

Achalázia pažeráka

E. Veseliny, T. Hildebrand, P. Jarčuška, M. Zakuciová

I. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ a FNŠP, Košice, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Ivica Lazúrová, Ph.D.

Súhrn: Achalázia, ako dobre rozpoznaná primárna porucha motility pažeráka neznámej etiológie, je charakterizovaná nekompletnou relaxáciou dolného pažerákového sfinktera (LES – lower esophageal sphincter) a aperistaltikou v tele pažeráka. Tieto abnormality sú zrejme výsledkom často pozorovaných neuropatických zmien, zahŕňajúcich stratu inhibičných ganglionových buniek myenterického plexu v LES a tele pažeráka. Patogenéza idiopatickej achalázie nie je známa. Dostupné údaje naznačujú dedičné, degeneratívne, autoimunitné a infekčné faktory ako možné príčiny achalázie, pričom posledné dva faktory sú najčastejšie akceptované. Diagnóza achalázie je supponovaná u kohokolvek, kto sa sťažuje na dysfágiu tuhej potravy a tekutín s regurgitáciou potravy a slín. Klinické podozrenie by malo byť potvrdené báryovým vyšetrením pažeráka ukazujúcim hladké zužovanie distálneho pažeráka do oblasti LES, pripomínajúcim „vtáčí zobák“. Ezofageálna manometria stanovuje diagnózu pri potvrdení nedostatočnej relaxácie LES a aperistaltiky pažeráka. Všetci pacienti by mali podstúpiť gastroscopické vyšetrenie za účelom vylúčenia pseudoachalázie. Aj keď sa achalázia nedá vyliečiť, cieľom terapie by malo byť zmiernenie pacientových ťažkostí a zlepšenie vyprázdňovania pažeráka. Dve najúčinnnejšie liečebné modalities sú postupná pneumatická dilatácia a chirurgická myotómia. U pacientov vysoko rizikových pre pneumatickú dilatáciu a chirurgiu, endoskopická injekcia botulotoxínu do oblasti LES môže byť prijateľnou alternatívou.

Kľúčové slová: achalázia – pneumatická dilatácia – Hellerova myotómia – botulotoxín

Esophageal achalasia

Summary: Achalasia is a well-recognized primary esophageal motor disorder of unknown etiology. It is characterized by incomplete lower esophageal sphincter (LES) relaxation and aperistalsis of the esophageal body. These abnormalities are thought to result from frequently observed neuropathic changes involving a loss of inhibitory ganglionic cells of myenteric plexus in the LES and in the esophageal body. The pathogenesis of idiopathic achalasia is unknown. Available data suggest hereditary, degenerative, autoimmune, and infectious factors as possible causes for achalasia, the latter two being the most commonly accepted. The diagnosis of achalasia should be suspected in anyone complaining of dysphagia for solids and liquids with regurgitation of food and saliva. The clinical suspicion should be confirmed by a barium esophagram showing smooth tapering of the distal esophagus leading to the closed LES, resembling a „bird's beak“. Esophageal manometry establishes the diagnosis showing insufficient LES relaxation and esophageal aperistalsis. All patients should undergo upper endoscopy to exclude pseudoachalasia. Although there is no cure for achalasia, the goal of treatment should be relief of patient symptoms and improved esophageal emptying. The two most effective treatment options are graded pneumatic dilation and surgical myotomy. For patients who are at high risk for pneumatic dilation or surgery, endoscopic injection of the LES with botulinum toxin may be acceptable alternative.

Key words: achalasia – pneumatic dilation – Heller myotomy – botulinum toxin

História

Achaláziu prvý krát klinicky opísal v roku 1674 sir Thomas Willis, kedy pacienta s dilatovaným pažerákom úspešne liečil dilatáciou pomocou veľrybej kosti zakončenej korkom. Avšak až v 19. storočí bola opísaná dilatácia pažeráka bez dôkazu ezofageálnej striktúry. V priebehu histórie bolo pri popise tejto entity použitých viacero termínov: simple ectasia, aperistaltika pažeráka, ezofageálna dys-tonia, megaezofágus, dolichoezofágus a pod. Nakoľko však nebola prí-

tomná žiadna striktúra, spazmus proximálneho žalúdka v oblasti kardié bol považovaný za príčinu funkčnej pažerákovej obštrukcie a termín **kardiospazmus** rýchlo nahradil os-tatné názvy.

Hoci už koncom 19. storočia Einhorn a Meltzer ako prvý prišli s myšlienkou, že porucha relaxácie svaloviny v distálnom pažeráku, respektíve kardií, môže byť vysvetlením symptómového komplexu pri achalázii, hlavná zásluha za súčasný pohľad na toto ochorenie a samotný názov je

pripisovaná sirovi Arthurovi Hurstovi. Ten v pôvodnej práci z roku 1915 premenoval ochorenie na **achaláziu**, čo v gréckom jazyku znamená neuvolnenie, nerelaxovanie. Sám Hurst však skromne priznal, že prvý, kto vymyslel názov achalázia, bol jeho kolega sir Cooper Perry. Od termínu kardiospazmus bolo definitívne upustené až v druhej polovici 20. storočia, kedy detailné histologické analýzy jasne demonštrovali stratu inhibičných neurónov v plexus myentericus [1].

Definícia

Primárna idiopatická achalázia je neurogénna porucha motility pažeráka neznámej etiológie, charakterizovaná manometricky nedostatočnou relaxáciou dolného pažerákového zvierača (LES – lower esophageal sphincter) ako aj stratou peristaltiky v tubulárnom pažeráku, a rádiograficky aperistaltikou, dilatáciou pažeráka, minimálnym otvorením LES s obrazom „vtáčieho zobáka“ („bird’s beak“) a chabým vyprázdňovaním báry z pažeráka [2].

Epidemiológia

V závislosti od geografických rozdielov sa incidencia achalázie pohybuje od 0,03 do 1,1 na 100 000 obyvateľov, priemerná prevalencia je 8 na 100 000 obyvateľov. Vyskytuje sa prevažne u dospelých, pričom viaceré štúdie dokazujú stály vzostup incidencie v priebehu života. Incidencia achalázie v detskom veku je zriedkavá, reprezentuje menej ako 5 % všetkých pacientov, avšak tvorí väčšinu vrodených prípadov. Ochorenie rovnako postihuje mužov i ženy. Výrazné geografické rozdiely v incidencii, kedy ochorenie sa predominantne vyskytuje v Severnej Amerike, Austrálii, Ázii a Severozápadnej Európe, spolu s výraznou variáciou frekvencie výskytu aj v rámci týchto regiónov, poukazuje na možnosť dôležitej úlohy environmentálnych faktorov pri vzniku ochorenia [3].

Etiopatogenéza

Ide o najľahšie rozoznateľnú a najlepšie definovanú motorickú poruchu pažeráka, ktorej etiológia však doteraz nie je známa [4]. Histologicky boli dokázané ireverzibilné degeneratívne zmeny gangliových buniek, neurálna fibróza a rôzny stupeň chronických zápalových zmien v plexus myentericus (Auerbachí). Tento degeneratívny proces postihuje hlavne inhibičné neuróny, produkujúce NO (oxid dusnatý) a VIP (važoaktívny intestinálny polypeptid),

následkom čoho dochádza k poruche relaxácie hladkého svalstva pažeráka. Zistený bol významný pokles NO-syntetázy v oblasti LES u pacientov s achaláziou [5].

