

Una fastidiosa tosse persistente

Francesco Cipollini¹

Abstract

Chronic cough is a stressful condition and can lead to extensive investigations. We report a case of a 48-year-old woman who had suffered from persistent chronic cough for more than 3 months. She had been treated with cough suppressant. However, her cough was not alleviated by these treatments, and the patient was referred to our hospital. She did not exhibit typical gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms heartburn and regurgitation. Esophagoscopy did not disclose reflux esophagitis. The patient was treated with a proton-pump inhibitor, which markedly alleviated her cough. Chronic cough due to GERD was diagnosed. Although the diagnosis of chronic cough due to GERD is not easy when traditionally symptoms are not present, our case report underscores the importance of this association to the differential diagnosis of chronic cough. In these cases a relatively simple test as high dose proton pump-inhibitors trial may be useful to confirm GERD related cough.

Keywords: cough, gastroesophageal reflux disease (GERD), esophageal pH monitoring, antireflux therapy, proton pump-inhibitors

An annoying persistent cough. CMI 2007; 1(1): 5-12

¹ UOC di Medicina Interna, Ospedale Amandola (AP)

CASO CLINICO

La signora LB di anni 48, professione impiegata, giunge al nostro ambulatorio dipartimentale per una sintomatologia caratterizzata da tosse non produttiva insorta da tre-quattro mesi.

All'anamnesi non risultano eventi degni di nota. La paziente è stata in passato modica fumatrice ma da oltre 10 anni ha smesso di fumare. Non beve, se non occasionalmente, bevande alcoliche, non esegue con regolarità attività fisica e ha avuto un incremento ponderale di 5-6 kg circa nell'ultimo anno. Dalla storia familiare risulta madre diabetica.

La paziente riferisce due gravidanze a termine. Il ciclo mestruale è tuttora regolare per ritmo, intensità e durata.

L'alvo è tendenzialmente stitico e la paziente occasionalmente assume lassativi.

All'età di 38 anni è stata operata di colecistectomia per litiasi multipla colesterinica.

La paziente non assume regolarmente farmaci.

Dal colloquio risulta che la sintomatologia tussigena è particolarmente fastidiosa soprattutto nelle prime ore del pomeriggio;

Perché descriviamo questo caso?

Per sensibilizzare il medico internista e di medicina generale a una valutazione tempestiva e multidisciplinare di un sintomo - la tosse - che altrimenti potrebbe costringere il paziente a inutili e a volte dannosi tentativi terapeutici, oltre al persistere di una sintomatologia che può rivelarsi non solo fastidiosa ma in alcuni casi addirittura invalidante

a volte il sintomo si manifesta anche durante le ore notturne costringendo la paziente a frequenti risvegli.

In questo periodo ha assunto, per autoprescrizione prima e su consiglio del farmacista poi, farmaci da banco sedativi della tosse e fluidificanti, purtroppo senza alcun risultato sulla sintomatologia.

All'esame clinico generale non emergono elementi di rilievo tranne un moderato sovrappeso (peso = 72 kg; altezza = 165 cm; BMI = 26,5; circonferenza vita = 96 cm).

All'esame obiettivo del torace non si evidenziano reperti patologici all'ispezione, palpazione, percussione e ascoltazione; il murmure vescicolare è normalmente trasmesso e non si rilevano rumori di tipo bronco-ostruttivo e/o rumori umidi tipo rantoli.

L'attività cardiaca è ritmica e la pressione arteriosa ha valori normali (125/80).

L'addome è trattabile e gli organi ipocondriaci sono nei limiti.

Domande da porre alla paziente

- *La paziente vive o lavora in luoghi con possibilità di inalazione di tossici ambientali (fumo, ecc?)*
- *La paziente ha avuto episodi ricidivanti di rinite/sinusite soprattutto nei mesi invernali?*
- *La paziente ha avuto episodi asmatici in età pediatrica e/o fenomeni di atopia?*
- *La paziente assume farmaci potenzialmente tussigeni?*

In casa e nell'ambiente di lavoro non risulta la presenza di inalanti tossici: in particolare i familiari e i colleghi di lavoro non fumano e la paziente vive e lavora da oltre 20 anni nello stesso luogo.

