



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΝΟΣΟ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των αεροδιαστολών
στους ασθενείς με αχαλασία οισοφάγου»**

Φλώρου Θεοδοσία

Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής
Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Οικονόμου Κωνσταντίνος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Γαστρεντερολόγος

Λάρισα 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΝΟΣΟ**

**“Long-term outcomes of pneumatic dilation in
patients with achalasia”**

Larissa 2019

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1. ΑΧΑΛΑΣΙΑ	9
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	9
1.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	9
1.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	12
1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	13
1.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ	18
1.6 ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	24
1.7 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (FOLLOW UP).....	26
1.8 ΤΑ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΑΕΡΟΔΙΑΣΤΟΛΩΝ.....	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	34
2.1 ΣΚΟΠΟΣ.....	34
2.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	34
2.2.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ	34
2.2.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	35
2.2.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ	35
2.2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	36
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	36
2.3.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	36
2.3.2 ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (12 ΜΗΝΕΣ)	37
2.3.3 ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΝΟΛΙΚΩΝ ΑΕΡΟΔΙΑΣΤΟΛΩΝ	38
2.3.4 ΜΕΓΕΘΟΣ ΜΠΑΛΟΝΙΟΥ ΑΕΡΟΔΙΑΣΤΟΛΩΝ.....	39
2.3.5 ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	40
2.3.6 ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ	43

2.3.7 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΥΣΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	46
2.3.8 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΕΡΟΔΙΑΣΤΟΛΩΝ (ΦΥΛΟ, ΗΛΙΚΙΑ).....	50
2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	52
2.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	54
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	56
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	60
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ	60

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντικείμενο: Η αχαλασία του οισοφάγου είναι μία σπάνια πρωτοπαθής κινητική διαταραχή, χωρίς οριστική θεραπεία, η οποία έχει την τάση να υποτροπιάζει. Οι αεροδιαστολές αποτελούν μία ευρέως αποδεκτή θεραπεία, η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των οποίων είναι περιορισμένη. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές μελέτες που αφορούν κυρίως τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα των αεροδιαστολών.

Στόχος: Η αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας των αεροδιαστολών.

Μέθοδος: Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη 80 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αεροδιαστολές και αξιολογήθηκαν για ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 8,5 ετών. Αρχικά, εκτιμήθηκε το βραχυπρόθεσμο αποτέλεσμα των αεροδιαστολών, το οποίο ορίστηκε ως το διάστημα των 12 μηνών. Έπειτα, αξιολογήθηκε η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών σύμφωνα με την ανάγκη ενδιάμεσης θεραπείας και σύμφωνα με το Eckardt σκορ (αποτυχία όταν τιμή ≥ 4).

Αποτελέσματα: Το 83% των ασθενών παρέμεινε σε ύφεση τους πρώτους 12 μήνες. Όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών το 66,7% του συνόλου των ασθενών είχε πετυχημένη αρχική θεραπεία και δε χρειάστηκε καμία παρέμβαση. Ενώ, όπως προκύπτει, μόνο το 33,3% των ασθενών χρειάστηκε ενδιάμεση θεραπεία (αεροδιαστολή, μυοτομή ή botox), το 27,5% από τους ασθενείς που δεν έλαβαν επιπλέον θεραπεία, παρουσίασε κλινική υποτροπή και Eckardt σκορ ≥ 4 . Το ποσοστό υποτροπής των ασθενών στους 50 μήνες, στους 100 μήνες και στους 150 μήνες είναι ίδιο και δεν ξεπερνά το 35%. Μετά από ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 8,5 ετών και ένα μέσο αριθμό αεροδιαστολών 1,4 ανά άτομο, το 73,3% των ασθενών παρέμεινε σε ύφεση έχοντας Eckardt σκορ < 4 . Καύσο εμφάνισε το 24% των ασθενών και το 81,7% των ασθενών δήλωσε ευχαριστημένο με την ποιότητα ζωής του μετά τις αεροδιαστολές.

Συμπέρασμα: Το ποσοστό των ασθενών που απευθύνεται στο γιατρό για νέα θεραπεία ή επανάληψη της θεραπείας είναι μικρότερο συγκριτικά με το συνολικό αριθμό των ασθενών που έχει υποτροπιάσει κλινικά. Η αεροδιαστολή μπορεί να αποτελεί 1^η θεραπευτική επιλογή, αλλά απαιτείται πιο στενή παρακολούθηση των ασθενών. Τέλος, οι διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν ακολουθηθεί (αεροδιαστολή επί συμπτωμάτων, διαβαθμισμένη ή διαδοχική) έχουν παρόμοια μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

Λέξεις-κλειδιά: Αχαλασία, Αεροδιαστολές, Μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα, Eckardt σκορ

ABSTRACT

Background: Achalasia is an esophageal smooth muscle motility disorder in which the lower esophageal sphincter fails to relax. Achalasia is an uncommon chronic relapsing condition and has no cure; its treatment is focused on palliating symptoms. Pneumatic dilation is the most popular nonsurgical treatment. Relapse after pneumatic dilation is common and long-term outcome data are limited.

Aim: To determine the long-term outcome of the pneumatic dilation in patients with achalasia.

Methods: A retrospective study of 80 patients with idiopathic achalasia treated with pneumatic dilation and assessed for a mean follow-up of 8,5 years. Short-term outcome was measured at the end of the first 12 month period. Long-term outcome was defined by need for any interval therapy and by the Eckardt score.

Results: Eighty-three percent of patients were in remission during the first 12 months. As far as the long-term outcome of pneumatic dilation is concerned, 66,7% of patients had a successful initial response to pneumatic dilation and any further intervention was not required. Whilst 33,3% of patients underwent interval treatment (pneumatic dilation, myotomy or botulinum toxin), 27,5% of those who had not received additional treatment, had symptomatic relapse according to the Eckardt score (score ≥ 4). The recurrence rate at 50 months, 100 months and 150 months is the same and does not exceed the rate of 35%. After a mean follow up of 8,5 years and a mean of 1,4 pneumatic dilations per patient, 73,3% of patients remained in remission according to the Eckardt score (score < 4). Heartburn was described in 24% of patients and 81,7% of patients were satisfied with their quality of life.

Conclusion: The results of this study support the use of pneumatic dilation as a 1st line treatment for idiopathic achalasia. The relapse rate, combined with the proportion of symptomatic patients who do not receive interval therapy highlights the need for closer surveillance of patients following initial treatment. Different therapeutic protocols (pneumatic dilation on demand, progressive or graded pneumatic dilation) have similar long-term outcomes.

Keywords: Achalasia, Pneumatic dilation, Long-term outcome, Eckardt score

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αχαλασία του οισοφάγου είναι μια σπάνια πρωτοπαθής κινητική διαταραχή αγνώστου αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από αδυναμία χαλάρωσης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα και απουσία περισταλτισμού του κατώτερου οισοφάγου. Κύρια συμπτώματα των ασθενών αποτελούν η δυσφαγία, το θωρακικό άλγος και οι αναγωγές άπεπτων τροφών. Στον τομέα της θεραπείας υπάρχουν αρκετές επιλογές: φαρμακευτική, ενδοσκοπική (έγχυση βοτουλινικής τοξίνης τύπου A, αεροδιαστολή, μυτομή) και χειρουργική (ανοιχτή ή λαπαροσκοπική Heller μυτομή). Είναι αυτονόητο πως είναι απαραίτητη η εξατομίκευση της κάθε θεραπείας ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς, το χειρουργικό κίνδυνο και το προσδόκιμο επιβίωσης.

Δυστυχώς καμία θεραπευτική προσέγγιση δεν προσφέρει οριστική λύση παρά μόνο συμπτωματική και προσωρινή ανακούφιση. Κάθε θεραπεία έχει την τάση να υποτροπιάζει με την πάροδο του χρόνου. Οι αεροδιαστολές και η χειρουργική μυτομή αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή στους κατάλληλους υποψήφιους. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές για την αποτελεσματικότητα της κάθε θεραπείας, κυρίως σε βραχύ χρονικό διάστημα, καθώς και σύγκριση της αποτελεσματικότητας μεταξύ των θεραπειών. Όσον αφορά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα οι μελέτες είναι πιο περιορισμένες.

Συγκρίνοντας τις αεροδιαστολές και τη Heller μυτομή προκύπτει ότι τα ποσοστά επιτυχίας και των δύο θεραπειών είναι παρόμοια. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τη μελέτη των Boeckxstaens GE, et al [1], το ποσοστό επιτυχίας τον 1^ο χρόνο μετά την αεροδιαστολή ήταν 90% και μετά τη Heller μυτομή 93%. Μετά τα δύο έτη τα ποσοστά επιτυχίας ήταν 86% και 90% αντίστοιχα. Με την πάροδο του χρόνου αυτό αλλάζει, η αποτελεσματικότητα των θεραπειών μειώνεται, τα συμπτώματα επανέρχονται και υπάρχει η ανάγκη για επανάληψη της θεραπείας ή για νέα θεραπεία.

Η αξιολόγηση των αεροδιαστολών απαιτεί παρακολούθηση των ασθενών σε βάθος χρόνου. Οι μελέτες που συναντώνται στη βιβλιογραφία και έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών για μακρύ χρονικό διάστημα (έως και 10 έτη) δεν είναι πολλές. Ενδεικτικά αναφέρεται μία ελληνική αναδρομική μελέτη των Karamanolis G, et al [2], η οποία αφορά 260 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αεροδιαστολή ως αρχική θεραπεία και παρακολουθήθηκαν για ένα μέσο χρονικό διάστημα 11,09 +/- 3,91 έτη. Προέκυψε ένα ποσοστό επιτυχίας 74,8%. Μεταξύ αυτών των ασθενών οι 35 παρακολουθήθηκαν για περισσότερο από 15 έτη με ποσοστό επιτυχίας των αεροδιαστολών 51,4%. Η Kaplan-Meier ανάλυση επιβίωσης έδειξε ότι το 50% των ασθενών παρουσιάζει υποτροπιάζοντα συμπτώματα μετά από 10,92 έτη. Σύμφωνα με μία έτερη προοπτική μελέτη των Eckardt VF, et al [3], κατά την οποία παρακολουθήθηκαν 54 ασθενείς ανά δύο έτη και για διάστημα 10 ετών (μέσο διάστημα 14 έτη), προκύπτει ότι οι ασθενείς που παρέμειναν σε

ύφεση στην 5ετία ήταν πιο πιθανό να παραμείνουν σε ύφεση και για τα επόμενα έτη. Αναλυτικότερα, το 40% των ασθενών ήταν σε ύφεση στα 5 χρόνια παρακολούθησης και μετά από μία μεμονωμένη αεροδιαστολή. Από αυτούς, η πλειοψηφία (~85%) παρέμεινε σε ύφεση για μία 10ετία.

Αρχικά ερωτήματα και στόχοι της εργασίας είναι η βραχυπρόθεσμη επιτυχία των αεροδιαστολών (διάστημα 12 μηνών), το ποσοστό υποτροπής των ασθενών μετά από μία μακρά παρακολούθηση και η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών, βασιζόμενη στη συμπτωματική υποτροπή των ασθενών (Eckardt σκορ). Δευτερεύοντα ερωτήματα είναι η ασφάλεια των αεροδιαστολών, η εμφάνιση καύσους, η ανάγκη λήψης αναστολέων αντλίας πρωτονίων, η ύπαρξη συγκεκριμένων φαγητών (στερεών ή υγρών) καθώς και η θερμοκρασία του νερού που επιδεινώνουν την κλινική εικόνα, η ποιότητα ζωής των ασθενών, και τέλος η αναζήτηση προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με την πορεία της αχαλασίας μετά τις αεροδιαστολές.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΧΑΛΑΣΙΑ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η αχαλασία του οισοφάγου, η οποία για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1674 από τον Sir Tommas Willis, είναι μία πρωτοπαθής κινητική διαταραχή αγνώστου αιτιολογίας, η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική εκφύλιση των γαγγλιακών κυττάρων του μυεντερικού πλέγματος στο τοίχωμα του οισοφάγου, οδηγώντας σε αδυναμία χαλάρωσης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ) και απουσία περισταλτισμού στον κατώτερο οισοφάγο (λείο μυικό τοίχωμα).

Πρόκειται για μία σπάνια κινητική διαταραχή με ετήσια επίπτωση 1,6 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα και επιπολασμό 10 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. Δεν έχει παρατηρηθεί κάποια υπεροχή μεταξύ των δύο φύλων. Όσον αφορά την ηλικία, μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε δεκαετία της ζωής, συνηθέστερα όμως μεταξύ 25 – 60 ετών (3η -6η δεκαετία). Λιγότερο από 5% των περιπτώσεων αφορά άτομα μικρότερα των 16 ετών [4].

1.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η νεύρωση του οισοφάγου γίνεται μέσω δύο γαγγλιοφόρων πλεγμάτων. Το ένα εξαπλώνεται στο μυϊκό χιτώνα (μυεντερικό πλέγμα του Auerbach) και το άλλο στον υποβλεννογόνο χιτώνα (υποβλεννογόνο πλέγμα του Meissner). Τα πλέγματα αυτά δέχονται ίνες του παρασυμπαθητικού συστήματος από το κάτω λαρυγγικό νεύρο (η τραχηλική μοίρα) ή απευθείας από το πνευμονογαστρικό νεύρο (οι υπόλοιπες μοίρες) καθώς και ίνες από το συμπαθητικό στέλεχος. Οι συμπαθητικές ίνες άγουν μεταγαγγλιακές ίνες για τη νεύρωση των λείων μυϊκών ινών. Οι ίνες από το υποβλεννογόνο πλέγμα κατανέμονται στη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα και οι ίνες από το μυεντερικό πλέγμα στις λείες μυϊκές ίνες του μυϊκού χιτώνα. Οι νευρώνες του μυεντερικού πλέγματος διακρίνονται σε διεγερτικούς και ανασταλτικούς. Οι διεγερτικοί νευρώνες απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη (Ach) και οι ανασταλτικοί νιτρικό οξείδιο (NO) και αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP), προκαλώντας στον οισοφάγο και στον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα σύσπαση και χαλάρωση αντιστοίχως. Επίσης, ο φυσιολογικός περισταλτισμός του οισοφάγου εξαρτάται από την εναλλασσόμενη σύσπαση και χαλάρωση του τοιχώματός του, με άλλα λόγια από την ισορροπία διεγερτικών και ανασταλτικών νευρώνων.

Η αχαλασία χαρακτηρίζεται από απώλεια των ανασταλτικών νευρώνων με αποτέλεσμα αδυναμία χαλάρωσης του ΚΟΣ και απουσία της φυσιολογικής περισταλτικής κίνησης του οισοφάγου. Όσον αφορά την παθοφυσιολογία, η απώλεια αυτή των νευρώνων μπορεί να

οφείλεται είτε σε εξωγενείς είτε σε ενδογενείς παράγοντες (Εικόνα 1). Στους εξωγενείς περιλαμβάνονται οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις σε κλάδους του πνευμονογαστρικού νεύρου (Wallerian εκφύλιση) ή στον ραχιαίο πυρήνα αυτού, ενώ στους ενδογενείς η απώλεια ανασταλτικών γαγγλιακών κυττάρων στο μεντερικό πλέγμα του οισοφαγικού τοιχώματος. Οι εξωοισοφαγικές νευροπαθητικές αλλοιώσεις είναι αρκετά σπάνιες και έχουν βρεθεί σε μικρό αριθμό ασθενών με αχαλασία. Αντίθετα, η απώλεια των ανασταλτικών νευρώνων στο τοίχωμα του οισοφάγου είναι πρωταρχικής σημασίας.

Ιστολογικά, η αχαλασία χαρακτηρίζεται από εκφύλιση των γαγγλιακών κυττάρων στο μεντερικό πλέγμα, και τα γαγγλιακά κύτταρα που παραμένουν περιτριγυρίζονται από λεμφοκύτταρα και σε μικρότερο βαθμό από ηωσινόφιλα. Αυτή η απώλεια έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση του NO και του VIP με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης στον ΚΟΣ, την αδυναμία χαλάρωσης του και την απώλεια του περισταλισμού στο λείο μυϊκό τοίχωμα του οισοφάγου [5,6].

Επιπρόσθετα, μπορεί να υπάρχει διαταραχή στη χαλάρωση του ανώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΑΟΣ) με αποτέλεσμα αδυναμία ερυγών, χωρίς ωστόσο η παθογένεια να είναι πλήρως κατανοητή [7]. Επίσης, οι ασθενείς με αχαλασία μπορεί να παρουσιάζουν διαταραχή και στη γαστρική κένωση [8].

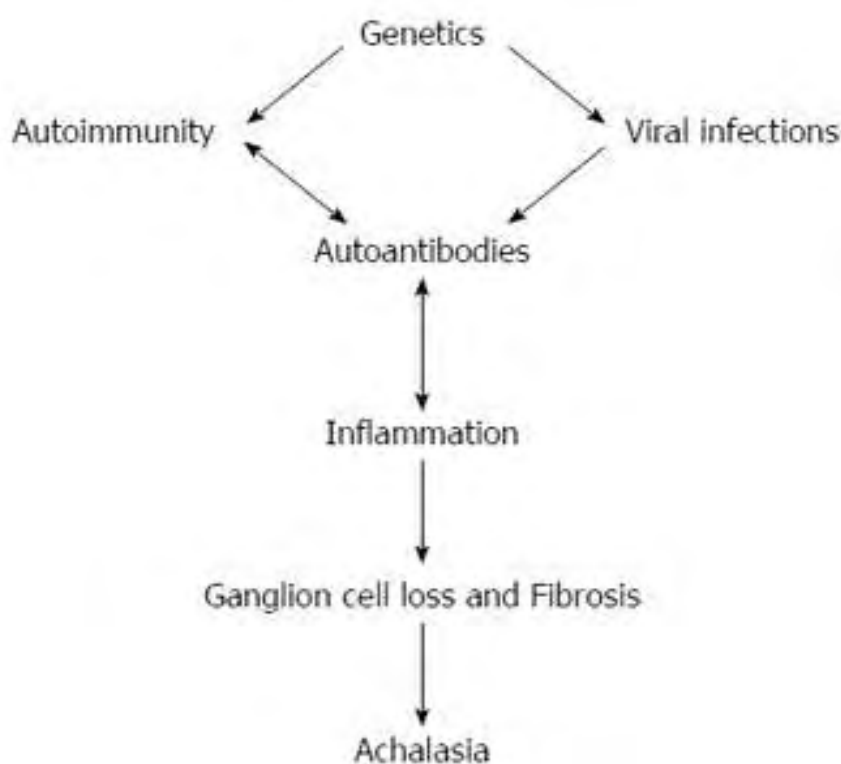


Εικόνα 1

Σχηματική απεικόνιση της παθοφυσιολογίας της αχαλασίας

(Holloway RH, Dodds WJ, Helm JF, et al. Integrity of cholinergic innervation to the lower esophageal sphincter in achalasia. *Gastroenterology* 1986; 90:924)

Η αιτιολογία της πρωτοπαθούς ή ιδιοπαθούς αχαλασίας παραμένει άγνωστη. Η παρατήρηση ότι η αχαλασία σχετίζεται με HLA-DQ και ότι στην κυκλοφορία των ασθενών υπάρχουν αντισώματα έναντι των νευρώνων του μεντερικού πλέγματος υποδηλώνει ότι η αχαλασία είναι μία αυτοάνοση διαταραχή [9]. Από ερευνητές, έχει προταθεί η άποψη ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της αχαλασίας και των ιογενών λοιμώξεων όπως HSV, VZV (Εικόνα 2). Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά είναι ασαφή και δεν έχει πιστοποιηθεί επαρκώς κάτι τέτοιο [6,10].



Εικόνα 2

Κύριοι μηχανισμοί στην παθογένεια της αχαλασίας

(Janette Furuzawa-Carballeda, Samuel Turres-Landa, et al. *New insights into the pathophysiology of achalasia and implications for future treatment. World J Gastroenterol.* 2016 Sep21;22(35):7892-7907)

Ως δευτεροπαθής αχαλασία ορίζεται η αχαλασία η οποία οφείλεται σε παθήσεις που προκαλούν διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου παρόμοιες με την πρωτοπαθή

αχαλασία (achalasia-like motor abnormalities). Πιο συγκεκριμένα αναφέρονται: η αμυλοείδωση, η σαρκοείδωση, η νευροινωμάτωση, η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα, η νόσος Fabry, η νόσος Chagas, το σύνδρομο Sjogren, η χρόνια ιδιοπαθής εντερική ψευδοαπόφραξη και η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία (Τύπος 2B).

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η οντότητα της ψευδοαχαλασίας (5% των ασθενών με υπόνοια αχαλασίας) [11]. Αναλυτικότερα, η ψευδοαχαλασία αναφέρεται στην ύπαρξη κακοήθειας που είτε αφορά άμεσα το νευρικό πλέγμα του οισοφάγου (αδενοκαρκίνωμα στη γαστροοισοφαγική συμβολή) είτε έμμεσα στο πλαίσιο παρανεοπλασματικού συνδρόμου (anti-Hu αυτοαντισώματα) (λέμφωμα, καρκίνος του πνεύμονα, καρκίνος του παγκρέατος, καρκίνος του μαστού, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) [12].

