

Reinkejev edem glasilk

Reinke's edema of the vocal cords

Alenka Kravos,¹ Irena Hočevnar Boltežar²

¹ Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za otorinolaringologijo in maksilofacialno kirurgijo

² Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo

Korespondenca/ Correspondence:

asist. mag. Alenka Kravos, dr. med., Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za otorinolaringologijo in maksilofacialno kirurgijo, e-pošta: kravosalenka@gmail.com

Ključne besede:

hripavost, kajenje, grlo, mikrolaringoskopija, oteklina

Key words:

hoarseness, smoking, larynx, microlaryngoscopy, edema

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010; 79: 853–60

Prispelo: 19. feb. 2010,
Sprejeto: 21. okt. 2010

Izvleček

Izhodišča: Reinkejev edem glasilk je ena najpogostejših bolezni v področju glave in vratu. Najpogostejše se pojavlja pri ženskah srednjih let. V začetni fazi bolezen povzroča znižanje glasu, kasneje pa tudi hripavost. Zelo velika oteklina glasilk lahko povzroča tudi težave pri dihanju. Med etiološke dejavnike za nastanek otekline uvrščamo kajenje, gastroezofagealni refluks, veliko glasovno obremenitev in neugodne mikroklimatske pogoje pri delu, možna dejavnika pa sta še motena funkcija ščitnice ter alergija. Poleg vzročnega zdravljenja je največkrat edini način za izboljšanje bolnikovih težav kirurška odstranitev otekline z glasilk. Neobhodno za rezultat operativnega posega je tudi pooperativno glasovno zdravljenje za pridobitev pravilne glasovne tehnike in govornih navad.

Zaključek: Reinkejev edem glasilk je dokaj pogost vzrok težav z glasom. Za uspešno zdravljenje in preprečitev ponovitve bolezni je poleg kirurškega zdravljenja pomembno odkriti vse etiološke dejavnike, ki sodelujejo pri nastanku otekline na glasilkah ter jih odstraniti ali vsaj omiliti. Za ponovno pridobitev kakovostnega glasu mora kirurškemu zdravljenju slediti glasovno zdravljenje.

Abstract

Background: Reinke's edema is one of the most frequent head and neck diseases. A great majority of the patients are middle-aged women. In the initial stage of the disease, a deeper voice appears. Hoarseness is a sign of an advanced disease. An enormous edema can even cause breathing problems. The known etiologic factors for the development of Reinke's edema are smoking, gastroesophageal reflux, vocal overuse, unfavourable microclimate at work and possibly thyroid dysfunction and allergy. Besides the causal treatment, in a majority of patients the surgical treatment is the only possibility of cure. The voice therapy after the surgical procedure helps the patient to regain a proper vocal technique and vocal habits.

Conclusions: Reinke's edema is quite a frequent cause of voice disorders. In order to treat the disease and prevent a recurrence, all etiological factors must be detected and eliminated or extenuated. A proper voice therapy that follows the surgical treatment can enable the patient to regain a good voice quality.

Zgradba glasilke

Glas nastaja v grlu z nihanjem glasilk. Glasilki sta sluznični gubi, ki imata v svoji notranjosti mišico in ligament. Sluznica, ki pokriva glasilki, ima na površini ploščati epitel, pod njim pa je lamina proprija sluznice, zgrajena iz treh plasti. Povrhni del lamine proprije imenujemo tudi Reinkejev prostor (RP). Zgrajen je iz amorfnе mase, ki vsebuje obilico glikoproteinov in zelo malo elastičnih in kolagenskih vlaken ter redke fibroblaste. V RP najdemo nekaj kapilar, limfnega žilja pa praktično ni. Srednji sloj lamine proprije sluznice je zgrajen iz veliko elastičnih in malo kolagenskih vlaken, globoki sloj pa pretežno iz kolagenskih vlaken. Oba sloja skupaj tvorita vokalni ligament.

Glasilka je torej zgrajena iz več plasti. Plasti od zunaj proti notranjosti se v angleški strokovni literaturi imenujejo »cover-transition-body«:

- epitel (ploščati epitel) in povrhni del lamine proprije sluznice (RP) skupaj tvorita plašč glasilke (*angl.* »cover«);
- srednji ter globoki sloj lamine proprije tvorita vokalni ligament, ki je prehodni del glasilke (tranzicijski, *angl.* »transition«);
- vokalna mišica (medialni del tiroaritenoide mišice) sestavlja telo glasilke (*angl.* »body«). (Hirano, 1977)

Reinkejev edem glasilk

Reinkejev edem (RE) je jasno določena bolezenska sprememba na glasilkah slabo poznane etiologije.¹ Je pogosta bolezen v področju glave in vratu, nekateri avtorji ga prištevajo celo med štiri najpogostejše bolezni na tem področju.² Prvi, ki ga je podrobneje preučeval in opisal njegovo anatomsko strukturo, je bil dunajski laringolog Hayek konec 19. stoletja.³ Njegovo delo je nadaljeval Reinke, ki je poglobil predvsem znanje o anatomski sestavi RP.^{4,5}

RE je hiperplastična epitelna sprememba na glasilkah,⁶ ki jo uvrščamo med kronične bolezni glasilk. V angleški literaturi ga imenujejo tudi polipoidna degeneracija glasilk ali polipoidni horditis,⁷ v francoski literaturi psevdomiksomatozni horditis,⁸ nekateri av-

torji pa ga prištevajo med eksudativne bolezni glasilk skupaj z vozlički in s polipi.^{9,10}