U niektorých pacientov s dlhotrvajúcim pokročilým ochorením boli nájdené degeneratívne zmeny myelínových pošiev axoplazmy vágových nervov, ako aj kvalitatívne i kvantitatívne zmeny gangliových buniek v motorických jadrách nucleus dorsalis blúdivého nervu. Zrejme ide o sekundárne zmeny v rámci dlhotrvajúceho a pokročilého ochorenia, ktoré vznikajú dôsledkom straty kontaktu vágových nervov s postihnutými myenterickými neurónmi v cieľovom orgáne, alebo je to dôsledok ischemického poškodenia pri závažnej dilatácii pažeráka a sprievodnej svalovej hypertrofii [6].

Avšak porucha motility, ktorá charakterizuje achaláziu, je podľa všetkého predovšetkým výsledkom selektívneho postihnutia inhibičných (nonadrenergných, noncholinergných) neurónov v samotnom pažeráku. Hladké svalstvo LES je v kľude tonicky kontrahované, relaxované je vtedy, keď intramurálne neuróny uvoľňujú ich inhibičné neurotransmitery. Strata inhibičnej inervácie v oblasti LES spôsobuje nadmernú kľudovú tonizáciu LES a poruchu relaxácie LES počas prehĺtania. Na rozdiel od dolného pažerákového sfinktera, hladké svalstvo tubulárneho pažeráka nie je v kľude tonicky kontrahované, preto strata inhibičných neurónov má malý efekt na kľudový tlak v tele pažeráka. Inhibičné vplyvy sú však nevyhnutné pre normálnu peristaltiku, preto strata inhibičných neurónov má za následok poruchu peristaltiky až aperistaltiku [7].

V etiopatogenéze idiopatickej achalázie existuje niekoľko navrhovaných mechanizmov, zahŕňajúcich neurodegeneratívnu, ale hlavne vírusovú a autoimunitnú príčinu, ktoré sa navzájom môžu dopĺňať.

Zistená bola určitá podobnosť s neurodegeneratívnym procesom pri Parkinsonovej chorobe. Lewyho telieska a degeneratívne zmeny neurónov, ktoré bežne nachádzame v substantia nigra pacientov s Parkinsonovou chorobou, boli opísané v myenterickom plexe ezofágu u pacientov s achaláziou. Takisto bola zistená určitá asociácia idiopatickej achalázie s progresívnou cerebelárnou ataxiou, s depresívnymi poruchami, s Dawnovým syndrómom, s familiárnou glukokortikoidovou deficienciou a alakrimou, ako aj s Guillain-Barré syndrómom [6].

Pre infekčný mechanizmus v patogeneze achalázie môže svedčiť, okrem známeho precedensu akým je vyvolanie pseudoachalázie vo forme Chagassovej choroby parazitom *Trypanosoma cruzi*, aj prítomnosť vyššieho výskytu protilátok proti varicella-zoster vírusu a proti vírusu osýpok, zaznamenaný Robertsonom, respektíve Jonesom [8,9]. Posledné štúdie iných autorov, aj použitím metodiky PCR, však prítomnosť predchádzajúcich vírusových infekcií u jedincov s achaláziou nepotvrdili [10].

Dôkazov svedčiacich pre autoimunitné pozadie achalázie je viacero. Hlavnou bunkovou subpopuláciou v rámci zápalového infiltrátu v pažerákovom myenterickom plexe, ktorý je prítomný v podstate u všetkých pacientov s achaláziou, sú T lymfocyty, ktoré často nájdeme pri iných autoimunitných procesoch [11]. Navyiac u časti pacientov s idiopatickou achaláziou boli nedávno zistené IgG autoprotilátky proti cytoplazme neurónov plexus myentericus [12]. Naokoľko tieto protilátky nie sú prítomné u všetkých pacientov s achaláziou, môže ísť len o nešpecifickú reakciu organizmu na neuróny poškodené iným agens. Pre imunogenetickú príčinu svedčí aj objavenie signifikantnej asociácie u jedincov bielej rasy medzi HLA-DQ1 fenotypom a idiopatickou achaláziou. Novšou molekulárnou metodikou boli presnejšie

špecifikované dve alely z II. triedy antigénov hlavného histokompatibilného komplexu (HLA-DQB1*0602 a DRB1*15), o ktorých sa už dlhšie vie, že majú pozitívnu imunogenetickú asociáciu so sklerózou multiplex, narkolepsiou a Goodpastureovým syndrómom [6].

Na základe doterajších poznatkov Paterson uvádza, že iniciálny inzult (pravdepodobne vírusová infekcia, toxín alebo iný neznámy faktor), ktorý pôsobí ešte dlho pred samotnou manifestáciou ochorenia, spustí chronickú zápalovú odpoveď v oblasti plexus myentericus. V tomto štádiu sa môže prejaviť funkčná motorická porucha rôznej závažnosti (difúzny spazmus pažeráka, luskáčikovitý pažerák, vigorózna achalázia), ktorá následne môže progredovať do vzniku klasickej achalázie. Chronický zápal postupne deštruuje gangliové bunky myenterického plexu, čo má za následok prehlbenie funkčnej poruchy a postupnú dilatáciu pažeráka. Sekundárne zrejme dôsledkom obštrukcie a dilatácie dochádza k hypertrofii pažerákovej svaloviny a nakoniec až k jej degenerácii. Následkom retencie potravy dochádza k sekundárnym zápalovým zmenám sliznice, s možnou neskoršou progresiou až do karcinómu pažeráka [6].

Sekundárna achalázia

Termínom sekundárna achalázia alebo pseudoachalázia označujeme určité rozpoznané ochorenia, ktoré môžu spôsobovať motorické abnormality pažeráka podobné alebo rovnaké aké sú pri samotnej idiopatickej achalázii pažeráka.

Pri Chagasovej chorobe (infekcia parazitom *Trypanosoma cruzi*) vyskytujúcej sa v Strednej a Južnej Amerike, trypanozómy svojimi endotoxínmi spôsobia nervovú deštrukciu gangliových buniek v stene ezofágu, čo má za následok aperistaltiku a inkompletnú relaxáciu LES [13]. V patogenéze sa však môžu uplatňovať aj nedávno zistené cirkulujúce

IgG autoprotílátky proti M_2 – muskarínovým acetylcholínovým receptorom [14]. Pre imunogenetický charakter, podobný ako pri idiopatickej achalázii, svedčí aj nález signifikantného zvýšenia HLA-A30 I. triedy antigénov u pacientov s Chagasovou chorobou [15]. Základným rozdielom medzi idiopatickou achaláziou a Chagasovou chorobou je selektívne postihnutie iba pažeráka pri achalázii, kým infekcia trypanozóm postihuje viaceré orgány s možným vznikom kardiomyopatie, megaduodéna, megaurétera alebo megakolónu [4]. Trypanozómová infekcia môže byť takisto dokázaná vyšetrením sérových protílátok [16].

Najčastejšou príčinou sekundárnej achalázie je malignita, ktorá zapríčini vznik pseudoachalázie buď priamou inváziou do ezofageálneho neurálneho plexu alebo obštrukciou distálneho pažeráka samotným tumorom. Možné je aj pôsobenie tumoru prostredníctvom uvoľňovania bližšie nešpecifikovaných humorálnych faktorov, ktoré narúšajú funkciu ezofágu, ako súčasť paraneoplastického syndrómu. Približne 2–4 % pacientov s manometricky diagnostikovanou achaláziou má v skutočnosti pseudoachaláziu na podklade malignity [17]. Najčastejšie, asi v 3/4 prípadov, sa jedná o adenokarcinóm gastroezofageálnej junkcie [18], menej častými sú squamocelulárny karcinóm pažeráka, karcinóm pankreasu, hepatocelulárny karcinóm, ako aj metastázy iných vzdialených nádorov. Veľmi dôležité je odlíšiť týchto pacientov od pacientov s primárnou achaláziou. O malignite môže svedčiť pokročilý vek chorého, rýchly hmotnostný úbytok, kratšie trvanie symptomatológie. Základným a nevyhnutným vyšetrením je endoskopia s histologickým vyšetrením biopsovaných vzoriek. V nejednoznačných prípadoch je nezriedka nutné realizovať CT alebo endosonografické vyšetrenie [7].