1.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η αχαλασία εκδηλώνεται με μία ποικιλία συμπτωμάτων (Πίνακας 1) που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής του ανθρώπου, την παραγωγικότητα του και τη λειτουργικότητά του. Κλασικά εκδηλώνεται ως προοδευτική δυσφαγία σε στερεά και σε υγρά σε ποσοστό 82%-100%. Καύσος παρατηρείται στο 27%-42% των ασθενών, γι' αυτό οι ασθενείς οδηγούνται συχνά στη λανθασμένη διάγνωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠΝ) και αντιμετωπίζονται αρχικά με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI), καθυστερώντας έτσι τη σωστή διάγνωση. Δυσκολία ερυγών περιγράφεται στο 85% των ασθενών, αν και συχνά οι ασθενείς δεν αναφέρουν αυτό το σύμπτωμα, εκτός και αν ερωτηθούν από το γιατρό. Οι αναγωγές άπεπτων τροφών ή σάλιου παρατηρούνται σε ποσοστό 76%-91%. Θωρακικό άλγος περιγράφεται σε ποσοστό 25%-64%. Η δυσφαγία και οι αναγωγές είναι συνήθεις εκδηλώσεις σε όλες τις ηλικίες των ασθενών, ενώ αντίθετα οι νέοι εμφανίζουν πιο συχνά θωρακικό άλγος και καύσος. Οι γυναίκες και οι ασθενείς με αχαλασία τύπου III παραπονιούνται, επίσης, πιο συχνά για θωρακικό άλγος. Οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν πιο τακτικά έμετο ή αίσθημα πνιγμονής. Ιδιαίτερα συχνή, σε ποσοστό 36%-91%, είναι η απώλεια βάρους κατά την αρχική κλινική αξιολόγηση του ασθενούς. Συνήθως αφορά 5-10 κιλά, αν και εκσεσημασμένη απώλεια βάρους έχει περιγραφεί. Αυτό οφείλεται κυρίως σε μειωμένη πρόσληψη τροφής ή σε τροποποιημένο διαιτολόγιο από τον ασθενή. Τέλος, αίσθημα κόμπου και λόξυγγας έχουν περιγραφεί.

Αξιοσημείωτες είναι και οι εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις, και συγκεκριμένα οι πνευμονικές, είτε λόγω υποτροπιάζουσών εισροφήσεων είτε λόγω πίεσης της τραχείας από το διατεταμένο οισοφάγο. Έτσι, νυχτερινός βήχας αναφέρεται σε ποσοστό 37% και εισρόφηση σε ποσοστό 8% [13].

Τέλος, οι ασθενείς τρώνε πιο αργά και υιοθετούν συγκεκριμένες κινήσεις, όπως ανύψωση του λαιμού τους ή μετακίνηση των ώμων τους προς τα πίσω, ώστε να επιταχύνουν την κένωση του οισοφάγου.

Πίνακας 1

Επιπολασμός συμπτωμάτων στους ασθενείς με αχαλασία

(Dhyanesh A. Patel, Brian M. Lappas, Michael F. Vaezi. An overview of achalasia and its subtypes. Gastroenterol Hepatol (NY). 2017 Jul;13(7):411-421)

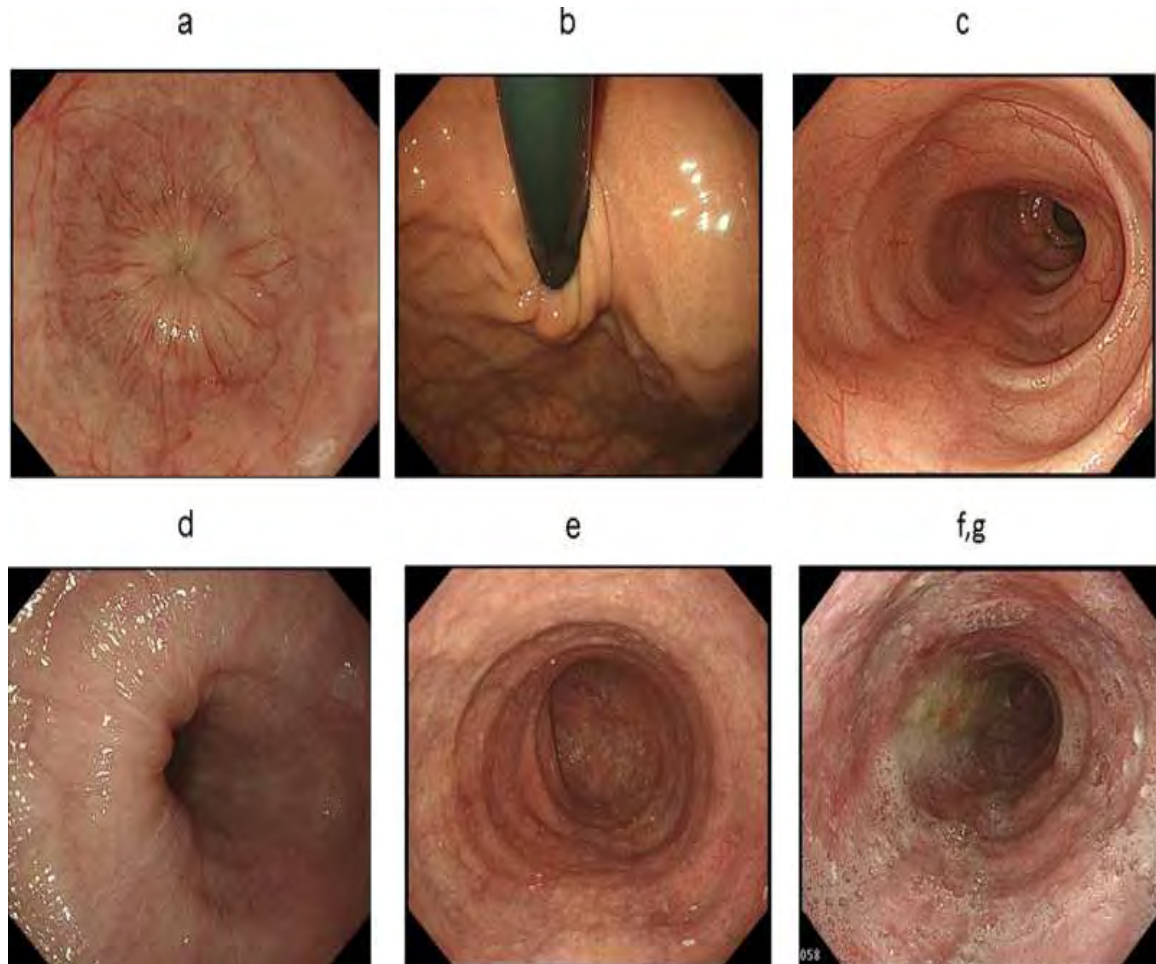
Σύμπτωμα	Ποσοστό ασθενών
Δυσφαγία	82%-100%
Αναγωγές	76%-91%
Απώλεια βάρους	35%-91%
Θωρακικό άλγος	25%-64%
Καύσος	27%-42%
Νυχτερινός βήχας	37%
Εισρόφηση	8%

1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για τη διάγνωση της αχαλασίας είναι απαραίτητα τα ακόλουθα: (I) Γαστροσκόπηση, (II) Οισοφαγογράφημα και (III) Μανομετρία.

(I) **Γαστροσκόπηση** (Εικόνα 3) : Σκοπός της είναι κυρίως ο αποκλεισμός κακοήθειας στη γαστροοισοφαγική συμβολή (ΓΟΣ) που μπορεί να μιμείται αχαλασία (ψευδοαχαλασία). Με την ενδοσκόπηση αποκαλύπτεται ένας διατεταμένος οισοφάγος που συχνά περιέχει υπολείμματα τροφής. Επίσης, ο ΚΟΣ μπορεί να παρουσιάζει έντονη πτύχωση (rosette) σε ανάστροφη εξέταση. Ο βλεννογόνος του οισοφάγου συνήθως είναι φυσιολογικός, μπορεί όμως να υπάρχει εικόνα οισοφαγίτιδας, έλκη ή και καντιντίαση λόγω στάσης. Ο ΚΟΣ δεν ανοίγει αυθόρμητα με την εμφύσηση αέρα, ωστόσο με λίγη πίεση είναι δυνατή η διόδος του ενδοσκοπίου δια του σφιγκτήρα. Αντίθετα ένας σφιχτός ΚΟΣ μπορεί να υποδηλώνει διήθηση. Σύμφωνα με μία μελέτη των Dhyanesh A, et al, ήταν αδύνατη ή ιδιαίτερα δύσκολη η προώθηση του οργάνου μέσω του ΚΟΣ σε 61% των ασθενών με ψευδοαχαλασία έναντι

23% των ασθενών με αχαλασία. Όταν υπάρχει αυξημένη υπογία κακοήθειας συστήνεται περαιτέρω αξιολόγηση με βιοψία, με αξονική τομογραφία θώρακα/κοιλίας και με ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα [14].



Εικόνα 3.

Ενδοσκοπικά ευρήματα στην αχαλασία οισοφάγου (Japanese guidelines):

- a. Λειτουργική στένωση στη ΓΟΣ*
- b. Έντονη πτύχωση στη ΓΟΣ (rosette) (ανάστροφη εξέταση)*
- c. Απώλεια φυσιολογικού περισταλισμού*
- d. Πάχυνση και λεύκανση του βλεννογόνου*
- e. Διατεταμένος οισοφάγος*
- f,g. Παραμονή υπολειμμάτων τροφής*

(Hirorari Shiwaku, Kanefumi Yamashita, et al. New endoscopic finding of esophageal achalasia with ST Hood short type: corona appearance. PloS One. 2018;13(7):eo199955)

(II) **Οισοφαγογράφημα:** Με το οισοφαγογράφημα αξιολογείται η μορφολογία του οισοφάγου (διάμετρος, γωνίωση). Κλασικά ευρήματα είναι η διάταση του οισοφάγου, η οποία καταλήγει σε στένωση στη ΓΟΣ δίνοντας τη χαρακτηριστική εικόνα “δίκην ράμφος πτηνού” (Εικόνα 4). Σε προχωρημένες-παραμελημένες καταστάσεις υπάρχει ιδιαίτερα έντονη διάταση του οισοφάγου (μεγαοισοφάγος, σιγμοειδής οισοφάγος). Ένα ακόμη εύρημα είναι η καθυστέρηση της προώθησης του βαρίου από τον οισοφάγο προς το στομάχο. Επίσης, παρατηρείται απουσία αέρα από το στομάχο. Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν έντονες συσπάσεις στο τοίχωμα του οισοφάγου. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται “vigorous” αχαλασία (Εικόνα 5) [15]. Ωστόσο αυτό προσδιορίζεται καλύτερα με μανομετρικά ευρήματα. Στα αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να έχουμε φυσιολογική απεικόνιση του οισοφάγου. Μελέτες έχουν δείξει ότι το 1/3 των ασθενών με αχαλασία μπορεί να έχει φυσιολογικό οισοφαγογράφημα [16].



Εικόνα 4

Τυπική αχαλασία (ράμφος πτηνού)

(Courtesy of Ram Dickman)



Εικόνα 5

Vigorous achalasia

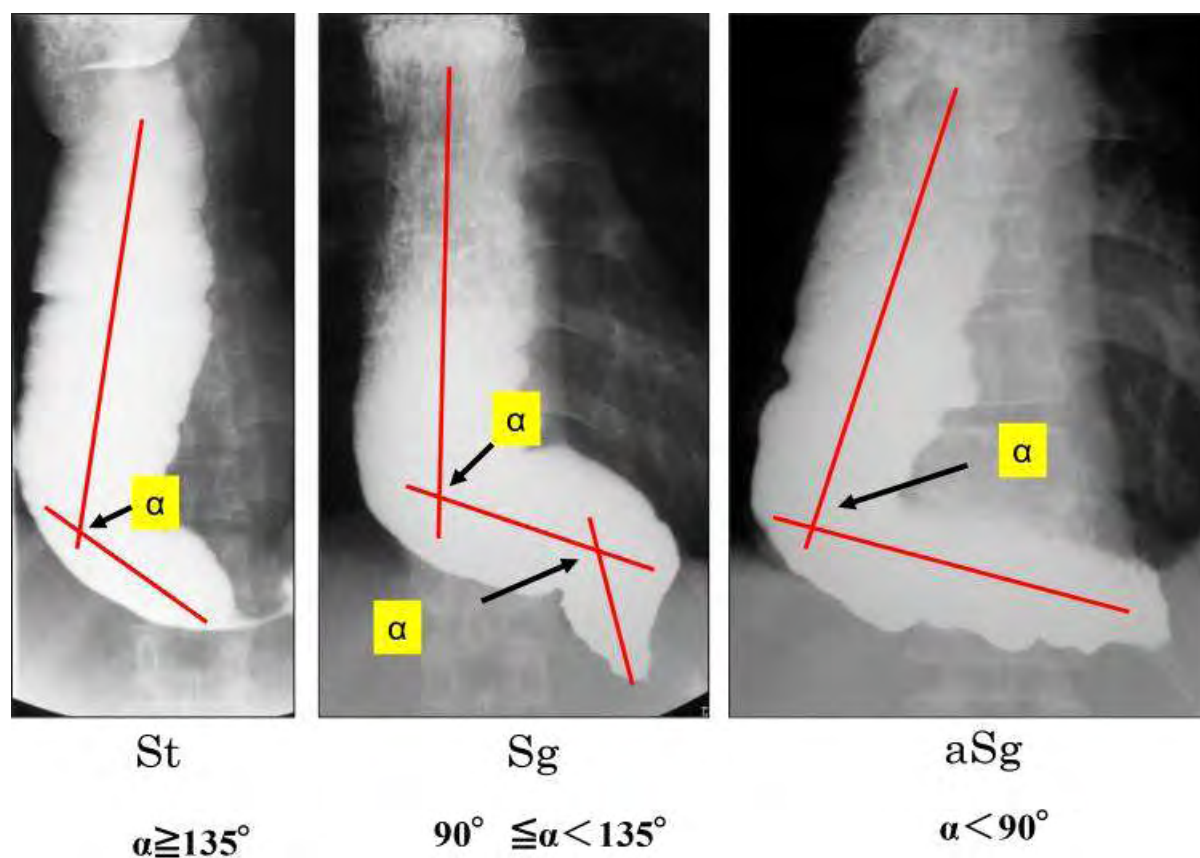
(Courtesy of the American Gastroenterological Association)

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ταξινομήσεις, βάσει οισοφαγογραφήματος, για τη διάταση του οισοφάγου. Μία ταξινόμηση του βαθμού της διάτασης του οισοφάγου χρησιμοποιείται στη Λατινική Αμερική από τους χειρουργούς λόγω της νόσου Chagas που είναι ιδιαίτερα συχνή στην περιοχή (Πίνακας 2) [11]. Μία έτερη ταξινόμηση διακρίνει τον οισοφάγο σε τρεις τύπους: ευθύς (straight St), σιγμοειδής (sigmoid Sg) και προχωρημένος σιγμοειδής (advanced sigmoid aSg) (Εικόνα 6) [17].

Πίνακας 2

Ταξινόμηση της διάτασης του οισοφάγου (βάσει οισοφαγογραφήματος) κατά Rezende (Rafael Melillo, et al. Evaluation of esophageal achalasia: From symptoms to the Chicago classification. Arg Bras Cir Dig. 2018;31(2):e1376)

Μέγιστη διάμετρος οισοφάγου (cm)	Grade
<4	I
4-7	II
7-10	III
>10	IV



Εικόνα 6

Ταξινόμηση οισοφάγου

St: straight, Sg: sigmoid aSg: advanced sigmoid

(Japan Esophageal Society. *Descriptive rules for Achalasia of the Esophagus, June 2012:4th Edition. Esophagus. 2017;14(4):275-289*)

(III) **Μανομετρία** : Αποτελεί το gold standard για τη διάγνωση της αχαλασίας. Διακρίνεται στη συμβατική (conventional) και την υψηλής ανάλυσης (high-resolution) μανομετρία. Η high-resolution μανομετρία (HRM) παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία και δίνει τη δυνατότητα κατηγοριοποίησης της αχαλασίας σε τρεις υποτύπους, επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο την καλύτερη επιλογή θεραπείας και την πρόγνωση της νόσου. Βασίζεται αρχικά στον υπολογισμό της integrated relaxation pressure (IRP) που υποδηλώνει τη μέση τιμή πίεσης του ΚΟΣ εντός 4 δευτερολέπτων, σε διάστημα 10 δευτερολέπτων χαλάρωσης του ΚΟΣ, που ακολουθεί μία καταποτική κίνηση. Στην αχαλασία έχουμε αυξημένη IRP (δηλαδή διαταραχή της χαλάρωσης του ΚΟΣ). Υπολογίζεται επίσης το distal contractile integral (DCI) που σημαίνει το γινόμενο ισχύς (x) διάρκεια (x) μήκος (mmHg x sec x cm) της σύσπασης του περιφερικού οισοφάγου. Σύμφωνα, λοιπόν, με τη HRM και τη Chicago Classification (CC) προκύπτουν οι ακόλουθοι τύποι:

- Τύπος I (κλασσική αχαλασία): Αδυναμία χαλάρωσης του ΚΟΣ (IRP>15 mmHg) και 100% απώλεια περισταλιτισμού (DCI<100 mmHg *sec*cm).
- Τύπος II (αχαλασία με αυξημένη ενδοαυλική πίεση): Αδυναμία χαλάρωσης του ΚΟΣ (IRP>15 mmHg), 100% απώλεια περισταλιτισμού και ανάπτυξη πίεσης σε όλο τον οισοφάγο σε $\geq 20\%$ των καταπόσεων.
- Τύπος III (σπαστική αχαλασία): Αδυναμία χαλάρωσης του ΚΟΣ (IRP>15 mmHg), απουσία φυσιολογικού περισταλιτισμού και πρώιμες συσπάσεις (σπασμοί) (DCI >450 mmHg*sec*cm σε $\geq 20\%$ των καταπόσεων) [18].

Η CC δίνεται η δυνατότητα να προσδιορίσουμε την πρόγνωση της αχαλασίας. Έτσι, θετικά αποτελέσματα προκύπτουν στο 96% των ασθενών με αχαλασία τύπου II, 56% με τύπο I και μόνο στο 29% των ασθενών με τύπο III [19].

Η CC βοηθά στον προσδιορισμό της κατάλληλης θεραπείας ανάλογα με τον κάθε υπότυπο. Συγκεκριμένα, οι τύποι I και II ανταποκρίνονται καλύτερα σε θεραπείες όπως η αεροδιαστολή και η χειρουργική μυοτομή, σε αντίθεση με τον τύπο III που αντιμετωπίζεται επαρκέστερα με ενδοσκοπική μυοτομή (δίνει τη δυνατότητα μεγαλύτερης, σε μήκος, μυοτομής συγκριτικά με τη χειρουργική προσέγγιση) [20].

1.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η παθολογία της αχαλασίας δεν είναι πλήρως κατανοητή, γι' αυτό και δεν έχει βρεθεί κάποια οριστική θεραπεία για την αντιμετώπιση της. Οι θεραπευτικές επιλογές που έχουμε είναι παρηγορητικές και στοχεύουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, στην ελάττωση της πίεσης στον ΚΟΣ, να βελτιώσουν την κένωση του οισοφάγου και να εμποδίσουν τη δημιουργία μεγαοισοφάγου. Η θεραπεία μπορεί να ταξινομηθεί σε: φαρμακευτική, ενδοσκοπική (έγχυση βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α, αεροδιαστολή, μυοτομή) και χειρουργική (ανοιχτή ή λαπαροσκοπική Heller μυοτομή). Καμία παρέμβαση δεν επηρεάζει την περίσταλη του οισοφάγου και εν τέλει η υπερτονικότητα του ΚΟΣ επανέρχεται, απαιτώντας επαναλαμβανόμενες θεραπείες [21].

1.5.1 Φαρμακευτική

Η per os φαρμακευτική θεραπεία αποτελεί τη λιγότερο αποτελεσματική επιλογή [22]. Οι δύο κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται πιο συχνά είναι οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου και τα νιτρικά, οι οποίες προκαλούν χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών. Συγκεκριμένα, οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου αναστέλλουν την είσοδο ασβεστίου στα λεία μυϊκά κύτταρα, ελαττώνοντας έτσι τον τόνο των λείων μυϊκών ινών. Μειώνουν την πίεση στον ΚΟΣ σε ποσοστό 13%-49% και ανακουφίζουν τον ασθενή από τα συμπτώματά του σε ποσοστό 0-75%. Προτιμάται η νιφεδιπίνη, η οποία δίνεται υπογλωσσίως σε δόση 10-30mg, 30 λεπτά προ γεύματος (διάρκεια δράσης 30-120 λεπτά). Τα νιτρικά μετατρέπονται σε μονοξειδίο του αζώτου, το οποίο ενεργοποιεί τη γουανυλική κυκλάση (cGMP). Η αύξηση της cGMP προκαλεί αποφωσφορλίωση της ελαφράς αλύσου της μυοσίνης με αποτέλεσμα χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών. Ανακουφίζουν τη συμπτωματολογία του ασθενή σε ποσοστό 53%-87% και μειώνουν τον τόνο του ΚΟΣ σε ποσοστό 30%-65%. Χρησιμοποιείται συνήθως ο δινιτρικός ισοσορβίτης υπογλωσσίως σε δόση 5mg, 15 λεπτά προ γεύματος (διάρκεια δράσης 30-90 λεπτά). Η χρήση των φαρμάκων είναι περιορισμένη λόγω της μικρής διάρκειας δράσης τους, της μικρής ανακούφισης που προσφέρουν και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους (κεφαλαλγία, υπόταση, περιφερικό οίδημα) [23].

Άλλα λιγότερο χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 (σιλντεναφίλη), τα αντιχολινεργικά (ατροπίνη, δικυκλομίνη, βουτυλοσκοπολαμίνη), οι β αδρενεργικοί αγωνιστές (τερβουταλίνη) και η θεοφυλλίνη [24].

1.5.2 Ενδοσκοπική

Διακρίνεται στην έγχυση βοτουλινικής τοξίνης τύπου Α (Botox), στις αεροδιαστολές (Pneumatic dilation PD) και στη μυοτομή (Per-oral endoscopic myotomy POEM).

A. BOTOX

Η βοτουλινική τοξίνη αναστέλλει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης από τους προσυναπτικούς νευρώνες του μυεντερικού πλέγματος, ελαττώνοντας την πίεση στον ΚΟΣ. Η έγχυσή της είναι ιδιαίτερα απλή και γίνεται κατά τη διάρκεια μιας απλής γαστροσκόπησης με τη χρήση βελόνας σκληροθεραπείας. Γίνεται αραιώση 100 units σε 5 ml N/S και έγχυση 1 cc ανά τεταρτημόριο, περίπου 1 εκ πάνω από τη ΓΟΣ. Η συνήθης δόση είναι 80-100 units. Υψηλότερη δόση δεν έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική [25]. Οι ασθενείς δύναται να εξέλθουν και να σιτιστούν την ίδια ημέρα.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες. Συνήθως γίνεται λόγος για θωρακικό άλγος σε ποσοστό 16%-23% και για καύσο σε ποσοστό 5%. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί μεσοθωρακίτιδα [26] και αλλεργική αντίδραση σχετιζόμενη με την πρωτεΐνη του αυγού. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι το botox αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα, σε περίπτωση που ακολουθήσει χειρουργική θεραπεία, καθώς αυξάνει τις διεγχειρητικές επιπλοκές (διάτρηση), τις μετεγχειρητικές επιπλοκές (δυσφαγία, επιπλοκές από το αναπνευστικό) και την πιθανότητα αποτυχίας του χειρουργείου [27].