RE je oteklina sluznice na glasilkah. Ponavadi se difuzna prosojna zadebelitev membranskega dela nahaja na obeh glasilkah, najpogosteje vzdolž celotne dolžine glasilk, oteklina pa je lahko tudi bolj umeščena oz. polipozno oblikovana. Videz glasilk z RE se lahko zelo razlikuje glede na različno stopnjo otekline. Glasilki sta lahko komaj opazno zadebeljeni ob prostem robu in na zgornji ploskvi, pri močno izraženem edemu pa visi oteklina s prostega roba glasilke navzdol kot zavesa in pri fonaciji dobesedno plahuta.¹¹ Dokler je oteklina majhna, glasilki še normalno nihata. Bolnik ima le nekoliko nižji glas.¹² Osnovna frekvenca glasu se zniža, ker večja masa glasilk zmanjša hitrost nihanja glasilk. Poveča se tudi subglotisni tlak, ki je potreben za premagovanje večje ovire pri prehodu zračnega toka skozi grlo.¹³ Z večanjem edema in s spreminjanjem biomehanike grla pa nastane funkcionalna motnja. Nihanje glasilk postane nepravilno in glas hripav. Če edem ni simetričen na obeh glasilkah, lahko glasilki nihata vsaka s svojo frekvenco, kar imenujemo diplofonija.¹⁴ Zelo velika oteklina glasilk lahko povzroči tudi težave pri dihanju.

Nihanje glasilk lahko natančneje opazujemo z videoendostroboskopom, ki občasno osvetli glasilki med nihanjem ter tako prikaže navidezno upočasnjeno gibanje.¹⁵ V primerjavi z normalnim nihanjem glasilk pri RE stroboskopsko opazimo manjšo frekvenco potovanja sluzničnega vala s spodnje ploskve glasilke na zgornjo (valuje t.i. plašč glasilke, *angl.* cover) in večje amplitude nihanja.^{16,17} Nekateri bolniki pri fonaciji približujejo ali celo povsem stisnejo ventrikularni gubi nad glasilkama.¹⁸

Histopatološka slika Reinkejevega edema in patogeneza

Elektronskomikroskopske in imunohistokemijske študije so pokazale, da je za RE značilna zadebeljena bazalna membrana epitela v primerjavi z normalno glasilko.¹⁹ Zadebelitev bazalne membrane nastane

zaradi povečanja lamine dense.²⁰ Nekateri avtorji domnevajo, da se najverjetneje pomnoži količina kolagena tipa IV v lamini densi,²¹ vendar natančnejše študije o tem, katera snov v lamini densi povzroči njeno zadebelitev, nismo zasledili.

Število vnetnih celic pod bazalno membrano pri RE običajno ni povečano. Najdemo lahko samo posamezne monocite, podobno kot pri normalni glasilki.²² RP je pri RE močno povečan, razširjen, in sicer predvsem na račun povečane količine amorfnosti in medcelične tekočine.²³ Količina amorfnosti se poveča zaradi naraščanja količine glikoproteina fibronektina in proteoglikanov.²⁰ Pravilna ureditev kolagenskih vlaken v RP je pri večini bolnikov z RE porušena.²⁴ Število celičnih struktur v RE običajno ni spremenjeno. Mikrokapilare v RE so močno razširjene, njihove stene pa tanjše. Endotel je stanjšal, manj je tudi pericitov.²⁵ Ti so odmaknjeni od endotelnih celic, lahko tudi degenerirajo, kar povzroči zaporo žil. Okenca v stenah žil so razširjena, kar omogoča povečano prehajanje plazme iz žil. Večja lomljivost žil in povečana prepustnost žil sta neposredni vzrok za nastanek edema.²⁰ V RP najdemo v kasnejših stopnjah razvoja RE posamezne razpoke, napolnjene s tekočino, ki je bogata s proteini.²⁵

Prav spremenjene mehanske lastnosti žil (povečana občutljivost na mehanske dražljaje in povečana prepustnost) v RP močno prispevajo k nastanku RE.¹⁹ Stroboskopija glasilk z RE med fonacijo pokaže, da je frekvenca nihanja manjša, amplituda nihanja pa večja kot pri normalnih glasilkah. Zaradi večje amplitude nihanja se poveča znotrajžilni tlak v kapilarah v glasilkah, ki omogoča prestopanje tekočine iz žil in pospešuje nastajanje otekline na glasilkah. Tako se otekline na glasilk samo še povečuje.²⁶

Tekočina v RP se še dodatno kopiči zaradi spremljajočih dejavnikov, kot je npr. nenormalno stiskanje ventrikularnih gub med fonacijo, kar je značilno za bolnike z RE. Zaradi večjega subglotisnega tlaka, potrebnega za fonacijo pri RE, bolnik močnejše napenja notranje in včasih tudi zunanje mišice grla. Bolnik skuša na ta način glasovno motnjo odpraviti, vendar pri tem – ravno obratno – s stiskanjem ventrikularnih gub tekočino še

dodatno potisne v RP proti prostemu robu glasilke.²⁷

Bolniki z RE se pogosto odkašljejejo zaradi občutka tujka v grlu, kar še dodatno okvari kapilare v RP. Pri kašlju se v grlu sunkovito aktivirajo notranje mišice grla (adduktorji in tenzorji glasilk). Glasilki in ventrikularni gubi se močno stisneta, poklopec se povesi nad grlo, celotno grlo se dvigne. Hkrati se začne forsirani izdih, ki močno dvigne tlak pod stisnjenima glasilkama. Nenadoma se glasilki in ventrikularni gubi razmakneta, poklopec pa dvigne in skozi grlo vdre zračni tok. Ker je aktivnost notranjih in zunanjih mišic grla pri kašlju zelo velika, je pogosto kašljanje ali odkašljevanje lahko vzrok za utrujenost pri govorcu. Močne mehanske sile, ki nastanejo zaradi udarjanja glasilk in ventrikularnih gub druga ob drugo pri kašlju, okvarjajo kapilare v RP in omogočajo še dodatno prehajanje tekočine iz žil.²⁸

RE je od okolice ostro omejen in nikoli ne prehaja v plasti zunaj RP.²⁹

Etiološki dejavniki

Najpogostejše se RE pojavlja pri ženskah. Povprečna starost bolnic z RE je od 40 do 60 let.³⁰

Etiologija RE še ni povsem pojasnjena, znanih pa je nekaj dejavnikov tveganja za pojav te bolezni. Napoved izida glede razvoja edema je odvisna od tega, koliko dejavnikov tveganja je hkrati prisotnih pri posamezniku. Več kot jih je in bolj kot so izraženi, hitreje se bo večala otekline na glasilkah.³¹

Epidemiološke študije so pokazale povezanost s kajenjem, saj je večina bolnikov z RE kadilcev.³² Številni avtorji v etiologiji RE poudarjajo preveliko ali nepravilno rabo glasu. Možen vzrok so tudi hormonske motnje, gastroezofagealna refluksna bolezen, neugodne mikroklimatske razmere na delu ali doma in nenazadnje alergija.