Klinický obraz

I keď prvé ťažkosti sa môžu zjaviť náhle, ochorenie sa vyvíja pomaly, progresia je postupná, mnoho mesiacov alebo rokov. Oneskorené vyhľadanie lekárskej pomoci pacientom, ale často aj nesprávna interpretácia príznakov zo strany lekára, sú dôvodom diagnostického omeškania. Aj napriek pokrokom v rádiodiagnostike a manometrii toto omeškanie za posledné dve dekády ostáva rovnaké, v priemere 5–6 rokov [19].

Vedúcimi príznakmi sú dysfágia, regurgitácia a bolesť na hrudi, ku ktorým sa často pripája hmotnostný úbytok a prejavy hlavne nočnej aspirácie [20].

Dysfágia, najdôležitejší príznak achalázie, je prítomná skoro u všetkých pacientov. Zvyčajne ide o logickú, dolnú dysfágiu, ale nezriedka býva aj paradoxná dysfágia, kedy sa horšie prehltnúť tekutiny. Pacienti majú pocit uviaznutia hltu v pažeráku, najčastejšie v jeho dolnej tretine, často si pomáhajú zapíjaním jedla vodou, alebo rôznymi pomocnými manévrami (vyrovnanie chrbta, pohyby hrudníka) za účelom zvýšenia intraezofageálneho tlaku [4,20].

Regurgitácia, ktorú udáva približne 60–90 % pacientov, sa objavuje vtedy, keď reziduálny tlak LES nemôže byť prekonaný zvýšeným príjmom potravy a tekutín [21]. Ťažkosti sa zvyšujú hlavne v ležiacej polohe, pacienti preto často v noci spia posediačky v kresle alebo v posteli s použitím viacerých vankúšov [4]. Nočná regurgitácia nestrávenej potravy sa objavuje asi u tretiny pacientov a môže vyvolať aspiráciu do pľúc s následným možným vznikom bronchopneumónie [4,20].

Bolesť na hrudi sa vyskytuje asi u polovice pacientov, predovšetkým v skorých štádiách ochorenia a u mladých jedincov. V priebehu niekoľkých rokov však táto retrosternálna bolesť u väčšiny pacientov ustúpi, u menšiny dokonca úplne vymizne [22]. Achalázia však predstavuje len menej než 1 %

z celkového počtu pacientov s bolesťou na hrudi nekardiálneho pôvodu. Bolesť je len zriedkavo výrazná a za jej vznik môže zodpovedať viacero mechanizmov. Angíne pectoris podobnú bolesť môžu spôsobovať spazmy pažeráka, ktoré sú typické pri vigoróznej achalázii. Pocit tlaku alebo plnosti za sternom poukazuje na prítomnosť dilatovaného, potravou naplneného ezofágu. Pálivá bolesť v epigastriu alebo odynofágia môže byť prítomná pri stagnačnej ezofagitíde [23].

Hmotnostný úbytok sa vyskytuje približne u polovice pacientov s achaláziou. Na rozdiel od sekundárnej achalázie, je menej výrazný (5–10 kg) a prítomný v trvaní niekoľkých mesiacov až rokov. Môže byť dobrým indikátorom pokročilosti ochorenia [21].

Pyróza, ktorá je menej častým príznakom, je najčastejšie prítomná u dlhotrvajúceho ochorenia, kedy je výsledkom priamej iritácie sliznice pažeráka retinovanou potravou, liekmi, alebo kyselinou mliečnou, produkovanou bakteriálnou fermentáciou retinovaných cukrov [24]. Gastroezofageálnym refluxom indukovaná pyrôza sa najčastejšie vyskytuje u pacientov po príliš „adekvátnej“ chirurgickej resp. dilatačnej liečbe [21].

Príznaky sa v priebehu ochorenia menia. V *začiatocnom štádiu* sa intermitentne objavuje dysfágia, bolesť na hrudi, neskôr regurgitácia, pričom provokujúcim faktorom je často emočný stres. *Kompenzované štádium* je charakterizované dilatáciou pažeráka s čiastočným zmiernením ťažkostí. *Štádium dekompenzácie* sa vyvinie po mnohých rokoch. Pažerák je enormne dilatovaný, pacienti nie sú schopní nijakými manévrami dostať potravu do žalúdka. Tlak za hrudnou kosťou je trvalý, výrazná je regurgitácia. Telesná hmotnosť sa znižuje, môže sa vyvinúť kachexia [20].

Komplikácie

Squamocelulárny karcinóm

Achalázia je považovaná za rizikový faktor ezofageálnej malignity. U pa-

cientov s dlhotrvajúcim ochorením je prítomné vyššie riziko vzniku squamocelulárneho karcinómu pažeráka, hlavne v jeho strednej tretine [23]. V rámci jednotlivých štúdií toto riziko značne kolíše. Dunaway a Wong uvádzajú najmenej 50 násobné vyššie riziko u pacientov s achaláziou oproti bežnej populácii [25]. Priemerný interval od stanovenia diagnózy achalázie po vznik squamocelulárneho karcinómu je 21,5 roka [25]. Squamózna hyperplázia, prítomnosť p53 mutácií a dysplastické zmeny, pravdepodobne ako odpoveď na dlhodobú stagnáciu potravy v ezofágu, sú suspektné prechodné zmeny v kancerogenéze [26]. Žiadna terapia, vrátane chirurgickej, neznižuje riziko vzniku karcinómu [25]. Úloha endoskopického sledovania zostáva stále otvorená. Približne na 681 kontrolných ročných endoskopií u pacientov s achaláziou pripadá 1 novozistený prípad karcinómu. Časté kontrolné endoskopie nie sú preto národnými gastroenterologickými spoločnosťami odporúčané [27]. Niektorí autori však odporúčajú každoročné kontrolné endoskopické vyšetrenie u pacientov s 15 a viacročným trvaním achalázie, bez ohľadu na symptomatológiu [25].

Plúcne komplikácie

Pacienti s pokročilým ochorením, v dôsledku regurgitácie retinovanej potravy a sekrétov, opisujú často respiračné príznaky, ako nočný kašeľ a mierne dyspnoe. Ojedinele však aspirácia môže viesť k vzniku aspiračnej bronchopneumónie, tvorbe bronchiektázií, abscesov pľúc, ba až k náhlej smrti následkom aspirácie [21,28].

Stagnačná ezofagitída

Stagnačná ezofagitída je často prítomná v pokročilých štádiách ochorenia v dôsledku iritácie ezofageálnej steny zadržiavanou potravou v dilatovanom pažeráku, môže viesť aj k anémii zo strát [28].

Pulzný divertikel pažeráka

Následkom chronickej funkčnej obštrukcie LES a zvýšeného intraezofageálneho tlaku môže vzniknúť pulzný divertikel v distálnej alebo strednej tretine pažeráka [21]. Prítomný je asi u 5 % pacientov s achaláziou, čo predstavuje 10 násobne častejší výskyt oproti bežnej populácii [29]. Pri liečbe týchto pacientov väčšina autorov preferuje chirurgický myotómiu spojenú s divertikulektómiou [30].