Η αποτελεσματικότητα του botox αφορά βραχύ χρονικό διάστημα, μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και παρουσιάζει υψηλά ποσοστά υποτροπής και ανάγκης για επανάληψη της θεραπείας. Μία μέτα-ανάλυση (συμπεριέλαβε 9 μελέτες και συνολικά 315 ασθενείς) έδειξε ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ποσοστό 78,7% τον 1^ο μήνα, 70% στο τρίμηνο, 53,3% στο εξάμηνο και 40,6% στο χρόνο. Εάν μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε ένα γενικό κανόνα θα λέγαμε ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς υποτροπιάζουν στα 2 χρόνια [24]. Μελέτες δείχνουν ποσοστό υποτροπής και ανάγκης επανάληψης της θεραπείας 50% σε διάστημα 6 έως 12 μηνών [28]. Επίσης, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα (80% έναντι 55%) όταν ακολουθούνται πολλαπλές συνεδρίες (συνήθως με μεσοδιάστημα 30 ημερών) [25].

B. ΑΕΡΟΔΙΑΣΤΟΛΗ-PNEUMATIC DILATION (PD)

Η αεροδιαστολή είναι μια επεμβατική μέθοδος που χρησιμοποιεί την πίεση του αέρα για να διασπάσει τις μυϊκές ίνες του ΚΟΣ. Αποτελεί την πιο αποτελεσματική μη χειρουργική θεραπευτική επιλογή [29]. Βασική προϋπόθεση για να υποβληθεί κάποιος ασθενής σε αεροδιαστολές είναι να αποτελεί ικανό υποψήφιο για χειρουργείο, διότι πάντα υπάρχει ο κίνδυνος της διάτρησης. Πραγματοποιείται συνήθως υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Στο

εμπόριο υπάρχουν διαθέσιμα διάφορα μπαλόνια διαστολεις. Αυτά που συναντάμε πιο συχνά είναι τα μπαλόνια Rigidflex, τα οποία είναι διαθέσιμα σε τρεις διαμέτρους (3 εκ, 3,5 εκ και 4 εκ). Συνήθως ξεκινάμε με το μικρότερης διαμέτρου μπαλόνι. Για να πετύχει η αεροδιαστολή είναι στρατηγικής σημασίας η σωστή τοποθέτηση του μπαλονιού επί του ΚΟΣ και η εξάλειψη της μέσης του μπαλονιού κατά τη διάρκεια της ακτινοσκόπησης.

Υπάρχουν δύο διαφορετικές στρατηγικές. Η μεμονωμένη αεροδιαστολή και οι διαβαθμισμένες αεροδιαστολές, όπου ξεκινάμε με διάμετρο 3 εκ, στην επόμενη συνεδρία 3,5 εκ και τέλος 4 εκ, με μεσοδιάστημα μεταξύ των συνεδριών 4-6 εβδομάδες. Σε αυτό το μεσοδιάστημα μπορεί να γίνει επαναξιολόγηση των συμπτωμάτων των ασθενών. Οι πολλαπλές συνεδρίες παρουσιάζουν ποσοστό επιτυχίας 50%-93%. Μία εγκάρσια μελέτη που συμπεριέλαβε 179 ασθενείς, όπου οι 73 αντιμετωπίστηκαν με μία μεμονωμένη συνεδρία διαστολής και οι υπόλοιποι 106 με πολλαπλές συνεδρίες, έδειξε ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ποσοστό 60% στους 6 μήνες και 28% στα 2 χρόνια για την 1η ομάδα ασθενών και 90% στους 6 μήνες και 40% στα 2 χρόνια για τη 2η ομάδα ασθενών [30]. Επίσης, οι σειριακές διαστολές πλεονεκτούν στην εμφάνιση μικρότερου ποσοστού διατρήσεων [23].

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της αεροδιαστολής το 71%-91% απαντά αρχικά, αλλά στην πορεία η πλειοψηφία των ασθενών υποτροπιάζει [31]. Παρόλο που αναδρομικές μελέτες δείχνουν διατήρηση της ύφεσης των συμπτωμάτων στα 2/3 των ασθενών, υπάρχουν προοπτικές μελέτες που οδηγούνται στο συμπέρασμα ότι το ήμισυ των ασθενών υποτροπιάζει στην πενταετία [32,3]. Θα ακολουθήσει εκτενέστερη αναφορά σε επόμενη ενότητα. Επιπρόσθετα, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η αεροδιαστολή δεν είναι εξίσου αποτελεσματική για την ανακούφιση όλων των συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα έχει μικρή επίδραση στην αντιμετώπιση του θωρακικού άλγους. Σύμφωνα με μία προοπτική μελέτη το θωρακικό άλγος παραμένει στο 50% των ασθενών μετά την αεροδιαστολή [33].

Οι επιπλοκές που παρατηρούνται μετά τις αεροδιαστολές περιλαμβάνουν την διάτρηση, η οποία συμβαίνει σε ποσοστό 3%-5% και τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠΝ) η οποία παρατηρείται σε ποσοστό 15%-35%. Γι' αυτό σε περιπτώσεις υποτροπής της δυσφαγίας θα πρέπει πάντα να αποκλείεται το ενδεχόμενο στένωσης λόγω ΓΟΠΝ [34].

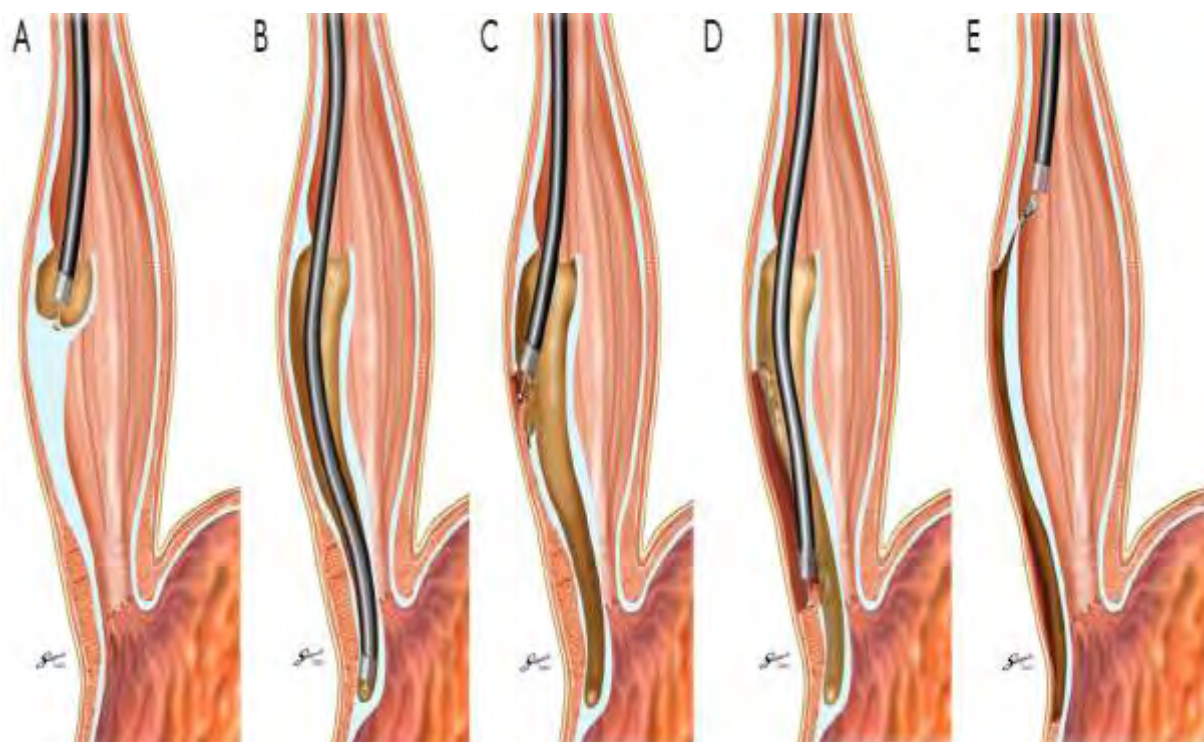
Γ. ΡΟΕΜ

Αποτελεί τη νεότερη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της αχαλασίας. Έχει ένδειξη σε όλους τους τύπους αχαλασίας καθώς και σε περιπτώσεις προηγούμενων αποτυχημένων θεραπειών (Botox, PD, Heller μυοτομή). Αντενδείκνυται σε περιπτώσεις κίρρωσης και πυλαίας υπέρτασης, βαριάς διαβρωτικής οισοφαγίτιδας και όταν έχουν

προηγηθεί θεραπείες στην περιοχή του οισοφάγου όπως η ακτινοβολία και η ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή.

Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1980 από τον Ortega. Αργότερα ο Inoue, το 2010, δημοσίευσε μία προοπτική μελέτη 17 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική μυτομή και έδειξε σημαντική βελτίωση της δυσφαγίας καθώς και της πίεσης του ΚΟΣ. Έκτοτε η ενδοσκοπική μυτομή υιοθετήθηκε στην κλινική πράξη [35].

Η τεχνική περιλαμβάνει τέσσερα διαδοχικά βήματα (εικόνα 7): **1.** Τομή του βλεννογόνου και είσοδο του γαστροσκοπίου στον υποβλεννογόνιο χώρο. Το σημείο της τομής εξαρτάται από το ύψος της ΓΟΣ και το μήκος του υποβλεννογόνιου τούνελ που απαιτείται. Το μήκος του τούνελ προσδιορίζεται ανάλογα με τη μυτομή που απαιτείται. Σε ασθενείς με τύπους αχαλασίας I και II πραγματοποιείται μυτομή μήκους 6-8 εκ, ενώ σε ασθενείς με τύπο III πραγματοποιείται μεγαλύτερη μυτομή (ανάλογα με την έκταση των συσπάσεων στη HRM). Αυτό αποτελεί και το σημαντικό πλεονέκτημα της ΡΟΕΜ έναντι της κλασσικής χειρουργικής μυτομής. **2.** Δημιουργία υποβλεννογόνιου τούνελ προς το στόμαχο και σε απόσταση 2-3 εκ κάτωθεν της ΓΟΣ. **3.** Μυτομή και **4.** Σύγκλειση της βλεννογόνιας τομής με τη χρήση κλιπ [36].



Εικόνα 7. ΡΟΕΜ

A. Τομή βλεννογόνου

B. Δημιουργία υποβλεννογόνιου τούνελ

C,D. Μυοτομή

E. Σύγκλιση της τομής στο βλεννογόνο

(Inoue H, Minami H, Kobayashi T, et al. Peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia. Endoscopy 2010;42:265)

Όσον αφορά τις επιπλοκές, η POEM αποτελεί μία σχετικά ασφαλή μέθοδο όταν πραγματοποιείται από εξειδικευμένο προσωπικό. Σε μία παγκόσμια πολυκεντρική μελέτη, που συμπεριέλαβε 1826 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε POEM, οι 137 ασθενείς παρουσίασαν μία ή περισσότερες επιπλοκές (επιπολασμός 7,5%). Αυτές οι 156 επιπλοκές διέφεραν ως προς τη βαρύτητα (119 μικρής, 31 μέτριας και 9 σοβαρής βαρύτητας) [37]. Στις επιπλοκές περιλαμβάνονται αρχικά το πνευμοπεριτόναιο (50% των περιπτώσεων) και το υποδόριο εμφύσημα (15% των περιπτώσεων), τα οποία συνήθως υποχωρούν αυτόματα και σπάνια είναι πιο σοβαρά. Ο πνευμοθώρακας (<5% των περιπτώσεων), όπου δε χρειάζεται συνήθως θεραπεία γιατί χρησιμοποιείται CO₂, το οποίο απορροφάται γρήγορα. Από τις πιο σοβαρές επιπλοκές είναι η διάτρηση και η μεσοθωρακίτιδα (<0,1% των περιπτώσεων). Μακροπρόθεσμα, η πιο συχνή επιπλοκή είναι η ΓΟΠΝ με επιπολασμό 20%-57%, ανάλογα με τις μελέτες [38].

Η POEM έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική για την βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση της αχαλασίας. Υπάρχουν τέσσερις μετα-αναλύσεις, που όλες δείχνουν μείωση του Eckardt score και της πίεσης του ΚΟΣ. Η τεχνική επιτυχία ήταν 97%, η κλινική επιτυχία (Eckardt score ≤ 3) ήταν 93%-97%, η ανακούφιση των συμπτωμάτων διατηρήθηκε στον 1, στους 6 και τους 12 μήνες μετά τη θεραπεία και η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 6 έως 8 μήνες [39]. Όσον αφορά τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της POEM τα δεδομένα είναι πιο περιορισμένα. Μία ιαπωνική μελέτη που συμπεριέλαβε 500 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε POEM το διάστημα Σεπτέμβριος 2008 έως Νοέμβριος 2013 έδειξε βελτίωση του Eckardt score και της πίεσης του ΚΟΣ στους 2 μήνες, στον 1 χρόνο και στα 3 χρόνια μετά την POEM [40]. Μία άλλη προοπτική μελέτη 80 ασθενών, που παρακολούθηθηκαν για μέσο διάστημα 29 μηνών (εύρος 24-41 μήνες) μετά τη διενέργεια της POEM, έδειξε ποσοστό υποτροπής 18%. Συγκεκριμένα παρουσίασαν, αρχικά, κλινική ανταπόκριση 77 ασθενείς (96,3%) και μετέπειτα κλινική υποτροπή 14 ασθενείς (17,7%) [39]. Απαιτείται, λοιπόν, περισσότερη εμπειρία και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της αποτελεσματικότητάς της, ώστε να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Πολλαπλές μελέτες σε Ασία, Ευρώπη και Αμερική καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η POEM αποτελεί μία ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο όταν εκτελείται από εξειδικευμένους ενδοσκόπους. Η ASGE (American Society of Gastrointestinal Endoscopy)

κοινοποίησε σημαντικά δεδομένα για να υποστηρίξει την άποψη ότι η ΡΟΕΜ αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική μέθοδο [41].

1.5.3 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η χειρουργική μυτομή, η οποία περιγράφηκε για 1^η φορά το 1913 από τον Ernst Heller, αφορά την πλήρη διατομή του ΚΟΣ και αποτελεί εναλλακτική θεραπεία έναντι των αεροδιαστολών και της ΡΟΕΜ. Λόγω της ανεπάρκειας που προκαλεί στον ΚΟΣ συνδυάζεται με μία αντιπαλινδρομική επέμβαση (συνήθως θολοπλαστική κατά Dog). Η επέμβαση αρχικά γινόταν με ανοιχτή θωρακοτομή ή κοιλιακή τομή (λαπαροτομία) με θετικά αποτελέσματα και ανακούφιση των συμπτωμάτων στο 60%-94% των ασθενών σε διάστημα 1-36 έτη [22]. Με την πάροδο του χρόνου ακολουθήθηκαν λιγότερο επεμβατικές τεχνικές, πρώτα η θωρακοσκοπική μυτομή, η οποία εν συνεχεία αντικαταστάθηκε από τη λαπαροσκοπική μυτομή, λόγω της μικρότερης νοσηρότητας και της ταχύτερης ανάρρωσης.

Μία συστηματική ανασκόπηση των χειρουργικών τεχνικών σε 4.871 ασθενείς έδειξε συμπτωματική βελτίωση ανεξαρτήτως χειρουργικής προσέγγισης. Συγκεκριμένα 84,5% για όσους υποβλήθηκαν σε λαπαροτομία, 83,3% σε θωρακοτομή, 77,6 % σε θωρακοσκοπική μυτομή και 89,3% σε λαπαροσκοπική μυτομή [42]. Η λαπαροσκοπική προσέγγιση παρουσιάζει σήμερα τα καλύτερα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα και παρόμοια μακροπρόθεσμα αποτελέσματα συγκριτικά με την ανοιχτή μυτομή [43]. Πιο πρόσφατα, η χρήση ρομπότ έχει προταθεί για βελτίωση του χειρουργικού αποτελέσματος στους ασθενείς με αχαλασία [43].

Η αποτελεσματικότητα της μυτομής κατά Heller, όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπείες της αχαλασίας, μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Μία μελέτη που αφορούσε 73 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μυτομή κατά Heller έδειξε κλινική ανταπόκριση στο 89% των ασθενών στους 6 μήνες και 57% στα 6 χρόνια [3]. Μία έτερη μελέτη συμπεριέλαβε 219 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μυτομή και θολοπλαστική το διάστημα 1980 έως 2003. Στον πρώτο χρόνο μετά το χειρουργείο όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν βελτίωση της δυσφαγίας και των αναγωγών. Πέντε χρόνια, 10 χρόνια, 15 χρόνια και 20 χρόνια μετά το χειρουργείο υπήρχαν 77,2% των ασθενών, 68,1%, 57,1% και 54,5% αντιστοίχως που ήταν ευχαριστημένοι με το αποτέλεσμα του χειρουργείου [44]. Σύμφωνα με μία μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 14 ασθενείς με σιγμοειδή οισοφάγο που υποβλήθηκαν σε χειρουργική μυτομή και αξιολογήθηκαν για διάστημα 84 μηνών έδειξε ότι οι 12 ασθενείς ήταν σημαντικά βελτιωμένοι (η αξιολόγηση αφορούσε το οισοφαγογράφημα, τη μανομετρία, ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής, τη δυσφαγία και τις αναγωγές). Έτσι, πιθανότατα η μυτομή κατά Heller θα έπρεπε να αποτελεί 1^η επιλογή για τους ασθενείς με προχωρημένη νόσο [45].

Η λαπαροσκοπική μυοτομή κατά Heller παρουσιάζει δείκτη νοσηρότητας 1%-10% και δείκτη θνησιμότητας <0,1 % την 30^η μετεγχειρητική μέρα, ενώ στην ανοιχτή μυοτομή ο δείκτης θνησιμότητας είναι 0-5,4 %, ο χρόνος νοσηλείας είναι μακρύτερος και ο μετεγχειρητικός πόνος εντονότερος [27]. Στις πιο συχνές μετεγχειρητικές επιπλοκές περιλαμβάνονται η διάτρηση (οισοφάγου ή στομάχου) σε ποσοστό 1%-7%, η υποτροπή της δυσφαγίας (3%-10%) με έναρξη 6 μήνες ή και αργότερα από τη διενέργεια του χειρουργείου και η ΓΟΠΝ σε ποσοστό που κυμαίνεται από 2% έως 20%. Άλλες επιπλοκές είναι ο πνευμοθώρακας, η αιμορραγία και ο τραυματισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου, όπου τουλάχιστον μία από αυτές συμβαίνει σε ποσοστό 3% των περιπτώσεων [46].

1.6 ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η αχαλασία του οισοφάγου είναι μία χρόνια κατάσταση χωρίς οριστική θεραπεία. Οι τρέχουσες επιλογές θεραπείας στοχεύουν στη μείωση του τόνου του ΚΟΣ με φαρμακευτικά, ενδοσκοπικά ή χειρουργικά μέσα. Καμία θεραπεία δεν επηρεάζει τον περισταλισμό του οισοφάγου. Επίσης, καμία θεραπεία δεν μπορεί να αναστρέψει την εκφύλιση των γαγγλιακών κυττάρων, να επαναφέρει την απώλεια των νευρώνων και ως εκ τούτου να επανέρθει η φυσιολογική λειτουργία του οισοφάγου. Στόχος είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων και η αποτροπή της περαιτέρω διάτασης του οισοφάγου. Επιπλέον, πρέπει να επιλεγεί η κατάλληλη θεραπεία για τον κάθε ασθενή (Εικόνα 8 - αλγόριθμος θεραπείας). Τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα επιτυγχάνονται στην αχαλασία τύπου II. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα όλων των θεραπειών μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και η υπερτονικότητα του ΚΟΣ επανέρχεται. Συνεπώς, οι ασθενείς απαιτούν μακροπρόθεσμη παρακολούθηση και συχνά χρειάζονται επανάληψη της θεραπείας ή εναλλακτική θεραπεία [47].

Για τους ασθενείς με χαμηλό χειρουργικό ρίσκο 1^η επιλογή είναι οι αεροδιαστολές ή η λαπαροσκοπική μυοτομή σε συνδυασμό με θολοπλαστική. Η POEM αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη νέα θεραπεία, ωστόσο ο ακριβής της ρόλος στην αντιμετώπιση της αχαλασίας δεν είναι πλήρως ξεκάθαρος. Η απόφαση της αρχικής θεραπείας εξαρτάται από τον τύπο της αχαλασίας, την ηλικία του ασθενούς, το φύλο, την προτίμηση του και την εμπειρία του ιατρικο-νοσηλευτικού προσωπικού. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τις δύο επιλογές, τα υπέρ και τα κατά.