Subepitelni edem, značilen za RE, je nespecifični odziv glasilk na različne dražilne škodljive snovi (še posebej kajenje) pri ljudeh z določenim nagnjenjem.³³

Kajenje

Kajenje je še vedno glavni dejavnik tveganja za nastanek RE. Najmanj 80 % bolnikov z RE naj bi bilo aktivnih kadilcev.³⁴ Raziskave o škodljivosti tobačnega dima pri pasivnih kadilcih niso potrdile domneve, da so njihove glasilke izpostavljene enakim škodljivim vplivom kot kadilske.³⁵

Cigaretni dim povzroča kronično vnetje sluznice glasilk.⁹ Pri kadilcih je sluznica grla zadebeljena, lahko preveč suha ali pa obložena s preveč sluzi. Suha sluznica povzroča neprijetne občutke in sili človeka k odkašljevanju. Prav tako sili h kašlju tudi prevelika količina močno zgoščene sluzi, ki se izloča zaradi stalnega draženja žlez s cigaretnim dimom. Kašelj povzroča mikropoškodbe kapilar v RP. Sledijo spremembe, ki so že opisane pri nastanku RE.

Zaradi hipoksije, ki jo povzroča cigaretni dim, ugotavljajo zožene kapilare v glasilkah in zato povečan tok krvi v njih. Zato nekateri avtorji klinično ločijo dve obliki RE. Pri prvi obliki je otekline prosojna, pri drugi obliki, ki je pogostejša pri kadilcih, pa lividna. Lividen videz dajejo oteklini spremenjene mikrokapilare. Pri lividni obliki RE opisujejo tudi drugačen, počasnejši potek zdravljenja po kirurški odstranitvi otekline.³⁶

Prevelika govorna obremenitev in nepravilna tehnika govora

O preveliki govorni obremenitvi govorimo, ko presega zmogljivost glasilk za popravljanje mikropoškodb, ki nastanejo zaradi mehanskih sil, ki se pojavljajo v glasilkah ob nihanju pri fonaciji.¹⁰

Pri glasnem govorjenju ter prenapeti tehniki fonacije se glasilki pri nihanju dotikata (trkata) z večjo silo, kar lahko povzroči mikropoškodbe žilja. Preglasno govorjenje in slabo tehniko govorjenja imenujemo nepravilna raba glasu, to pa je v bistvu funkcionalna fonacijska motnja.³⁷ Ta lahko po določenem obdobju zaradi stalnih čezmernih mehanskih poškodb vodi v organske spremembe na glasilkah.³⁸

Mehanizem nastanka organskih sprememb na glasilkah zaradi funkcionalne motnje je naslednji: zaradi premočne aktivnosti mišic, ki sodelujejo pri fonaciji, pride

pri nihanju med glasilkama do močnejšega mehanskega stika (trka) ter strižnih sil (ob nihanju sluznice). Večja mehanska sila na površini glasilk povzroča vnetje v epitelni plasti, v globljih plasteh pa mikropoškodbe kapilar.³⁹ Pri funkcionalni glasovni motnji so te mikropoškodbe prevelike, da bi jih bil organizem sposoben sproti popraviti. Kapilaram se zato poveča prepustnost, v lamini propriji se nabira tekočina in nastane edem. Edem poveča tudi hiperemija, ki nastane zaradi povečane dejavnosti mišic v grlu.⁴⁰

Pri RE je zaradi večje mase glasilk moteno avtomatsko uravnavanje dejavnosti mišic, ki sodelujejo pri fonaciji. Mišice grla so bolj dejavne kot normalno. Odras prevelike dejavnosti tiroaritenoidne mišice (vlakna te mišice so tudi v ventrikularni gubi) je tudi primik ventrikularnih gub.⁴¹

Gastroezofagealni refluks

V zadnjih letih strokovnjaki ugotavljajo, da je vzrok številnih gastroenteroloških in otorinolaringoloških težav gastroezofagealni refluks (GER).⁴² Tipični znaki GER so pekoče bolečine za prsnico, vračanje kisline v požiralnik, povečano izločanje sline in neobstruktivna disfagija.⁴³ Otorinolaringologi se v klinični praksi srečujemo s paleto drugačnih simptomov, ki nakazujejo, da refluks kisline iz želodca povzroča okvaro sluznice grla in žrela. Zato tudi bolezen imenujejo drugače: laringofaringealna refluksna bolezen.⁴⁴ Najpogostejši simptomi so: suh in dražeč kašelj, pogosto odkašljevanje (t.i. čiščenje žrela), občasna hripavost in glasovna utrudljivost pri glasovni obremenitvi.⁴⁵ Le približno 50 % bolnikov ima hkrati tudi težave, značilne za gastroezofagealno refluksno bolezen. Prevalenca laringofaringealne refluksne bolezni pri bolnikih z glasovnimi težavami je približno 50 %.⁴⁶

Refluks želodčne vsebine do grla kot vzrok za spremembe na glasilkah sta leta 1968 prva opisala Delahunty in Cherry.⁶² Raziskovalci so kasneje ugotavljali značilne spremembe na grlu kar pri 90 % bolnikov z dokazanim GER. Sluznica zadnjega dela grla in spodnjega dela žrela je bila pordela, zadnja komisura pa obložena.⁶³ Koufman je ugotovil, da je najpogostejši znak refluksne

bolezni v grlu oteklina zadnjega dela grla.⁶⁴ Ko so natančneje preučevali mehanizem poškodbe na grlu zaradi refluksa želodčne vsebine, so ugotovili, da draženje z želodčno kislino povzroča kronično vnetje sluznice grla.⁵⁸ Tako vneti glasilki sta občutljivejši za mehanske poškodbe pri njunem stiku med nihanjem. Kapilare v RP so bolj krhke in bolj prepustne kot normalno, kar se v končni fazi odraža kot edem glasilk.⁵⁹ K večanju otekline na glasilkah soprispeva tudi pogosto odkaljševanje in s tem večja mehanska obremenitev glasilk.