Diagnóza

Anamnéza

V diagnostike nám pomáha anamnéza dysfágie, regurgitácie a bolesti na hrudi spolu s klinickým priebehom ochorenia.

RTG vyšetrenie

Pri podozrení na achaláziu je RTG kontrastné vyšetrenie najjednoduchším a prvým odporúčaným vyšetrením [2]. Už na obyčajnej *natívnej snímke brudníka* môžeme pri významnejšom stupni dilatácie pažeráka pozorovať rozšírenie mediastína, obraz hladinky v tubulárnom ezofágu, ktorý niekedy vytvára tekutý obsah a zvyšky potravy, chýbanie žalúdočnej „bubliny“ a niekedy znaky chronickej aspirácie v pľúcnom parenchýme [20].

Pri *RTG kontrastnom vyšetrení pažeráka*, ktorého senzitivita dosahuje 95 %, pozorujeme chýbanie primárnej peristaltiky a retenciu báryového kontrastu v dolných 2/3 pažeráka [31]. Nakoľko trvanie ochorenia dobre korešponduje s diametrom pažeráka [12], ezofágus je často dilatovaný a v pokročilých prípadoch dosahuje obrovských rozmerov, môže mať vinutý až sigmoidálny charakter. Terminálna časť sa v oblasti LES súmerne kónicky zužuje v tvare vtáčieho zobáka „bird’s beak“, bez defektov v obrysoch [23]. V skorých štádiách ochorenia však asi u 1/3 pacientov nie sú prítomné tieto klasické RTG znaky, nakoľko pažerák u nich ešte nie je dilatovaný. Skiasko-

picky vtedy nachádzame neprítomnosť normálnej propulzívnej peristaltiky, možné objavenie sa simultánnych kontrakcií a poruchu relaxácie v oblasti LES s oneskoreným vylučovaním kontrastu [32].

Rentgenologicky môžeme zistiť aj iné abnormality asociované s achaláziou. Zatiaľ čo prítomnosť epifrenického divertikla podporuje diagnózu achalázie, zistenie hiátovej hernie, ktorej prevalencia pri achalázii je len 1–14 % (normálne v populácii 20–50 %) robí diagnózu achalázie menej pravdepodobnou [2].

Ezofageálna manometria

Manometrické vyšetrenie pažeráka je okrem RTG vyšetrenia hlavnou diagnostickou metódou. Nakoľko manometricky sme schopní zistiť funkčné abnormality pri achalázii nezávisle od dilatácie tubulárneho pažeráka, ide o najsenzitívnejšiu diagnostickú metódu.

Aj keď pri achalázii bolo opísaných množstvo variantných manometrických nálezov, predsa len existujú hlavné manometrické kritéria:

Aperistaltika je prítomná v distálnych 2/3 tubulárneho pažeráka, v oblasti hladkého svalstva [2]. Znamená, že po všetkých vlhkých alebo suchých hltach buď nenasledujú žiadne kontrakcie alebo sú prítomné len simultánne, nepropulzívne kontrakcie identického vzhľadu. Sú typicky nižšej amplitúdy (10–40 mm Hg) a môžu sa opakovať [33].

Nekompletná relaxácia LES: asi u 70–80 % pacientov s achaláziou je po vlhkých hltach relaxácia LES nekompletná alebo úplne chýba. U zvyšných 20–30 % relaxácia LES dosahuje bazálny tlak v žalúdku, ale má nedostatočné, krátke trvanie (obvykle < 6 sekúnd) [2]. Práve tento nález je pre manometrické stanovenie diagnózy patognomický, nakoľko odlišuje achaláziu od iných porúch asociovaných s aperistaltikou pažeráka [34].

Zvýšený kľudový tlak LES: kľudový tlak LES je obvykle zvýšený (> 45

mm Hg), ale skoro u 45 % pacientov môže mať normálne hodnoty (10 až 45 mm Hg). Nízky tlak LES môže byť prítomný len u pacientov po predchádzajúcej liečbe achalázie [2].

Ďalším častým manometrickým pozorovaním je nález mierne zvýšeného kľudového tlaku v tele pažeráka oproti kľudovému tlaku v žalúdku [34]. Manometriou odlišíme achaláziu od iných porúch pažerákovkej motility, avšak nevieme ňou odlišiť primárnu achaláziu od sekundárnej [27].

Vigorózna achalázia

V 1967 roku Sanderson a spol. prvýkrát použili termín „vigorózna achalázia“ k odlišeniu od tzv. klasickej achalázie [35]. Vigorózna (angl. intenzívna, energická) achalázia sa manometricky vyznačuje prítomnosťou opakovaných spontánnych simultánnych kontrakcií vysokej amplitúdy (> 40 mm Hg), röntgenologicky prítomnosťou spontánnych spastických kontrakcií nedilatovaného pažeráka (obraz podobný difúznemu spazmu pažeráka). Aj keď iniciálne bola popisovaná skôr u mladších jedincov s klinicky častejším výskytom bolesti na hrudi, novšie štúdie toto pozorovanie nepotvrdili [36]. Vigorózna achalázia môže reprezentovať skoré štádium ochorenia, v ktorom dominuje zápal myenterického plexu a nie je prítomné ešte poškodenie gangliových buniek [37]. Avšak iní autori zastávajú názor, že vigorózna achalázia je odlišným variantom tohto ochorenia [36]. Rozdeľovanie achalázie na tzv. klasickú a vigoróznú však nie je nevyhnutné, nakoľko to má len malú klinickú dôležitosť [38].

Endoskopické vyšetrenie

Endoskopické vyšetrenie je nevyhnutné realizovať hlavne z dôvodu vylúčenia sekundárnej achalázie. V prípade pseudoachalázie, až v 60 % prípadov, však môže dôjsť k endoskopickému prehliadnutiu prítomného

ho tumoru [39]. Dôležité je preto dôkladné prezretie oblasti gastroezofageálnej junkcie ako aj subkardie s odobratím biopsií [2].

Endoskopiou je dôležité urobiť aj pred začatím liečby achalázie. Napríklad nález moniliázy si vyžaduje antitumorkovú liečbu pred invazívnym terapeutickým výkonom. Prítomnosť hiátovej hernie alebo epifrenického divertikla môže pozmeniť zamýšľaný terapeutický postup, kvôli vyššiemu riziku perforácie v priebehu pneumatickej dilatácie v týchto prípadoch [40,41].

Endoskop pri vyšetrení obvykle hladko preniká zúženým miestom v oblasti LES, kým pri organických stenózach naráža na odpor. Pažerák môže byť dilatovaný, atonický, môže mať vinutý priebeh, v lúmen je častá retencia tekutín, slín, zvyškov nestrávenej potravy, často sú prítomné znaky iritácie sliznice až stagnačnej ezofagitídy. Niektorí pacienti s výrazne dilatovaným pažerákom pred endoskopickým vyšetrením vyžadujú niekoľkodňovú tekutú diétu alebo ezofageálnu laváž s odsatím obsahu, kvôli prevencii aspirácie a adekvátnej vizualizácii ezofágu [2].

Ezofageálna scintigrafia

Ezofageálna tranzitná scintigrafia je neinvazívnym vyšetrením s nízkou radiačnou záťažou, kedy pomocou rádiofarmakom označenej potravy zisťujeme stupeň jej retencie v pažeráku. Pri achalázii nachádzame spomalenie ezofageálneho tranzitu s výraznou retenciou potravy v pažeráku v meranom čase [42]. Ide o menej senzitivnú a špecifickú metódu než je manometria, ktorá sa v závislosti od jej dostupnosti používa iba v určitých situáciách, predovšetkým v klinickom výskume pri monitorovaní liečebnej odpovede [23].