La paziente nega episodi ricorrenti di rinite se non in coincidenza di episodi influenzali.

Non risultano episodi asmatici in età infantile né tantomeno manifestazioni atopiche.

La paziente nega assunzione regolare di farmaci (tranne sporadico uso di lassativi).

Domande da porsi

- *Posso gestire la paziente con terapia *ex-juvantibus*?*
- *Devo prescrivere un esame *rx* del torace?*

- *Devo richiedere una consulenza otorinolaringoiatrica (ORL)?*
- *In caso di esito negativo devo eseguire spirometria? Fibrobroncoscopia?*

Alla paziente viene prescritto un esame radiologico del torace che risulta normale.

Viene quindi richiesta la consulenza di un otorinolaringoiatra. Quest'ultimo non evidenzia, all'esame clinico e alla laringoscopia indiretta, elementi di rilievo e prescrive a sua volta un esame radiologico per lo studio dei seni paranasali.

L'indagine radiologica mostra una normale trasparenza dei seni paranasali ed evidenzia solo una lieve deviazione del setto nasale.

A un approfondimento anamnestico, eseguito dopo la negatività delle indagini radiologiche, risulta che la sintomatologia tussigena a volte è preceduta da piroso retrosternale ed è più insistente nel periodo post-prandiale in corrispondenza di pasti abbondanti.

Il dato, associato all'incremento ponderale che può slantizzare o esacerbare un reflusso gastro-esofageo, fa sorgere il sospetto di una sindrome tussigena cronica da malattia da reflusso gastro-esofageo. Viene pertanto prescritta una esofagogastroduodenoscopia che mostra una piccola ernia iatale da scioglimento che si estende per 2-3 cm circa senza segni endoscopici associati di esofagite da reflusso (Figura 1).

Si prescrive terapia con rabeprazolo alla dose di 20 mg/bid per 4 settimane.

Al successivo controllo clinico la paziente riferisce la pressoché completa risoluzione della sintomatologia.

DISCUSSIONE

La malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) è una patologia molto comune soprattutto nei paesi industrializzati: da uno studio di prevalenza eseguito in una comunità del Minnesota [1] è risultato che il 43% dei soggetti presentava rigurgito o piroso almeno una volta al mese e il 17% con frequenza bisettimanale. In Italia non sono disponibili analoghe indagini epidemiologiche; tuttavia estrapolando i risultati dello studio statunitense si può ragionevolmente ipotizzare che 9-10 milioni di italiani abbiano sintomi tipici da reflusso almeno una volta alla settimana.

Molto probabilmente questi dati relativi alla prevalenza risultano sottostimati perché negli ultimi dieci anni sono state sempre più numerose in letteratura le segnalazioni di modalità alternative di presentazioni del reflusso gastro-esofageo (RGE), vuoi per le manifestazioni sintomatologiche diverse da quelle tipiche, quali la piroisi e il rigurgito, vuoi per il coinvolgimento di organi/apparati extra-digestivi. Sono ormai consolidate le osservazioni di reflusso gastro-esofageo a presentazione “atipica” quale il dolore toracico simil-anginoso così come altrettanto documentate risultano le manifestazioni extra-digestive a carico delle alte e basse vie respiratorie (asma bronchiale, tosse cronica, laringite, ecc...) (Tabella I).

La definizione diagnostica di queste manifestazioni extra-digestive del reflusso risulta impegnativa per il medico perché la maggioranza di questi pazienti non riferisce i sintomi tipici del reflusso. Da una revisione della letteratura [2] è risultato che la piroisi e il rigurgito sono assenti nel 40-75% dei casi di presentazione sintomatologica extra-digestiva.

A complicare ulteriormente i problemi diagnostici va tenuta in considerazione la bassa sensibilità dell'indagine endoscopica. Infatti, anche quando si sospetti un reflusso gastro-esofageo a manifestazioni extra-digestive, l'esofagoscopia mette in evidenza un quadro di esofagite erosiva solo nel 10-20% dei casi [2].