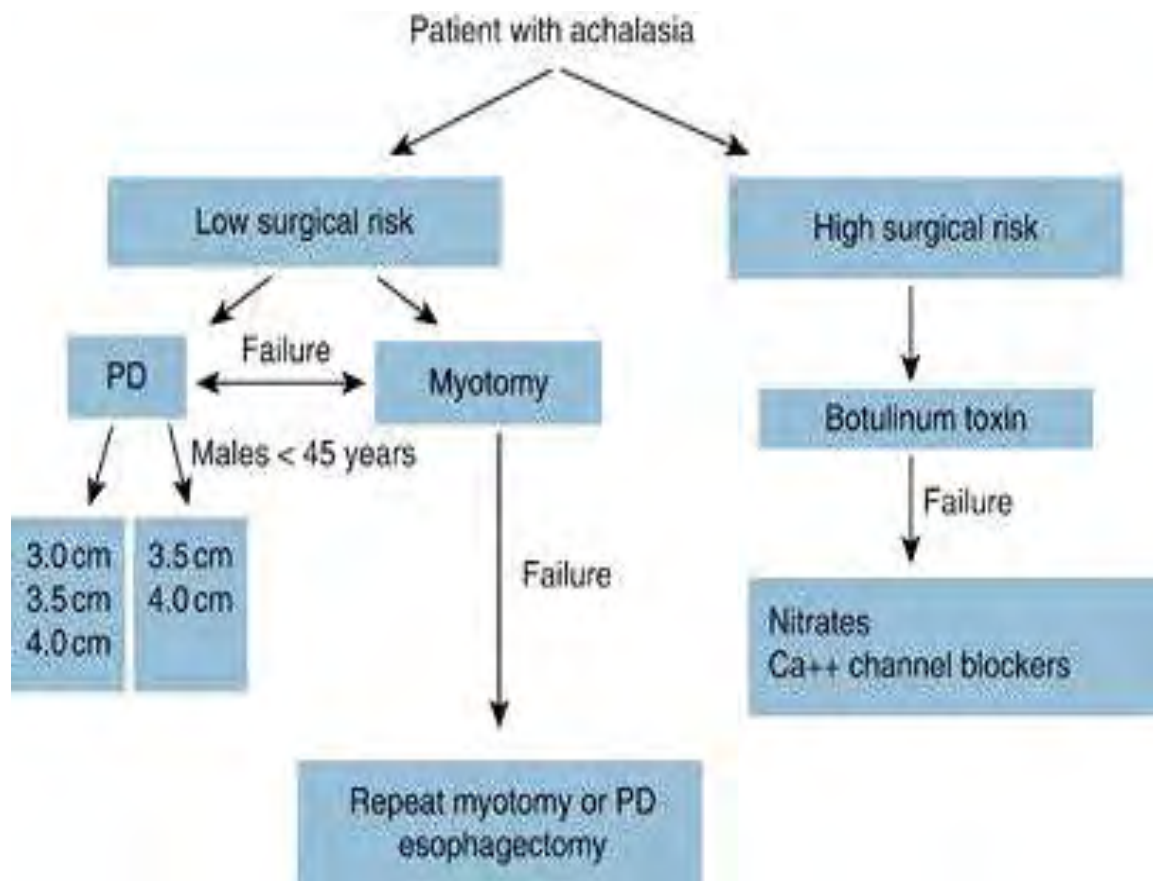
Η αεροδιαστολή έχει καλύτερα αποτελέσματα σε άτομα μεγαλύτερα των 45 ετών, σε γυναίκες και σε άτομα με αχαλασία τύπου II στη HRM. Εάν η συμπτωματολογία επιμένει μετά από τρεις συνεδρίες αεροδιαστολών προτείνεται το χειρουργείο. Επί υποτροπής, μετά τη

μυοτομή, μπορούν να ξαναγίνουν αεροδιαστολές. Οι διαβαθμισμένες αεροδιαστολές είναι μια θεραπευτική προσέγγιση που μπορεί να εφαρμοστεί με καλά αποτελέσματα σε νέους άντρες (<45 ετών) λόγω του παχύτερου μυϊκού τοιχώματος του ΚΟΣ. Σε αυτή την κατηγορία αντρών επιλέγουμε αεροδιαστολή με μπαλόνι 3,5 εκ ή εξ αρχής χειρουργική μυοτομή [29].

Η αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών και της χειρουργικής μυοτομής μειώνεται με την πάροδο του χρόνου. Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών θα χρειαστούν επανάληψη της θεραπείας σε 5 χρόνια. Η θεραπεία που θα επιλεγθεί εξαρτάται και μπορεί να είναι εκ νέου μυοτομή, αεροδιαστολή, botox ή και οισοφαγεκτομή.

Για τους ασθενείς με υψηλό χειρουργικό ρίσκο ή για όσους δεν επιθυμούν αεροδιαστολές ή χειρουργείο υπάρχει η εναλλακτική λύση του Botox. Προγνωστικοί παράγοντες για καλύτερη ανταπόκριση είναι η μεγαλύτερη ηλικία και η αχαλασία τύπου III. Οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι ότι θα χρειάζονται συχνά επανάληψη της θεραπείας. Επί αποτυχίας του Botox προτείνεται η per os φαρμακευτική θεραπεία με νιτρώδη ή αναστολείς διαύλων ασβεστίου [29].

Σε ασθενείς με διατεταμένο οισοφάγο (διάμετρος >8 εκ) και οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στη μυοτομή μπορεί να χρειαστεί οισοφαγεκτομή [29]. Περίπου το 10%-15% των ασθενών που έχει υποβληθεί σε θεραπεία θα οδηγηθεί εν τέλει σε εξέλιξη της νόσου σε τελικό στάδιο και το 5% των ασθενών μπορεί να χρειαστεί οισοφαγεκτομή [48].



Εικόνα 8. Αλγόριθμος θεραπείας

Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1238

1.7 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (FOLLOW UP)

Όλοι οι ασθενείς με αχαλασία, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, χρειάζονται βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση ώστε να αξιολογηθεί η επιτυχία της θεραπευτικής παρέμβασης και να προσδιοριστεί αν θα χρειαστούν περαιτέρω θεραπεία. Η ανακούφιση των συμπτωμάτων δε συμβαδίζει πάντα με τη σωστή προώθηση του περιεχομένου στον οισοφάγο και την κένωση του. Χρειάζονται, άρα, αντικειμενικές εξετάσεις, προκειμένου να εκτιμηθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας και ο κίνδυνος μακροχρόνιων επιπλοκών.

Το “χρονομετρούμενο οισοφαγογράφημα” (timed barium esophagram-TBE), όπου μετράται το ύψος της στήλης του βαρίου 1 λεπτό και 5 λεπτά μετά τη λήψη του, είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την αξιολόγηση των ασθενών. Μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση

μεταξύ ανακούφισης συμπτωμάτων και TBE. Το σημαντικό είναι πως υπάρχει ομάδα ασθενών με υποχώρηση των συμπτωμάτων αλλά με παθολογικό TBE. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής και μπορεί να χρειαστούν πιο νωρίς επανάληψη της θεραπείας [49].

Η μανομετρία αποτελεί εναλλακτικό εργαλείο αξιολόγησης. Όταν η πίεση του ΚΟΣ μετά τη διαστολή είναι >10 mmHg αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα και αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής [50]. Η επιλογή μεταξύ TBE και μανομετρίας εξαρτάται από την προτίμηση του ασθενούς και τη δυνατότητα του κάθε κέντρου.

Οι ασθενείς με αχαλασία παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων, ωστόσο ο απόλυτος κίνδυνος παραμένει χαμηλός. Γι' αυτό δε χρειάζεται επιτήρηση των ασθενών για τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που προτείνουν ενδοσκοπικό έλεγχο ανά 3ετία σε ασθενείς με διαγνωσθείσα αχαλασία για διάστημα μεγαλύτερο των 10 ετών [51].

1.8 ΤΑ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΑΕΡΟΔΙΑΣΤΟΛΩΝ

Η αχαλασία είναι μία χρόνια νόσος και για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση. Ένα επιτυχημένο βραχυπρόθεσμο (12 έως 24 μήνες) θεραπευτικό αποτέλεσμα αναμένεται στο 60% έως 95% των περιπτώσεων [52]. Όσον αφορά το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα η βιβλιογραφία και οι μελέτες είναι πιο περιορισμένες, καθώς δεν είναι εύκολη η μακρά παρακολούθηση των ασθενών και τα ποσοστά επιτυχίας ποικίλουν μεταξύ των μελετών. Οι διαφορές μπορεί να οφείλονται στον ορισμό της επιτυχίας στην εκάστοτε μελέτη και στις διαφορετικές τεχνικές που εφαρμόζονται.

Σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη των Muller M, Keck C, et al, [53] η αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και το ήμισυ των ασθενών υποτροπιάζει στην πενταετία. Η μελέτη έδειξε ότι η νεαρή ηλικία (<40 ετών), η αυξημένη πίεση του ΚΟΣ (>15 mmHg) και το ύψος της στήλης βαρίου (> 1 εκ) στο TBE σε διάστημα 4 έως 12 εβδομάδων μετά την αεροδιαστολή αποτελούν κακούς προγνωστικούς παράγοντες, αυξάνουν την πιθανότητα υποτροπής και την ανάγκη εκ νέου θεραπείας. Αντίθετα, οι υπότυποι της αχαλασίας, σύμφωνα με τη HRM, δε σχετίζονται με την έκβαση της θεραπείας. Η μελέτη συμπεριέλαβε συνολικά 107 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αεροδιαστολές, ως αρχική θεραπεία, το διάστημα 1983 έως 2013. Από αυτούς, οι 91 ασθενείς (85%) αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο διάστημα 13,8 ετών (εύρος 7-20 έτη). Κατά τη διάρκεια του follow-up υποτροπίασε το 54% των

ασθενών. Το συνολικό ποσοστό επιτυχίας στα 2, 5, 10, 15, 20 και 25 έτη ήταν 64%, 53%, 49%, 42%, 36% και 36% αντιστοίχως.

Μία άλλη αναδρομική μελέτη, των Elliot TR, Wu PI, et al, [54] συμπεριέλαβε 301 ασθενείς, οι οποίοι διαγνώστηκαν με αχαλασία το διάστημα 1989-2006 και παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο διάστημα 9,3 ετών. Στόχος της μελέτης η αξιολόγηση της ασφάλειας των αεροδιαστολών, του ποσοστού της υποτροπής, των βραχυπρόθεσμων και των μακροπρόθεσμων θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Επιπλέον αξιολογήθηκε η ποιότητα ζωής των ασθενών και οι προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της θεραπείας. Η επιλογή της διαμέτρου του μπαλονιού που χρησιμοποιήθηκε βασίστηκε στην ηλικία του ασθενούς. Έτσι, όσοι ήταν άνω των 60 ετών υποβλήθηκαν σε αεροδιαστολές με μπαλόνια αυξανόμενης διαμέτρου, ξεκινώντας από τα 3 εκ (3 εκ - 3,5 εκ - 4 εκ) και με μεσοδιάστημα 2-3 εβδομάδων και όσοι ήταν κάτω των 60 ετών το αρχικό μπαλόνι αεροδιαστολής ήταν διαμέτρου 3,5 εκ (3,5εκ - 4 εκ). Ως βραχυπρόθεσμη απάντηση ορίστηκε το διάστημα των 12 μηνών και αποτυχία όταν οι ασθενείς χρειάστηκαν εναλλακτική θεραπεία (μυτομή ή botox) ή εμφάνισαν συμπτώματα αυτό το διάστημα. Όσον αφορά το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα, μελετήθηκε το ποσοστό υποτροπής, ορίζοντας ως υποτροπή είτε την ανάγκη εκ νέου θεραπείας (PD, BT, μυτομή) είτε το αυξημένο σκορ στο ερωτηματολόγιο συμπτωμάτων που δόθηκε στους ασθενείς να συμπληρώσουν, καθώς και το ποσοστό του συνόλου των ασθενών που ήταν σε ύφεση βάσει του ερωτηματολογίου. Στο διάστημα των 12 μηνών, το 71% των ασθενών χρειάστηκε μία αεροδιαστολή ως αρχική θεραπεία, το 24% δύο αεροδιαστολές και το 5% τρεις αεροδιαστολές. Το 82% των ασθενών παρέμεινε σε ύφεση στους 12 μήνες, το 10% χρειάστηκε εναλλακτική θεραπεία και το 8% υποτροπίασε. Μακροπρόθεσμα, σε ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 9,3 ετών, το ποσοστό των ασθενών που υποτροπίασε και χρειάστηκε επιπλέον θεραπεία ήταν 43%. Επίσης, από τους υπόλοιπους ασθενείς, το 24% παρουσίασε κλινική υποτροπή σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο που συμπλήρωσε. Βλέπουμε, λοιπόν, ότι αξιολογώντας και τα δύο κριτήρια (ενδιάμεση θεραπεία και σκορ συμπτωμάτων) τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλότερα. Τα ποσοστά υποτροπής είναι 18% στα δύο χρόνια, 41% στα 5 χρόνια και 60% στα 10 χρόνια. Μακροπρόθεσμα (μέσο διάστημα 9,3 έτη) το 71% των ασθενών ήταν σε ύφεση. Εκτιμήθηκε επίσης η ποιότητα ζωής των ασθενών το διάστημα αυτό και το 25% δεν ήταν ικανοποιημένο. Το θωρακικό άλγος αποτελούσε ένα ανθεκτικό σύμπτωμα και παρέμεινε σε ένα ικανό ποσοστό ασθενών. Επίσης, ο καύσος ήταν ιδιαίτερα συχνός μετά την αεροδιαστολή (32% των ασθενών). Ως θετικοί προγνωστικοί παράγοντες για το βραχυπρόθεσμο θεραπευτικό αποτέλεσμα των 12 μηνών ορίστηκαν η παρουσία αίματος στο μπαλόνι μετά την αεροδιαστολή και η ηλικία των ασθενών (> 40 έτη). Από πλευράς ασφάλειας, διάτρηση συνέβη σε ποσοστό 2% και επειδή δε συνοδευόταν πάντα από θωρακικό άλγος προτάθηκε η χρήση γαστρογραφίνης ως έλεγχος ρουτίνας, αμέσως μετά την αεροδιαστολή, για την έγκαιρη διάγνωση της. Μειονεκτήματα της παρούσας μελέτης ο

αναδρομικός της χαρακτήρας και ο αριθμός των ασθενών, ο οποίος μειώνεται με την πάροδο των ετών. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μακροπρόθεσμη υποτροπή είναι κοινή μετά την αεροδιαστολή και ότι το 1/3 των ασθενών που υποτροπιάζουν δεν αναζητά ιατρική φροντίδα. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν την ανάγκη στενότερης παρακολούθησης των ασθενών (κάθε 1 με 2 χρόνια) μετά την αρχική θεραπεία και επανάληψης των αεροδιαστολών όταν απαιτείται.

Μία προοπτική μελέτη των Eckardt VF, Gockel I, et al, [3] συγκέντρωσε 54 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αεροδιαστολές το διάστημα 1981 έως 1991 και παρακολούθηθηκαν μέχρι το 2002. Η αξιολόγηση των ασθενών έγινε τέσσερις εβδομάδες μετά τη θεραπεία και έπειτα γινόταν κάθε δύο έτη. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (μέσο διάστημα 13,6 έτη) οι 35 από τους 54 ασθενείς υποτροπίασαν. Συγκεκριμένα, μόνο το 40% των ασθενών ήταν σε ύφεση στα 5 έτη και το 36% στα 10 έτη. Από τους 21 ασθενείς που παρέμειναν σε ύφεση στην πενταετία μόνο τρεις υποτροπίασαν τα επόμενα 10 έτη (14%). Σύμφωνα με τη μελέτη θετικοί προγνωστικοί παράγοντες για τη θεραπεία αποτελούν η μεγάλη ηλικία του ασθενούς και η πίεση στον ΚΟΣ μετά την αεροδιαστολή. Στην πενταετία υπήρξε ύφεση στο 58% των ασθενών που ήταν > 40 ετών έναντι 16% όσων ήταν <40 ετών. Επίσης, πίεση του ΚΟΣ <10 mmHg μετά την αεροδιαστολή συνεπάγεται ευνοϊκό μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα. Ύφεση στη δεκαετία παρατηρήθηκε στο 75% των ασθενών με πίεση ΚΟΣ <10 mmHg, στο 53% με πίεση 10-20 mmHg και στο 13% με πίεση >20 mmHg. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν ήταν ευνοϊκά για την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών. Το 60% των ασθενών υποτροπίασε στην πενταετία. Οι νέοι και όσοι είχαν αυξημένη πίεση στον ΚΟΣ ήταν απίθανο να επιτύχουν μακρά ύφεση. Επίσης, η επανάληψη των αεροδιαστολών πρόσφερε μικρή βελτίωση, γι' αυτό σε περίπτωση αποτυχίας της πρώτης διαστολής προτείνεται εναλλακτική θεραπεία. Οι ασθενείς που ήταν σε ύφεση στην πενταετία είχαν καλή πρόγνωση και αυξημένη πιθανότητα να παραμείνουν σε ύφεση τα επόμενα χρόνια. Μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι για τις αεροδιαστολές χρησιμοποιήθηκαν Brownie-McHardy διαστολές, ενώ σήμερα χρησιμοποιούνται ευρέως Rigiflex διαστολές.

Μία βέλγικη αναδρομική μελέτη (Leuven University Hospital) [33] των Hulselmans M, Vanuytsel T, et al, αξιολόγησε το μακροπρόθεσμο θεραπευτικό αποτέλεσμα των αεροδιαστολών σε 209 ασθενείς (111 άντρες, μέση ηλικία 51,2 +/- 1,4 έτη) για ένα μέσο διάστημα 72 +/- 7 μηνών και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι αεροδιαστολές έχουν ένα πολύ καλό μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα. Φάνηκε, επίσης, ότι η πίεση ηρεμίας στον ΚΟΣ, μετά τη θεραπεία, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της μακροπρόθεσμης έκβασης, οπότε είναι λογικό να χρησιμοποιείται ως θεραπευτικός στόχος για τον προσδιορισμό του αριθμού των απαιτούμενων διαστολών. Το πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε αφορούσε μία σειρά συνεδριών αεροδιαστολής, σε 1 έως 3 διαδοχικές ημέρες, με στόχο την ελάττωση της πίεσης ηρεμίας στον ΚΟΣ <15 mmHg. Ως αρχική θεραπεία, το 33% των ασθενών χρειάστηκε τρεις

αεροδιαστολές (διάμετρος μπαλονιού έως 4 εκ), το 41% δύο αεροδιαστολές (μέγιστη διάμετρος μπαλονιού 3,5 εκ) και το 26% μία αεροδιαστολή (διάμετρος μπαλονιού 3 εκ). Μετά τις αεροδιαστολές η μέση πίεση στον ΚΟΣ είχε μειωθεί από 31,3 +/- 1,3 σε 14 +/- 0,7 mmHg. Από τους συνολικά 209 ασθενείς, οι 137 παρέμειναν χωρίς υποτροπή των συμπτωμάτων μετά 6 έτη +/- 7 μήνες (66%). Το ποσοστό επιτυχίας στα 3 χρόνια ήταν 78% έως 85% (ποσοστό συγκρίσιμο με άλλες παρόμοιες μελέτες) και στα 8 χρόνια 65% για μία συνεδρία αεροδιαστολής και 77% για επαναλαμβανόμενες αεροδιαστολές (ποσοστά υψηλότερα συγκριτικά με άλλες αντίστοιχες μελέτες). Η πίεση του ΚΟΣ μετά τις αεροδιαστολές και η ηλικία των ασθενών αποτελούν βασικούς προγνωστικούς παράγοντες. Οι ασθενείς χωρίς επιτυχία επί μακρόν είχαν αυξημένη πίεση (17,8 +/- 1,2 έναντι 12,9 +/- 0,6 mmHg, $p < .005$) και ήταν νεότεροι (41,2 +/- 2,1 έναντι 56,6 +/- 1,6 έτη, $p < .0001$) σε σχέση με τους ασθενείς που ήταν χωρίς συμπτώματα. Σύμφωνα με τη μελέτη, για τους ασθενείς που παρουσίασαν υποτροπή μετά από διάστημα δύο ετών (μέσο διάστημα 79 +/- 8 μήνες) προτείνεται η επανάληψη των αεροδιαστολών με ποσοστό επιτυχίας 65%. Αντίθετα, για τους ασθενείς με πιο σύντομη υποτροπή (μέσο διάστημα 23 +/- 5 μήνες) προτείνεται η χειρουργική μυοτομή κατά Heller σε συνδυασμό με θολοπλαστική κατά Dor με ποσοστό επιτυχίας 85%. Εάν η ηλικία και η συννοσηροτήτά του ασθενούς είναι απαγορευτικά για χειρουργείο ή ο ίδιος ο ασθενής δεν επιθυμεί χειρουργική παρέμβαση υπάρχει η εναλλακτική του botox, αλλά με μικρότερη επιτυχία. Στην παρούσα μελέτη το botox εφαρμόστηκε σε ασθενείς με υποτροπή σε ένα μέσο διάστημα 15 +/- 3 μηνών με ποσοστό επιτυχίας 50%.

Στην Ελλάδα, η αναδρομική μελέτη των Katsinelos P, Kountouras J, et al, [55] συγκέντρωσε 39 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αεροδιαστολές το διάστημα Σεπτέμβριος 1989 έως Σεπτέμβριος 2004 με σκοπό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της θεραπείας σε ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 9,3 έτη (0,5 έως 15 έτη). Σε 13 ασθενείς πραγματοποιήθηκε μία αεροδιαστολή (18%), σε 17 ασθενείς δύο αεροδιαστολές (48,7%) σε ένα μέσο διάστημα 26,7 μηνών και σε 9 ασθενείς (23,3%) τρεις αεροδιαστολές σε ένα μέσο διάστημα 47,8 μηνών. Τα ποσοστά επιτυχίας ήταν 78%, 61% και 58,3% σε 5, 10 και 15 έτη αντίστοιχα. Η μελέτη έδειξε ότι στην πρόγνωση της θεραπείας βοηθητικοί παράγοντες αποτελούν η πίεση στον ΚΟΣ (εδώ μειώθηκε από 35,8 +/- 10,4 σε 10 +/- 7,1 mmHg) και η προχωρημένη ηλικία των ασθενών (εδώ 70% των περιπτώσεων). Όσον αφορά τις επιπλοκές, διάτρηση συνέβη σε 4 ασθενείς (5,4%) και αιμορραγία (Mallory Weis) σε έναν ασθενή (1,3%). Αξιοσημείωτο είναι ότι και στις τέσσερις περιπτώσεις η διάτρηση συνέβη στην πρώτη διαστολή με το μπαλόνι μικρότερης διαμέτρου και όλες αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς χειρουργικά. Σύμφωνα, λοιπόν, με τη συγκεκριμένη μελέτη οι αεροδιαστολές αποτελούν μία ασφαλή και αποτελεσματική, επί μακρόν, θεραπεία.