Bolezni ščitnice

Leta 1956 je Hiliger prvi opisal zmanjšano delovanje ščitnice kot vzrok za nastanek otekline na glasilkah.⁵⁰ O vlogi bolezni ščitnice na pojav otekline na glasilkah sicer ni veliko raziskav, obstajajo pa nekatere predpostavke. Nekateri raziskovalci domnevajo, da zmanjšano delovanje ščitničnih hormonov povzroča spremembe v sestavi medceličnega matriksa v RP. Kot posledica povečanja količine matriksa, ki poveča osmotski tlak v RP, se v njem kopiči tekočina in nastane edem.⁵¹ Spremembe na glasilkah se lahko pojavijo šele po več letih zmanjšane delovanja ščitnice. Glas postane nižji, monoton in hripav.

Po drugi strani pa obstajajo tudi raziskave, ki niso potrdile pogostejših glasovnih težav pri bolnikih z motnjami v delovanju ščitnice v primerjavi z zdravo populacijo.⁵² Kljub temu moramo ob glasovnih težavah – predvsem pa ob ugotovljenem RE glasilk – izključiti zmanjšano delovanje ščitnice kot enega od možnih vzrokov za glasovno motnjo.⁵³

Neugodne mikroklimatske in akustične razmere na delovnem mestu

Nastanek bolezenskih sprememb na sluznici grla je lahko pogojen z neugodnimi mikroklimatskimi razmerami v neposrednem okolju. Draženje zaradi prahu, plinov, hlapov kemikalij, lakov, lepil in razredčil povzroča vnetje sluznice grla.⁵⁴ Neugodno vplivata tudi prepri na delovnem mestu ter neprimerno navlažen, prevroč ali premrz

zrak. Vnetja sluznice na glasilkah je slabše odporna na delovanje močnih mehanskih sil, ki jim je izpostavljena med fonacijo. Verjetnost poškodbe se še poveča, če so mehanske sile še večje zaradi prevelike govorne obremenitve ali nepravilne govorne tehnike. Ropot na delovnem mestu namreč sili delavce h kričanju in glasnemu govorjenju. Pri medsebojnem pogovoru morajo zaposleni močneje aktivirati fonatorne mišice za tvorbo dovolj glasnega govora. Tako se organskim spremembam na glasilkah pridružijo še funkcionalne motnje.

Alergija

Nekateri avtorji menijo, da so kataralni laringitis, vozlički, polipi ali RE posledica alergijskega odziva bolnika na snovi iz okolja.⁵⁵ Vnetne alergijske spremembe v sluznici verjetno povzročajo večjo dovzetnost sluznice za poškodbe, ki jih povzročajo ostali dejavniki tveganja za nastanek RE.

O alergijskih spremembah na sluznici grla je v strokovni literaturi prvi pisal nemški znanstvenik Schieffler leta 1961. Omenil je, da pri zdravljenju RE antihistaminiki nimajo nobenega pomena.⁵⁶

V kasnejših raziskavah sicer omenjajo alergijo kot pogost etiološki dejavnik za nastanek bolezni grla, vključno z RE, vendar neposredne vzročne zveze z alergijo ne ugotavljajo. V eni od raziskav so med 75 bolniki z laringitisom in benignimi zamejenimi spremembami na glasilkah (vozlički, polipi, RE) s kožnimi testi dokazali preobčutljivost na inhalatorne alergene pri 87 %, na prehranske alergene pa pri 34,7 % bolnikov. Dvajset bolnikov je bilo zaradi sprememb na glasilkah tudi operiranih. Ob primerjavi histološke slike odstranjene sluznice iz grla bolnikov z alergijami ter slike sluznice, odstranjene z glasilk pri osebah, ki niso imele dokazane alergije, pa razlik praktično niso našli. Tudi zdravljenje z antihistaminiki pri osebah z dokazano alergijo ni bilo uspešno. Avtorji so sklepali, da je alergija le eden, a ne najpomembnejši dejavnik za nastanek sprememb na glasilkah.⁵⁷

V drugi retrospektivni raziskavi so med bolniki z RE, pri katerih zdravljenje z zdravili ni bilo uspešno in so bili operirani, ugo-

tovili alergijo tipa I v 43,1 %. Izkazalo se je, da je pogostost alergije pri bolnikih z RE dvakrat večja od pogostosti med populacijo v Sloveniji.⁵⁸

Cohn je ugotovil, da alergijske bolezni dihal močno vplivajo na tvorbo glasu (59). To se še posebej izraža pri ljudeh, ki so poklicno govorno obremenjeni. Na tvorbo glasu vplivajo alergijske bolezni tako na ravni grla, nad grlom in pod njim (spodnja dihalca).

Lane s sodelavci je ugotavljal pogostnost alergije tipa I s kožnim testiranjem in ugotovil, da so pri več kot 80 % otorinolaringoloških bolnikov testi pozitivni.⁶⁰ Najpogostejši simptom, ki so ga zasledili pri bolnikih, je bila kongestija sluznice nosu. Najpogostejši alergen je bil hišni prah.

