

Zdravljenje ahalazije: endoskopsko širjenje spodnjega sfinktra požiralnika ali kirurška miotomija z delno fundoplikacijo

The treatment of esophageal achalasia: endoscopic dilation of the lower esophageal sphincter or surgical myotomy with partial fundoplication

Rok Orel



doc. dr. Rok Orel, dr. med.
Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana

Čeprav je ahalazija redka bolezen, gre za najpogostejšo resno motnjo gibljivosti požiralnika z incidenco 0,5 na 100.000 prebivalcev in prevalenco okrog 10 na 100.000 prebivalcev.¹ Natančni vzroki bolezni niso znani, povezujejo pa jo z genetskimi, degenerativnimi, avtoimunskimi in celo z infekcijskimi dejavniki. Povezava s specifičnimi HLA-geni (DQA1 x 0103 ter DQB1 x 0603) in navzočnost citotoksičnih limfocitov T ter protiteles razreda IgM proti nevronom mienteričnega pleteža z aktivacijo komplementa govori v prid avtoimunim dogajanjem.² Odprto pa ostaja vprašanje, zakaj je avtoimuni odziv usmerjen le proti nevronom v požiralniku in ne tudi proti nevronom v drugih delih prebavil. Sprožilec takšnega nenormalnega odziva bi bila lahko okužba požiralnika. Odkrili so populacije citotoksičnih limfocitov, ki jih aktivirajo antigeni virusa herpes simplex in antigeni na nevronih, ki so podobni virusnim antigenom.³ Ne glede na dejanske vzroke pa je posledica podobna: vnetje in propad ganglijskih celic v mienteričnem prepletu požiralnika, predvsem postganglijskih inhibicijskih nevronov, ki vsebujejo dušikov oksid (NO) in vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP). Postganglijski ekscitacijski nevroni, ki vsebujejo acetilholin, niso pomembno prizadeti. To vodi v povišanje tonusa in moteno sproščanje spodnjega sfinktra požiral-

nika (SSP) ter neučinkovito ali odsotno peristaltiko požiralnika. Proces je napredujoč in nereverzibilen. Nepoznavanje dejanskih vzrokov nastanka, a tudi dejstvo, da diagnozo bolezni običajno postavimo, ko je le-ta že napredovala, onemogoča vzročno zdravljenje. Na voljo ostanejo le vrste zdravljenja, s katerimi zmanjšamo ali odpravimo simptome bolezni, kot sta moteni prehod hrane skozi požiralnik, ki povzroča tudi vračanje zastajajoče hrane.

Pri zdravljenju ahalazije imamo na voljo štiri osnovne pristope: endoskopsko širjenje SSP z balonom, kirurško miotomijo mišice SSP, vbrizgavanje toksina *Clostridium botulinum* v SSP in zdravljenje z zdravili, ki sproščajo tonus gladkih mišic (nitrati, kalcijevi antagonisti, sildenafil). Zadnja dva pristopa sta se izkazala kot srednjeročno manj učinkovita od prvih dveh, zato ju priporočajo le pri starejših bolnikih z dodatnimi bolezenskimi stanji, ki bi težko prestali bolj invazivno zdravljenje s prvima dvema metodama.^{1,4} Po drugi strani pa sta uspešnost in varnost balonskega širjenja SSP ter kirurško zdravljenje primerljivi, zato odločitev med njima ni enostavna. Endoskopsko širjenje SSP ima številne prednosti pred miotomijo: možnost izvedbe v ambulanti ali dnevni bolnišnici, nižje stroške in hitro okrevanje. Po drugi strani je dolgoročni uspeh posega nekoliko nižji od uspeha kirurškega zdra-

vljenja, zato je pri številnih bolnikih širjenje SPP z balonom potrebno večkrat ponoviti.