Senza i sintomi “classici” di reflusso, quali piroisi e rigurgito, e in assenza dei segni endoscopici di esofagite, l'indagine diagnostica in grado di documentare un reflusso gastro-esofageo patologico è rappresentata dal monitoraggio ambulatoriale del pH per 24 ore [3]. Questo test rappresenta indubbiamente il *gold standard* nella definizione del reflusso, ma va ricordato che è un test con una inva-



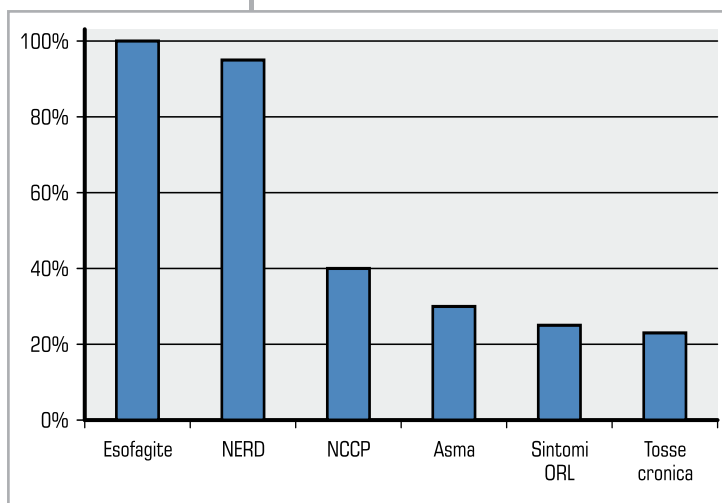
Figura 1
Ernia iatale riscontrata nella paziente

sività, seppur minima, e può presentare dei problemi tecnici legati al posizionamento degli elettrodi e alla standardizzazione dei parametri [4]. Oltre a questo non va dimenticato che l'esecuzione e la lettura dell'indagine richiedono un impegno di tempo e una dotazione strumentale che comportano un costo non trascurabile. Ed è proprio per queste sue caratteristiche che la pH-metria prolungata non può essere proposta come test di primo impiego nella diagnostica della malattia da reflusso gastro-esofageo cioè di una patologia che proprio per le molteplici manifestazioni interessa un numero elevato e sempre crescente di soggetti.

Inoltre va sottolineato che questa indagine, in caso di positività, conferma il sospetto diagnostico di reflusso ma non stabilisce una relazione causa-effetto tra reflusso acido e sintomi. Una relazione può essere documentata se la sintomatologia recede o migliora significativamente dopo un trattamento medico antisecretivo oppure una terapia chirurgica anti-reflusso.

Manifestazioni tipiche		Manifestazioni atipiche		
		Polmonari	ORL	Dentarie
Esofagite erosiva	Dolore toracico non cardiaco (NCCP)	Asma bronchiale	Laringite posteriore	Erosioni dello smalto
Esofagite non erosiva (NERD)		Tosse cronica	Faringite cronica	
Esofago di Barrett Carcinoma esofageo		Fibrosi polmonare Apnea morfeica	Globo Secchezza Granulomi delle corde vocali Turbe della fonazione	

Tabella I
Manifestazioni cliniche del reflusso gastro-esofageo

**Figura 2**

Prevalenza del reflusso gastro-esofageo in diverse manifestazioni cliniche

NERD = esofagite non erosiva

NCCP = dolore toracico non cardiaco

ORL = otorinolaringoiatrici

È proprio per definire correttamente il rapporto tra reflusso e sintomi che da qualche anno è stato proposto (soprattutto nelle forme non erosive e nelle manifestazioni atipiche o extra-esofagee) un approccio diagnostico che consiste in un trial empirico di terapia antisecretiva a dosi massimali con inibitori di pompa protonica [5]. Al soggetto con sospetta sintomatologia correlata al reflusso acido viene prescritta terapia con omeprazolo (40-80 mg/die) o con pantoprazolo (80 mg/die), lansoprazolo (60-90 mg/die), rabeprazolo (40 mg/die), esomeprazolo (40 mg/die) per un periodo di tempo variabile dalle tre alle quattro settimane. Questo tipo di approccio diagnostico è sicuramente semplice, economico e bene accettato dal paziente. Certamente non può sostituire indagini validate come la pH-metria prolungata, anche perché dai risultati della letteratura [6] le percentuali di sensibilità diagnostica dei trial con inibitori di pompa protonica sono molto variabili (dal 30 al 93%), ma può sicuramente costituire una valida alternativa, quantomeno in fase diagnostica iniziale, a indagini più complesse e costose.