Nastanek otekline na glasilkah je večsah lahko tudi posledica slabše prehodnosti nosu in ni neposredno alergijsko pogojen. Bolnik z oteklo sluznico v nosu težko diha skozi nos ali pa sploh ne more, zato se vdihani zrak ne očisti, ne ogreje primerno in ne navlaži. Nesegret, onesnažen in presuh zrak draži sluznico glasilk in povzroči nastanek vnetne otekline.

Zdravljenje Reinkejevega edema

Od velikosti RE je odvisno tudi zdravljenje. Lahko ga zdravimo z zdravili ali pa kirurško. Izbira zdravljenja je odvisna od tega, v kateri fazi poteka bolezni bolnik poišče zdravniško pomoč. Najprej običajno poiščejo pomoč bolniki, ki opravljajo poklic z glasovno obremenitvijo.

V začetnih fazah poteka zdravljenje z zdravili, predvsem pri osebah z dokazanimi etiološkimi dejavniki, npr. z gastroezofagealnim refluksom.³⁶ Pomembno vlogo pri zdravljenju ima učenje pravilne tehnike govora pod vodstvom govornega terapevta.^{23,61} Če bolnik dovolj zgodaj osvoji ustrezno tehniko govora, ko je otekline na glasilkah še majhna, so spremembe na glasilkah do določene stopnje popravljive. Bolniku z RE vedno strogo prepovemo kajenje. Kombinacija uporabe pravilne govorne tehnike skupaj s prenehanjem kajenja pri začetnem RE ponavadi da zadovoljive rezultate.

Znani so tudi poskusi lokalnega dajanja aerosolov glukokortikosteroida neposredno na sluznico glasilke z RE, vendar klinične študije niso dokazale učinka.⁶²

Ker bolniki v začetku nastajanja Reinkejevega edema glasilk običajno nimajo težav, pogosto pridejo po pomoč dokaj pozno, ko je otekline na glasilkah že močno izražena. Če je otekline, ki povzroča motečo glasovno motnjo, velika ter če konzervativno zdravljenje ni pomagalo, je edini uspešni način za odstranitev oz. zmanjšanje otekline na glasilkah kirurški poseg – mikrolaringoskopija. V preteklosti najpogosteje uporabljena kirurška metoda je bila dekortikacija glasilke.⁶³ Pri tej metodi kirurg odstrani povrhnjo plast sluznice glasilke v njeni celotni dolžini. V zadnjem času vse bolj uporabljamo manj invazivno kirurško metodo, pri kateri kirurg z laserjem ali mikrokirurškim instrumentom vzdolžno prereže epitel glasilke na zgornji ploskvi in posega ali iztisne tekočino iz RP.^{64,65,66} Opisujejo tudi terapevtske poskuse vbrizgavanja kortikosteroidov neposredno v glasilko.⁶⁷

Napoved izida bolezni je pri RE dobra, kljub temu da večina bolnikov poišče zdravniško pomoč v poznih stopnjah bolezni. V strokovni literaturi opisujejo zelo redke posamezne primere maligne preobrazbe RE.^{68,69} Več raziskovalcev celo trdi, da sprememba RE v raka grla ni možna.⁷⁰ Kljub temu svetujejo, da je bolnika z RE potrebno redno spremljati in ob pojavu sumljivih sprememb na glasilkah napraviti histološko potrditev spremembe.⁶

Pridobitev ustrezne glasovne tehnike ter poznavanje glasovne higiene sta po operaciji ključnega pomena. Zaradi otekline na glasilkah se je v času bolezni motorični vzorec fonacije porušil in utiril se je nov, praviloma prenapet motorični vzorec s povečanim subglotisnim tlakom. Zaradi posega na glasilkah nastane na eni glasilki ali na obeh rana, ki predstavlja senzibilitetno motnjo v grlu, odstranitev otekline pa spremeni tudi maso glasilke. Fonacijski motorični vzorec se ponovno poruši in bolnik je po operaciji močno hripav. Velika večina otorinolaringologov po operaciji priporoča 7-dnevni glasovni počitek.⁷¹ Za pridobitev dobre glasovne tehnike ter kakovostnega glasu po ki-

ruški odstranitvi RE je nato nujno ustrezno glasovno zdravljenje.⁷²

Zaključek

Reinkejev edem glasilk je dokaj pogost vzrok za glasovne težave. Za uspešno zdravljenje in preprečevanje ponovitve bolezni je poleg kirurškega zdravljenja pomembno, da odkrijemo vse etiološke dejavnike, ki sodelujejo pri nastanku otekline na glasilkah, jih odstranimo ali vsaj omilimo. Kirurško zdravljenje mora biti čim manj agresivno, kar pomeni, da mora ohraniti čim več nepoškodovane sluznice na glasilkah. Priučitev pravilne glasovne tehnike in govornih navad po uspešni operaciji pa je pogoj za pridobitev kakovostnega glasu.