V tej številki Zdravniškega vestnika je objavljena retrospektivna primerjalna raziskava, v katero je bilo vključenih 187 bolnikov z ahalazijo, ki so jih na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo UKC Ljubljana zdravili z endoskopskim balonskim širjenjem SSP (EŠB), in 22 bolnikov, ki so jim naredili laparoskopsko miotomijo SPP po Hellerju z delno fundoplikacijo po Doru (LM).⁵ Tri leta po posegu je bilo brez simptomov bolezni 65 % bolnikov po EŠB in 90 % bolnikov po LM, po desetih letih pa 56 % bolnikov po EŠB in 80 % po LM. Uspehi naših torakalnih kirurgov so primerljivi z rezultati najboljših svetovnih centrov, saj je metaanaliza 24 raziskav pri 1144 bolnikih po EŠB in 30 raziskav pri 1487 bolnikih po LM v obdobju sledenja povprečno treh let pokazala 78-odstotno oziroma 86,7-odstotno uspešnost.¹ Pri tem je potrebno omeniti, da so se v slovenski raziskavi kot učinkovito zdravljeni upoštevali le bolniki, ki v času po posegu niso potrebovali ponovnih posegov, bodisi balonskega širjenja bodisi operacije. Ravno temu dejstvu gre verjetno pripisati, da so naši strokovnjaki ugotavljali po EŠB 3,5-krat večje tveganje za ponovitev simptomov kot po LM. Tuje raziskave so namreč pokazale, da v obdobju 4 do 6 let po prvi EŠB več kot tretjina bolnikov potrebuje ponovitev posega.

Zanimivo je, da je dolgoročni uspeh zdravljenja poleg stopnje bolezni in neposredne uspešnosti posega odvisen od starosti in spola bolnika. Ugotovili so, da nižja starost in moški spol predstavljata neodvisna dejavnika tveganja za zgodnjo ponovitev simptomov.⁶⁻⁸ Slovenska raziskava je pokazala, da so po EŠB v primerjavi z LM bolniki, starejši od 50 let, 0,51-krat manj ogroženi in, preseñetljivo, moški 0,63-krat manj ogroženi. Takšni podatki nam lahko pomagajo pri odločitvi, za katerega od obeh posegov se bomo odločili pri posameznem bolniku. Zdi se, da je zlasti pri mladih bolnikih smiselno pretehtati, ali se ne bi kljub večji invazivnosti in višjim začetnim stroškom že na začetku zdravljenja odločili za kirurški poseg.

Vendar je pri odločanju o načinu zdravljenja ključna tudi primerjava takojšnjih in dolgoročnih zapletov pri obeh metodah. V

slovenski raziskavi je prišlo do pomembnih zapletov ob posegu, do predrtja požiralnika pri 1,6 % bolnikov, zdravljenih z EŠB, in pri nobenem operativno zdravljenem. V literaturi poročajo, da tveganje predrtja požiralnika pri EŠB znaša okrog 1,9 %, pri LM pa kar 7 % do 15 %.⁹ Tudi v nedavno objavljeni evropski multicentrični randomizirani raziskavi so zasledili več perforacij ob LM (11 na 106 posegov) kot pri EŠB (4 na 94 posegov).¹⁰ Ali je to, da pri nobenem od slovenskih operiranih bolnikov ni prišlo do predrtja požiralnika, posledica sorazmerno majhnega števila teh bolnikov ali izvrstne tehnike naših kirurgov, seveda ostaja vprašanje. Gotovo pa podatek kaže, da so slovenski torakalni kirurgi vrhunsko večji tovrstnih operativnih posegov in da je tudi zato odločitev v prid operativnega zdravljenja lažja.

Najpomembnejši dolgoročni zaplet zdravljenja ahalazije je razvoj gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB). Zaplet je logičen in pričakovan, če vemo, da gre tako pri EŠB kot LM za bistveno zmanjšanje učinkovitosti enega glavnih dejavnikov protirefluksne pregrade, spodnjega sfinktra požiralnika. Navzočnost simptomov GERD opisujejo pri 15 % do 35 % bolnikov po EŠB in 5 % do 55 % po LM.⁹ Čeprav prevladuje mnenje, da so najtežje oblike GERB z zapleti, kot so stenoza, Barrettov požiralnik in adenokarcinom požiralnika, pri bolnikih po zdravljenju ahalazije redki, je raziskava Csendes in sodelavcev, v kateri so bolnike sledili od 6 do 30 let po Hellerjevi miotomiji s fundoplikacijo po Doru, pokazala, da se je GERD razvil pri 31 % bolnikov, 55 % odstotkov je imelo bolezensko količino kislega refluksa pri pH-metriji, pri 13 % vseh bolnikov in kar pri 30 % tistih, ki so bili operirani pred več kot 20 leti, pa je bil navzoč Barrettov požiralnik.¹¹ V slovenski raziskavi je pogostnost pojava GERB izrazito nizka, 0 % pri bolnikih po EŠB in 15 % pri tistih po LM. Če poznamo približno oceno pogostnosti GERB v zdravi populaciji in logično sklepamo, da bi se le-ta po zmanjšanju učinkovitosti protirefluksne vloge SSP morala še povečati, moramo podvomiti v realnost takšnega rezultata. Razlogov za tako nizek delež bolnikov s prepoznanim GERB se lahko skriva v neprimerni metodologiji (retrospektiven pristop, premalo usmerjena

