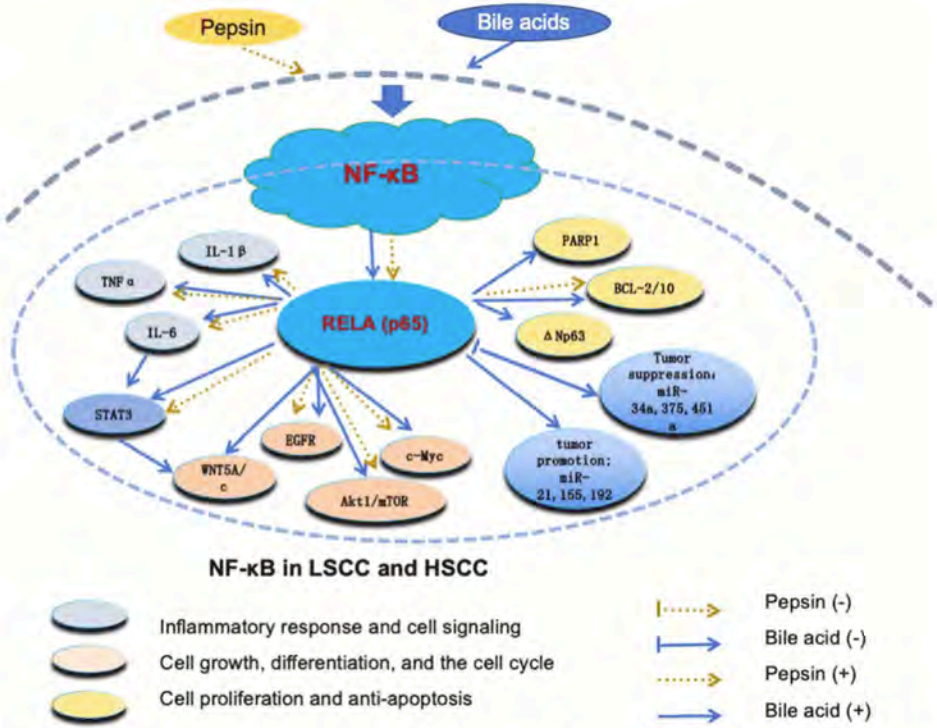


FIGURE 2. Summary of cell activation and pathway in reflux disease. The mechanism of NF-κB pathway in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas under the influence of laryngopharyngeal reflux disease content. As shown in the figure, pepsin activates the NF-κB pathway, leading to the release of inflammatory mediators, enhanced resistance to apoptosis, and affecting cell proliferation and differentiation. Bile acids also participate in the above processes and influence epigenetic changes through this pathway.

"Tutte le grandi verità passano attraverso tre stadi.

Prima vengono ridicolizzate

Dopo sono fortemente contrastate

Alla fine vengono accettate come ovvie!"

Thomas Henry Huxley (1825-1895)