Literatura

1. Becker W, Naumann HH, Pfalz CR. Ear, nose and throat diseases. Stuttgart: Thieme Verlag; 1989. p. 324–326.
2. Chan RW, Titze IR. Viscoelastic shear properties of human vocal fold mucosa: theoretical characterisation based on constitutive modeling. J Acoust Soc Am 2000; 107: 565–80.
3. Hayek M. Anatomische Untersuchungen über das Larynxoedem. Lagenbecks Arch Klin Chir 1891; 42: 46–93.
4. Reinke F Untersuchungen über das menschliche Stimmband. Fortschr Med 1895; 13: 469–78
5. Reinke F Über die funktionelle Struktur der menschlichen Stimmband. Anatomische Hefte 1897; 9: 105–16.
6. Kambič V, Gale N. Epithelial Hyperplastic Lesions of the Larynx. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 219–28.
7. Sataloff RT, Abasa MM. Impairment, disability and other medical- legal aspects of dysphonia. Voice Disorders and phonosurgery II. Otolaryngol Clin North Am 2000; 111: 1143–52.
8. Thibeault SL, Gray SD, Li W, Ford CN, Smith ME, Davis RK. Genotypic and phenotypic expression of vocal fold polyps and Reinke's edema: a preliminary study. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002; 111: 302–9.
9. Pawlak A, Hammond T, Hammond E. Immunocytochemical study of proteoglycans in vocal folds. Ann Otol Laryngol 1996; 106: 6–11.
10. Dikkers F, Nikkels P. Benign lesions of the vocal folds: Hystopathology and phonotrauma. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996; 104: 698–703.
11. Jiang J, Lin E, Hanson D. Vocal cord physiology. Otolaryngol Clin North Am 2000; 33: 699–718.
12. Titze IR. Control of fundamental frequency. V Titze IR: Principles of Voice Production. New Jersey: Prentice Hall; 1999. p. 206–209.
13. Titze IR, Luscher ES, Hirano M. Role of thyroarytenoid muscle in regulation of fundamental frequency. J Voice 1988; 3: 213–24.
14. Wendler J. Stroboscopy. Lenzkirch: ATMOS Medizintechnik; 1993.
15. Colton RH, Woo P, Brewer DW, Griffin B, Casper J. Stroboscopic signs associated with benign lesions of the vocal folds. J Voice 1995; 9: 312–25.
16. Rosen CA, Lombard LE, Murry T. Acoustic, aerodynamic and videostroboscopic features of bilateral vocal fold lesions. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109: 823–8.
17. Titze IR. Regulation of vocal power and efficiency by subglottal pressure and glottal width. In: Fujimura O, ed. Vocal Physiology, Voice production, Mechanisms and Functions. New York: Raven Press; 1988. p. 227–31.
18. Knobber D. Die basal Membran bei Erkrankungen der Stimm lippen: die elektromikroskopische und immunomorphologische Befunde. Laryngo Rhino Otol 1994; 73: 642–6.
19. Hirano M. Morphological structure of vocal cord as vibrator and its variations. Folia Phoniatrica 1974; 26: 89–94.
20. Pawlak A, Hammond T, Hammond E. Immunocytochemical study of proteoglycans in vocal folds. Ann Otol Laryngol 1996; 106: 6–11.
21. Hirano M, Sato K. Histological color atlas of human larynx. San Diego: Singular Publishing Group; 1993. p. 120–3.
22. Chan RW, Gray SD, Titze IR. The importance of hyaluronic acid in vocal fold biomechanics. Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 124: 607–14.
23. Sakae FA, Imamura R, Sennes LU, Mauad T, Saldiva PH, Tsuji DH. Disarrangement of collagen fibers in Reinke's edema. Laryngoscope 2008; 118: 1500–3.
24. Večerina – Volič S, Kovač D, Gulič R. Smokers edema of the vocal cords. Liječ Vestn 1997; 119:1–4
25. Czerwinka L, Jiang JJ, Tao C. Vocal nodules and edema may be due to vibration-induced rises in capillary pressure. Laryngoscope 2008; 118: 748–52.
26. Cyrus CB, Bielamowicz S, Evans F, Ludlow C. Adductor muscle activities abnormalities in abductor spasmodic dysphonia. Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 124: 23–30
27. Titze IR. Mechanical stress in phonation. J Voice 1994; 8: 99–105.
28. Kambič V, Gale N, Radšcl Z. Die anatomische merkmale des Reinke-Raumes und die Aethio-Pathogenese des Reinke-Oedems. Laryngo Rhino Otol 1989; 68: 231–5.
29. Fuchs B. Zur Pathogenese und Klinik des Reinke-oedems. HNO 1989; 37: 490–5.
30. Raabe J, Paschler W. Das Reinke-Oedem: Eine Untersuchung zu Fragen der Aetiologie, der Prognose und der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen Laryngo Rhino Otol 1999; 78: 97–101.
31. Večerina – Volič S, Kovač D, Gulič R. Smokers edema of the vocal cords. Liječ Vestn 1997; 119:1–4.
32. Fuchs B. Zur Pathogenese und Klinik des Reinke-oedems. HNO 1989; 37: 490–5.
33. Stringer S, Schaefer. Chronic Hypertrophic Laryngitis. In: Paparella M, ed. Otolaryngology. Vol. III, Head and Neck. Philadelphia: Saunders Company; 1991.

