

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Doktorský studijní program v biomedicině
Fyziologie a patofyziologie člověka



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Zuzana Vacková

Achalázie jícnu – etiologie, patofyziologie a léčba
Esophageal achalasia – etiology, pathophysiology and treatment

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Jan Martínek, Ph.D., AGAF

Praha, 2020

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 11.8.2020

Zuzana Vacková

Podpis

Poděkování:

Ráda bych poděkovala doc. MUDr. Janu Martínkovi, Ph.D. za profesní vedení nejen při psaní této práce, za otevření cesty k endoskopii, za sdílení vědomostí, zkušeností a nadšení i za trpělivost a podporu na této cestě. Poděkování patří také panu prof. MUDr. Juliovi Špičákovi, CSc., který mi umožnil věnovat se vědecké práci. Tato práce by nemohla vzniknout bez podpory a pomoci mé rodiny, přátel a kolegů, čehož si velice vážím. Děkuji zejména svým rodičům, kteří mi byli vždy v životě vzorem, za jejich péči a podporu, Kláře Kmochové za její optimismus a cheerleading nejen v posledních týdnech a Jessie Barton Hronešové za pochopení a sounáležitost (celoživotní).

V Praze, 11.8.2020

Zuzana Vacková

Podpis

Identifikační záznam:

VACKOVÁ, Zuzana. *Achalázie jícnu – etiologie, patofyziologie a léčba. [Esophageal achalasia – etiology, pathophysiology and treatment]* Praha, 2020. 89 s. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha. Vedoucí práce Martínek, Jan.

OBSAH

SOUHRN	7
ABSTRACT.....	9
SEZNAM ZKRATEK	11
ÚVOD	12
PRIMÁRNÍ PORUCHY MOTILITY JÍCNU	12
Fyziologie motility jícnu.....	12
Manometrie jícnu	14
Chicagská klasifikace motilitních poruch	16
ACHALÁZIE.....	20
Klasifikace	23
Patofyziologie a etiopatogeneze.....	24
Histologické nálezy u achalázie.....	28
Léčba.....	29
HYPOTÉZY	35
CÍLE PRÁCE.....	35
METODY	36
FREKVENCE HLA-DQB1 RIZIKOVÉ ALELY U RŮZNÝCH HRM TYPŮ ACHALÁZIE	36
Design studie.....	36
Pacienti.....	36
HRM	37
Genotypizace a imputace	38
Statistická analýza.....	39
PERORÁLNÍ ENDOSKOPICKÁ MYOTOMIE	39
Pacienti.....	40
POEM	41
Pooperační péče	41
Sledování.....	43
Statistická analýza.....	43
MOTILITA JÍCNU PO POEM.....	44
Pacienti a sledování.....	44
POEM	45

HRM analýza	45
Sledované parametry	46
Statistická analýza	46
VÝSLEDKY	47
FREKVENCE HLA-DQB1 RIZIKOVÉ ALELY U RŮZNÝCH HRM TYPŮ ACHALÁZIE	47
Charakteristika pacientů a výsledky HRM	47
Genotyp vs fenotyp (GxP) analýza	48
Replikace a populační frekvence	49
PERORÁLNÍ ENDOSKOPICKÁ MYOTOMIE	51
Charakteristika pacientů a výkon	51
Symptomatické a fyziologické výsledky	53
Reflux po POEM	54
Prediktory rekurence a refluxní ezofagitidy po POEM	55
Léčba selhání/rekurence	55
Křivka učení	56
MOTILITA JÍCNU PO POEM	57
Charakteristika pacientů	57
Charakteristika ezofago-gastrické junkce	58
Manometrická klasifikace jícnové motility	59
Obnova peristaltiky po POEM	60
Klinický význam návratu peristaltiky	62
DISKUZE	65
FREKVENCE HLA-DQB1 RIZIKOVÉ ALELY U RŮZNÝCH HRM TYPŮ ACHALÁZIE	65
PERORÁLNÍ ENDOSKOPICKÁ MYOTOMIE	69
MOTILITA JÍCNU PO POEM	76
HLAVNÍ ZÁVĚRY	81
Frekvence HLA-DQB1 rizikové alely u různých HRM typů achalázie	81
Perorální endoskopická myotomie	81
Motilita jícnu po POEM	81
PŘEHLED PUBLIKACÍ SOUVISEJÍCÍCH S DISERTAČNÍ PRACÍ	82
REFERENCE	83