È importante sottolineare il fatto che il successo di un trial con farmaci inibitori di pompa protonica per una manifestazione clinica (tipica o atipica) correlata a reflusso gastro-esofageo dipende sia dalla prevalenza del reflusso gastro-esofageo nella popolazione trattata, sia dalla probabilità che il reflusso acido sia la causa del disturbo. Nella Figura 2 è riportata la prevalenza di reflusso gastro-esofageo nelle varie manifestazioni cliniche tipiche e atipiche.

Se si tiene conto della comune origine embriogenetica e della contiguità anatomica, non deve meravigliare che la malattia

da reflusso gastro-esofageo interessi diversi segmenti delle vie respiratorie. Anzi, in uno studio di El-Serag [7] è stato osservato che i pazienti con reflusso gastro-esofageo, documentato dalla presenza di erosioni all'esame endoscopico, presentavano un rischio significativamente superiore ($p < 0,0001$) rispetto ai controlli di ammalarsi di malattie polmonari quali asma, bronchite cronica, bronchiectasie, polmoniti, fibrosi polmonare e BPCO.

La tosse cronica rappresenta una tra le manifestazioni "atipiche" della malattia da reflusso gastro-esofageo.

Una tosse fastidiosa di durata superiore alle tre settimane rappresenta una condizione che può provocare allarme nel paziente sano e che comunque modifica in senso peggiorativo la qualità di vita. Tra le cause di tosse cronica la malattia da reflusso gastro-esofageo rappresenta la terza causa in ordine di frequenza (Figura 3) dopo la sindrome da *Post Nasal Drip* (PND) e l'asma bronchiale [8].

Il meccanismo patogenetico ritenuto responsabile, e attraverso il quale si determina l'insorgenza della tosse, è un riflesso tussigeno esofago-bronchiale vago-mediato stimolato dal reflusso acido in esofago [9]. In alternativa sono stati chiamati in causa l'irritazione della mucosa laringea esercitata direttamente dal contatto del reflusso acido oppure la microaspirazione di acido nell'albero tracheo-bronchiale [10].

La tosse correlata al reflusso gastro-esofageo, che spesso è presente da diversi mesi prima di essere correttamente identificata, può essere sia produttiva che non produttiva e si presenta prevalentemente in ortopneumone. Così come risulta per altre manifestazioni atipiche, la tosse rappresenta spesso il solo sintomo del reflusso gastro-esofageo: dai dati della letteratura risulta che i pazienti con accertata tosse reflusso-correlata non presentavano le tipiche manifestazioni quali rigurgito e pirosi in misura variabile dal 43 al 75% dei casi [11]. Anche l'esame endoscopico è molto spesso negativo e la presenza di erosioni e/o alterazioni infiammatorie all'istologia viene riportata in una minoranza di pazienti.

Nei casi in cui la microaspirazione gioca un ruolo prevalente è possibile che alla tosse si associno sintomi laringei come secchezza, disфонia e alterazioni mucose alla laringoscopia [12].

È importante sottolineare che qualsiasi tosse cronica da qualunque causa sostenuta

può precipitare – a causa di un aumentato gradiente pressorio addomino-toracico! – un reflusso gastro-esofageo innescando così un circolo vizioso tosse-reflusso-tosse. Pertanto la ricerca di reflusso gastro-esofageo, anche come concausa, deve essere effettuata anche quando la tosse è stata inquadrata nell'ambito di una specifica patologia [13].