vprašanja, npr. o jemanju antisekrecijskih zdravil), odsotnosti kakršne koli objektivne metode za ugotavljanje GERD (pH-metrije, endoskopije) ter sorazmerne nepomembnosti simptomov GERD za kakovost življenja v primerjavi s simptomi ahalazije, kot jih doživljajo sami bolniki. Ne glede na vzroke pa menim, da je prav (pre)nizka prepoznava GERD glavna pomanjkljivost pričujoče raziskave, bojim pa se, da tudi slovenske klinične prakse.

Kako naj strnem svoje misli ob objavi pričujoče slovenske raziskave primerjave dveh metod zdravljenja ahalazije? Kateri način zdravljenja naj kot pediater gastroenterolog odslej predlagam tistim redkim mladim bolnikom z ahalazijo, s katerimi se srečam pri svojem kliničnem delu? Miotomijo s protirefluksno operacijo. Vsaj v resen razmislek. Kaj bi ob tem predlagal njihovim kirurgom? Natančno sledenje in pozornost na razvoj dolgoročnih zapletov, predvsem GERB. Dolgoročno spremljanje bolnikov z natančno in usmerjeno anamnezo o simptomih, potrebi po zdravljenju ter vsaj občasen »objektiven« vpogled v stanje z endoskopsko kontrolo in funkcionalnimi meritvami refluksa bi verjetno zmanjšali verjetnost poznih resnih zapletov GERB, hkrati pa dali kakovostne podatke, zanimive ne le za domačo, ampak tudi mednarodno strokovno javnost.

Navkljub tem pomanjkljivostim pa je pričujoča raziskava z oceno lastnih rezultatov pomembna informacija za slovenske zdravnike, ki se bodo tako lažje odločali, kako ravnati v primerih te redke bolezni in kako bolnika seznaniti z možnostmi izbire zdravljenja.

Literatura

1. Richter JE. Achalasia—an update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 232–42.
2. Ruiz-de-León A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C, Fernández AM, Pérez-de-la-Serna J, González VA, et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 15–9.
3. Facco M, Brun P, Baesso I, Costantini M, Rizzetto C, Berto A, et al. T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show skewed TCR repertoire and react to HSV-1 antigens. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1598–1609.
4. Dughera L, Chiaverina M, Cacciotella L, Cisarò F. Management of achalasia. *Clin Exp Gastroenterol* 2011; 4: 33–41.
5. Štupnik T, Adamič K. Ahalazija požiralnika: retrospektivna analiza zdravljenj v letih 2000 do 2010. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 736–43.
6. Eckard VF, Kanzler G, Westermeier T. Complications and their impact after pneumatic dilatation for achalasia: prospective long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 349–53.
7. Ghoshal UC, Kumar S, Saraswat VA, Aggrawal R, Misra A, Ghoudhuri G. Long-term follow-up after pneumatic dilatation for achalasia cardia: factors associated with treatment failure and recurrence. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2304–10.
8. Vela MF, Richter JE, Khandwala F, Blackstone EH, Wachsberger D, Baker ME, et al. The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 580–7.
9. Richter JE. Update on the management of achalasia: balloons, surgery and drugs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 435–45.
10. Boeckxsteens GE, Annese V, des Varannes SB, Chaussade S, Constantini M, Elizalde I, et al. The European Achalasia Trial: a randomized multicentre trial comparing endoscopic pneumodilatation and laparoscopic myotomy as primary treatment of idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 2010; 138 (suppl 1): S53.
11. Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Korn O, Csendes P, Henriquez A. Very late results of esophagomyotomy for patients with achalasia: clinical, endoscopic, histologic, manometric, and acid reflux studies in 67 patients for a mean follow-up of 190 months. *Ann Surg* 2006; 243: 196–203.