SOUHRN

Úvod: Achalázie je primární porucha motility jícnu, kterou lze dle manometrie s vysokým rozlišením (high resolution manometry, HRM) klasifikovat na 3 typy (I-III). Přesná etiopatogeneze není známá, v etiologii se uplatňují mj. vlivy genetické a imunitní, což podporuje i prokázaná asociace varianty rs28688207 HLA-DQB1 genu s achalázií. Perorální endoskopická myotomie (POEM) je nejnovější metodou v léčbě achalázie. Její dlouhodobá účinnost, bezpečnost a vliv na fyziologii jícnu nejsou zatím dostatečně známé. Cílem našich studií bylo provést první genotyp-fenotyp asociační analýzu studující frekvenci rs28688207 mezi jednotlivými typy achalázie, zhodnotit účinnost a bezpečnost POEM a zhodnotit motilitu jícnu po endoskopické myotomii.

Pacienti a metody: Jednalo se o tři retrospektivní studie. Vyšetření na přítomnost rs28688207 inzerce jsme provedli pomocí real-time PCR u 347 pacientů z ČR (163), Německa (114) a Řecka (70). Účinnost a bezpečnost POEM jsme hodnotili u 133 pacientů s achalázií jícnu léčených v našem centru. Změny motility jícnu po POEM jsme hodnotili pomocí Chicagské klasifikace u 237 pacientů, u kterých byla provedena HRM před a po výkonu.

Výsledky: Mezi jednotlivými typy achalázie jsme prokázali významný rozdíl ve výskytu rizikové alely rs28688207 ($p=0,038$). Nejčastěji byla přítomná u typu I (14,6 %) vs. 9,5 % u typu II a 6,3 % u typu III. POEM byl úspěšně proveden u 132 pacientů (132/133; 99,2 %), vyskytla se jedna závažná komplikace. Úspěšnost léčby za 3, 12 a 24 měsíců byla 95,5 % (CI 89,6-98,1), 93,4 % (86,5-96,8) a 84,0 % (71,4-91,4). Patologický gastroezofageální reflux byl prokázán po POEM u 41,5 % pacientů. Celkem 68 pacientů (68/237; 28,7 %) mělo po POEM známky peristaltické kontraktility tubulárního jícnu, ve 47 případech (47/214; 22,9 %) došlo nově k objevení kontrakcí. Tito pacienti měli statisticky významně vyšší hodnoty IRP (integrated relaxation pressure) a LESp (lower esophageal sphincter pressure) před a IRP po POEM ve srovnání s pacienty bez kontrakcí. Návrat peristaltiky byl častější u achalázie II. typu ($p=0,097$). Eckardtovo skóre ani skiaskopicky hodnocená evakuace jícnu se po POEM významně nelišily mezi skupinami s a bez přítomností kontrakcí.

Závěry: 1. Riziková alela rs28688207 byla nejčastější u HRM typu I, což naznačuje možný významnější podíl imunitních mechanismů vyvolaných touto inzercí na rychlejší progresi onemocnění u typu I. 2. POEM je vysoce účinná a bezpečná metoda v léčbě achalázie s efektivitou u 84 % pacientů za 24 měsíců. Nevýhodou metody může být patologický

gastroezofageální reflux přítomný u cca 40 % pacientů. 3. Více než 20 % pacientů s achalázií má známky částečného návratu peristaltiky jícnu po POEM, který je nejčastější u achalázie II. typu, nicméně klinický význam je nejspíše zanedbatelný.

Klíčová slova: achalázie, perorální endoskopická myotomie, POEM, jícnová manometrie, HRM, obnova peristaltiky

ABSTRACT

Background: Achalasia is a primary esophageal motility disorder that can be classified into three types (I-III) based on high-resolution manometry (HRM). Exact pathogenesis is unknown, but immune-mediated processes and genetic predisposition play a role, which is supported by finding of a genetic risk variant (rs28688207 insertion) in HLA-DQB1 gene that is strongly associated with achalasia. Per-oral endoscopic myotomy (POEM) has become a standard treatment for achalasia, but the long-term efficacy, safety and impact on esophageal physiology are not fully understood. The aims of our studies were to perform the first genotype-phenotype analysis investigating the frequency of rs28688207 across three HRM types of achalasia, to evaluate the efficacy and safety of POEM and to assess the post-POEM esophageal motility patterns.