34. Epstein SS, Winston P, Friedmann I, Ormerod FC. The vocal cord polyp. *J Laryngol Otol* 1957; 71: 673–88.
35. Marcotullio D, Magliulo G, Pietrunti S, Suriano M. Exudative laryngeal disease of Reinke's space: a clinicohistopathological framing. *J Otolaryngol* 2002; 31: 376–80.
36. Hočevar-Boltežar I. Funkcionalna disfonija. *Zdrav Var* 2001; 40: 254–7.
37. Kambič V. Otorinolaringologija. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1984.
38. Fuchs B. Zur Pathogenese und Klinik des Reinke-oedems. *HNO* 1989; 37: 490–5.
39. Bohme G. Reinke Odem. In: *Stimm, Sprech und Sprachstörungen*. Stuttgart: Fischer; 1974. p. 109–110.
40. Titze IR, Luscher ES, Hirano M. Role of thyroarytenoid muscle in regulation of fundamental frequency. *J Voice* 1988; 3: 213–24.
41. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted country, Minnesota. *Gastroenterol* 1997; 112: 1448–56.
42. Pleterski G., Ivanuša M, Drinovec J, Mrhar A. Epidemiološka ocena pogostnosti gastroezofagealne bolezni za Slovenijo. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 379–84.
43. Koufmann JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 1991; 101 Suppl 53: 1–78.
44. Ylitalo R, Lindestad PA, Ramel S. Laryngeal findings and 24-hour pH monitoring in patients with suspected gastroesophago-laryngeal reflux. *Laryngoscope* 2001; 111: 1735.
45. Aronson AE. Organic voice disorders: Mass lesion of the vocal folds. In: *Clinical Voice Disorders*. Stuttgart: Thieme; 1990. p. 53–69.
46. Maldonado A, Castell DO, Gideon RM, Katz PO. Laryngopharyngeal reflux identified using a new catheter design: defining normal value and excluding artifacts. *Laryngoscope* 2003; 113: 349–55.
47. Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968; 78: 1941–47.
48. Branski RC, Bhattacharya N, Saphiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112: 1019–1024.
49. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patient with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 385–88.
50. Hilger J. Otolaryngic aspects of hypometabolism. *Ann Otol Rhinol Laryng* 1956; 65: 395–413.
51. Kahane JC. Connective tissue changes in the larynx and their effect on voice. *J Voice* 1987; 1: 27–30.
52. White A, Sim DW, Maran AG. Reinke's edema and thyroid function. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 291–2.
53. Aronson AE. Organic voice disorders: Mass lesion of the vocal folds. In: *Clinical Voice Disorders*. Stuttgart: Thieme; 1990. p. 53–69.
54. Kambič V, Radšel Z. Poskus razčlenitve zunanjih dejavnikov, ki vplivajo na patološke spremembe v grlu. *Zdrav Vestn* 1979; 48: 149–151.
55. Emberlin J. Grass, tree, weed pollens. In: Kay AB. *Allergy and allergic diseases*. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 835–57.
56. Scheufler VH. Reinke's oedem und Larynx Carcinom. *HNO* 1961; 14: 27–30.
57. Hočevar-Boltežar I, Radšel Z, Žergi M. The role of allergy in the etiopathogenesis of laryngeal mucosal lesions. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; Suppl 527: 134–7.
58. Kravos A, Hočevar-Boltežar I, Župevc A. Vloga alergije pri nastanku Reinkejevega edema. In: *Zbornik referatov simpozija Naših 40 let; 31. maj – 2. Junij 2002; Maribor, Slovenija*. – Maribor: Center za sluh in govor, 2002. p. 161–165.
59. Cohn JR, Spigel JR, Sataloff RT. Vocal disorders and professional voice user: the allergologist role. *Ann Allergy Asthm Imm* 1995; 74: 363–73.
60. Lane AP, Pine HS, Pillsbury HC. Allergy testing and immunotherapy in academic otolaryngology practice: A 20-years review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 9–15.
61. Casper JK, Murry T. Voice therapy methods in dysphonia. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 983–1002.
62. Nielsen VM, Hojslet PE. Topical Treatment of Reinke's edema with Beclomethason Dipropionat (BDP) inhalation aerosol. *J Laryngol Otol* 1987; 101: 921–4.
63. Kleinsasser O. Mykrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie. Stuttgart: Schattauer; 1991.
64. Friedrich G. Grundstellung für die Indicationsstellung zur Phonochirurgie. *Laryngo Rhin Otol* 1995; 74: 663–665.
65. Remacle M, Friedrich G, Dikkers FG, De Jung F. Phonosurgery proposal of the vocal folds: a classification proposal. *Eur Arch Otorhinolaryng* 2003; 260: 1–6.
66. Strong MS, Jako GJ. Laser surgery in the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972; 81: 791–8.
67. Tateyal, Omori K, Kojima H, Hirano S, Kaneko K, Ho J. Steroid injection for Reinke's edema using fiberoptic laryngeal surgery. *Acta Otorinolaryngol* 2003; 123: 417–20.
68. Zeitels SM. Premalignant epithelium and microinvasive cancer of the vocal fold: the evolution of phonosurgical management. *Laryngoscope* 1995; 105: 1–44.
69. Eggeman G. Maligne Entartung eines Reinke-stimmbandoedems. *Laryngol Rhinol Otol* 1970; 49: 300–3.
70. Moegaerd Nielsen V, Højslet PE, Palvio D. Reinke's oedema: a premalignant condition. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 1159–62.
71. Behrman A, Sulica L. Voice rest after microlaryngoscopy: current opinion and practice. *Laryngoscope* 2008; 118: 2182–6.
72. Sataloff RT. Treatment of voice disorders. San Diego: Plural Publishing; 2005. p. 212.

A case of sarcoidosis with hematologic manifestation

Primer sarkoidoze s hematološkimi spremembami

Irena Preložnik Zupan,¹ Marjeta Terčelj,² Barbara Salobir,² Matevž Škerget¹

¹ Clinical Departement of Haematology, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia

² Clinical Department of Pulmonary Diseases and Allergy, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia

Korespondenca/ Correspondence:

Irena Preložnik Zupan, MD, PhD, Clinical Departement of Haematology, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia

Ključne besede:

thrombocytopenia, chitotriosidaza, β -glukan, itraconazole, hypersplenism

Key words:

trombocitopenija, hitotriozidaza, β -glukan, itraconazol, hipersplenizem

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010; 79: 861–3

Prispelo: 22. maj 2009,
Sprejeto: 27. jul. 2009

Abstract

A 30 year-old male with a history of pulmonary sarcoidosis presented with relapse and hematologic manifestations after successful treatment with corticosteroids and antimycotic itraconazole for pulmonary sarcoidosis (included in our previous study) is presented herein to discuss possible environmental fungal trigger since high exposure to fungi was found when the activity of mould enzyme β -glucan was measured in his home.