Μία έτερη ελληνική μελέτη των Karamanolis G, Sgouros S, et al, [2] συγκέντρωσε 260 ασθενείς οι οποίοι διαγνώστηκαν με αχαλασία. Από αυτούς, οι 153 παρακολούθηθηκαν για

διάστημα μεγαλύτερο των 5 ετών και για ένα μέσο διάστημα 11,09 +/- 3,91 ετών. Το ποσοστό επιτυχίας που προέκυψε ήταν 75,8%. Μεταξύ αυτών των ασθενών, οι 35 αξιολογήθηκαν για ένα μέσο διάστημα 16,56 +/- 1,09 ετών και το ποσοστό επιτυχίας ήταν 51,4 %. Η Kaplan-Meier ανάλυση επιβίωσης έδειξε ότι το 50% των ασθενών με αχαλασία υποτοπιάζει μετά από 10,92 έτη. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρά το γεγονός ότι το 51,4% των ασθενών παραμένει σε κλινική ύφεση 15 χρόνια μετά την πρώτη αεροδιαστολή, η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών μειώνεται προοδευτικά με το χρόνο.

Μία αναδρομική μελέτη, των J Gurta S, R Gaikwad N, et al, [56] συγκέντρωσε 72 ασθενείς, εκ των οποίων οι 14 χάθηκαν στο follow up, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αεροδιαστολές το διάστημα Ιούνιος 2013 έως Μάιος 2016 και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι αεροδιαστολές αποτελούν μία αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή, με ελάχιστες επιπλοκές και ελάχιστη νοσηρότητα. Ακόμη και η μεμονωμένη αεροδιαστολή έχει θετικό μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα συμπτώματά τους και το διάστημα που παρέμειναν χωρίς δυσφαγία. Συγκεκριμένα, προ αεροδιαστολής, το 100% των ασθενών παραπονέθηκε για δυσφαγία και το 78,2% για αναγωγές. Το Eckardt score ήταν 7,16 +/- 0,834 και η μέση διάρκεια των συμπτωμάτων 12,47 +/- 4,32 μήνες. Από το σύνολο των ασθενών, σύμφωνα με τη HRM, οι 10 ασθενείς (17,2%) είχαν αχαλασία τύπου I, οι 44 (75,9%) τύπου II και οι 4 (6,9%) τύπου III. Μετά την πρώτη αεροδιαστολή 9 ασθενείς (15,51%) απέτυχαν να ανταποκριθούν, ενώ 49 ασθενείς (84,48%) επωφεληθήκαν. Το Eckardt score μετά την 1^η αεροδιαστολή ήταν 2,4 +/- 1,67 και το διάστημα που παρέμειναν χωρίς δυσφαγία ήταν 17,28 +/- 6,7 μήνες. Οι ασθενείς με αχαλασία τύπου II ανταποκρίθηκαν περισσότερο, συγκριτικά με τους άλλους δύο τύπους αχαλασίας, και το διάστημα άνευ συμπτωμάτων ήταν 18,09 +/- 5,976 μήνες (p=0,066). Όσον αφορά τις επιπλοκές, διάτρηση συνέβη σε 2 από τους 58 ασθενείς (3,44%), οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά. Προγνωστικοί παράγοντες για την επιτυχία της θεραπείας ήταν η μεγάλη ηλικία (> 40 ετών), το γυναικείο φύλο, η πίεση στον ΚΟΣ < 10 mmHg μετά την αεροδιαστολή και η αχαλασία τύπου II. Μειονεκτήματα της μελέτης το μικρό μέγεθος του δείγματος, ο διαφορετικός χρόνος θεραπείας και ο διαφορετικός χρόνος παρακολούθησης για κάθε ασθενή.

Η μελέτη των Ghoshal UC, Kumar S, et al, [57] έδειξε ότι η αεροδιαστολή αποτελεί μία αποτελεσματική και ασφαλή μέθοδο. Συγκεκριμένα συγκέντρωσε αναδρομικά 126 ασθενείς διαγνωσμένους με αχαλασία εκ των οποίων οι 76 ήταν άντρες και η μέση ηλικία 36,5 +/- 14,6 έτη. Όσον αφορά τα συμπτώματα και οι 126 είχαν δυσφαγία (100%), οι 21 είχαν θωρακικό άλγος (17%), οι 61 είχαν αναγωγές (48%) και οι 33 απώλεια βάρους (26%). Επίσης, 23 ασθενείς είχαν αναπνευστικά προβλήματα (νυχτερινό βήχα, λοίμωξη λόγω εισρόφησης) και 5 ασθενείς είχαν μεγαοισοφάγο (17%). Η μέση πίεση του ΚΟΣ προ της αεροδιαστολής ήταν 38,7 +/- 16,8 mmHg. Από το σύνολο των ασθενών οι 115 ανταποκρίθηκαν στις

αεροδιαστολές (91%), από τους οποίους οι 90 παρουσίασαν κλινική ανταπόκριση αμέσως μετά την πρώτη αεροδιαστολή (71%), ενώ οι 25 υποτροπίασαν μετά 15 +/- 17 μήνες. Από πλευράς επιπλοκών, θωρακικό άλγος, για το οποίο οι ασθενείς χρειάστηκαν νοσηλεία, παρουσίασαν οι 21 από τους 126 ασθενείς (17%) και διάτρηση έγινε σε έναν μόνο ασθενή. Το μέσο διάστημα χωρίς δυσφαγία ήταν, σύμφωνα με την Kaplan Meier ανάλυση, 60 μήνες. Το αντρικό φύλο, τα αναπνευστικά συμπτώματα και η αποτυχία ελάττωσης της πίεσης του ΚΟΣ > 50% μετά την αεροδιαστολή αποτελούν κακούς προγνωστικούς παράγοντες και σχετίζονται με φτωχά αποτελέσματα.

Μία έτερη προοπτική μελέτη των Bravi I, Nikita MT, et al, [31] αξιολόγησε τους ασθενείς με αχαλασία το διάστημα από το Δεκέμβριο 1989 έως το Νοέμβριο 2006. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν αρχικά με αεροδιαστολές (μία ή δύο συνεδρίες) μέχρι να επιτευχθεί κλινική ύφεση (Eckardt score μικρότερο ή ίσο του 3) και χωρίς ανάγκη επανάληψης της θεραπείας κατά την αξιολόγησή τους στους 3 μήνες και στο χρόνο. Έπειτα παρακολουθούνταν με pHμετρία και μανομετρία κάθε χρόνο και μετά κάθε 3-5 χρόνια και με γαστροσκόπηση και οισοφαγογράφημα στο έτος και μετά κάθε 2-4 χρόνια. Για τις αεροδιαστολές χρησιμοποιήθηκαν μπαλόνια Rigiflex. Η μελέτη συμπεριέλαβε 77 ασθενείς, από τους οποίους κανείς δεν είχε σιγμοειδή οισοφάγο και μόνο 3 ασθενείς είχαν οισοφάγο με διάμετρο 6-7 εκ. Οι 69 ασθενείς πέτυχαν κλινική ύφεση, από τους οποίους οι 55 χρειάστηκαν μία αεροδιαστολή και οι 14 δύο αεροδιαστολές. Από τους 8 ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, οι 6 υποβλήθηκαν σε μυοτομή, μετά την αποτυχία δύο αεροδιαστολών, και στους άλλους δύο συνέβη διάτρηση. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για ένα μέσο διάστημα 5,6 ετών (3-10,7 έτη), κατά το οποίο οι 7 πέθαναν για άλλο λόγο, ο ένας υπεβλήθη σε οισοφαγεκτομή λόγω καρκίνου οισοφάγου εκ πλακωδών κυττάρων και οι 5 χάθηκαν στην παρακολούθηση. Από τους 69 ασθενείς, οι 12 υποτροπίασαν μετά από 2.6 έτη (1,7-5,1), εκ των οποίων οι 9 υποβλήθηκαν εκ νέου σε αεροδιαστολή, ο ένας σε μυοτομή και οι δύο παρέμειναν χωρίς θεραπεία. Η πιθανότητα οι ασθενείς να παραμείνουν σε ύφεση 6 χρόνια μετά τη θεραπεία είναι 82% (Kaplan-Meier ανάλυση). Όσον αφορά τις επιπλοκές, διάτρηση συνέβη σε ποσοστό 1,7 % και η αντιμετώπιση ήταν χειρουργική. Επίσης, 19 από τους 69 ασθενείς (28%) παρουσίασαν καύσο, από τους οποίους οισοφαγίτιδα είχαν οι 5 ασθενείς (7%). Η μελέτη κατέληξε ότι οι αεροδιαστολές αποτελούν μια ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο. Μάλιστα οι συνεδρίες αεροδιαστολών και μια καθορισμένη και στενή παρακολούθηση αυξάνει το ποσοστό επιτυχίας μακροπρόθεσμα και μειώνει την ανάγκη για επιπλέον αεροδιαστολές. Τέλος, η στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια του 1ου έτους βοηθά στην έγκαιρη εντόπιση των ασθενών που δεν επωφελούνται από την ενδοσκοπική θεραπεία και την παραπομπή τους για χειρουργική αντιμετώπιση.

Σύμφωνα με μία ανασκόπηση [58], η οποία συγκέντρωσε 26 μελέτες και συνολικά σχεδόν 2500 ασθενείς, οι αεροδιαστολές αποτελούν μία ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία, αν

και συνήθως θα χρειαστούν πολλαπλές συνεδρίες σε βάθος χρόνου. Η ανασκόπηση συμπεριέλαβε 18 αναδρομικές και 8 προοπτικές μελέτες, στις οποίες οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον ένα έτος, αξιολογήθηκαν τα συμπτώματά τους, το ποσοστό της διάτρησης και ο τρόπος αντιμετώπισής της, καθώς και η τεχνική της αεροδιαστολής που εφαρμόστηκε. Το ποσοστό ανταπόκρισης μετά από μία μεμονωμένη αεροδιαστολή ήταν 66% τον 1^ο, 59% το 2^ο, 53% τον 3^ο και 50% τον 5^ο χρόνο αντίστοιχα. Για ορισμένες μελέτες που αξιολόγησαν τους ασθενείς για διάστημα 10 ετών (συνολικά 497 ασθενείς) το ποσοστό μειώθηκε στο 25%. Οι μελέτες (συνολικά 1210 ασθενείς), στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν μπαλόνια διαστολής Rigidflex, έδειξαν ευνοϊκότερα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά επιτυχίας ήταν 88% τον 1^ο, 77% το 2^ο, 76% τον 3^ο, 70% τον 5^ο και 29% τον 10^ο χρόνο αντίστοιχα. Όσον αφορά τη διάτρηση το ποσοστό ήταν 2%, εκ του οποίου μόνο το 1% χρειάστηκε χειρουργική αντιμετώπιση. Από την ανασκόπηση προκύπτει η μεγάλη ποικιλία που υπάρχει στην τεχνική της αεροδιαστολής (διάμετρος μπαλονιού, αριθμός διαστολών, πίεση που εφαρμόζεται και διάρκεια της αεροδιαστολής). Στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν μπαλόνια Rigidflex, και μετά από μία μεμονωμένη διαστολή, τα ποσοστά επιτυχίας ήταν 60% τον 1^ο, 59% το 2^ο, 55% τον 3^ο και 55% τον 5^ο χρόνο αντίστοιχα, ενώ μετά από πολλαπλές αεροδιαστολές τα ποσοστά ήταν υψηλότερα και συγκεκριμένα 92% τον 1^ο, 84% το 2^ο, 78% τον 3^ο και 64% τον 5^ο χρόνο αντίστοιχα. Η ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα πως οι αεροδιαστολές αποτελούν μία αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή καθώς περισσότερο από το 50% των ασθενών παρουσιάζει κλινική ανταπόκριση στην 5ετία και μάλιστα το 1/3 των ασθενών παρουσιάζει όφελος έως και τη 10ετία. Ωστόσο υπήρξαν και μελέτες που έδειξαν ότι το ποσοστό επιτυχίας ένα χρόνο μετά την αεροδιαστολή ήταν μόλις 60% ή και λιγότερο. Επιπρόσθετα, η χρήση των μπαλονιών Rigidflex και ένα πιο επιθετικό πρωτόκολλο με πολλαπλές αεροδιαστολές έχουν πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αεροδιαστολές θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να χρειαστούν πολλαπλές αεροδιαστολές τόσο αρχικά όσο και στο μέλλον προκειμένου να διατηρηθεί η ανταπόκριση. Τέλος, σύμφωνα με την ανασκόπηση, τονίζεται η αναγκαιότητα να καθοριστεί πιο ακριβής τεχνική αεροδιαστολών, ώστε να προκύπτουν πιο εύκολα συμπεράσματα κατά την επιλογή μεταξύ αεροδιαστολών ή χειρουργείου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΣΚΟΠΟΣ

Πρωταρχικός σκοπός της ερευνητικής εργασίας είναι να αξιολογηθούν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των αεροδιαστολών. Η αχαλασία του οισοφάγου είναι μία χρόνια νόσος χωρίς οριστική θεραπεία, με τις αεροδιαστολές να αποτελούν την πρώτη, μη χειρουργική, θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της. Η αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών είναι προσωρινή και η νόσος έχει την τάση να υποτροπιάζει. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές που αξιολογούν κυρίως το βραχυπρόθεσμο θεραπευτικό αποτέλεσμα των αεροδιαστολών.

Με τη συγκεκριμένη εργασία στόχος είναι να διεξαχθούν συμπεράσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών και το ποσοστό υποτροπής τους τόσο σε βραχύ χρονικό διάστημα (12 μήνες) όσο και σε βάθος ετών (έως και 17 έτη παρακολούθησης). Αναλυτικότερα, μελετήθηκε το ποσοστό των ασθενών που υποτροπίασε και χρειάστηκε επανάληψη της αεροδιαστολής ή εναλλακτική θεραπεία (μυστομή), σε πόσο σύντομο χρονικό διάστημα συνέβη αυτό, καθώς και το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασε κλινική υποτροπή (βάσει επανεμφάνισης συγκεκριμένων συμπτωμάτων) μετά από μακροπρόθεσμη παρακολούθηση.

Επιμέρους ερωτήματα της εργασίας αποτελούν το ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών σχετιζόμενων με την τεχνική της αεροδιαστολής (διάτρηση ή αιμορραγία) ή ανεπιθύμητων συμπτωμάτων όπως ο καύσος, ώστε να αξιολογηθεί και η ασφάλεια των αεροδιαστολών ως θεραπευτική επιλογή. Αξιολογήθηκε, επίσης, η ανάγκη καθημερινής λήψης αναστολέα αντλίας πρωτονίων (Proton pump inhibitor PPI), το είδος της τροφής που προκαλεί κυρίως συμπτώματα στον ασθενή και το εάν η θερμοκρασία του νερού επιδεινώνει την κλινική του εικόνα ή όχι. Τέλος, αξιολογήθηκε το φύλο και η ηλικία του ασθενούς ως παράμετροι που μπορεί να σχετίζονται με την έκβαση της θεραπείας.

Μέσα από την εργασία αναμένεται λοιπόν να προκύψει ένα συμπέρασμα για την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών, για την ποιότητα ζωής που προσφέρουν στον ασθενή με αχαλασία και να αξιολογηθούν εάν πρέπει να αποτελούν πρώτη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς.

2.2 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

2.2.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθηκαν συνολικά 80 ασθενείς με ιδιοπαθή αχαλασία οισοφάγου, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αεροδιαστολή στη

Γαστρεντερολογική Κλινική του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας το διάστημα Ιανουάριος 2005 έως Δεκέμβριος 2017. Τα αναλυτικά στοιχεία των ασθενών και του πλήρους ιστορικού τους συλλέχθηκαν από το ηλεκτρονικό αρχείο της κλινικής.

Στην πλειονότητα των ασθενών η διάγνωση τέθηκε μετά από γαστροσκόπηση, μανομετρία και οισοφαγογράφημα. Όλοι οι ασθενείς, ως πρώτη θεραπεία, υποβλήθηκαν σε αεροδιαστολή ή σε μυοτομή κατά Heller. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν οι ασθενείς οι οποίοι κατέφυγαν σε Botox, είχαν ψευδοαχαλασία ή δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της αχαλασίας.

Επιπρόσθετα, οι ασθενείς απάντησαν και σε ένα τηλεφωνικό ερωτηματολόγιο, μετά από την πλήρη ενημέρωσή τους για το σκοπό της έρευνας και την προφορική συγκατάθεσή τους.

2.2.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Όλες οι αεροδιαστολές έγιναν με τη χρήση μπαλονιού Rigiflex και υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Αναλυτικότερα, ο ασθενής ήταν υπό τοπική αναισθησία με σπρέι λιδοκαΐνης και υπό καταστολή με μιδαζολάμη. Αρχικά γινόταν είσοδος ενός συρμάτινου οδηγού με ενδοσκοπικό τρόπο, η ορθή θέση του οποίου ελεγχόταν ακτινοσκοπικά. Ο διαστολέας προωθούνταν ολισθαίνοντας επί του οδηγού σύρματος και τοποθετούνταν στην περιοχή της καρδιοοισοφαγικής συμβολής (ΚΟΣ), με τέτοιο τρόπο ώστε η μεσότητα του αεροθαλάμου να είναι στην ανατομική περιοχή της ΚΟΣ (υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο). Ακολουθούσε διαστολή μέχρι να εξαφανισθεί ή να ελαττωθεί η κλεψυδροειδής διαμόρφωση του αεροθαλάμου στην ΚΟΣ. Μέγιστος χρόνος διαστολής ήταν τα 2 λεπτά (μία ή δύο φορές για ένα λεπτό). Μετά την ολοκλήρωση της αεροδιαστολής όλοι οι ασθενείς νοσηλεύοντουσαν στη Γαστρεντερολογική κλινική για 24ωρη παρακολούθηση προς αποκλεισμό διάτρησης ή άλλων μειζόνων επιπλοκών. Η πρακτική της κλινικής μας ήταν η επανάληψη της αεροδιαστολής επί υποτροπής των συμπτωμάτων του ασθενούς.

2.2.3 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Βραχυπρόθεσμο αποτέλεσμα: Ως βραχυπρόθεσμη υποτροπή ορίστηκε το διάστημα των 12 μηνών στο οποίο οι ασθενείς: (i) Χρειάστηκαν επανάληψη της αεροδιαστολής ή εναλλακτική θεραπεία (μυοτομή ή botox) μέσα στους πρώτους 12 μήνες ή (ii) Παρουσίασαν επιπλοκή (διάτρηση) κατά τη διενέργεια της αεροδιαστολής.

Μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα: Η μακροχρόνια επιτυχία των αεροδιαστολών αξιολογήθηκε βάσει δύο παραμέτρων: (i) Το ποσοστό υποτροπής των ασθενών καθοριζόμενο από δύο επιμέρους παραμέτρους (α) την ανάγκη ενδιάμεσης θεραπείας (επανάληψη αεροδιαστολής,

μυοτομή ή botox) και (b) την συμπτωματική υποτροπή, σύμφωνα με το Eckardt σκορ, για όσους ασθενείς δε χρειάστηκαν ενδιάμεση θεραπεία και (ii) Τη συμπτωματική υποτροπή για το σύνολο των ασθενών, ανεξαρτήτως ενδιάμεσης θεραπείας, σύμφωνα με το Eckardt σκορ.

Συμπτωματική υποτροπή: Η συμπτωματική ή κλινική υποτροπή των ασθενών καθορίστηκε βάσει του Eckardt σκορ (Παράρτημα), το οποίο αξιολογεί τη δυσφαγία, τις αναγωγές και το θωρακικό άλγος ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους (σε κάθε γεύμα, καθημερινά, σπάνια και ποτέ) και την απώλεια βάρους. Το σκορ κυμαίνεται από 0 έως 12. Ασθενείς με σκορ < 4 θεωρούνται ότι βρίσκονται σε ύφεση, ενώ όσοι έχουν σκορ ≥ 4 θεωρούνται ότι απέτυχαν στη θεραπεία.

Δευτερεύουσες παράμετροι: Το σύνολο των ασθενών αξιολογήθηκε με επιπλέον ερωτήσεις (Παράρτημα) για τη συχνότητα εμφάνισης καύσους (σε κάθε γεύμα, καθημερινά, σπάνια και ποτέ), την ανάγκη χρήσης PPI, αν υπάρχει κάποιο είδος τροφής που τους προκαλεί συμπτώματα (στερεό ή υγρό), αν η θερμοκρασία του νερού επιδεινώνει τα συμπτώματά τους, αν είναι ευχαριστημένοι με την ποιότητα ζωής τους και εάν υπάρχουν προγνωστικοί παράγοντες για την έκβαση της θεραπείας.

2.2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Πραγματοποιήθηκε περιγραφική ανάλυση των μεταβλητών καθώς και η κατάλληλη στατιστική ανάλυση για τη διερεύνηση των ερευνητικών ερωτημάτων. Τα δεδομένα της παρούσας επιδημιολογικής έρευνας αναλύθηκαν στατιστικά με το λογισμικό SPSS Statistics (version 25). Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας. Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες (σχετικές, %) συχνότητες. Ο Kaplan Meier εκτιμητής χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της διάμεσης συνολικής επιβίωσης χωρίς υποτροπή της νόσου. Επιπλέον, εκτιμήθηκε ο χρόνος επιβίωσης χωρίς υποτροπή της νόσου στους ασθενείς που είχαν συμπληρώσει 12 μήνες παρακολούθησης. Τέλος, οι καμπύλες επιβίωσης χωρίς υποτροπή της νόσου μέσω του Kaplan Meier εκτιμητή παρουσιάζονται συνολικά, με βάση το φύλο και με βάση την ηλικία. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως $p < 0,05$.

2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.3.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Από το συνολικό δείγμα των 80 ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια για την εισαγωγή στη μελέτη οι 10 ασθενείς απεβίωσαν λόγω άλλης αιτίας, οι 8 χάθηκαν στην παρακολούθηση, 1

ασθενής αρνήθηκε να συμμετάσχει και σε 1 ασθενή τοποθετήθηκε γαστροστομία για άλλη αιτία.