CT vyšetrenie a EUS

CT vyšetrenie hrudníka a brucha má dôležitú úlohu v diagnostike pseudoachalázie [39]. Endoskopická ultra-

sonografia (EUS) nie je paušálne odporúčaná u pacientov s achaláziou, avšak u vysoko pravdepodobnej pseudoachalázie ide o veľmi užitočné vyšetrenie [43]. V súčasnosti má EUS v diagnostike pseudoachalázie podstatnejší význam než CT a má i vyššiu senzitivitu.

Liečba achalázie

Žiadna terapia v súčasnosti nedokáže obnoviť svalovú aktivitu denervovaného pažeráka pri primárnej achalázii. Preto aktuálne liečebné metódy sú zamerané na zníženie kľudového tlaku v oblasti LES (mechanicky alebo farmakologicky), s cieľom uľahčenia prechodu potravy pažerákom pôsobením gravitácie. Z tohoto hľadiska sú najefektívnejšie chirurgická kardiomyotómia a pneumatická dilatácia, menej účinná je terapia farmakologická, vrátane intrasfinkterickej aplikácie botulotoxínu. Cieľom liečby nie je len zlepšenie vyprázdňovania pažeráka a odstránenie alebo aspoň zmiernenie klinických ťažkostí, ale takisto prevencia vzniku megaefozágu a možných komplikácií [2].

V rámci dietetických opatrení sa pacientom odporúča, aby nejedli a nepili na noc a aby sa pred spaním poprechádzali. Jedlo treba konzumovať v pokoji, radšej v domácom prostredí ako v stravovacích zariadeniach. V počiatočných štádiách prináša úľavu aj autogénny tréning [28].

Medikamentózna liečba

V súčasnosti používané lieky, **nitráty** a **blokátory kalciových kanálov**, efektívnou redukciou tlaku LES vedú k dočasnej úľave dysfágie, avšak nezlepšujú relaxáciu LES a peristaltiku pažeráka. V príslušných dávkach (5–20 mg izosorbid-dinitrátu a 10 až 30 mg nifedipínu) sa oba preparáty užívajú sublinguálne cca 15–45 min. pred jedlom. Tieto lieky vedú približne k 50 % poklesu tlaku LES, pričom nitráty, oproti nifedipínu, dosahujú maximálny účinok v kratšom čase (3–27 min. vs. 30–120 min.).

Celkove u pacientov s achaláziou vedú nitráty k 53–87 % klinickému zlepšeniu, kým nifedipín k 0–75 % zlepšeniu symptomatológie. Toto klinické zlepšenie je však len krátkodobé a obvykle nevedie k úplnej úľave príznakov. Navyše, táto medikamentózna liečba je často asociovaná s nežiadúcimi účinkami (cefalea, hypotenzia, perimaleolárne opuchy) a vznikom tachyfyxie. Farmakoterapia preto v súčasnosti nemá veľké využitie v liečbe achalázie. Rezervovaná je len pre pacientov, ktorí nechcú alebo nie sú schopní podstúpiť viac efektívne invazívne formy terapie, ako aj pre pacientov vo včasnom štádiu ochorenia, kedy je prítomná ešte len minimálna symptomatológia [2,7].

Intrasfinkterická injekcia botulotoxínu A

Botulotoxín (BTX) je už veľa rokov úspešne používaný pri liečbe spastických porúch priečne pruhovaného svalstva v neurológii a oftalmológii. V priebehu poslednej dekády sa začal rovnako používať v liečbe spastických porúch hladkého svalstva, vrátane achalázie. Po intramuskulárnom podaní sa BTX rýchlo viaže na terminálne presynaptické cholinergné zakončenia, kde inhibuje uvoľňovanie acetylcholínu. Tým u pacientov s achaláziou spôsobuje blokádu prevládajúcej cholinergnej inervácie, čo má za následok terapeutické zníženie tlaku v oblasti LES.

Komerčne sú dostupné dva preparáty, DYSPORT a BOTOX, ktoré majú porovnateľný účinok [44]. Endoskopicky sa pomocou štandardnej 5 mm sklerotizačnej ihly do oblasti LES (približne 1 cm nad Z-líniu) aplikuje do každého kvadrantu celkove 200–250 IU preparátu DYSPORT (100 IU preparátu BOTOX). Viacerými autormi odporúčané presnejšie lokalizovanie LES pomocou endoskopической ultrasonografie alebo manometrie, za účelom zvýšenia účinnosti BTX, neprinieslo výraznejšie výsledky. Úplne presná lokalizácia

LES zrejme nie je nevyhnutná, nakoľko BTX po podaní difunduje do určitej vzdialenosti v tkanive [45]. Výkon sa realizuje väčšinou ambulantne, po krátkodobej observácii sú pacienti prepustení domov [45].

Doterajšie skúsenosti s podávaním BTX naznačujú, že účinok injekčnej liečby je len dočasný a že sú nutné opakované aplikácie BTX. Bezprostredná klinická odpoveď po podaní BTX je prítomná asi u 85 % pacientov. Avšak v priebehu 6 mesiacov dochádza k rekurencii príznakov u viac než 50 % pacientov, pravdepodobne v dôsledku regenerácie postihnutých receptorov [2,46]. Starší pacienti (> 50 rokov) a pacienti s vigoróznou achaláziou majú vyššiu pravdepodobnosť pretrvávajúcej odpovede na liečbu (cca 1,5 roka). Po opakovaných aplikáciách BTX pozorovaná stále nižšia odpoveď na liečbu sa dáva do súvislosti s možnou tvorbou protilátok proti tomuto proteínu, ktorá bola už predtým pozorovaná u pacientov so spastickými poruchami kostrového svalstva opakovane liečených BTX [2]. Z dlhodobého hľadiska je aplikácia BTX menej účinnou metódou než pneumatická dilatácia, a na rozdiel od tejto, nie je sprevádzaná ani zlepšením objektívnych ukazovateľov (manometria, RTG).

Na druhej strane, injekcia BTX sa zdá byť do značnej miery bezpečnou procedúrou. Bezprostredne po jej podaní približne 25 % pacientov prechodne pociťuje miernu bolesť na hrudi, menej ako 5 % udáva pyrózu [7]. Iné komplikácie, ako zápalové zmeny v okolí pažeráka s tvorbou adhézií, boli popísané len ojedinelo [45]. Podľa niektorých údajov, opakovaná aplikácia BTX môže komplikovať následné vykonanie chirurgickej myotómie, vznikom zápalovej reakcie v submukóze [2,45].

Terapia BTX je dosť nákladná. Cena v rámci jedného terapeutického sedenia je približne 300 \$, tieto náklady sú vyššie než náklady na pneumatickú dilatáciu. Pre zaujímavosť,

cena 1 amp. BOTOX 100 IU je v súčasnosti 13 067 Sk, cena celého balenia DYSPORT, 2 × 500 IU, je celkovo 32 668 Sk.

So zaujímavým nápadom, spojiť intrasfinkterické podanie BTX s následnou pneumatickou dilatáciou pažeráka, prišli autori z Brna. U deviatich pacientov, ktorí boli predtým neúspešne liečení pneumatickou dilatáciou, realizovali kombinovanú liečbu: najprv aplikovali 250 IU Dysportu a s odstupom 1 týžďňa vykonalí pneumatickú dilatáciu. Klinické a manometrické zlepšenie bolo prítomné rok po liečbe u siedmych pacientov, uvádzané najdlhšie trvajúce zlepšenie bolo 36 mesiacov. Dvaja pacienti pre nedostatočný efekt terapie podstúpili chirurgickú kardiomyotómiu. U dvoch úspešne liečených žien bolo dokonca manometricky zistené obnovenie propulzívnej peristaltickej činnosti pažeráka. Na základe výborného efektu tejto kombinovanej liečby autori predpokladajú, že i klinické remisie budú dlhšie než pri použití oboch metód samostatne [47,48].