Patients and methods: These were three retrospective studies of prospectively collected data. Genotyping of the rs2868827 insertion was performed using real-time PCR in 347 patients from Czech Republic ($n=163$), Germany ($n=114$), Greece ($n=70$). The efficacy and safety of POEM were evaluated in 133 patients treated in our center. The post-POEM esophageal motility was assessed using the Chicago Classification in 237 patients in whom HRM was performed prior to and after POEM.

Results: The frequency of the rs2868827 insertion was significantly different across achalasia types ($p=0.038$), being most prevalent in type I (14.6 %) vs. type II (9.5 %) and III (6.3 %). POEM was successfully completed in 132 (132/133; 99.2 %) patients, only one serious adverse event occurred. Treatment success at 3, 12, and 24 months was 95.5 % (CI 89.6-98.1), 93.4 % (86.5-96.8), and 84.0 % (71.4-91.4), respectively. Pathological gastroesophageal reflux was observed in 41.5% of patients after POEM. Altogether 68 patients (68/237, 28.7 %) had signs of contractile activity after POEM, newly appearing in 47 patients (47/214, 22.9 %). In these patients the pre-POEM IRP, LESP and post-POEM IRP were significantly higher than in the patients without contractions. Peristaltic recovery was more frequent in type II achalasia ($p=0.097$). The post-POEM Eckardt score and emptying of the esophagus (assessed by fluoroscopy) did not significantly differ between the groups with and without contractions after POEM.

Conclusions: 1. The HLA-DQB1 risk allele was most prevalent in type I, suggesting the role of immune mechanisms triggered by the insertion on the more rapid disease progression of type I.

2. POEM is highly effective and safe treatment method for achalasia with treatment success in >84 % at 24 months. The disadvantage may be the post-POEM reflux present in about 40 % of patients. 3. More than 20 % of achalasia patients have signs of partial recovery of esophageal peristalsis after POEM, which occurs more frequently in type II achalasia, although it seems to be clinically irrelevant.

Key words: achalasia, peroral endoscopic myotomy, POEM, esophageal manometry, HRM, peristaltic recovery

SEZNAM ZKRATEK

APC	antigen-presenting cell/antigen prezentující buňka
cAMP	cyclic adenosine monophosphate/cyklický adenosin monofosfát
CC	Chicago Classification/Chicagská klasifikace
CI	confidence interval/interval spolehlivosti
DCI	distal contractile integral/distální kontraktilní integrál
DES	distal esophageal spasm/distální jícnový spasmus
DJS/LES	dolní jícnový svěrač/lower esophageal sphincter
DL	distal latency/distální latence
EGJOO	esophagogastric junction outflow obstruction/obstrukce výtokové části ezofago-gastrické junkce
ES	Eckardtovo skóre
ER	endoskopická resekce
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie
ESD	endoskopická submukózní disekce
EUS	endosonografie
GxP	genotype vs phenotype/genotyp vs fenotyp
HLA	human leukocyte antigen/lidský leukocytární antigen
HRM	high resolution manometry/manometrie s vysokým rozlišením
IEM	ineffective esophageal motility/inefektivní jícnová motilita
IPP	inhibitor protonové pumpy
IRP	integrated relaxation pressure/integrovaný relaxační tlak
LHM	laparoskopická Hellerova myotomie
LESP	lower esophageal sphincter pressure/klidový tlak dolního jícnového svěrače
MHC	major histocompatibility complex/hlavní histokompatibilní komplex
iNOS	inducible nitric oxid synthase/indukovatelná syntáza oxidu dusnatého
NO	nitric oxide/oxid dusnatý
NOTES	natural orifice transluminal endoscopic surgery/endoskopická chirurgie skrze přirozená ústí
PD	pneumatická dilatace
POEM	perorální endoskopická myotomie
TBE	timed barium esophagogram/časovaná RTG pasáž jícnem

ÚVOD

PRIMÁRNÍ PORUCHY MOTILITY JÍCNU

Motilitní poruchy jícnu patří mezi méně častá onemocnění jícnu, při kterých dochází k narušení peristaltiky či jiné fáze polykacího aktu v důsledku nervosvalové dyskoordinace. Příčiny těchto poruch jsou buď primární, tedy postižení je přímo v jícnu a jinou příčinu nenalezneme, či sekundární, např. u systémových onemocnění pojiva, při organické obstrukci, v důsledku dlouholeté refluxní choroby jícnu aj. Přesná etiopatogeneze žádné z primárních motilitních poruch není zatím přesně objasněna, přestože většina přítomných patofyziologických jevů je již detailně popsána. Klinicky se nejčastěji projevují dysfagií či nekardiální bolestí na hrudi. Typickým a nejčastějším zástupcem primárních motilitních poruch jícnu je achalázie. Vzácnější jsou pak distální jícnový spasmus a hyperkontraktilní jícn, které bývají spolu s achalázií třetího typu označovány jako spastické motilitní poruchy. Klasifikace motilitních poruch jícnu v posledním desetiletí doznala zásadních změn a bude o ní pojednáno podrobně níže.