La diagnosi di tosse cronica da reflusso non è agevole: può essere sospettata quando siano concomitanti sintomi tipici quali pirosi e rigurgito. Purtroppo nella maggioranza dei casi manca questa sintomatologia di riferimento e l'ipotesi di un reflusso gastro-esofageo viene presa in considerazione solo dopo che sono state escluse cause più frequenti e/o meglio conosciute di tosse. Innanzitutto si dovrà escludere una medicazione con ACE-inibitori, abitudini tabagica o esposizioni ad altri irritanti ambientali. Se si sospetta una sindrome da *Post Nasal Drip* può essere utile uno studio radiologico/endoscopico finalizzato alla ricerca di una patologia rinosinusitica associata e, come criterio *ex-ivvantibus*, la valutazione di efficacia di un ciclo di terapia con anti-istaminici. Nell'ipotesi di una patologia bronco-asmatica, oltre alla negatività di un test provocativo alla metacolina, può risultare di aiuto la risposta alla terapia con broncodilatatori. Una volta escluse queste cause, per confermare il sospetto di una tosse cronica secondaria a reflusso si può ricorrere o a un monitoraggio prolungato per 24 ore del pH esofageo oppure a un trial empirico con inibitori di pompa protonica. Sicuramente la pH-metria rappresenta l'indagine d'elezione nella diagnosi di tosse reflusso-correlata. Il test ha un valore predittivo positivo dell'89% e uno predittivo negativo del 100% [8]. A conferma di quest'ultimo dato, Ours [14] ha messo in evidenza come nei soggetti con monitoraggio del pH esofageo nei limiti di norma, una terapia acido-soppressiva a dosi massimali non comportava nessun miglioramento della terapia.

Tuttavia se da un lato una pH-metria normale esclude un ruolo patogenetico del reflusso, dall'altro non tutti i casi di tosse cronica con pH-metria patologica si giovano di una terapia antisecretiva. Questo a conferma che il reflusso gastro-esofageo può essere conseguenza di un aumento pressorio addominale indotto da tosse cronica di altra eziologia oppure esserne concausa insieme ad altri fattori.

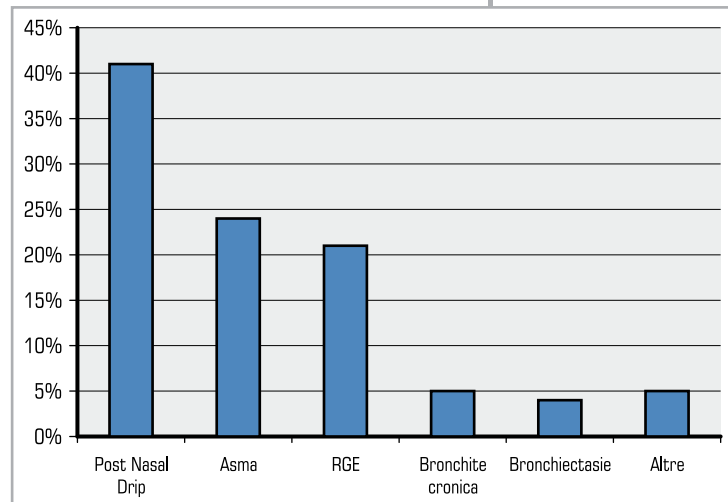


Figura 3
Cause di tosse cronica

Pertanto in un paziente con tosse cronica – per confermare o escludere un ruolo causale del reflusso gastro-esofageo – un approccio razionale può essere quello di un trial empirico antisecretivo a dosi massimali per almeno 4 settimane. È un'indagine semplice, economica, ben accettata dal paziente che consente di definire se il reflusso gastro-esofageo, qualora presente, sia responsabile della sintomatologia tussigena.

L'efficacia di una terapia antisecretiva è stata segnalata in trial clinici non controllati che impiegavano l' H_2 -inibitore ranitidina [12,15] o inibitori di pompa protonica [16,17]. Ours [14] in uno studio randomizzato controllato contro placebo ha documentato l'efficacia del trattamento con omeprazolo alla dose di 40 mg/bid protratta per 12 settimane. Kiljander [18] in un altro studio crossover controllato randomizzato vs placebo ha dimostrato un significativo miglioramento della tosse ($p < 0,02$) in 21 pazienti trattati con inibitori di pompa protonica per 8 settimane.