Στον πίνακα 3 περιγράφονται τα ατομικά χαρακτηριστικά για το σύνολο του δείγματος. Από τους συνολικά 60 ασθενείς η πλειοψηφία ήταν άντρες (N=37, 61,7%), ενώ το 38,3% (N=23) ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 65.67 χρόνια.

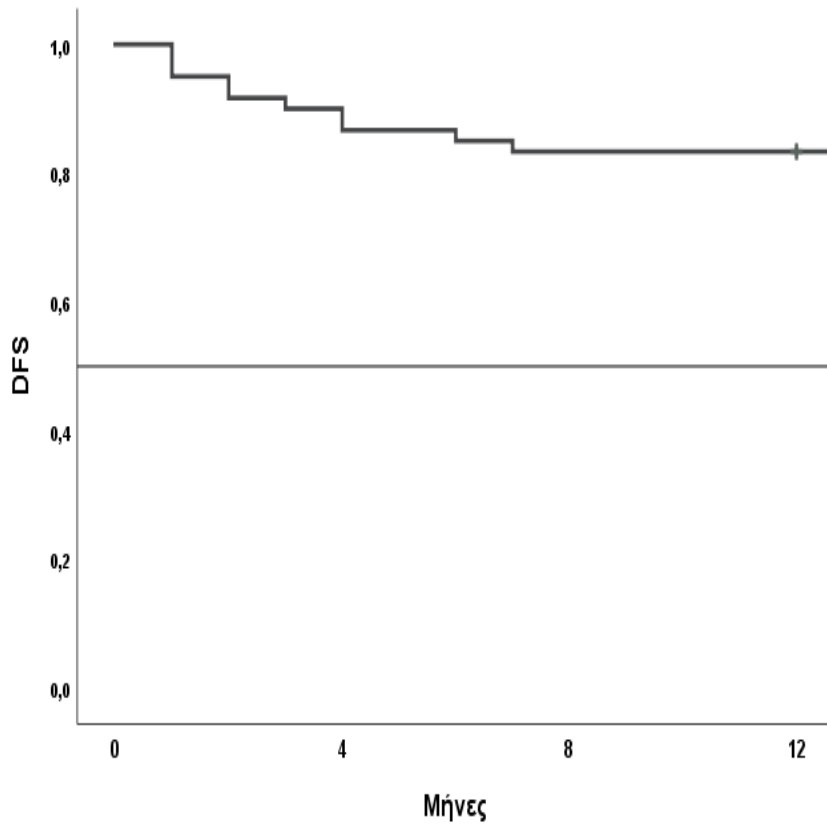
Πίνακας 3

Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (N=60)

	N	%	
Φύλο	<i>Ανδρας</i>	37	61.7
	<i>Γυναίκα</i>	23	38.3
Ηλικία	<i>Μέση τιμή</i>	65.67	
	<i>Τυπική απόκλιση</i>	17.08	
	<i>Ελάχιστη</i>	26	
	<i>Μέγιστη</i>	89	

2.3.2 ΒΡΑΧΥΠΡΟΘΕΣΜΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ (12 ΜΗΝΕΣ)

Από τους συνολικά 60 ασθενείς, παρατηρείται ότι οι 10 ασθενείς υποτροπίασαν μέσα στους πρώτους 12 μήνες. Από αυτούς τους ασθενείς, όλοι επανέλαβαν την αεροδιαστολή. Στην πλειοψηφία των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν μπαλόνια 30 mm για την 1^η αεροδιαστολή και 35 mm για τη 2^η αεροδιαστολή. Εξαιρέση αποτελεί ένας ασθενής, στον οποίον και οι δύο αεροδιαστολές έγιναν με μπαλόνι 30 mm. Σε δύο ασθενείς απέτυχε και η 2^η αεροδιαστολή και κατέφυγαν σε χειρουργική αντιμετώπιση (μυτομή) μέσα στο 1^ο έτος από την αρχική θεραπεία. Κανένας ασθενής δεν έκανε botox και σε κανέναν ασθενή δε συνέβη κάποια επιπλοκή (διάτρηση) κατά τη διενέργεια της αεροδιαστολής. Συνοψίζοντας, όπως προκύπτει και από το Διάγραμμα 1, η πιθανότητα να υποτροπιάσει ένας ασθενής, μετά τη θεραπεία, τους πρώτους 12 μήνες δεν ξεπερνά το 20%.



Διάγραμμα 1

Καμπύλη Kaplan-Meier για την πιθανότητα επιβίωσης χωρίς υποτροπή της νόσου τους πρώτους 12 μήνες μετά τη θεραπευτική αγωγή (Disease free survival DFS)

2.3.3 ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΝΟΛΙΚΩΝ ΑΕΡΟΔΙΑΣΤΟΛΩΝ

Οι περισσότεροι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αεροδιαστολή μία φορά σε ποσοστό 71.1% (N=43), ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς που έκαναν αεροδιαστολή δύο φορές ήταν 20% (N=12). Με μικρότερα ποσοστά ακολουθούν οι ασθενείς που κατέφυγαν σε αεροδιαστολή τρεις φορές (N=3, 5%) και τέσσερις φορές (N=2, 3.3%) (Γράφημα 1). Η μέση τιμή των αεροδιαστολών για τους 60 ασθενείς, το συνολικό διάστημα παρακολούθησης, ήταν 1,4.



Γράφημα 1

Κατανομή ως προς το συνολικό αριθμό αεροδιαστολών που υποβλήθηκαν οι ασθενείς

2.3.4 ΜΕΓΕΘΟΣ ΜΠΑΛΟΝΙΟΥ ΑΕΡΟΔΙΑΣΤΟΛΩΝ

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα μεγέθη μπαλονιού που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε αεροδιαστολή. Παρατηρείται ότι στην 1^η αεροδιαστολή χρησιμοποιήθηκε μπαλόνι 30mm για την πλειοψηφία των ασθενών (N=58, 96,7%), ενώ μπαλόνι 35 mm χρησιμοποιήθηκε για δύο άτομα (N=2, 3.3%), εκ των οποίων κανένας δεν εμφάνισε υποτροπή. Όσον αφορά το μέγεθος του μπαλονιού κατά τη δεύτερη θεραπεία παρατηρείται ότι στους περισσότερους ασθενείς χρησιμοποιήθηκε μπαλόνι 35 mm (N=11, 64,7%), εκ των οποίων τρεις εμφάνισαν υποτροπή, και ακολουθεί με μικρότερα ποσοστά το ποσοστό των ασθενών που χρησιμοποιήθηκε μπαλόνι 30 mm (N=6, 35.3% %), εκ των οποίων τέσσερις εμφάνισαν υποτροπή. Επιπλέον, για τους ασθενείς που υποτροπίασαν και χρειάστηκαν 3^η αεροδιαστολή χρησιμοποιήθηκε μπαλόνι διαμέτρου 30 mm στους 3 ασθενείς, όπου υποτροπίασαν οι 2, και μπαλόνι διαμέτρου 35 mm στους άλλους 2, όπου δεν υποτροπίασε κανείς. Τέλος, όσον αφορά το μέγεθος μπαλονιού κατά την τέταρτη θεραπεία παρατηρείται ότι στον 1 ασθενή χρησιμοποιήθηκε μπαλόνι 35 mm και στον άλλον 30 mm.

Πίνακας 4

Περιγραφικά χαρακτηριστικά ως προς το μέγεθος μπαλονιού σε κάθε θεραπεία

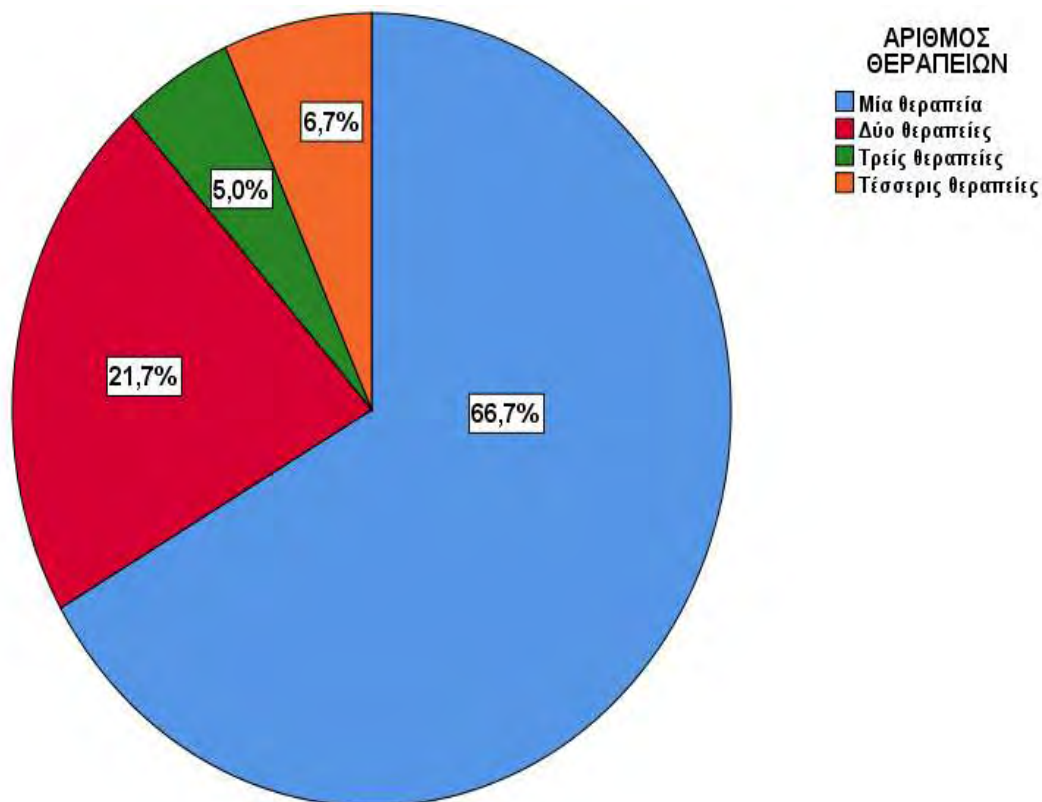
	N	%
Μέγεθος μπαλονιού (χιλιοστά)		
Πρώτη θεραπεία		
30 χιλιοστά	58	96.7
35 χιλιοστά	2	3.3
Δεύτερη θεραπεία		
30 χιλιοστά	6	35.3
35 χιλιοστά	11	64.7
Τρίτη θεραπεία		
30 χιλιοστά	3	60
35 χιλιοστά	2	40
Τέταρτη θεραπεία		
30 χιλιοστά	1	50
35 χιλιοστά	1	50

2.3.5 ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

Η μακροπρόθεσμη υποτροπή, όπως ορίζεται από την ανάγκη ενδιάμεσης θεραπείας, αποτυπώνεται στο Γράφημα 2. Συγκεκριμένα, 40 ασθενείς χρειάστηκαν μόνο μία θεραπεία, ενώ 13 ασθενείς χρειάστηκαν δύο θεραπείες. Με μικρότερα ποσοστά ακολουθούν οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τρεις θεραπείες (N=3, 5%) και οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τέσσερις θεραπείες (N=4, 6.7%). Έτσι, βάσει της ανάγκης υποβολής των ασθενών σε νέα θεραπεία (επανάληψη αεροδιαστολής, μυτομή ή botox) το 66,7% των ασθενών είχε πετυχημένη αρχική θεραπεία και δε χρειάστηκε καμία ενδιάμεση παρέμβαση το χρονικό διάστημα παρακολούθησης του (μέσο διάστημα 8,5 έτη).

Δύο ασθενείς, μετά από δύο αποτυχημένες αεροδιαστολές με μπαλόνια διαμέτρου 30mm και 35 mm, κατέφυγαν στη χειρουργική επιλογή και ένας ασθενής, μετά από 3 αποτυχημένες αεροδιαστολές με μπαλόνια 30 mm 2 φορές και 35 mm μία φορά, επέλεξε τη χειρουργική αντιμετώπιση.

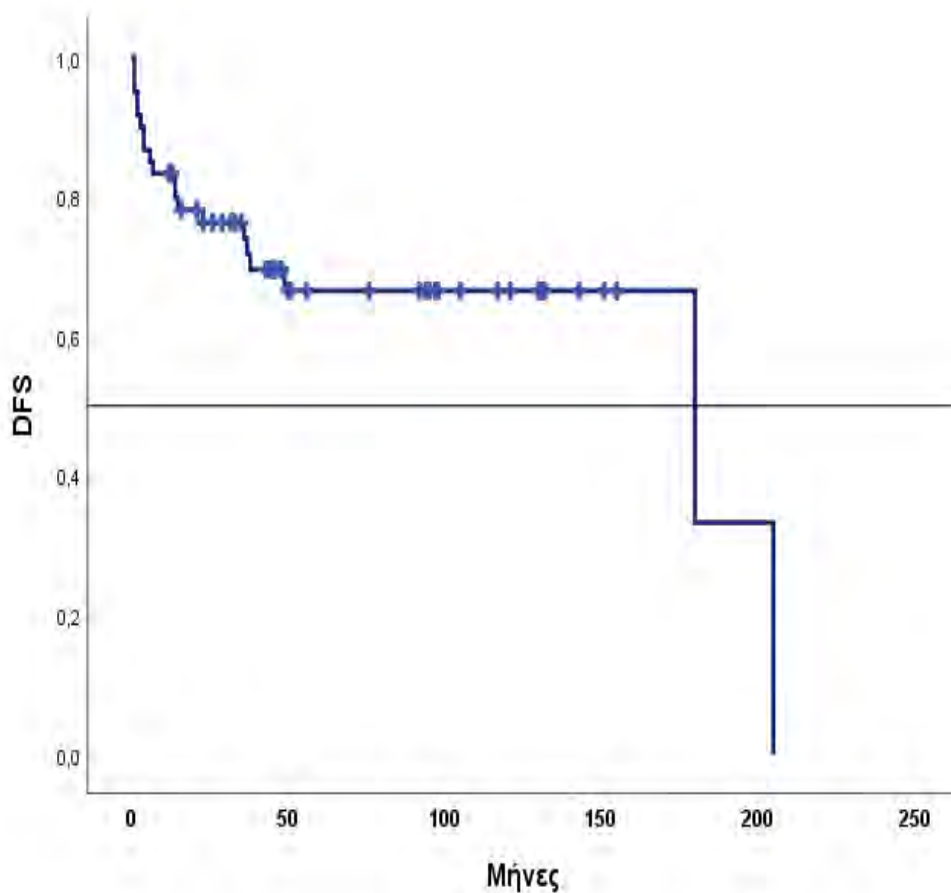
Τέσσερις ασθενείς, οι οποίοι επέλεξαν τη μυτομή ως 1^η θεραπευτική επιλογή, υποτροπίασαν και χρειάστηκαν αεροδιαστολή μετά από ένα μέσο διάστημα 86,75 μηνών από το χειρουργείο.



Γράφημα 2

Κατανομή ως προς τον αριθμό θεραπειών των ασθενών

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται η αντίστοιχη καμπύλη Kaplan-Meier (Διάγραμμα 2) για τη συνολική επιβίωση των ασθενών χωρίς υποτροπή της νόσου (Disease-free survival, DFS), μετά τη θεραπευτική παρέμβαση. Από το διάγραμμα παρατηρείται ότι στους 50 μήνες, στους 100 μήνες και στους 150 μήνες το ποσοστό των ασθενών που υποτροπιάζει είναι το ίδιο και συγκεκριμένα το 35%. Στους 180 μήνες, μετά την αεροδιαστολή, παρατηρείται υποτροπή στο 50% των ασθενών.



Διάγραμμα 2

Καμπύλη Kaplan-Meier για την πιθανότητα επιβίωσης χωρίς υποτροπή της νόσου μετά τις αεροδιαστολές (Disease free survival DFS)

Οι 40 ασθενείς, οι οποίοι είχαν πετυχημένη αρχική θεραπεία, καθώς δε χρειάστηκαν ενδιάμεση παρέμβαση, αξιολογήθηκαν για συμπτωματική υποτροπή σύμφωνα με το Eckardt σκορ (Πίνακας 5). Όπως πρόεκυψε, 11 από αυτούς τους ασθενείς παρουσίασαν Eckardt σκορ ≥ 4 και άρα είχαν αποτυχία της θεραπείας, ενώ οι υπόλοιποι 29 παρουσίασαν ύφεση (Eckardt σκορ < 4). Άρα το ποσοστό επιτυχίας, αξιολογώντας και τις δύο παραμέτρους (ενδιάμεση θεραπεία και Eckardt σκορ), μειώνεται στο 48,3% από το 66,7%.

Πίνακας 5

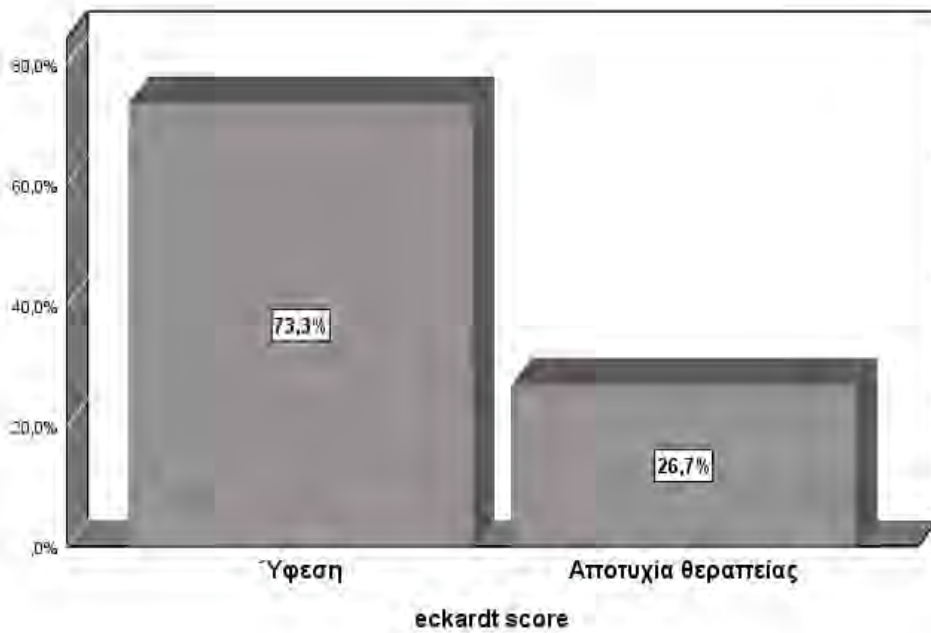
Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που δεν έλαβαν ενδιάμεση θεραπεία σύμφωνα με το Eckardt σκορ (N=40)

		N	%
Eckardt score	Ύφεση	29	72.5
	Αποτυχία θεραπείας	11	27.5

2.3.6 ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

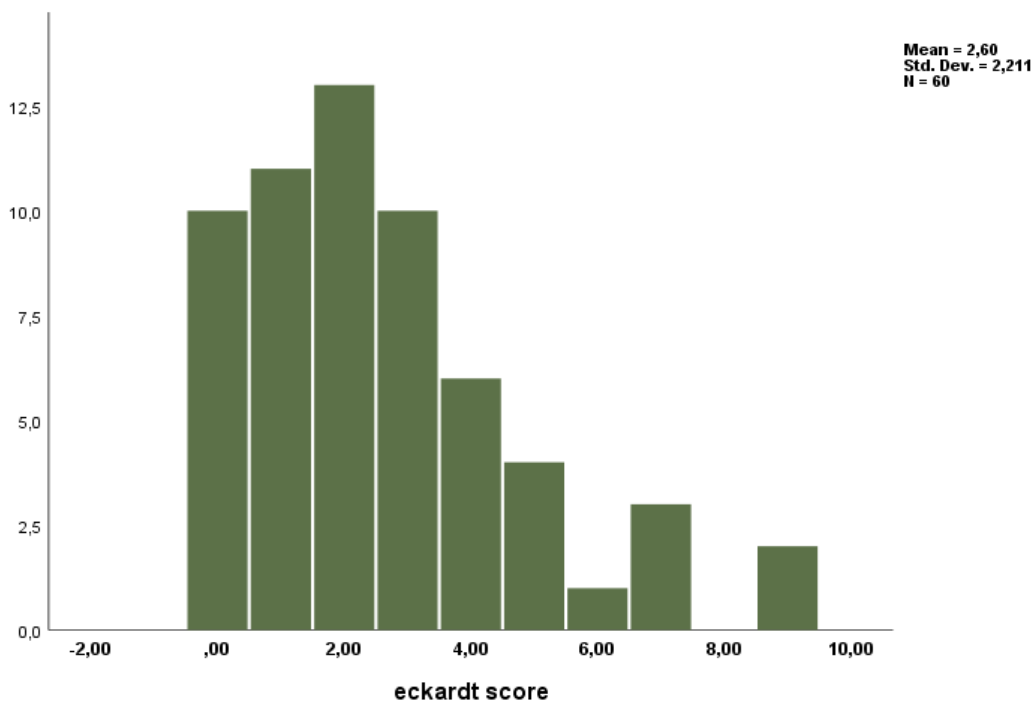
Η συμπτωματική ή κλινική υποτροπή, όπως καθορίστηκε από το Eckardt σκορ, αφορά το σύνολο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αεροδιαστολή, ανεξαρτήτως ενδιάμεσης θεραπείας. Από το συνολικό δείγμα, οι περισσότεροι ασθενείς, κατά την περίοδο της τηλεφωνικής τους αξιολόγησης (Νοέμβριος 2018), ήταν σε ύφεση σε ποσοστό 73.3% (N=44) και οι υπόλοιποι ασθενείς (N=16) παρουσίασαν υποτροπή των συμπτωμάτων και αποτυχία της θεραπείας (Γράφημα 3).

Τίμη Eckardt σκορ ≥ 4 θεωρείται αποτυχημένη θεραπεία. Στη μελέτη μας η μέση τιμή του Eckardt σκορ ήταν 2,6 (Γράφημα 4).



