

Trattamento chirurgico dei sintomi extraesofagei da MRGE. Punti critici nel percorso diagnostico-terapeutico

F. LONDERO, C.A. LEO, F. CATTIN, V. CHERCHI, G.L. ADANI, G. TERROSU, V. BRESADOLA

RIASSUNTO: Trattamento chirurgico dei sintomi extraesofagei da MRGE. Punti critici nel percorso diagnostico-terapeutico.

F. LONDERO, C.A. LEO, F. CATTIN, V. CHERCHI, G.L. ADANI, G. TERROSU, V. BRESADOLA

I pazienti con sintomi atipici da MRGE rappresentano una categoria particolare in cui i meccanismi fisiopatologici responsabili della sintomatologia sono meno chiaramente definiti e che richiedono particolare attenzione nelle indicazioni all'intervento. La minore risposta al trattamento chirurgico di tali pazienti ne richiede pertanto un'attenta valutazione e selezione.

SUMMARY: Surgical treatment of extraesophageal symptoms of GERD. Critical points in the diagnostic-therapeutic pathway.

F. LONDERO, C.A. LEO, F. CATTIN, V. CHERCHI, G.L. ADANI, G. TERROSU, V. BRESADOLA

Patients with GERD and atypical symptoms represent a particular category with a less clear definition of the physiopathological mechanisms and thereby need a precise attention toward the indication to surgery. The less good response to surgery therefore requires a careful evaluation and selection of patients with atypical symptoms

KEY WORDS: Esofago - MRGE - Sintomi atipici - pH-metria esofagea - Trattamento chirurgico. Oesophagus - GERD - Atypical symptoms - 24 h Ph monitoring - Surgical treatment.

Introduzione

Negli ultimi quindici anni si è avuto un incremento del trattamento chirurgico di pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Questo è da correlarsi prevalentemente all'avvento della chirurgia laparoscopica e ad una migliore conoscenza della fisiopatologia della malattia. In questo ambito gli studi "chirurgici" sono da riferirsi prevalentemente alla popolazione con sintomi tipici da MRGE. Negli ultimi anni alcuni autori hanno focalizzato l'attenzione su una coorte di pazienti con MRGE caratterizzata dalla presenza di sintomi cosiddetti atipici o extraesofagei, candidati o sottoposti a trattamento chirurgico. I dati al riguardo, in particolare rispetto al percorso diagnostico e ai risultati del trattamento, non sono sempre univoci e spes-

so non sono incoraggianti a differenza di quelli dei pazienti con sintomatologia classica.

Questo *report* vuole indagare quali siano in questo sottogruppo di pazienti reflussogeni le evidenze in letteratura rispetto a: 1) meccanismi attraverso cui la MRGE può causare sintomi extraesofagei; 2) presenza di un gold standard diagnostico ai fini di un trattamento chirurgico; 3) indicazioni e risultati del trattamento chirurgico. L'obiettivo è quello di individuare, dai dati della letteratura, il miglior percorso diagnostico-terapeutico nei pazienti con sintomi atipici da MRGE e capire se è possibile trasferire le conoscenze ricavate dai pazienti con sintomi tipici a quelli con sintomi atipici, in relazione soprattutto alla gestione chirurgica, e quali siano le informazioni che il chirurgo deve dare al paziente con sintomi non classici che viene sottoposto ad una procedura chirurgica per MRGE.

Sintomi extraesofagei: cosa intendiamo?

Questo è sicuramente il primo punto critico. Quando leggiamo *reports* sul trattamento chirurgico della MRGE tipica, i diversi Autori sono concordi nel fare riferimento fondamentalmente a due sintomi ovvero, pi-

rosi e rigurgito, cui frequentemente si associa la disfagia (1-3). Questi sintomi, oltre ad essere riconosciuti da tutti come tipici, vengono descritti in maniera omogenea in termini di prevalenza e frequenza. La piroisi è il sintomo che solitamente prevale, seguito dal rigurgito e dalla disfagia. L'uniformità dei sintomi permette in questo caso un facile confronto dei dati tra esperienze diverse.