È stata proposta anche la terapia chirurgica per il trattamento della tosse cronica acido-relata. Gli studi pubblicati sono per la maggior parte riferiti a intervento di *fundoplicatio* con percentuali di successo che variano dal 56 all'80% [19,20]. È importante sottolineare che alcuni pazienti con tosse indotta da reflusso gastro-esofageo, apparentemente non responsivi a un trattamento antisecretivo, si giovano di una terapia chirurgica [21]. Sarebbe bene tentare in questi casi un trattamento con farmaci inibitori di pompa protonica a dosi massimali (ad esempio omeprazolo 40 mg/bid) protratto per due-tre mesi prima di inviare il paziente al chirurgo.

CONCLUSIONI

Il reflusso gastro-esofageo si manifesta di solito con sintomi tipici quali la piroisi e il rigurgito. Tuttavia numerose evidenze accumulate negli ultimi anni hanno mostrato che i pazienti affetti da reflusso possono presentare sintomi "atipici" riferibili al coinvolgimento di organi extra-esofagei (vie respiratorie principalmente) in associazione o, più frequentemente, in assenza dei cosiddetti segni tipici. Pertanto non è raro che il reflusso acido si presenti sotto forma di dolore toracico simil-anginoso, asma, tosse, raucedine, disфонia, bisogno di "schiarirsi" la voce, ecc. senza la contemporanea presenza di piroisi e rigurgito.

La pH-metria prolungata per 24 ore ha dimostrato l'elevata associazione di reflusso acido patologico con il dolore toracico non cardiaco (50%), l'asma bronchiale (in alcune casistiche sino all'80%), la laringite posteriore (38-78%), la tosse cronica (25%).

Quantunque la diagnosi di reflusso gastro-esofageo non sia agevole nei soggetti in cui la sintomatologia extra-esofagea rappresenta la sola manifestazione del reflusso, il medico dovrà prendere in considerazione, almeno in seconda ipotesi, una eziologia RGE-correlata di fronte a un paziente che accusa dolore toracico aspecifico o secchezza oppure tosse e sintomi bronco-ostruttivi, ecc. anche in assenza dei sintomi tipici quali piroisi e rigurgito. Sarà un'accurata e approfondita indagine clinica, corredata dalle indagini laboratoristiche strumentali appropriate, a confermare oppure a escludere, in prima istanza, le cause più frequenti e ben note delle manifestazioni accusate dal paziente.

Pertanto in caso di dolore toracico dovrà innanzitutto essere presa in considerazione, ed esclusa mediante indagini diagnostiche non invasive, una cardiopatia ischemica. In caso di sintomi quali tosse e broncospasmo andranno ricercate cause ambientali, allergiche o infettive di patologia delle alte e basse vie respiratorie. Una volta escluse le cause più frequenti e posto il sospetto di un reflusso gastro-esofageo, dovranno essere eseguiti test diagnostici finalizzati a confermare il ruolo causale del RGE.

Nell'iter diagnostico della malattia da reflusso gastro-esofageo l'approccio diagnostico iniziale è caratterizzato dall'esecuzione di un esame endoscopico delle prime vie digestive. Purtroppo l'esofagogastroscoopia, nelle manifestazioni atipiche ed extra-digestive del reflusso, è caratterizzata da una bassa sensibilità diagnostica: la presenza di esofagite erosiva (test positivo) risulta evidente in percentuali non superiori al 30-40% dei casi.

Proprio a causa della non elevata sensibilità dell'esame endoscopico l'indagine *gold standard* è rappresentata dalla pH-metria 24 ore (sensibilità = 96%; specificità = 93%). Purtroppo il monitoraggio prolungato del pH esofageo non può essere proposto in tutti i pazienti in cui si ipotizzi un reflusso gastro-esofageo, vuoi per le caratteristiche dell'indagine (invasività, anche se minima, difficoltà tecniche, costo), vuoi per l'indisponibilità dell'apparecchiatura in molti centri periferici. In questi casi l'approccio più razionale a conferma di un reflusso gastro-esofageo è rappresentato da un trial empirico con farmaci inibitori di pompa protonica.