V súčasnosti je intrasfinkterická injekcia BTX považovaná za jednoduchú, menej invazívnu a bezpečnú metódu terapie achalázie, pri ktorej je nutný selektívny výber pacientov. Táto liečba je odporúčaná u starších a polymorbídnych jedincov, ktorí sú rizikoví pre invazívnejšie metódy, alebo s nimi nesúhlasia.

Pneumatická dilatácia

Pneumatická dilatácia (PD) ostáva aj naďalej najefektívnejšou nechirurgickou liečbou achalázie. Jej účelom je vykonať dilatáciu a disrupciu cirkulárnych svalových vlákien LES, čím dôjde k zníženiu jeho tlaku s následným uľahčením vyprázdňovania pažeráka [7].

V súčasnosti najčastejšie používanými sú nízkopoddajné, polyetylénové balóniky Rigidflex s rôznym priemerom (3–3,5–4 cm) [2]. Po adekvátnej príprave pacienta (12 hod.

hladovka, podľa potreby odsatie zvyškov natrávenej potravy z pažeráka) a jeho individuálnej sedácii, začína samotný výkon endoskopickou inzerciou vodiča do žalúdka, po ktorom je následne zavedený balónik. Ten je potom pod skiaskopickou kontrolou v oblasti kardiofrenického uhla mierne insuflovaný za účelom vizualizácie jeho zúženia spôsobeným tlakom LES s následným presnejším umiestnením stredu balónika do oblasti LES. Nasleduje plná insuflácia balónika, obvykle tlakom 7–10 PSI (350–505 mm Hg), v trvaní 1 min., s prítomným vymiznutím zúženia v oblasti LES. Všetci pacienti by mali následne podstúpiť kontrolné RTG vyšetrenie s použitím kontrastu za účelom vylúčenia perforácie pažeráka. Dilatácia sa väčšinou realizuje ambulantne, po výkone je potrebná 4–6 hod. observácia klinického stavu pacienta [2,7].

Aj keď neexistuje jasný konsenzus ohľadne samotnej techniky dilatácie, kľúčovým je presné umiestnenie balónika do oblasti LES a odstupňovaný výber balónikov (iniciálna dilatácia 3 cm balónikom s postupným zväčšovaním priemeru balónikov až do 4 cm, pri nedostatočnej odpovedi na predchádzajúcu dilatáciu) za účelom redukcie rizika ezofageálnej perforácie [2,7].

Menej závažné komplikácie, akými sú prolongovaná bolesť na hrudi, prechodná hemateméza alebo zvýšená teplota, sú prítomné do 33 % pacientov po PD. Závažnejšie komplikácie, ako gastroezofageálny reflux, aspiračná pneumónia, gastrointestinálne krvácanie, intramurálny hematóm a predovšetkým perforácia pažeráka sa vyskytujú u 0–16 % pacientov. Pri postupnej dilatácii pomocou balónikov Rigidflex s odstupňovaným priemerom riziko perforácie predstavuje 2,2–2,5 % [49]. Prítomnosť hiátovej hernie, epifrenického divertikla, sigmoidálne zmeneného pažeráka a predchádzajúci chirurgický zákrok v oblasti gastroezofa-

geálnej junkcie zvyšuje riziko perforácie [2,7]. Pretrvávajúca bolesť na hrudi, tachykardia, tachypnoe, objavenie sa podkožného emfyzému a horúčky, môžu svedčiť pre perforáciu pažeráka a indikujú opakované RTG vyšetrenie s kontrastom alebo CT vyšetrenie [49]. Drobné trhliny môžu byť liečené konzervatívne (terapia širokospektrálnymi antibiotikami spolu s vylúčením perorálneho príjmu a parenterálnou výživou), avšak väčšina autorov odporúča chirurgickú intervenciu (súťura trhliny spolu s kardiomyotómiu na kontralaterálnej strane pažeráka a parciálnou fundoplikáciou) [48]. Pacienti, u ktorých bola perforácia rýchlo rozpoznaná a chirurgicky riešená, majú klinické výsledky porovnateľné s pacientmi, ktorí podstúpili elektívnu torakotómiu s Hellerovou myotómiou [2].

Účinnosť PD varíruje od 50 do 93 % [2]. Klinická odpoveď sa zvyšuje so zväčšovaním priemeru použitého balónika. Kumulatívne, dilatácia s balónikmi o priemere 3–3,5–4 cm viedla ku dobrej až vynikajúcej symptomatickej úľave u 74 %, 86 % a 90 % z 359 liečených pacientov v priemernom trvaní 1,6 roka (od 0,1 do 6 rokov) [2]. Približne 50 % pacientov s achaláziou liečených úvodne PD vyžaduje ďalšiu liečbu v priebehu 5 rokov, pričom nasledujúce pneumatické dilatácie málo pravdepodobne povedú k trvalej remisii [7]. Pacientom nereagujúcim na tri postupné dilatácie by mala byť odporúčaná chirurgická liečba, hoci niektorí pacienti môžu naďalej preferovať opakované dilatácie [49].

Keďže bolo zistené, že asi u 30 % pacientov po PD nekorešponduje ich subjektívne zlepšenie symptomatológie s objektívnymi parametrami, odporúča sa v súčasnosti po PD realizovať objektívne vyšetrenia (manometria, časovaná RTG pasáž pažerákom) za účelom presnejšieho stanovenia odpovede na liečbu s ohľadom na potrebu ďalšej terapeutickú intervenciu [2].