Γράφημα 3

Κατανομή συνολικού δείγματος ασθενών ως προς το Eckardt score



Γράφημα 4

Κατανομή συνολικού δείγματος ασθενών ως προς το Eckardt score

Όσον αφορά τις επιμέρους παραμέτρους του Eckardt σκορ περιγράφονται πιο αναλυτικά στον Πίνακα 6, με τη δυσφαγία και τις αναγωγές να εμφανίζονται πιο συχνά (76,6% και 63,3% των ασθενών αντίστοιχα) συγκριτικά με το θωρακικό άλγος που δεν είναι τόσο σύνηθες (13,3% των ασθενών). Τέλος, απώλεια βάρους (μέχρι 10 Kg) παρουσιάζει το 16,7% των ασθενών.

Πίνακας 6

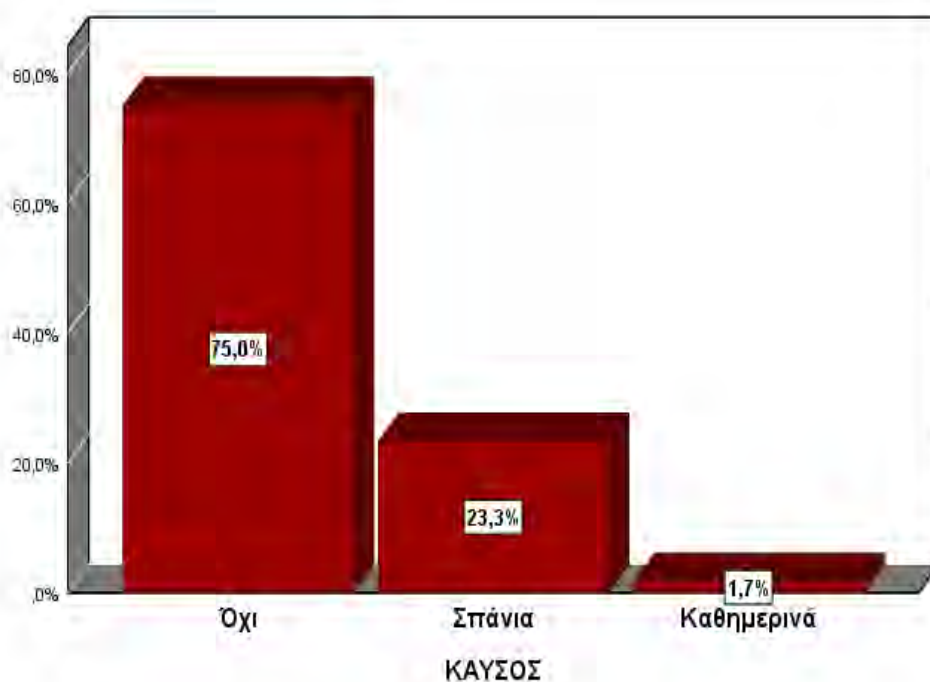
Περιγραφικά χαρακτηριστικά ως προς τα συμπτώματα των ασθενών

	N	%
Δυσφαγία		
<i>Όχι</i>	14	23.3
<i>Σπάνια</i>	27	45
<i>Καθημερινά</i>	14	23.3
<i>Σε κάθε γεύμα</i>	5	8.3
Αναγωγές		
<i>Όχι</i>	22	36.7
<i>Σπάνια</i>	19	31.7
<i>Καθημερινά</i>	15	25
<i>Σε κάθε γεύμα</i>	4	6.7
Θωρακικό άλγος		
<i>Όχι</i>	52	86.7
<i>Σπάνια</i>	6	10
<i>Καθημερινά</i>	0	0
<i>Σε κάθε γεύμα</i>	2	3.3
Απώλεια βάρους		
<i>Όχι</i>	50	83.3
<i><5</i>	7	11.7
<i>5-10</i>	3	5
<i>>10</i>	0	0

2.3.7 ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΥΣΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

ΚΑΥΣΟΣ

Παρατηρείται ότι, από το σύνολο των 60 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αεροδιαστολές, το 75% (N=45) των ασθενών δεν παρουσιάζει καύσο, ενώ το 23.3% (N=14) παραπονιέται για καύσο σπάνια. Ένας μόνο ασθενής εμφανίζει καύσο καθημερινά και κανένας ασθενής δεν εμφανίζει καύσο σε κάθε γεύμα.

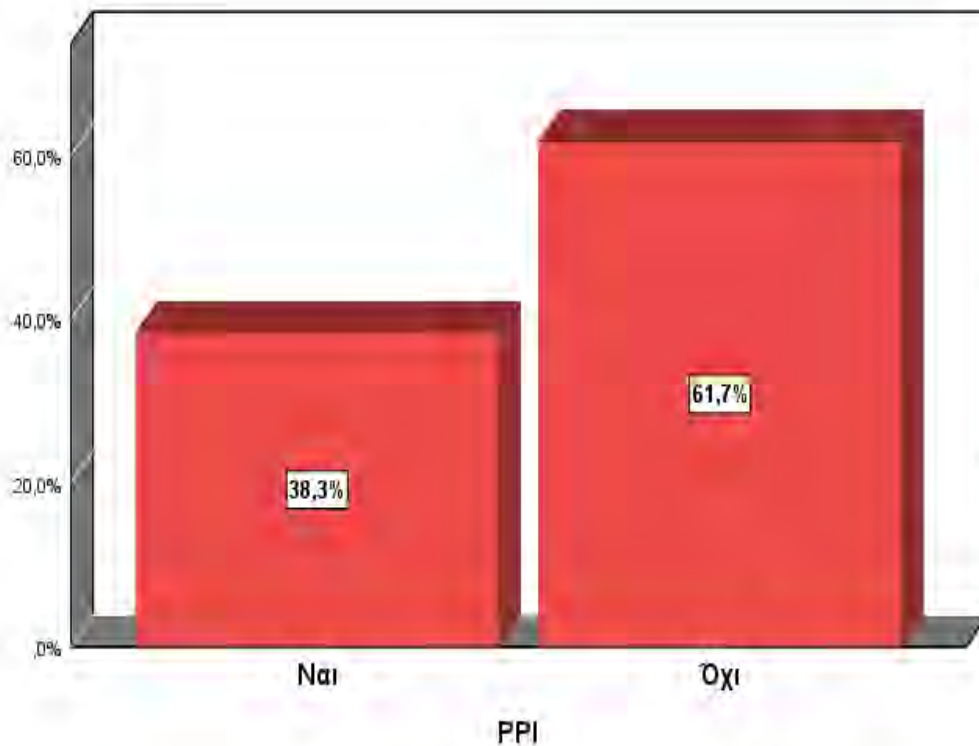


Γράφημα 5

Κατανομή συνολικού δείγματος ασθενών ως προς την εμφάνιση καύσου

ΧΡΗΣΗ PPI

Από τους συνολικά 60 ασθενείς ανάγκη λήψης PPI παρουσιάζουν οι 23 ασθενείς. Τα ποσοστά των ασθενών που λαμβάνουν ή όχι συστηματικά PPI αποτυπώνονται στο Γράφημα 6.

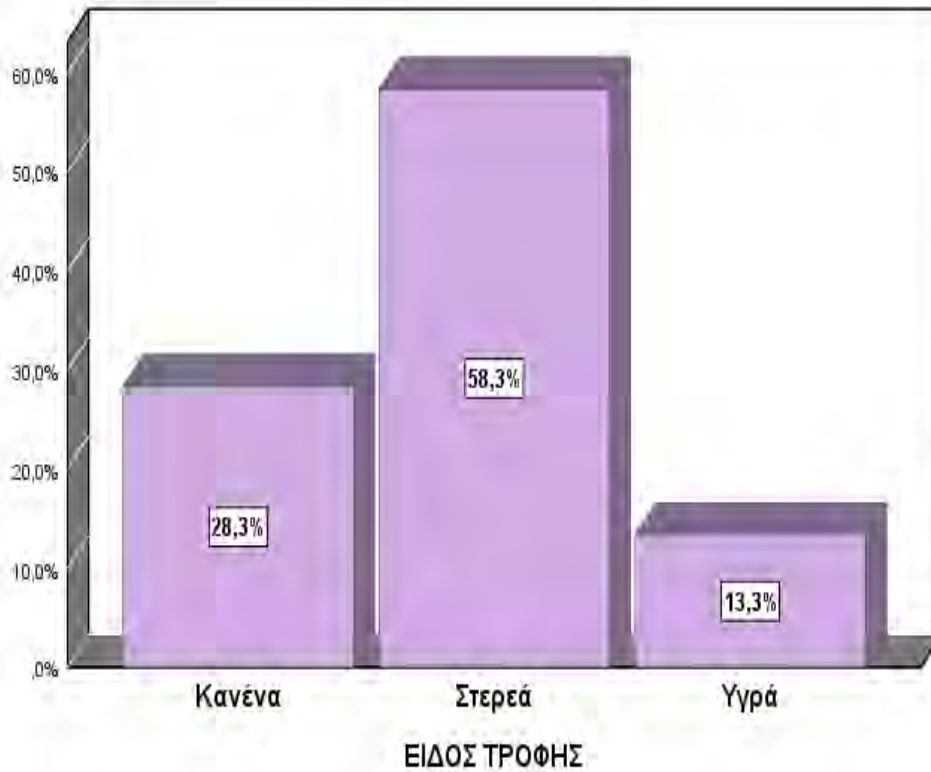


Γράφημα 6

Κατανομή συνολικού δείγματος ασθενών ως προς την ανάγκη λήψης PPI

ΕΙΔΟΣ ΤΡΟΦΗΣ

Οι ασθενείς ερωτήθηκαν για το είδος της τροφής που τους προκαλεί κυρίως συμπτώματα. Οι 35 ασθενείς απάντησαν τα στερεά φαγητά (κυρίως σκληρά και στεγνά φαγητά, όπως η κόρα του ψωμιού και το κρέας, το ρύζι και τα φρούτα), 8 ασθενείς τα υγρά και οι υπόλοιποι ασθενείς πως δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο φαγητό που να επιδεινώνει την κλινική τους εικόνα (Γράφημα 7).



Γράφημα 7

Κατανομή συνολικού δείγματος ασθενών ως προς το είδος της τροφής που τους προκαλεί συμπτώματα

ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΝΕΡΟΥ

Οι ασθενείς ερωτήθηκαν για το αν η θερμοκρασία του νερού που πίνουν παίζει ρόλο στην εμφάνιση συμπτωμάτων και στην επιδείνωση της κλινικής τους εικόνας. Μόνο 7 ασθενείς απάντησαν θετικά στο παραπάνω ερώτημα, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών (N=53) δήλωσε ότι η θερμοκρασία δεν παίζει κανένα ρόλο. Μάλιστα και οι 7 ασθενείς που απάντησαν θετικά δήλωσαν ότι το κρύο νερό είναι αυτό που τους επιδεινώνει (Γράφημα 8).



Γράφημα 8

Κατανομή ασθενών ως προς την επίδραση της θερμοκρασία νερού στην εμφάνιση συμπτωμάτων

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Η πλειοψηφία των ασθενών (συγκεκριμένα οι 49 από τους 60 ασθενείς) είναι ευχαριστημένη με την ποιότητα ζωής της και δε νιώθει ότι η αχαλασία περιορίζει την καθημερινή και κοινωνική της ζωή (Γράφημα 9).



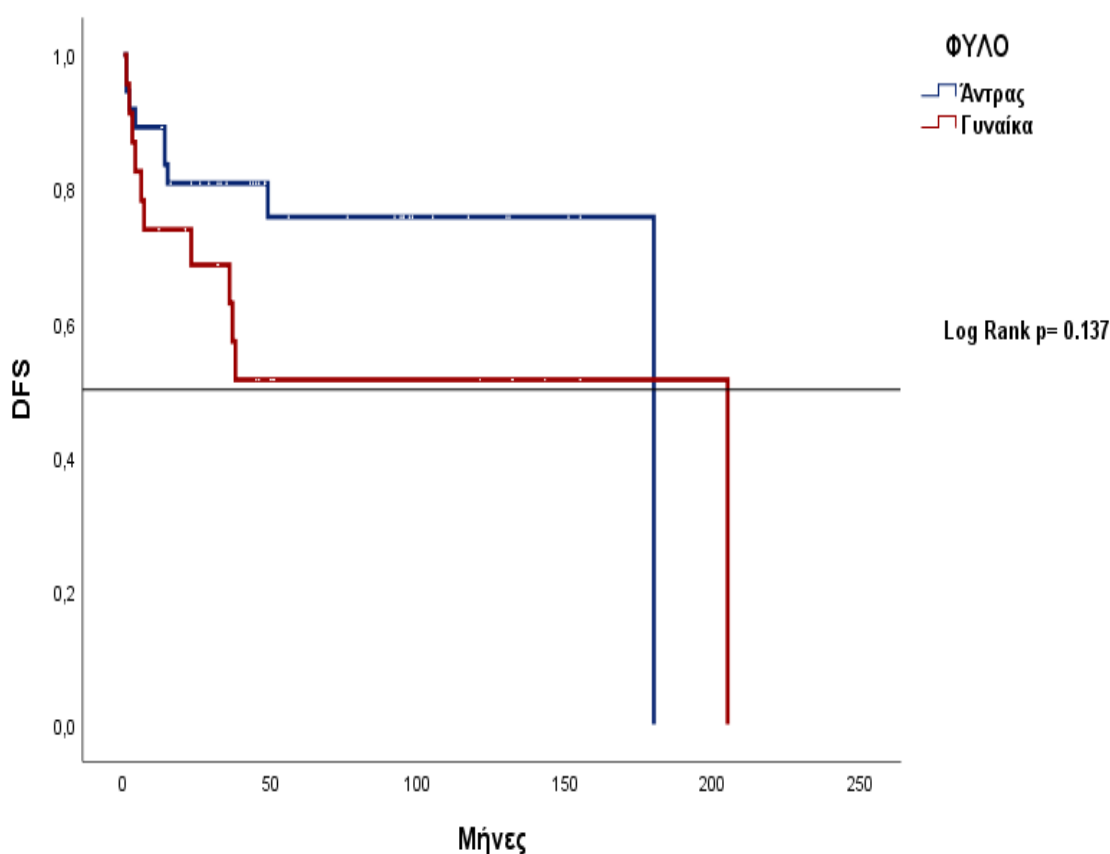
Γράφημα 9

Κατανομή των ασθενών ως προς την ποιότητα ζωής τους

2.3.8 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΕΡΟΔΙΑΣΤΟΛΩΝ (ΦΥΛΟ, ΗΛΙΚΙΑ)

1. ΦΥΛΟ

Στο Διάγραμμα 3 παρουσιάζεται η καμπύλη Kaplan-Meier και το αποτέλεσμα του Log-Rank τεστ ανάλογα με το φύλο. Παρατηρείται ότι το φύλο των ασθενών δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα και δε σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών χωρίς υποτροπή της νόσου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (Log-Rank $p=0.137$).

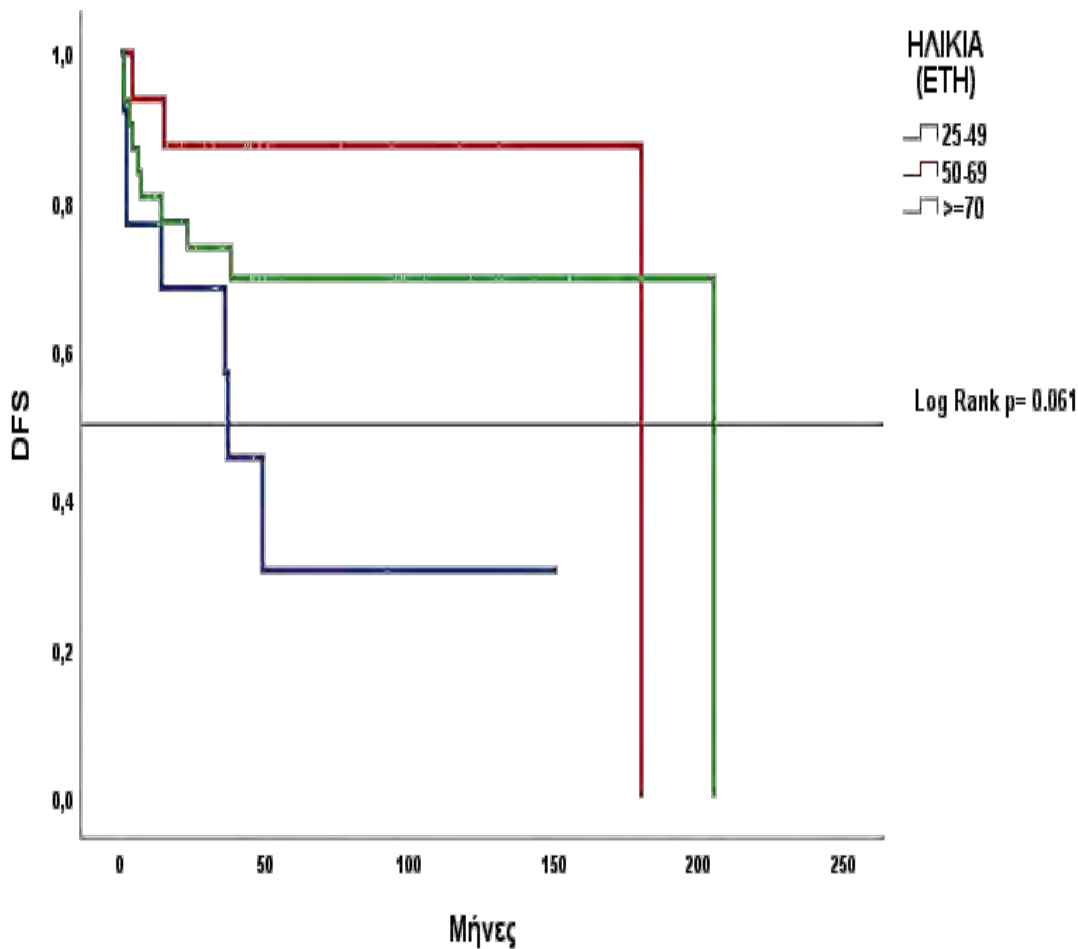


Διάγραμμα 3

Καμπύλη Kaplan-Meier για την πιθανότητα επιβίωσης χωρίς υποτροπή της νόσου (Disease free survival DFS) ανάλογα με το φύλο των ασθενών

2. ΗΛΙΚΙΑ

Στο Διάγραμμα 4 παρουσιάζεται η καμπύλη Kaplan-Meier και το αποτέλεσμα του Log-Rank τεστ ανάλογα με την ηλικιακή κατηγορία των ασθενών. Παρατηρείται ότι η ηλικιακή κατηγορία των ασθενών δε σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών χωρίς υποτροπή της αχαλασίας σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (Log-Rank $p=0.061$).



Διάγραμμα 4

Καμπύλη Kaplan-Meier για την πιθανότητα επιβίωσης χωρίς υποτροπή της νόσου (Disease free survival DFS) ανάλογα με την ηλικιακή κατηγορία των ασθενών

2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αρχικά, στη μελέτη μας, αξιολογήθηκε η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών (διάστημα 12 μηνών), η οποία υπολογίζεται σε ποσοστό περίπου 83%. Με άλλα λόγια, το ποσοστό υποτροπής των αεροδιαστολών, εντός του 1^{ου} έτους, δε ξεπερνά το 20%. Το αποτέλεσμα αυτό είναι παρόμοιο και συγκρίσιμο με τα ήδη υπάρχοντα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών της διεθνούς βιβλιογραφίας, όπου αναφέρεται ότι η βραχυπρόθεσμη επιτυχία των αεροδιαστολών κυμαίνεται μεταξύ 71%-91% [31] και το αντίστοιχο ποσοστό για τη Heller μυοτομή μεταξύ 75%-90% [48, 54].

Η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε κυρίως στη μακροπρόθεσμη επιτυχία των αεροδιαστολών. Σύμφωνα, λοιπόν, με την ερευνητική μας μελέτη, το ποσοστό υποτροπής των ασθενών, όπως προκύπτει από την ανάγκη ενδιάμεσης θεραπείας, στους 50 μήνες, στους 100 μήνες και στους 150 μήνες είναι ίδιο και δεν ξεπερνά το 35%. Ωστόσο, η παρακολούθηση των ασθενών επεκτείνεται έως τους 180 μήνες και τους 205 μήνες, με το ποσοστό υποτροπής να είναι 50% και 65% αντίστοιχα. Επειδή όμως τόσο μακρά παρακολούθηση αφορά πολύ μικρό δείγμα ασθενών (μόλις δύο) απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και αποφυγή εξαγωγής εσφαλμένων συμπερασμάτων. Εάν στη μακροπρόθεσμη υποτροπή συνυπολογίσουμε και το Eckardt σκορ βλέπουμε ότι το ποσοστό επιτυχίας των αεροδιαστολών είναι μικρότερο. Το 27,5% των ασθενών, από τους ασθενείς που δεν έλαβαν ενδιάμεση θεραπεία, έχει κλινική υποτροπή (Eckardt σκορ ≥ 4), χωρίς ωστόσο να έχει αναζητήσει επιπλέον ιατρική βοήθεια. Έτσι, η επιτυχία των αεροδιαστολών μειώνεται από το 66,7% στο 48,3%. Ενώ, λοιπόν, μόνο το 33,3% των ασθενών απευθύνεται στο γιατρό για επανάληψη θεραπείας ή νέα θεραπεία, βλέπουμε ότι το πραγματικό ποσοστό υποτροπής είναι περίπου 52%. Επιπρόσθετα, η μακροπρόθεσμη επιτυχία των αεροδιαστολών αξιολογήθηκε με τη χρήση του Eckardt σκορ και για το σύνολο των ασθενών. Όπως προκύπτει, το 73,3% των ασθενών παραμένει σε ύφεση μετά από ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 8,5 ετών και ένα μέσο αριθμό αεροδιαστολών 1,4 ανά ασθενή.