Dalla letteratura sono stati proposti numerosi schemi di terapia acido-suppressiva (ben 11 solo per l'asma RGE correlata!) e non tutti omogenei per quanto riguarda la dose e la durata del trattamento. Dalla sintesi dei risultati sinora pubblicati si può proporre nel dolore toracico un trial con inibitori di pompa protonica (pantoprazolo 40 mg/bid, omeprazolo 20 mg/bid, rabeprazolo 20 mg/bid, lansoprazolo 30 mg/bid, esomeprazolo 20 mg/bid) per 4-8 settimane. Nell'asma bronchiale il trattamento dovrebbe essere prolungato per almeno 3 mesi. Nella tosse cronica e nelle manifestazioni laringee la durata del trattamento è variabile da 1 a 3 mesi.

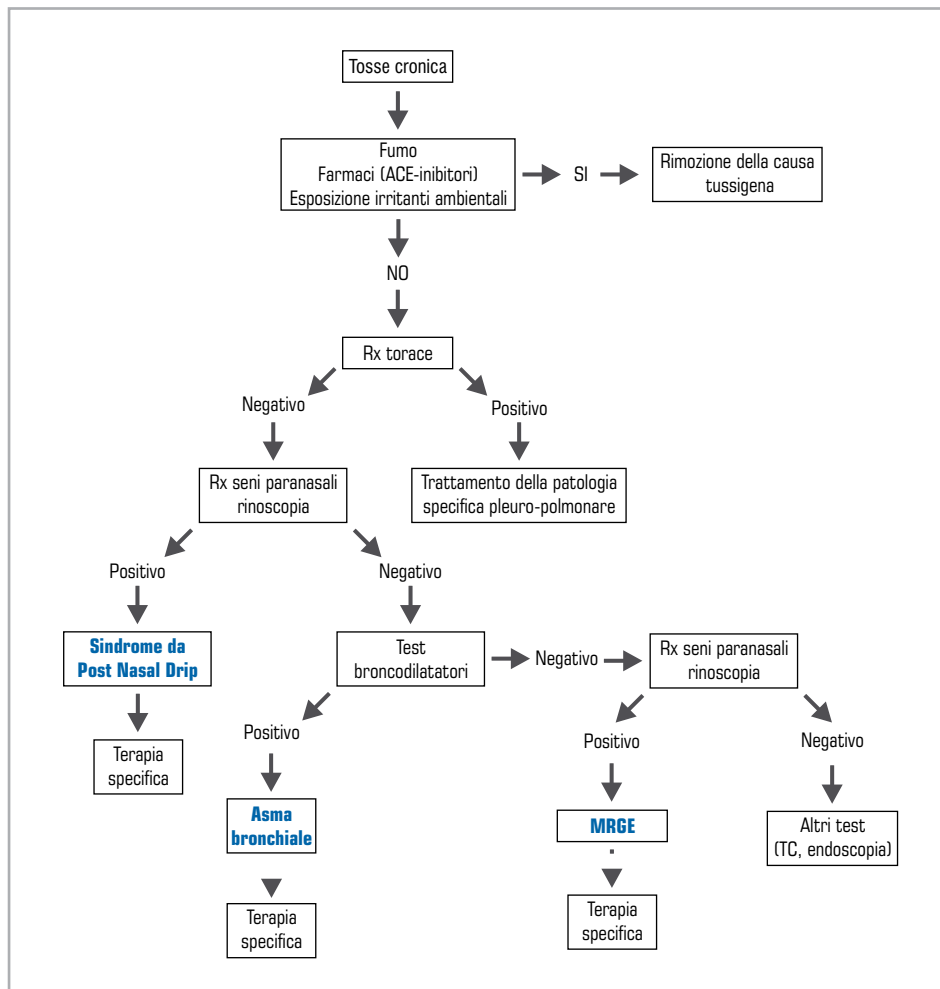
Qualora la prova risulti inefficace può essere indicato, se persiste il sospetto di reflusso gastro-esofageo, il ricorso al monitoraggio prolungato del pH. Nel caso in cui il test risulti positivo deve essere preso in considerazione un aumento della dose e/o della durata del trattamento.