Diversamente avviene quando ci si riferisce ad una popolazione con sintomi atipici sottoposta a terapia chirurgica: questi vengono definiti e descritti con modalità molto diverse. Il sintomo atipico viene definito come extraesofageo (come anche in questo *report*) o "sovratesofageo". I sintomi atipici descritti in letteratura sono molto eterogenei e spesso si riferiscono in realtà a distinti quadri patologici, come asma e laringite (4, 5). Due sono i macroambiti di riferimento: sintomi o patologie dell'apparato respiratorio o quella di pertinenza otoiatrica.

L'eterogeneità dei sintomi atipici e la diversità di inquadramento da parte dei diversi autori rendono il confronto dei dati molto difficile. Per esempio, è difficile confrontare i risultati chirurgici di una popolazione di pazienti con MRGE e tosse con quelli di pazienti con MRGE e sintomi respiratori generalmente definiti (1, 3, 6-8). Un altro problema è costituito dal fatto che molte casistiche chirurgiche considerano popolazioni miste di pazienti con sintomi tipici e atipici. In questi casi spesso l'intensità dei sintomi non è graduata, non permettendo quindi di discriminare se la sintomatologia prevalente è tipica o atipica ovvero se l'intensità dei diversi sintomi è la stessa. In questi *reports*, quando l'*outcome* chirurgico è riferito genericamente alla sintomatologia nel suo complesso, è veramente difficile capire l'impatto della terapia sui sintomi atipici (8) (Tab. 1).

Quali sono i meccanismi che correlano il reflusso gastro-esofageo ai sintomi atipici?

Esiste un *gold standard* diagnostico?

Nel paziente con sintomi tipici i meccanismi fisiopatologici del reflusso patologico dallo stomaco in esofago sono bene conosciuti e riconosciuti dai diversi ricercatori (9). Il reflusso patologico è dovuto fondamentalmente ad una incompetenza dello sfintere esofageo inferiore (SEI) - continua o correlata a frequenti rilasciamenti transitori - a cui si possono associare fattori aggravanti quali la presenza di una peristalsi esofagea inefficace o un alterato svuotamento gastrico. Gli studi manometrici e pH-metrici hanno permesso di codificare i vari aspetti permettendo di avere parametri condivisi nella valutazione pre- e post-operatoria.

Nel caso di pazienti con sintomi atipici, la correlazione tra sintomo e reflusso esofageo, è da individuarsi in due diverse teorie: la *reflux theory* e la *reflex theory* (10, 11). Nella prima il sintomo atipico sarebbe conseguente ad un danno dei tessuti extraesofagei secondario al con-

tatto con il reflusso di materiale gastrico, creandosi uno stato locale di irritazione e infiammazione (10). La *reflex theory* invece parte dalla considerazione anatomica che esofago, polmone e cuore hanno una comune innervazione vagale, ovvero una comune origine embriologica. Un'irritazione della mucosa esofagea potrebbe, quindi, attraverso riflessi di tipo vagale causare malattia in altri distretti (11). Questi due meccanismi potrebbero agire in maniera combinata. Alcuni Autori sottolineano la verosimile multifattorialità di questi sintomi o che, in alcuni casi, lo stesso sintomo atipico mantenga il reflusso agendo sullo SEI.

A differenza del paziente tipico, nel quale gli esami funzionali permettono di regola di comprovare il rapporto causa-effetto tra episodio di reflusso e sintomo, in quello con sintomi atipici la validazione delle due teorie risulta, nella pratica clinica, difficilmente perseguibile nonostante ci siano evidenze in questo senso. L'esame mediante ingestione di radioisotopo ha permesso in effetti di evidenziare la presenza di reflusso nel tratto respiratorio in pazienti con sintomi respiratori avvalorando in questi casi la *reflux theory*. Di contro, studi basati sull'infusione di acido nell'esofago distale hanno dimostrato come questa attivi eventi riflessi, quali il broncospasmo o la riduzione del flusso a livello coronarico (10-13).

Quali sono i risultati della terapia chirurgica?