Fyziologie motility jícnu

Jícn je tubulární svalový orgán, jehož stěna je tvořena čtyřmi vrstvami. Svalová vrstva (m. propria) se skládá ze dvou vrstev svaloviny – vnitřní příčné a zevní podélné, které se dále ještě liší strukturou v závislosti na lokalizaci v jícnu. Proximálně (až ke křížení jícnu s obloukem aorty) je svalovina příčně pruhovaná, podléhající volní kontrole a nervově zásobená somatickými eferentními vlákny n. vagus, jejichž neurony jsou uloženy v nucleus ambiguus. Následuje úsek (cca 30% délky), kde je přítomna jak příčně pruhovaná, tak hladká svalovina. V distální více než

polovině celého jícnu tvoří svalovou vrstvu již exkluzivně vlákna hladké svaloviny. Ta je inervována vagovými pregangliovými cholinergními vlákny parasymptiku z motorického jádra a končícími konexemi na excitačních a inhibičních neuronech myenterického plexu. Z těch dále vycházejí vlákna postgangliová, která nakonec inervují samotnou buňku hladkého svalu. Neurotransmitterem excitačních neuronů je acetylcholin. Inhibiční neurony, jejichž poškození hraje v patogenezi achalázie hlavní roli, produkují jako neurotransmitter oxid dusnatý (NO) a vasoaktivní intestinální peptid (VIP). Aktivací inhibičních neuronů dochází k relaxaci svaloviny jícnu (Ates and Vaezi 2015).

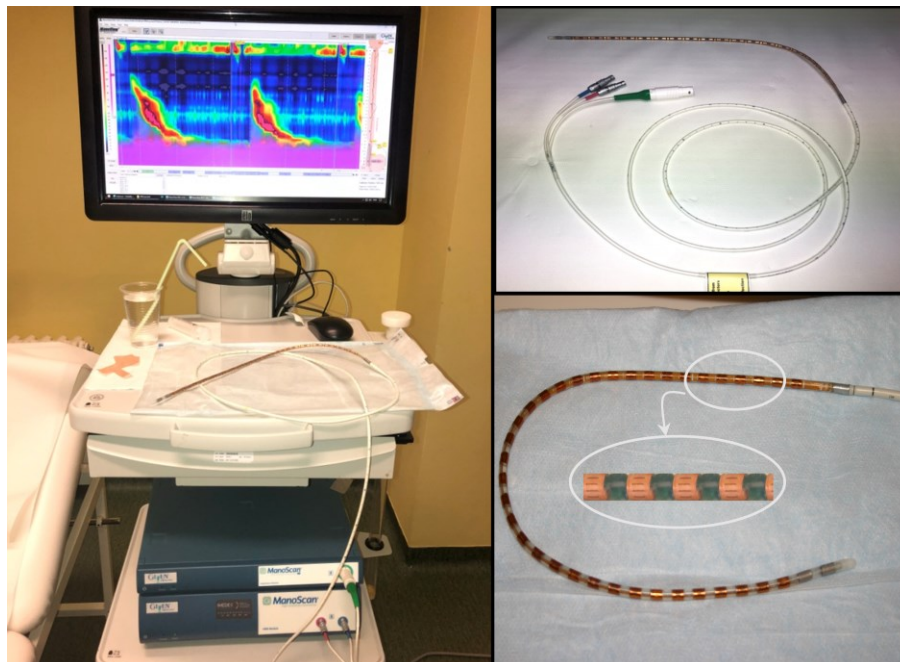
Funkce jícnu spočívá v transportu potravy z úst do žaludku. Polykací akt je komplexní sofistikovaný děj vyžadující precizní nervosvalovou koordinaci a lze jej rozdělit do 3 fází (ústní, faryngeální, jícnová). Z hlediska patofyziologie achalázie je narušena fáze poslední, tedy jícnová. V klidovém stavu a na počátku polknutí je jícen v kontraktálním stavu, stejně tak oba jícnové svěrače, horní i dolní, udržují svůj bazální tonus, čímž je zabráněno regurgitaci stravy z jícnu do úst a ze žaludku do jícnu. Při polknutí však dochází k aktivaci inhibičních neuronů, jejichž aktivita převáží nad excitačními, a jícen, zvláště pak horní i dolní jícnové svěrače (HJS a DJS), relaxují. Jícnová fáze polykání začíná průchodem bolusu skrze relaxovaný HJS. Následně je stimulací mechanoreceptorů sliznice jícnu iniciována peristaltická propulzivní vlna, která se propaguje koordinovanými lokálními relaxacemi a následnými kontrakcemi jícnové svaloviny v ohraničených úsecích, což umožňuje posouvání sousta distálně a díky relaxaci DJS vstupuje sousto do žaludku. Relaxace HJS je krátká, jeho tonus se vrací k normě ihned po polknutí, relaxace DJS trvá několik sekund, od polknutí až po průchod bolusu, a teprve pak dojde k restituci jeho tonu.