Se il trial ha successo è indicata una terapia di mantenimento alla dose minima efficace a mantenere il controllo della sintomatologia.

Gli errori nel trattamento di questo caso

- Il monitoraggio del pH esofageo prolungato per 24 ore non è essenziale per la diagnosi di manifestazione atipica di reflusso gastro-esofageo; il trial all'inibitore di pompa protonica risulta più semplice, economico e molto meglio accettato dal paziente perché non invasivo
- Analogamente non è determinante per la diagnosi eseguire esofagogastroscoopia perché spesso (70% casi) nei pazienti con manifestazioni atipiche da reflusso gastro-esofageo cronico l'indagine endoscopica non mostra erosioni esofagee
- La terapia delle manifestazioni atipiche del reflusso – quale è la tosse cronica – deve essere di tipo massimale (ad esempio rabeprazolo 20 mg/bid; pantoprazolo 40 mg/bid) e protratta per almeno 6-8 settimane; dosaggi inferiori e periodi di trattamento più brevi potrebbero risultare inefficaci nella sintomatologia tussigena cronica da malattia da reflusso gastro-esofageo
- Il paziente con malattia da reflusso non deve eseguire diete particolarmente restrittive: è giustificata l'esclusione dalla dieta solo di brodo di carne, menta, cioccolato e superalcolici. Sono invece indicati provvedimenti quali il rialzo della testata del letto di almeno 10 cm, un calo ponderale qualora sia presente sovrappeso – come nel caso del caso clinico presentato – e soprattutto l'abolizione del fumo. Devono essere inoltre evitati in questi pazienti farmaci che riducono il tono del LES (sfintere esofageo inferiore) quali ad esempio calcio-antagonisti, anticolinergici, nitroderivati, ecc

ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NEL PAZIENTE CON TOSSE CRONICA



BIBLIOGRAFIA

1. Locke GR, Talley NJ, Fett SL et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1148-56
2. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastroenterol Dis* 1997; 8: 75-89
3. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB et al. Twenty-four hour esophageal pH monitoring: the most useful test for evaluating non cardiac chest pain. *Am J Med* 1991; 90: 576-83
4. Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Riproducibility of proximal pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 825-9
5. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with non-cardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998; 115: 42-9
6. Boeree MJ, Peters FTM, Postma DS et al. No effect of high dose omeprazole in patients with severe airway hyper-responsiveness and symptomatic gastroesophageal reflux. *Eur Resp J* 1998; 11: 1070-4
7. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755-60
8. Irwin RS, Curley FG, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-7
9. Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 160-7
10. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (suppl 8): 10-14
11. Irwin RS, French CL, Curley FJ et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic and pathogenetic aspects. *Chest* 1993; 104: 1511-7
12. Waring JP, Lacayo L, Hunter J et al. Chronic cough and hoarseness in patients with severe gastroesophageal reflux disease: diagnosis and response to therapy. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1093-7
13. Ing AJ. How to investigate the patient with chronic cough. *Mod Med Aus* 1993; 36: 58-61
14. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131-8
15. Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production, the spectrum and frequency of causes and key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Chest* 1995; 108: 991-7
16. Vaezi MF, Richter JE. 24-Hour ambulatory esophageal monitoring in the diagnosis of acid reflux-related chronic cough. *South Med J* 1997; 90: 305-11
17. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003; 123: 659-60
18. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000; 16: 633-8
19. So JBY, Zeitel SM, Rattner DW. Outcome of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated with laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998; 124: 28-32
20. Giudicelli R, Dupin B, Surpas P et al. Gastroesophageal reflux and respiratory manifestations: diagnostic approach, therapeutic indications and results. *Ann Chir* 1990; 42: 552-4
21. Allen CJ, Anvari M. Gastroesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax* 1998; 53: 963-8