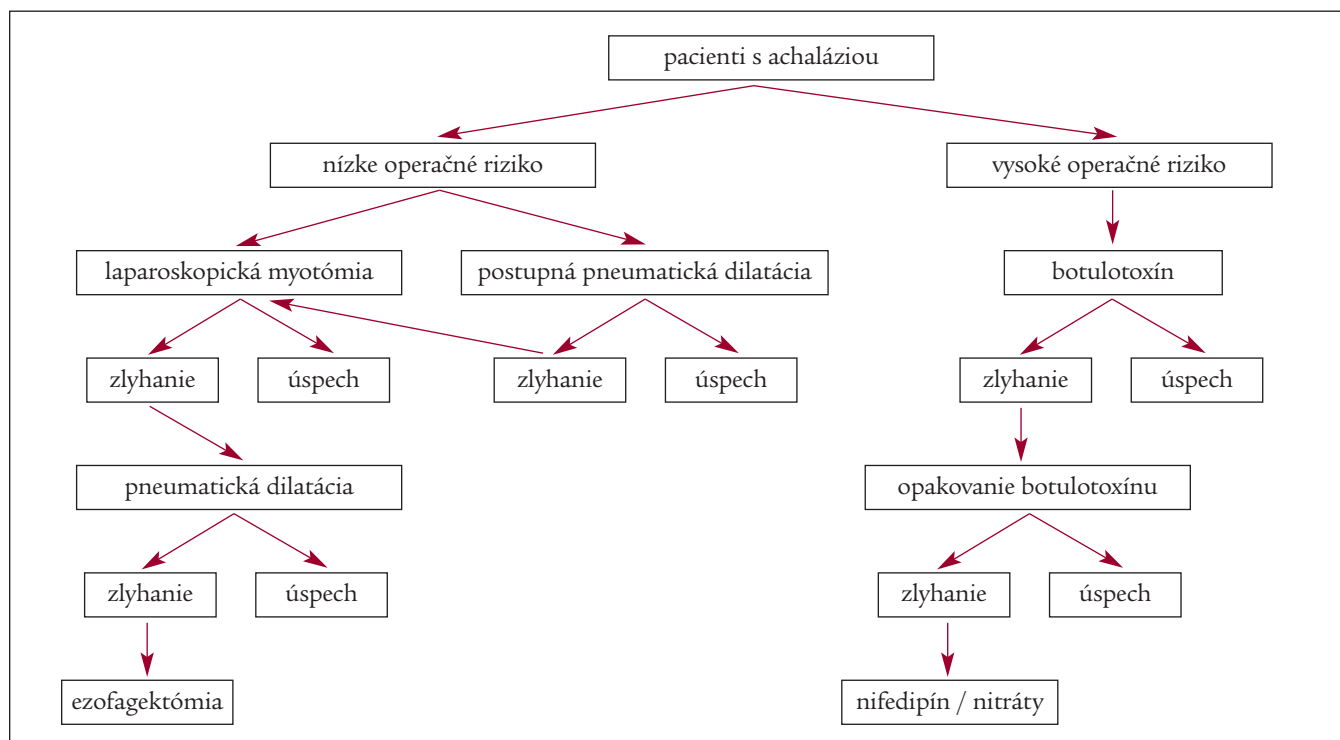


Schéma 1. Navrhovaný liečebný algoritmus achalázie [55]. Richter JE Comparison and cost analysis of different treatment strategies in achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11(2): 359–369.

Chirurgická myotómia

Doteraz najčastejšie používaná modifikovaná Hellerova myotómia spočíva v prednej myotómii naprieč LES, častejšie otvoreným transtorakálnym než abdominálnym prístupom, v kombinácii s parciálnou fundoplikáciou [50]. V literatúre popisované dobré až vynikajúce zlepšenie symptomatológie, pri 7 ročnom priemernom sledovanom období, bolo dosiahnuté u 83 % z 2 660 pacientov, u ktorých bola urobená myotómia otvoreným abdominálnym prístupom, a takisto u 83 % z 1 210 pacientov, u ktorých procedúra prebehla otvoreným transtorakálnym prístupom [51]. Hlavnou neskorou komplikáciou Hellerovej myotómie je gastroezofageálny reflux, s 22 % výskytom po abdominálnej a s 10 % výskytom po transtorakálnej otvorenej operácii [51]. Operačná mortalita oboch procedúr je veľmi nízka (0,2 % vs 1 %) [2]. Pri tomto otvorenom prístupe je priemerná dĺžka hospitalizácie 7–10 dní s potrebou ďalšieho dlhšieho zotavovacieho obdobia [2].

S príchodom miniinvazívnej chirurgie začiatkom 90. rokov minulého storočia však došlo k podstatnému skráteniu doby hospitalizácie (na 2–3 dni), zníženiu morbiditu a výskytu pooperačnej bolesti, ako aj k skráteniu zotavovacieho obdobia. Ukazuje sa, že laparoskopická myotómia je v porovnaní s torakoskopickým prístupom jednoduchšou a výhodnejšou procedúrou [51]. Včasná ako aj dlhodobá klinická odpoveď po laparoskopickej myotómii (iniciálne > 90 % vs. 70–80 % pri 6 ročnom sledovaní) je porovnateľná s otvorenou procedúrou [51,52]. Navyše, oproti otvorenému abdominálnemu prístupu, je sprevádzaná menším výskytom gastroezofageálneho refluxu (10–15 %). Po laparoskopickej myotómii bola takisto zistená aj úľava dysfágie, ktorá pretrvávala u pacientov po predchádzajúcej adekvátnej PD s nízkou hodnotou LES (< 10 mm Hg) [52]. Výskyt pooperačnej dysfágie kolíše od 0,9 do 15 %, pričom v skorom období do 3 rokov je obvyčajne výsledkom nedostatočnej

myotómie alebo periezofageálnej fibrózy, v neskoršom období môže vzniknúť dôsledkom refluxom indukovanej peptickej stenózy, alebo hojením myotómie s následným zužovaním gastroezofageálnej junkcie [51].

Z hľadiska úspechu operačného riešenia sa kľúčovým javí dostatočne dlhá myotómia, ktorá minimálne 2 cm distálne presahuje gastroezofageálnu junkciu a dostatočne voľná parciálna fundoplikácia (na základe výberu predná – podľa Dora alebo zadná – podľa Toupet) [51].

Intraoperačná manometria a endoskopia, ako preukázali mnohí autori, môže významne pomôcť pri určovaní potrebného rozsahu kardiomyotómie a tesnosti fundoplikácie, a významne tak ovplyvniť mieru úspešnosti operácie, ako aj výskyt nežiadúceho pooperačného refluxu [53,54].

Záver

Na základe doterajších cenových analýz, ostáva pneumatická dilatácia stále najlacnejšou iniciálnou formou terapie achalázie. Injekcia botuloto-

xínu je dosť nákladná procedúra. Hellerova myotómia, nielen otvoreným, ale aj laparoskopickým prístupom, aj napriek najlepšiemu dlhodobému klinickému efektu, je stále cenovo najdrahšou iniciálnou formou liečenia achalázie [55].

Navrhovaný algoritmus liečby achalázie ukazuje schéma 1. U symptomatických pacientov s nízkym operačným rizikom by rozhodnutie medzi pneumatickou dilatáciou alebo laparoskopickou Hellerovou myotómiou malo byť založené na zvážení pacientových preferencií a na dostupnosti erudovaných odborníkov schopných realizovať jednotlivé terapeutické metódy [55]. V prípade neúspechu postupnej pneumatickej dilatácie (3–3,5 a 4 cm balónikom) by mala byť urobená laparoskopicky Hellerova myotómia. Naopak, pri neúspechu myotómie sa treba pokúsiť o dilatáciu liečbu, avšak s vedomím vyššieho rizika vzniku možných komplikácií (predovšetkým perforácie pažeráka). Iniciálna terapia botulotoxínom sa v súčasnosti preferuje u pacientov s vysokým operačným rizikom. Liečba nitrátmi alebo nifedipínom snáď môže byť užitočná u pacientov nereagujúcich na botulotoxín. V prípade nedostatočného efektu predchádzajúcej dilatácie alebo chirurgickej liečby u pacientov s pretrvávajúcou symptomatológiou a rizikom vzniku závažných komplikácií, ako aj u pacientov s megaezofágom (priemer pažeráka > 8 cm), je resekcia pažeráka jediným možným riešením [2,55].