Manometrie jícnu

Jícnová manometrie patří mezi funkční vyšetřovací metody motility jícnu. Vyšetření spočívá v transnasálním zavedení katetru, který je opatřen tlakovými senzory, do jícnu, kde jsou snímány tlakové změny generované činností svaloviny a pomocí transdukčních systémů jsou převedeny a následně v počítači zpracovány do záznamu tlakových křivek. Dřívější tzv. konvenční manometrie měla k dispozici (nejčastěji vodou perfundované) katetry pouze s 4-8 senzory umístěnými s několikacentimetrovými odstupy, měření z těchto systémů bylo konvertováno do výše zmíněných křivek v čase a mělo mnohé nedostatky. Ty byly z velké části odstraněny zavedením manometrických systémů s vysokým rozlišením – high-resolution manometry (HRM) a současně vytvořeným konceptem tzv. jícnové tlakové topografie (EPT= esophageal pressure topography), na jejímž vývoji se zásadně podílel Ray E.Clouse, proto jsou křivky v EPT často nazývány „Clouse plots“ (Bredenoord et al. 2012; Kahrilas et al. 2008; Pandolfino et al. 2008b; Pandolfino et al. 2009). HRM je prováděna pomocí jícnové měřicí sondy, která je opatřena 28-36 senzory vzdálených od sebe jeden centimetr. Samotné senzory jsou cirkumferenční, o délce 5 mm, a každý z nich je složen z dvanácti menších snímacích bodů rozmístěných po obvodu senzoru (obrázek 1). V reálném čase je tak v daný moment k dispozici informace o tlakových poměrech z 436 snímačů v průběhu celé délky a cirkumference jícnu. Měření probíhá v reálném čase a záznam nasnímaných hodnot je prezentován v podobě barevných topografických map, kdy každé hodnotě tlaku je přiřazena určitá barva z barevného spektra a oblasti se stejnými hodnotami je možné propojit pomocí izobarických křivek. Na základě HRM a EPT byla mezinárodní pracovní skupinou (International HRM Working Group) vytvořena v roce 2008 nová manometrická klasifikace kategorizující motilitní poruchy jícnu do klinicky relevantních fenotypových kategorií – tzv. Chicagská klasifikace (CC=Chicago

Classification)(Kahrilas et al. 2008). HRM má oproti konvenční manometrii několik zásadních výhod. Díky vyššímu počtu senzorů se sonda jednorázově zavede a v této poloze se provádí celé měření (tzv. solid-state katetr), není nutné sondu při vyšetření postupně povytahovat, jak tomu bylo s původním konvenčním systémem, a tím je zároveň umožněno zobrazit v jednom okamžiku všechny důležité anatomické a fyziologické struktury jícnu (horní a dolní jícnový svěrač, přechodová zóna, tělo jícnu, bránice, ezofagogastrická junkce=EGJ). Nový koncept barevného topografického záznamu je přesnější, přehlednější a jednodušší na interpretaci. HRM má vyšší senzitivitu v zachytu nejen achalázie, ale všech významných motilitních poruch jícnu a obecně v interpretaci panuje mezi hodnotícími vyšší shoda ve srovnání s hodnocením záznamů z konvenční manometrie(Carlson et al. 2015; Fox et al. 2015; Gaddam et al. 2017). Jednou ze zásadních výhod HRM s přímým klinickým dopadem je rozdělení achalázie na tři manometrické typy(Pandolfino et al. 2008a).