Nell'era della chirurgia laparoscopica, quando si valuta l'*outcome* dei pazienti con sintomi tipici, il miglioramento o la risoluzione del quadro clinico è riportato in circa il 90% dei casi (15). Il paziente riferisce in genere un alto grado di soddisfazione rispetto alla procedura che rifarebbe o consiglierebbe. In alcuni studi è descritto un miglioramento dei due principali sintomi tipici, piroisi e rigurgito, in una percentuale variabile tra il 60 e l'89%, nel caso della piroisi, e tra il 70 e il 92% dei casi, per quanto riguarda il rigurgito (1-3).

Nel caso di pazienti con sintomi atipici i risultati chirurgici riportati in letteratura risultano meno soddisfa-

TABELLA 1 - MRGE. SINTOMI ATIPICI.

Di pertinenza otoiatrica	Di pertinenza respiratoria
Laringiti	Asma
Raucedine	Tosse cronica
Disfonia	Polmoniti ricorrenti
Riniti	Apnea notturna ostruttiva
Laringospasmo	Fibrosi polmonare idiopatica
Faringodinia	Bronchiectasia
Sensazione di globo ipofaringeo	
Neoplasia laringea	

centi. La risoluzione del sintomo atipico si ottiene in circa il 50-60% dei casi (3, 8). Nella Tabella 2 sono riportati i risultati della terapia chirurgica riportati da alcuni autori nell'ultima decade, in pazienti con sintomi atipici. Si può notare come i dati siano variabili, in particolare per la differente presentazione dei sintomi atipici. Anche i risultati della terapia chirurgica risultano difficilmente comparabili, per modalità diverse nella descrizione dell'outcome dei pazienti, in particolare nell'uso non codificato dei termini *improvement* (miglioramento) o *resolution* (risoluzione).

A differenza dei *reports* che descrivono popolazioni con sintomi tipici, in quelli sulla terapia chirurgica per sintomi atipici il tipo di plastica antireflusso utilizzato è spesso non standardizzato.

Il concetto che il paziente con sintomi atipici MRGE-correlati vada incontro ad un risultato terapeutico peggiore rispetto quello trattato per sintomatologia tipica viene enfatizzato in alcuni studi clinici dove si sono indagati i possibili fattori pre-operatori predittivi di un buon risultato chirurgico. Le analisi univariate e/o multivariate hanno dimostrato come la presenza di sintomi tipici sia da considerarsi un fattore predittivo positivo, insieme alla risposta alla terapia medica, alla giovane età ad un Body Mass Index (BMI) <35 kg/m², a differenza di quelli atipici (1, 16, 17).

A questo punto è da chiedersi quale sia il razionale nel porre indicazione ad un trattamento chirurgico in un soggetto con sintomi atipici MRGE-correlati. La plastica antireflusso in questi pazienti, oltre a controllare il reflusso acido al pari della terapia medica, blocca il reflusso alcalino e di cibo. D'altronde i risultati della terapia medica su questa tipologia di paziente sono contraddittori come si evince, per esempio, da una review sistematica del 2001, che evidenziava come il trattamento medico del reflusso esofageo non migliori in maniera significativa il controllo dell'asma (18). Al contrario in una meta-analisi del 1998 si concludeva che la terapia medica migliora i sintomi di asma MRGE-correlati (19). Due studi mettono a confronto il trattamento chirurgico *vs* quello medico in pazienti con sintomi respiratori o con asma. Nel primo studio di Wetscher et al. (20) i sintomi respiratori migliorano nell'85,7% dopo terapia chirurgica mentre in uno studio randomizzato di Sontag et al. (21) l'asma migliorava nel 74,9% dopo chirurgia *vs* 9,1% dopo terapia medica *vs* 4,2% in un gruppo placebo.

La chirurgia, nonostante i risultati non eccezionali, trova quindi in questa sottopopolazione di pazienti reflussogeni con sintomi atipici una sua indicazione, sostenuta da: a) la capacità di bloccare tutto ciò che per irritazione o per aspirazione causa il sintomo atipico; b) alcune evidenze in cui la terapia chirurgica concorre ad un migliore risultato terapeutico rispetto a quella solo medica (Tab. 2).