Literatúra

- Cash BD, Wong RK. Historical perspective of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 221–233.
- Vaezi MF, Richter JE. Diagnosis and management of achalasia. *Practice guidelines*. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3406–3412.
- Mayberry JF. Epidemiology and demographics of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 235–247.
- Kahrilas PJ. Esophageal Motility Disorders: Pathogenesis Diagnosis and Treatment. In: Champion MC, Orr WC. *Evolving Concepts in Gastrointestinal Motility*. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1996: 15–45.
- De Giorgio R, Di Simone MP, Stanghellini V et al. Esophageal and gastric nitric oxide synthesizing innervation in primary achalasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2357–2362.
- Paterson WG. Etiology and pathogenesis of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 249–265.
- Spechler SJ. AGA technical review on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus. *Gastroenterology* 1999; 117: 233–254.
- Robertson CS, Martin BAB, Atkinson M. Varicella-zoster virus DNA in the oesophageal myenteric plexus in achalasia. *Gut* 1993; 34: 299–302.
- Jones DB, Mayberry JF, Rhodes J et al. Preliminary report of an association between measles virus and achalasia. *J Clin Pathol* 1983; 36: 655–657.
- Birgisson S, Galinski MS, Goldblum JR et al. Achalasia is not associated with measles or known herpes and human papilloma viruses. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 300–306.
- Verne GN, Sallustio JE, Eaker EY. Anti-myenteric neuronal antibodies in patients with achalasia. A prospective study. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 307–313.
- Verne NG, Hahn AB, Pineau BC et al. Association of HLA-DR and -DQ alleles with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 1999; 117: 26–31.
- De Oliveira RB, Rezende Filho J, Dantas RO et al. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1119–1124.
- Goin JC, Sterin-Borda L, Bilder CR et al. Functional implications of circulating muscarinic cholinergic receptor autoantibodies in chagasic patients with achalasia. *Gastroenterology* 1999; 117: 798–805.
- Deghaide NHS, Dantas RO, Donadi EA. HLA class I and II profiles of patients presenting with Chagas' disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 246–252.
- Bettarello A, Pinotti HW. Oesophageal involvement in Chagas disease. *Clin Gastroenterol* 1976; 5: 103–117.
- Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82: 439–446.
- Ter RB, Govil YK, Leite L et al. Adenosquamous carcinoma in Barrett's esophagus presenting as pseudoachalasia. *Gut* 1999; 94: 268–270.
- D'Altoche L, Oung C, Fourquet F et al. Evolution of clinical and radiologic features at diagnosis of achalasia during a 19 year period in central France. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 121–126.
- Hildebrand T. Poruchy motility pažeráka, s. 9–36. In: Bátorvský M, Hildebrand T, Vavrečka A et al. *Poruchy gastrointestinálnej motility a prokinetika*, Janssen-Cilag, Bratislava, 1999, 149 s.
- Eckardt VF. Clinical presentation and complication of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 281–292.
- Eckardt VF, Stauf B, Bernhard G. Chest pain in achalasia: Patient characteristics and clinical course. *Gastroenterology* 1999; 116: 1300–1304.
- Gonlachavit S, Fisher RS, Parkman HP. Diagnostic modalities for achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 293–309.
- Burke CA, Achkar E, Falk GW. Effect of pneumatic dilation on gastroesophageal reflux in achalasia. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 998–1002.
- Dunaway PM, Wong RKH. Risk and surveillance intervals for squamous cell carcinoma in achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 425–433.
- Brucher BL, Stein HJ, Bartels H et al. Achalasia and esophageal cancer: incidence, prevalence and prognosis. *World J Surg* 2001; 25: 745–749.
- Spiess AE, Kahrilas PJ. Treating achalasia. From whalebone to laparoscope. *JAMA* 1998; 280: 638–642.
- Kaščák M. Achalázia. *Motilita*. Bratislava: Janssen-Cilag 1998.
- Ott DJ, Hodge RG, Chen MY et al. Achalasia associated with esophageal diverticula: Prevalence and potential complications. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 343–348.
- Evander A, Little AG, Ferguson MK et al. Diverticula of the mid- and lower esophagus: Pathogenesis and surgical management. *World J Surg* 1986; 10: 820–828.
- Ott DJ, Richter JE, Chen YM et al. Esophageal radiography and manometry: Correlation in 172 patients with dysphagia. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 307–311.
- Schima W, Ryan JM, Harisinghani M et al. Radiographic detection of achalasia: Diagnostic accuracy of video-

- fluoroscopy. Clin Radiol 1998; 53: 372–375.
33. Birgisson S, Richter JE. Achalasia: What's new in diagnosis and treatment? Dig Dis 1997; 15: 1–27.
34. Spechler SJ. Clinical manifestations and diagnosis of achalasia. UpToDate, version 9.3, 2002, May 10.
35. Sanderson DR, Ellis FH, Schlegel JF. Syndrome of vigorous achalasia. Clinical and physiologic observations. Dis Chest 1967; 52: 508–517.
36. Goldenberg SP, Burrell M, Fette GG et al. Classic and vigorous achalasia: a comparison of manometric, radiographic and clinical findings. Gastroenterology 1991; 101: 743–748.
37. Goldblum JR, Rice TW, Richter JL. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. Gastroenterology 1996; 111: 648–654.
38. Camacho-Lobato L, Katz PO, Evland J et al. Vigorous achalasia: original description requires minor change. J Clin Gastroenterol 2001; 33: 375–377.
39. Tracey JP, Traube M. Difficulties in the diagnosis of pseudoachalasia. Am J Gastroenterol 1994; 89: 2014–2018.
40. Goldenberg SP, Vos C, Burrell M et al. Achalasia and hiatal hernia. Dig Dis Sci 1992; 37: 528–531.
41. Koshy SS, Nostrant TT. Patophysiology and endoscopic/balloon treatment of esophageal motility disorders. Surgery of the esophagus. Surgical Clinics of North America 1997; 77: 971–992.
42. Prasek J, Hep A, Dolina J et al. Dynamic esophageal scintigraphy in patients with achalasia. Nucl Med Rev Cent East Eur 2000; 3: 57–60.
43. Van Dam J, Falk GW, Sivak MV et al. Endosonographic evaluation of the patient with achalasia: Appearance of the esophagus using the echoendoscope. Endoscopy 1995; 27: 185–190.
44. Annese V, Bassotti G, Coccia G et al. Comparison of two different formulations of botulinum toxin A for the treatment of esophageal achalasia. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1347–1350.
45. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Pneumatic dilation and botulinum toxin injection for achalasia. UpToDate, version 9.3, 2002, February 15.
46. Martínek J, Šíroky M, Plottová Z et al. Treatment of patients with achalasia with botulinum toxin: a multicenter prospective cohort study. Dis Esophagus 2003; 16: 204–209.
47. Hep A, Dolina J, Plottová Z et al. Is the complex therapy of achalasia by application of botulotoxin in combination with balloon dilatation a prospective approach? Bratisl Lek Listy 2000; 8: 433–437.
48. Hep A, Dolina J, Dite P et al. Restoration of propulsive peristalsis of the esophagus in achalasia. Hepatogastroenterology 2000; 47: 1203–1204.
49. Kadakia SC, Wong RKH. Pneumatic balloon dilation for esophageal achalasia. Gastrointest Endosc Clin N Am 2001; 11: 325–345.
50. Ali A, Pellegrini CA. Laparoscopic myotomy. Technique and efficacy in treating achalasia. Gastrointest Endosc Clin N Am 2001; 11: 347–357.
51. Vaezi MF, Richter JE. Current therapies for achalasia: Comparison and efficacy. J Clin Gastroenterol 1998; 27: 21–35.
52. Prakash C, Clouse RE. Esophageal motor disorders. Current opinion in gastroenterology 2002; 18: 454–463.
53. Clemente G, D'Ugo D, Granone P et al. Intraoperative esophageal manometry in surgical treatment of achalasia: A reappraisal. Hepatogastroenterology 1996; 43: 1532.
54. Lovecek M, Gryga A, Herman J et al. Peroperative diagnostic methods during esophageal achalasia surgery (Initial experience). Rozhl Chir 2003; 82: 566–569.
55. Richter JE. Comparison and cost analysis of different treatment strategies in achalasia. Gastrointest Endosc Clin N Am 2001; 11: 359–369.

MUDr. Eduard Veseliny
www.upjs.sk
e-mail: veseliny@yahoo.com

Doručeno do redakce: 18. 10. 2004
Přijato po recenzi: 1. 12. 2004

www.geriatrickarevue.cz