Συγκρίνοντας τη συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη με τη μελέτη των Elliott, et al [54], η οποία αφορά ένα μεγαλύτερο δείγμα ασθενών αλλά παρόμοιο διάστημα παρακολούθησης, προκύπτει υποτροπή και ανάγκη επιπλέον θεραπείας στο 43% των ασθενών. Στην παρούσα μελέτη το αντίστοιχο ποσοστό είναι 33,4%. Το ποσοστό υποτροπής σύμφωνα με το Eckardt σκορ είναι παρόμοιο (71% έναντι 73,3%). Στη μελέτη των Elliot, et al ακολουθήθηκε πιο επιθετική θεραπεία με διαβαθμισμένη προσέγγιση και διαδοχικές αεροδιαστολές ανά 2-3 εβδομάδες. Παρά τη διαφορετική θεραπευτική στρατηγική βλέπουμε ότι τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα. Αντιστοίχως στη μελέτη των Hulselmans, et al [33], όπου και εδώ η θεραπεία είναι πιο επιθετική, με συνεδρίες αεροδιαστολών σε 3 διαδοχικές μέρες, με στόχο

πίεση στον ΚΟΣ <15 mmHg, το ποσοστό επιτυχίας στα 8 χρόνια είναι 65%, παρόμοιο με το αντίστοιχο 66,7% της παρούσας έρευνας. Στη μελέτη των Eckardt VF, et al [3], όπου τόσο το δείγμα των ασθενών όσο και το διάστημα παρακολούθησης είναι παρόμοιο με την παρούσα μελέτη, παρατηρείται σημαντική διαφορά στα ποσοστά υποτροπής. Συγκεκριμένα, μόλις το 36% των ασθενών παραμένει σε ύφεση στα 10 έτη, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην παρούσα έρευνα είναι σχεδόν το διπλάσιο. Αιτία αυτής της διαφοράς και της μακροπρόθεσμης αποτυχίας των αεροδιαστολών στη μελέτη των Eckardt VF θεωρείται η χρήση διαστολέων Brownie –Mc Hardy και όχι Rigiflex.

Κατά τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών, το 81,7% δήλωσε ότι είναι ευχαριστημένο με την ποιότητα ζωής του. Το ποσοστό αυτό είναι υψηλό εάν αξιολογήσουμε ότι το ποσοστό που αναφέρει κλινική ύφεση είναι 73,3%. Επίσης, το 58,3% των ασθενών αναφέρει εμφάνιση συμπτωμάτων κυρίως κατά την κατάποση στερεών φαγητών (ψωμί, κρέας, ρύζι, φρούτα) ενώ το 13,3% κυρίως με τα υγρά. Πιθανότατα οι ασθενείς έχουν μάθει να διαχειρίζονται τη νόσο και τα συμπτώματά τους χωρίς να επηρεάζεται η ποιότητα ζωής τους. Πολλοί ασθενείς ανέφεραν ότι επιλέγουν καλό και παρατεταμένο μάσημα της τροφής, χρήση νερού για διευκόλυνση της κατάποσης και αποφυγή των σκληρών και «στεγνών» φαγητών. Επιπλέον, το 11,7% των ασθενών ανέφερε ότι το κρύο νερό αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα και επιδεινώνει τα συμπτώματά του. Η μελέτη των Yutang Ren, Meiyung Ke, et al [59] έχει καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με αχαλασία θα ήταν προτιμότερο να επιλέγουν ζεστά φαγητά και να αποφεύγουν το κρύο νερό και τα κρύα τρόφιμα, καθώς το κρύο αυξάνει την πίεση στον ΚΟΣ και επιδεινώνει τα συμπτώματά τους (δυσφαγία, αναγωγές, θωρακικό άλγος). Έτσι, στους ασθενείς με αχαλασία θα μπορούσε να προταθεί να παρατηρήσουν αν η θερμοκρασία παίζει ρόλο στην κλινική τους εικόνα και αναλόγως να επιλέγουν ζεστά φαγητά και να αποφεύγουν τα κρύα τρόφιμα και ροφήματα.

Όσον αφορά την εμφάνιση καύσου, τα 2/3 των ασθενών δεν παρουσίαζαν καύσο μετά τις αεροδιαστολές και μόλις το 24% αναφέρει συμπτώματα καύσου και αυτά συνήθως σπάνια. Ωστόσο χρήση PPI, για οποιοδήποτε λόγο, αναφέρει το 38,3% των ασθενών, οπότε εν μέρει η εμφάνιση καύσους μπορεί να υποεκτιμάται. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα ευνοϊκά συγκριτικά με άλλες μελέτες, όπου η εμφάνιση καύσους υπολογίζεται περίπου στο 35% των ασθενών [34]. Επίσης, έχουν περιγραφεί και σοβαρές περιπτώσεις με ελκωτική οισοφαγίτιδα και πεπτικές στενώσεις [60]. Αυτή η διαφορά της εμφάνισης καύσους συγκριτικά με την παρούσα μελέτη μπορεί να οφείλεται στην πιο συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση που εφαρμόζεται, καθώς σε κανέναν ασθενή δε χρησιμοποιήθηκε μπαλόνι 40 mm και οι αεροδιαστολές επαναλαμβανόντουσαν μόνο επί υποτροπής των συμπτωμάτων. Ακόμη, διάτρηση στη συγκεκριμένη μελέτη δε συνέβη σε κανέναν ασθενή. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα ποσοστά διάτρησης μετά τις αεροδιαστολές κυμαίνονται από 0-7% [54]. Και εδώ η διαφορά οφείλεται στη διάμετρο των μπαλονιών αεροδιαστολών καθώς και στο

διαφορετικό πρωτόκολλο διαστολών που επιλέγεται να εφαρμόζεται στην εκάστοτε μελέτη. Αποτέλεσμα, να μη μπορεί να υπάρξει ξεκάθαρη σύγκριση μεταξύ των ερευνητικών μελετών [58].

Η αξιολόγηση των προγνωστικών παραμέτρων (φύλο και ηλικία) για την πρόβλεψη της επιτυχίας των αεροδιαστολών δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα ($p < 0,05$). Αρχικά, όσον αφορά το φύλο, φάνηκε ότι δε σχετίζεται με την υποτροπή της νόσου (Log-Rank test, $p = 0,137$). Ωστόσο, από την καμπύλη Kaplan-Meier (Διάγραμμα 3) παρατηρείται ότι οι γυναίκες τους πρώτους μήνες παρουσιάζουν πιο γρήγορη υποτροπή συγκριτικά με τους άντρες. Συγκεκριμένα, στους 50 μήνες παρακολούθησης έχει υποτροπιάσει το 50% των γυναικών έναντι του αντίστοιχου 25% των αντρών.

Στην περίπτωση της ηλικίας των ασθενών προκύπτει ταχύτερη υποτροπή της αχαλασίας και ανάγκη επανάληψης της θεραπείας στους νεότερους ηλικιακά ασθενείς (Διάγραμμα 4). Αναλυτικότερα, στην 1^η ηλικιακή κατηγορία (25-49 ετών) έχει υποτροπιάσει το 70% των ασθενών στους 50 μήνες παρακολούθησης, ενώ για τις άλλες δύο ηλικιακές κατηγορίες (50-69 ετών και >70 ετών) μόλις το 10% και το 30% των ασθενών αντίστοιχα. Το αποτέλεσμα που προκύπτει δεν είναι στατιστικά σημαντικό (Log-Rank test, $p = 0,061$). Σίγουρα όμως σε αυτό παίζει ρόλο το μικρό δείγμα των ασθενών. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία και με προγενέστερες μελέτες, όπου η νεαρή ηλικία έχει φανεί ότι αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, ασθενείς < 40 ετών έχουν ταχύτερη υποτροπή της νόσου [3,50] και γι' αυτό σε άτομα < 18 ετών προτείνεται το χειρουργείο ως 1^η θεραπευτική επιλογή [50].

Σημαντικά πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης ερευνητικής εργασίας είναι σίγουρα το μακρύ διάστημα παρακολούθησης των ασθενών και η αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης αποτελεσματικότητας των αεροδιαστολών με βάση όχι μόνο την ανάγκη ενδιάμεσης θεραπείας αλλά και με βάση τη συμπτωματική υποτροπή των ασθενών, βασισμένη στη χρήση του Eckardt σκορ. Επίσης, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για πολλές παραμέτρους, όπως η εμφάνιση καύσους και η ανάγκης χρήσης PPI, η εμφάνιση διάρρησης μετά τις αεροδιαστολές, η ποιότητα ζωής τους, το είδος της τροφής που επιδεινώνει τη συμπτωματολογία τους και το εάν η θερμοκρασία του νερού που πίνουν σχετίζεται με την εμφάνιση συμπτωμάτων. Μειονεκτήματα αποτελούν το μικρό δείγμα των ασθενών και η απώλεια σημαντικού αριθμού τους κατά τη διάρκεια της μακράς παρακολούθησης.

2.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Από τη συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη φαίνεται ότι το ποσοστό των ασθενών που απευθύνεται στο γιατρό για νέα θεραπεία ή επανάληψη της θεραπείας είναι μικρότερο συγκριτικά με το συνολικό αριθμό των ασθενών που έχει υποτροπιάσει κλινικά. Επίσης,

παρά τις διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν ακολουθηθεί (αεροδιαστολή επί συμπτωμάτων, διαβαθμισμένη ή διαδοχική) φαίνεται ότι η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των αεροδιαστολών είναι παρόμοια, χωρίς να υπερτερεί κάποιο θεραπευτικό πρωτόκολλο. Συμπεραίνουμε, λοιπόν, πως η αεροδιαστολή μπορεί να αποτελεί 1^η θεραπευτική επιλογή, αλλά απαιτείται πιο στενή παρακολούθηση των ασθενών. Προτείνεται, λοιπόν, οι ασθενείς να παρακολουθούνται στα εξωτερικά ιατρεία ανά τακτά διαστήματα (για παράδειγμα ανά 3 ή 6 μήνες το πρώτο έτος και στη συνέχεια κάθε ένα με δύο έτη). Έτσι, επιτυγχάνεται συζήτηση με τον ασθενή και αξιολόγηση των συμπτωμάτων του, ώστε επί κλινικής υποτροπής να αποφασίζεται η επανάληψη της θεραπείας. Με τον τρόπο αυτό, αποφεύγεται αρχικά η απώλεια ασθενών, οι οποίοι παρά την επανεμφάνιση συμπτωμάτων επιλέγουν να μην απευθυνθούν στο γιατρό, αλλά και η ταλαιπωρία των ασθενών με επιπλέον αεροδιαστολές, που δεν παρατείνουν τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα αλλά αντίθετα αυξάνουν τον κίνδυνο διάτρησης και εμφάνισης καύσους. Ωστόσο, είναι αναγκαίο να καθοριστεί ένα πιο ακριβές πρωτόκολλο αεροδιαστολών, ώστε να προκύπτουν πιο εύκολα συμπεράσματα κατά την επιλογή μεταξύ αεροδιαστολών ή χειρουργείου. Τέλος, στις μέρες μας παρατηρείται ενθουσιασμός για νέες τεχνικές και στροφή των γαστρεντερολόγων στην εκμάθηση και εφαρμογή της ενδοσκοπικής μυοτομής (POEM). Στο μέλλον, απαιτείται σύγκριση των δύο ενδοσκοπικών θεραπειών ως προς τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητά τους και την εμφάνιση επιπλοκών, ώστε να επιλέγεται η κατάλληλη θεραπεία προς όφελος του κάθε ασθενούς

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 2011;364:1897.
2. Karamanolis G, Sgouros S, Karatzias G, et al. Long-term outcome of pneumatic dilation in the treatment of achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2005 Feb;100(2):270-4.
3. Eckardt VF, Gockel I, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut.* 2004 May;53(5):629-33.
4. Sadowski DC, Ackah F, Jianq B, Svenson LW. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:e256.
5. Fehmi Ates and Michael F. Vaezi. The pathogenesis and management of achalasia: Current status and future directions. *Gut Liver.* 2015 Jul;9(4):449-463.
6. Janette Furuzawa-Carballeda, Samuel Torres-Landa, et al. New insights into the pathophysiology of achalasia and implications for future treatment. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep 21;22(35):7892-7907.
7. Massey BT, Hogan WJ, et al. Alteration of the upper esophageal sphincter belch reflex in patients with achalasia. *Gastroenterology.* 1992 Nov;103(5):1574-9.
8. Mearin F, Papo M, Malagelada JR. Impaired gastric relaxation in patients with achalasia. *Gut.* 1995 Mar;36(3):363-8.
9. Verve GN, Hahn AB, Pineau BC, et al. Association of HLA-DR and -DQ alleles with idiopathic -achalasia. *Gastroenterology.* 1999 Jul;117:26-31.
10. Nivamoto H, Okamoto E, et al. Are human herpes viruses or measles virus association with esophageal achalasia? *Dig Dig Sci.* 1995 Apr;40(4):859-864.
11. Rafael Mellilo, Fernando Herbella, et al. Evaluation of esophageal achalasia: From symptoms to the Chicago classification. *Arg Bras Cir Dig.* 2018;31(2):e1376.
12. Campos CT, Ellis FH, et al. Pseudoachalasia: a report of two cases with comments on possible causes and diagnosis. *Dis esophagus.* 1997 Jul;10:220-4.
13. Dhyanesh A. Patel, Brian M. Lappas, Michael F. Vaezi. An overview of achalasia and its subtypes. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2017 Jul;13(7):411-421.
14. Hironari Shiwaku, Kanefumi Yamashita, et al. New endoscopic finding of esophageal achalasia with ST Hood short type :Corona appearance. *Plos One.* 2018 Jul 31;13(7):e0199955.
15. Goldenberg SP, Burrell M, et al. Classic and vigorous achalasia: a comparison of manometric, radiographic and clinical findings. *Gastroenterology.* 1991 Sep;101(3):743-8.
16. Howard PJ, Maher L, Pryde A, et al. Five year prospective study of the incidence, clinical features and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut.* 1992 Aug;33(8):1011-5.

17. Japan Esophageal Society. Descriptive Rules for Achalasia of the Esophagus, June 2012: 4th Edition. *Esophagus*. 2017;14(4):275-289.
18. Sabine Roman, C Prakash Gyawali, et al. The Chicago classification of motility disorders: an update. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014 Oct;24(4):545-561.
19. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, et al. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1526-1533.
20. Herbella FA, Moura EG, Patti MG. Achalasia 2016: Treatment Alternatives. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 Jan;27(1):6-11.
21. Francesco Torresan, Alexandros Ioannou, et al. Treatment of achalasia in the era of high-resolution manometry. *Ann Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;28(3):301-308.
22. Vaezi MF, Richter JE. Current therapies for achalasia: comparison and efficacy. *J Clin Gastroenterol* 1998 Jul;27(1):21-35.
23. Michael F Vaezi MD, John E. Pandolfino, Marcelo F. Vela. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1238-1249.
24. Ammar Nassri, Zeeshan Ramzan. Pharmacotherapy for the management of achalasia: Current status, challenges and future directions. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015 Nov 6;6(4):145-155.
25. Annese V, Bassotti G, et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with achalasia. GISMAD Achalasia Study Group. *Gut*. 2000 May;46(5):597-600.
26. Mac Ier R, Liptay M, Johnson Y. A case of mediastinitis following botulinum toxin type A treatment of achalasia. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 Oct;4(10):579-82.
27. Smith CD, Stival A, et al. Endoscopic treatment for achalasia before Heller myotomy results in worse outcomes than Heller myotomy alone. *Ann Surg*. 2006 May;243(5):579-584.
28. Lake JM, Wong RK. Review article: the management of achalasia—a comparison of different treatment modalities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Sep 15;24(6):909-18.
29. Vaezi MF, Richter JE. Diagnosis and management of achalasia. American College of Gastroenterology Practice Parameter Committee. *Am J Gastroenterol*. 1999 Dec;94(12):3406-3412.
30. Vela MF, Richter JE, et al. The long-term efficacy of pneumatic dilation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;4(5):580-587.
31. Bravi I, Nicita MT, Duca P, et al. A pneumatic dilation strategy in achalasia: prospective outcome and effects on esophageal motor function in the long term. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Mar;31(6):658-65.
32. Torbey CF, Achkar E, Rice TW, et al. Long-term outcome of achalasia treatment: the need for closer follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Mar;28(2):125-30.

33. Hulselmans M, Vanuytsel T, et al. Long-term outcome of pneumatic dilation in the treatment of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jan;8(1):30-5.
34. Eckardt VF, Kanzler G, Westermeier T. Complications and their impact after pneumatic dilation for achalasia: prospective long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc*. 1997 May;45(5):349-53.
35. Inoue H, Minami H, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*. 2010 Apr;42(4):265-71.
36. Khashab MA, Kumbhari V, Kalloo AN, Saxena P. Peroral endoscopic myotomy: a 4-step approach to a challenging procedure. *Gastrointest Endosc*. 2014 Jun;79(6):997-8.
37. Haito-Chavez Y, Inoue H, Beard KW, et al. Comprehensive analysis of adverse events associated with Per oral Endoscopic Myotomy in 1826 patients: An international Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2017 Aug;112(8):1267-1276.
38. Stavropoulos SN, Desilets DJ, et al. Per-oral endoscopic myotomy white paper summary. *Gastrointest Endosc*. 2014 Jul;80(1):1-15.
39. Young Kwan Cho, Seong Hwam Kim. Current status of Peroral Endoscopic Myotomy. *Clin Endosc*. 2018 Jan;51(1):13-18.
40. Inoue H, Sato H, Ikeda H, et al. Per-Oral Endoscopic Myotomy: A senses of 500 Patients. *J Am Coll Surg*. 2015 Aug;221(2):256-64.
41. Werner YB, Costamagna G, et al. Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years. *Gut*. 2016 Jun;65(6):889-906.
42. Campos GM, Vittinghoff E, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systemic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):45-57.
43. Allaix ME, Patti MG. Heller myotomy for achalasia. From the open to the laparoscopic approach. *World J Surg*. 2015 Jul;39(7):1603-7.
44. Yu L, Li J, Wang T, et al. Functional analysis of long-term outcome after Heller's myotomy for achalasia. *Dis Esophagus*. 2010 May;23(4):277-83.
45. Mineo TC, Pompeo E. Long-term outcome of Heller myotomy in achalasic sigmoid esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Sep;128(3):402-7.
46. Wright AS, Williams CW, et al. Long-term outcomes confirm the superior efficacy of extended Heller myotomy with Toupet fundoplication for achalasia. *Surg Endosc*. 2007 May;21(5):713-8.
47. Kahrilas PJ. Treating achalasia; more than just flipping a coin. *Gut*. 2016 May;65(5):726-7.
48. Vela MF, Richter JE, et al. Complexities of managing achalasia at a tertiary referral center: use of pneumatic dilatation, Heller myotomy, and botulinum toxin injection. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jun;99(6):1029-36.

49. Vaezi MF, Baker ME, Richter JE. Assessment of esophageal emptying post-pneumatic dilation: use of the timed barium esophagram. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jul;94(7):1802-7.
50. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology.* 1992 Dec;103(6):1732-1738.
51. Eckardt AJ, Eckardt VF. Editorial: Cancer surveillance in achalasia: better late than never? *Am J Gastroenterol.* 2010 Oct;105(10):2150-2152.
52. Barkin JS, Guelrud M, et al. Forceful balloon dilation: an outpatient procedure for achalasia. *Gastroint Endosc.* 1990 Mar;36(2):123-6.
53. Muller M, Keck C, Eckardt AJ, et al. Outcomes of pneumatic dilation in achalasia: Extended follow up of more than 25 years with a focus on manometric subtypes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 May;33(5):1069-1074.
54. Elliot TR, Wu PI, et al. Long-term outcome following pneumatic dilation as initial therapy for idiopathic achalasia: an 18-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jun;37(12):1210-9.
55. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, et al. Long-term results of pneumatic dilation for achalasia: A 15 years experience. *World J Gastroenterol.* 2005 Sep28;11(36):5701-5705.
56. Sudhir J Gupta, Nitin R Gaikwad, et al. Pneumatic balloon dilatation for Achalasia Cardia: Outcome, complications, success, and long-term follow-up. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2017 Jul-Dec;7(2):138-141.
57. Ghoshal UC, Kumar S. Long-term follow-up after pneumatic dilation for achalasia cardia: factors associated with treatment failure and recurrence. *Am J Gastroenterol.* 2004 Dec;99(12):2304-10.
58. Katzka DA, Castell DO. Review article: an analysis of the efficacy, perforation rates and methods used in pneumatic dilation for achalasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(8):832-9.
59. Yutana Ren, Meiyun Ke, et al. Response of Esophagus to high and low temperatures in patients with achalasia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012 Oct;18(4):391-398.
60. Leeuwenburgh I, Van Dekken H, et al. Oesophagitis is common in patients with achalasia after pneumatic dialation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Apr 15;23(8):1197-203.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

A. ECKARDT SCORE

SCORE	ΔΥΣΦΑΓΙΑ	ΑΝΑΓΩΓΕΣ	ΘΩΡΑΚΙΚΟ ΑΛΓΟΣ	ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ (Kg)
0	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
1	ΣΠΑΝΙΑ	ΣΠΑΝΙΑ	ΣΠΑΝΙΑ	<5
2	ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ	ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ	ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ	5-10
3	ΣΕ ΚΑΘΕ ΓΕΥΜΑ	ΣΕ ΚΑΘΕ ΓΕΥΜΑ	ΣΕ ΚΑΘΕ ΓΕΥΜΑ	>10

B. ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ ΚΑΥΣΟΥ;

SCORE	ΚΑΥΣΟΣ
0	ΟΧΙ
1	ΣΠΑΝΙΑ
2	ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΑ
3	ΣΕ ΚΑΘΕ ΓΕΥΜΑ

Γ. ΧΡΗΣΗ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ;

- ΝΑΙ
- ΟΧΙ

Δ. ΠΟΙΟ ΕΙΔΟΣ ΤΡΟΦΗΣ ΣΑΣ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΚΥΡΙΩΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ?

Ε. ΤΟ ΚΡΥΟ ΝΕΡΟ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΝΕΡΟ ΣΕ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΔΩΜΑΤΙΟΥ ΣΑΣ ΠΡΟΚΑΛΕΙ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ;

- ΝΑΙ
- ΟΧΙ

ΣΤ. ΕΙΣΤΕ ΕΥΧΑΡΙΣΤΗΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΑΣ;

- ΝΑΙ
- ΟΧΙ