Selezione del paziente da sottoporre a trattamento chirurgico con MRGE e sintomi atipici.

Lo studio pH-metrico è un esame fondamentale nel *work up* preoperatorio del paziente con MRGE (20). Nei pazienti con sintomi atipici, molti autori ne ribadiscono l'importanza di questo studio in particolare per quanto riguarda il monitoraggio del reflusso prossimale a livello faringeo. In uno studio di Patti et al. si evidenzia l'utilità di poter correlare il sintomo atipico (in questo caso la tosse) con l'episodio di reflusso specialmente a livello dell'esofago prossimale. Infatti, quando nel preoperatorio è possibile comparare quest'ultima associazione il risultato del trattamento chirurgico risulta essere risoluto nel 90% dei casi. Di contro, la mancanza di correlazione tra sintomo atipico ed episodio di reflusso monitorato alla pH-metria preoperatoria risulta associata ad un buon risultato terapeutico solamente nel 57% dei casi (23).

Negli anni Novanta lo studio manometrico preoperatorio del corpo esofageo era da molti utilizzato per decidere il tipo di plastica antireflusso da confezionare in rapporto alla presenza o meno di un disordine motorio (*partial vs total funduplicatio*) (23). Attualmente questo concetto sembra essere superato essendo stato messo in evidenza che la plastica totale è nel lungo tempo più efficace e non presenta complicanze, come la disfagia, maggiori nei soggetti con peristalsi esofagea alterata (23). Alcuni Autori hanno messo in rilievo come i pazienti con MRGE e sintomi atipici, in particolare di tipo respiratorio, e alterazione della funzione motoria dell'esofago beneficino scarsamente del trattamento chirurgico (22-25); pH-metria doppio canale e manometria esofagea sembrano quindi giocare in questa coorte di reflussogeni un ruolo non solo diagnostico ma anche predittivo sulla possibilità di risoluzione del quadro clinico atipico (22, 26).

Tra i fattori predittivi positivi per una risoluzione dei sintomi tipici dopo trattamento chirurgico c'è la risposta alla terapia medica preoperatoria. Questo fattore ha lo stesso valore anche nel paziente con sintomi atipici. Di contro, negli ultimi anni, alcuni ricercatori hanno riferito che anche pazienti atipici non responsivi alla terapia medica e con pH-metria positiva possono beneficiare della terapia chirurgica (22, 26, 27). Questo è spiegabile verosimilmente con la complessità della fisiopatologia della MRGE atipica, dove i sintomi possono essere correlati a reflussi irritativi della mucosa esofagea o a microaspirazioni di materiale non acido. La recente introduzione della pH-impedenziometria esofagea permette probabilmente di passare in questi casi dalla teoria fisiopatologica ad una certezza diagnostica in cui il sintomo atipico possa essere con certezza correlato ad un reflusso non acido. In un recente studio di Tutunan et al. l'esame impedenziometrico è stato usato per selezionare un gruppo di pazienti con tosse persistente cor-

TABELLA 1 - RISULTATI DELLA FUNDOPLICATIO SECONDO NISSEN IN TERMINI DI RISOLUZIONE E MIGLIORAMENTO IN PAZIENTI CON SINTOMI ATIPICI MRGE-CORRELABILI.

Autore	Risultati sintomi atipici		
	Sintomi	Risoluzione, %	Miglioramento, %
Oelschlager, 2008 ¹	Raucedine	47	73
	Tosse	40	69
Craig, 2007	Atipici	41	-
Ranson, 2007 ³⁰	Tosse	64	76
	Raucedine	47	70
	Asma	42	50
Kaufman, 2006 ³¹	Atipici	-	70 (65-75)
Rakita, 2006 ³²	Atipici	-	54
Fernando, 2005 ⁷	Raucedine	-	71
	Broncospasmo	-	84
	Aspirazione	-	94
	Atipici	42	94
Farrell, 2001 ²⁶	Atipici	42	94
Eubanks, 2000 ³	Raucedine	79	-
	Tosse	67	-
Patti, 2000 ³³	Tosse	83	-
	Raucedine	82	-
	Sibilo	64	-
So, 1998 ⁸	Atipici	56	-
Wetscher, 1997 ²⁰	Atipici	19	67
Johnson, 1996 ²⁴	Atipici	76	-