Introduction

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disorder of unknown cause. Haematologic manifestations are rare and may include haemolytic anaemia, leukopenia, eosinophilia and thrombocytopenia.¹ Although thrombocytopenia associated with sarcoidosis was first described in 1938 by Jersilf, the actual frequency is still unknown.² There is just one report from Maycock et al., who reported an incidence of 1,9 % in his review of 324 cases.³ In 1972, Dickerman et al. studied pathophysiological mechanisms of thrombocytopenia in sarcoidosis and therapeutic possibilities.⁴ They suggested two pathophysiological mechanisms: increased platelet destruction by hypersplenism and a peripheral destruction led by auto-immune processes. Mahevas et al. conducted a case

Izvleček

Pri 30-letnem moškem s preteklo pljučno sarkoidozo (vključen je bil v našo prejšnjo raziskavo) je po uspešnem zdravljenju pljučne sarkoidoze s kortikosteroidi in antimikotikom itraconazolom prišlo do ponovitve bolezni in hematoloških sprememb; predstavljeni primer odpira razpravo o možnih sprožilnih glivičnih dejavnikih iz okolja, saj je bila ob meritvah aktivnosti encima plesni beta glukana v njegovem bivališču ugotovljena visoka izpostavljenost glivam.

study and a thorough review of the literature, and concluded that different mechanisms were responsible. Among them are granulomas in the bone marrow, hypersplenism and immune thrombocytopenic purpura. However, other possible mechanisms including viral and Aspergillus infections were also mentioned.⁵

Case report

A 30-year-old male was diagnosed with sarcoidosis in 2005. From January 2006 to January 2007 he was treated with corticosteroids for the first time due to exacerbation of pulmonary sarcoidosis stage II ; the treatment being gradually discontinued by March 2007. The patient was enrolled in the interventional study of itraconazole in patients with sarcoidosis⁶ and received itra-

conazole. An excellent response to therapy was observed with complete regression of pulmonary changes and normalisation of serum angiotensin converting enzyme (ACE) levels during treatment. However, already at tapering of the therapy with corticosteroids, ACE levels started to increase and were again increased above normal levels after discontinuation of the therapy (ACE on start, during and after discontinuation of therapy: 0.56 μ Kat/L, 0.19 μ Kat/L, and 0.63 μ Kat/L; reference value 0.13–0.47 μ Kat/L). In May 2008 he was admitted to the haematology department with severe thrombocytopenia (platelet count 4×10^9 /L) and multiple petechiae on both legs and in the oral cavity. The complete blood count and blood smear were normal (leukocyte count was 5.9×10^9 /L, haemoglobin level was 144 g/L). Coagulation screening tests and infectious parameters were negative. There was no fever, coughing, dyspnoea or pain; urine and stool were without changes. At that time he was receiving no medication. Chest X-ray showed nodules in lung parenchyma without enlarged mediastinal lymph nodes. Ultrasound of the abdomen showed an enlarged spleen and enlarged retroperitoneal lymph nodes. A bone marrow aspirate and a biopsy specimen showed sarcoid nodules in the bone marrow. Treatment with high doses of corticosteroids was started and was successful. Laboratory investigations showed increased ACE (0.50 μ Kat/L) and chitotriosidase (825 nmol/h/mL) and normalization during treatment: ACE (0.17 μ Kat/L) and chitotriosidase (17.8 nmol/h/mL). In addition β -glucan activity was measured at his working place, where he was working with old cars' climate equipment. The activity was high: 9.2 ng/m³ as compared to 0–2.5 U/m³ usually found inside buildings.

causative. A combination of all three mechanisms was probably the cause of thrombocytopenia in our patient. An excellent response to immunosuppressive and antimycotic therapy was observed in our patient and a relapse after discontinuation of therapy was preceded by a slow increase of ACE levels, a marker of granuloma burden. We suggested that there must be a continuous disturbance in the immune system and/or some yet unidentified environmental agent, which continuously triggers immune reactions with granuloma formation. According to our previous experience with antimycotic treatment and relapse of sarcoidosis with systemic and hematologic manifestations in this patient after discontinuation of both antimycotic and corticosteroid treatment, prolonged environmental exposure to fungi has been suggested as a possible triggering factor of the disease.^{6,7} The hypothesis was supported by increased levels of chitotriosidase, an enzyme produced by activated macrophages involved in the defense against chitin containing organisms including fungi, which was recently found to correlate with the activity and progression of sarcoidosis.^{8,9} Prolonged environmental exposure to fungi has been suggested as a risk factor for sarcoidosis also in previous case-control studies.¹⁰ Thus exposure to fungi was measured at his workplace, where a possible source of fungi was old cars' climate equipment, and was found to be increased. Besides the treatment with corticosteroid and antifungal medications, strict antifungal measures in the home environment were advised to prevent further relapses of sarcoidosis in this patient.

Discussion and conclusion

Different pathophysiologic mechanisms are responsible for haematologic changes in patients with sarcoidosis and thrombocytopenia. Besides auto-immune thrombocytopenic purpura, bone marrow involvement with granulomatous infiltration and spleen enlargement with hypersplenism may be

References

1. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 83–101.
2. Jersilf M. The syndrome of Herfordt (Uveo-parotid fever), a manifestation of Boeck's sarcoid. *Acta Med* 1938; 322–6.
3. Maycock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH. Manifestations of sarcoidosis. *Am J Med* 1963; 35: 67–89.
4. Dickerman JD, Holbrook PR, Zinkham WH. Etiology and therapy of thrombocytopenia associated with sarcoidosis. *J Pediatr* 1972; 81: 758–64.
5. Mahevas M, Le Page L, Salle V, Lescure FX, Smail A, Cevallos R, et al. Thrombocytopenia in Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 229–35.
6. Tercelj M, Rott T, Rylander R. Antifungal treatment in sarcoidosis—a pilot intervention trial. *Respir Med* 2007; 101: 774–8.
7. Tercelj M, Salobir B, Rylander R. Microbial antigen treatment in sarcoidosis – a new paradigm. *Med Hypotheses* 2008; 70: 831–4.
8. Tercelj M, Salobir B, Wraber B, Simcic S, Rylander R. Chitotriosidase activity in sarcoidosis and some other pulmonary diseases. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009; 69: 575–8.
9. Grosso S, Margollicci MA, Bargagli E, Buccoliero QR, Perrone A, Galimberti D, et al. Serum levels of chitotriosidase as a marker of disease activity and clinical stage in sarcoidosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 57–62.
10. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA and the ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1324–30.