relata a reflussi non acidi successivamente sottoposti a *fundoplicatio* secondo Nissen. L'individuazione pre-operatoria del rapporto sintomo atipico-reflusso non acido ha permesso di ottenere un ottimo risultato chirurgico post-operatorio in tutti i pazienti in follow-up (28). Probabilmente l'impedenziometria nei prossimi anni diventerà il *gold standard* diagnostico nei pazienti con MRGE atipica.

L'associazione o meno dei sintomi atipici a quelli tipici non sembra essere una variabile importante. In un report di Farrell et al. (25), che hanno preso in considerazione tre tipologie di pazienti con sintomi tipici, atipici e tipici-atipici, i risultati della terapia chirurgica erano sostanzialmente uguali nei due ultimi gruppi in termini di risoluzione o miglioramento dei sintomi atipici.

Tra la varietà di sintomi atipici correlabili a reflusso gastroesofageo i pazienti con sintomi di pertinenza laringea sembrano rappresentare un gruppo "favorevole" in termini di risoluzione del quadro clinico dopo trat-

tamento chirurgico rispetto ad altri come, ad esempio, quello di soggetti con sintomi polmonari (8, 29).

Considerazioni e conclusioni

L'approccio al paziente con reflusso gastroesofageo e sintomi atipici da sottoporre a trattamento chirurgico risulta meno codificato rispetto a quello al paziente con sintomi tipici. La fisiopatologia, in particolare la correlazione tra sintomo atipico e reflusso, risulta spesso più teorica che clinica a causa della difficoltà di individuarla mediante test funzionali. L'impedenziometria potrebbe avere un ruolo fondamentale.

Il chirurgo, informando il paziente con sintomi atipici da sottoporre a terapia chirurgica, deve sottolineare il fatto che i risultati della procedura, intensi come scomparsa o riduzione dei sintomi e grado di soddisfazione, sono peggiori rispetto a quelli del paziente con sintomi tipici.

Bibliografia

1. Oelschlager BK, Quiroga E, Parra JD, Cahill M, Polissar N, Pellegrini C. Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 280-87.
2. Lafullarde T, Watson DI, Jamieson GG, Myers JC, Game PA, Deviti PG. Laparoscopic Nissen fundoplication. *Arch Surg* 2001; 136: 180-84.

3. Eubanks TR, Omelanczuk P, Richards C, Pohl D, Pellegrini C. Outcomes of laparoscopic antireflux procedures. *Am J Surg* 2000; 179: 391-95.
4. El Serag *Gastroenterology* 1997.
5. Richter *Semin Gastrointest Disease* 1997.
6. Patti M, Arcerito M, Tamburini A, Diener U, Feo C, Safari B, Fisichella P, Way LW. Effect of laparoscopic fundoplication on gastroesophageal reflux disease-induced respiratory symptoms. *J Gastrointest Surg* 2000; 4(2): 143-49.
7. Fernando HC, El-Sherif A, Landreneau RJ, Gilbert S, Christie NA, Buenaventura P.O., Close J.M., Luketich J.D., Efficacy of laparoscopic fundoplication in controlling pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 2005; 138(4): 612-17.
8. So JB, Zeitels SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998; 124(1): 28-32.
9. Patti MG, Bresadola V. Gastroesophageal reflux disease: basic considerations. *Problems in general surgery* 1996; 13(2): 1-8.
10. Ruth M, Carlsson S, Mansson I, Bengtsson U, Sandberg N. Scintigraphic detection of gastro-pulmonary aspiration in patients with respiratory disorders. *Clin Physiol* 1993; 13(1): 19-33.
11. Shafik A, Shafik AA, El Sibai O, Mostafa RM. Effect of straining on diaphragmatic crura with identification of the straining-crural reflex. The "reflex theory" in gastroesophageal competence. *BMC Gastroenterol* 2004;30;4:24.
12. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophago-bronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* 1990; 99(1): 71-3.
13. Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann Allergy* 1981; 47(6): 431-4.
14. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Effect of hyperventilation and mental stress on coronary blood flow in syndrome X. *Br Heart J* 1993;69(6): 516-24.
15. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahovic ZR, Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 2001; 285(18): 2331-38.
16. Jackson PG, Gleiber MA, Askari R, Evans SR. Predictors of outcome in 100 consecutive laparoscopic antireflux procedures. *Am J Surg* 2001; 181(3): 231-5.
17. O'Boyle CJ, Watson DI, DeBeaux AC, Jamieson GG. Preoperative prediction of long-term outcome following laparoscopic fundoplication. *ANZ J Surg* 2002;72(7): 471-5.
18. Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 198-204.
19. Field R, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? *Chest* 1998; 114: 275-83.
20. Wetscher GJ, Glaser K, Hinder RA, Perdakis G, Klingler P, Bamer T, Wieschemeyer T, Schwab G, Klingler A, Pointner R. Respiratory symptoms in Patients with gastroesophageal reflux disease following medical therapy and following antireflux surgery. *Am J Surg* 1997; 174: 639-43.
21. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Greenlee H, Schnell T, Nemchausky B, Chejfec G, Miller T, Seidel J, Sonnenberg A. Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 987-99.
22. Oelschlager BK., Pellegrini C. Surgical treatment of respiratory complications associated with gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2003; 115(3) Suppl 1: 72-77.
23. Patti MG, Arcerito M, Tamburini A, Diener U, Feo CV, Safari B, Fisichella P, Way LW., Effect of laparoscopic fundoplication on gastroesophageal reflux disease-induced respiratory symptoms. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 143-9.
24. Johnson WE, Hagen JA, DeMeester TR, Kauer WK, Ritter MP, Peters JH, Bremner CG. Outcome of respiratory symptoms after antireflux surgery on patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg* 1996; 131(5): 489-92.
25. De Meester TR., Attwood SE., Smyrk TC., Therkildsen DH., Hinder RA., Surgical therapy in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 1990; 212(4): 528-40.
26. Farrell TM., Richardson WS., Trus TL., Smith CD, Hunter JG., Response of atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux to antireflux surgery. *Rit J Surg* 2001; 88: 1649-52.
27. Duffy JP., Maggard M, Hiyama DT., Atkinson JB., McFadden DW, Ko CY, Hines OJ. Laparoscopic Nissen fundoplication improves quality of life in patients with atypical symptoms of gastroesophageal reflux. *Am Surg* 2003; 69(10): 833-8.
28. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest* 2006; 130: 386-91.
29. Lindstrom DR, Wallace J, Loehrl TA, Merati AL, Toohill RJ, Nissen fundoplication surgery for extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux (EER). *Laryngoscope* 2002; 112: 1762-65.
30. Ranson ME., Danielson A, Maxwell JG, Harris JA. Prospective study of laparoscopic Nissen fundoplication in a community hospital and its effect on typical, atypical and nonspecific gastrointestinal symptoms. *JSLs* 2006; 11(1): 66-71.
31. Kaufman JA, Houghland JE, Quiroga E, Cahill M, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Long term outcomes of laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease (GERD)-related airway disorder. *Surg Endosc* 2006; 20(12): 1824-30.
32. Rakita S, Villadolid D, Thomas A, Bloomston M, Albrink M, Goldin S, Rosemurgy A. Laparoscopic Nissen fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am. Surg* 2006;72(3): 207-12.
33. Patti MG, Arcerito M, Tamburini A, Diener U, Feo CV, Safadi B, Fisichella P, Way LW. Effect of laparoscopic fundoplication on gastroesophageal reflux disease-induced respiratory symptoms. *J Gastrointest Surg* 2000; 4(2): 143-9.