Obrázek 1. High-resolution manometrie jícnu (ManoScan). (Zdroj: archiv – Zuzana Vacková)



Chicagská klasifikace motilitních poruch jícnu

První verze této nové klasifikace byla publikována v roce 2009 jako výsledek setkání motilitních expertů v San Diegu v roce 2008. V roce 2011 byla klasifikace poprvé aktualizována a v současnosti je platná její třetí verze (v3.0) z roku 2015 (Kahrilas et al. 2015). Chicagská klasifikace je od samého začátku koncipována jako kontinuální proces, kdy se každé cca 3 roky na základě nových poznatků, výsledků studií a zkušeností expertů definují potřebné změny, které jsou následně do klasifikace inkorporovány. Zároveň si CC klade za cíl zjednodušovat a upřesňovat kritéria pro klasifikaci motilitních poruch. Chicagská klasifikace zcela nahradila původní klasifikaci založenou na nálezech konvenční manometrie a na nálezech rentgenových z éry před zavedením a rozšířením HRM. Nenajdeme v ní již některé tradiční pojmy jako např. louskáčkový jícen nebo vigorózní achalázie, ale naopak byly jasně definovány klinické jednotky na základě několika nově vytvořených manometrických parametrů. Mezi hlavní hodnocené parametry patří integrovaný relaxační tlak (IRP), distální latence (DL) a distální kontraktilní integrál (DCI).

IRP je z hlediska achalázie parametrem nejvýznamnějším a charakterizuje deglutitivní relaxační schopnost dolního jícnového svěrače. IRP se automaticky počítá jako průměr ze čtyř hodnot nejnižšího dosaženého tlaku během 4 nekontinuálních sekund v 10s relaxačním okně DJS po polknutí. Za patologické se považují hodnoty nad 15 mmHg. DCI ($\text{mmHg}\cdot\text{s}^{-1}$) vyjadřuje sílu peristaltické vlny a snížené či zvýšené hodnoty definují slabé ($< 450 \text{ mmHg}\cdot\text{s}^{-1}$) a hyperkontraktilní ($> 8000 \text{ mmHg}\cdot\text{s}^{-1}$) kontrakce. Konečně pak DL je čas propagace peristaltické vlny od kontrakce HJS až po dosažení tzv. deceleračního bodu v distálním jícnu, kde se peristaltická vlna zpomaluje a bolus vstupuje do výtokové části jícnu. Zkrácením normální hodnoty DL (pod 4,5 s) je definována spastická kontrakce (Kahrilas et al. 2015).

V rámci standardního validovaného protokolu CC je třeba provést a vyhodnotit 10 polknutí 5ml vody v poloze vleže. Tento protokol je možné rozšířit o pomocné tzv. provokační testy, kam patří polknutí s tuhým soustem, volné pití 200 ml vody, opakovaná rychlá polknutí (multiple rapid swallow test), postprandiální manometrie aj., které jsou však zatím komplementární a lze je využít např. v hodnocení peristaltické rezervy u pacientů se slabou peristaltikou či ve snaze vyvolat symptomy, které při běžných polknutích s vodou nebyly přítomny. Tyto testy zatím nebyly validovány pro použití v rámci standardního protokolu (Carlson and Roman 2018; Wang et al. 2015).

Hlavním cílem CC je využít definovaných standardizovaných HRM parametrů ke klinicky smysluplné klasifikaci motility jícnu a jejích poruch. Klasifikace je zatím validovaná pouze pro pacienty bez předchozích operací či intervencí na jícnu. CC aplikuje algoritmický přístup vyhodnocování manometrického záznamu. Jako první se hodnotí IRP a porucha relaxace EGJ, následuje měření DL a nakonec se hodnotí DCI. Klinické jednotky jsou pak na základě HRM parametrů uspořádány hierarchicky do několika kategorií (Kahrilas et al. 2015) (obrázek 2):

1. Achalázie a onemocnění s výtokovou obstrukcí ezofago-gastrické junkce (EGJOO = Esophagogastric Junction Outflow Obstruction) - tato onemocnění jsou charakterizována narušenou relaxací EGJ, tedy elevací hodnoty IRP (> 15 mmHg).

Achalázie je dále klasifikována do tří typů podle manometrického nálezu v tubulárním jícnu:

- *Achalázie jícnu I. typu* – kompletní absence kontraktilní aktivity jícnu
- *Achalázie jícnu II. typu* – panesofageální presurizace (simultánní kontrakce podélné svaloviny jícnu) přítomné alespoň ve 20 % polknutí

- *Achalázie jícnu III.typu* – přítomnost spastické (DL<4,5 s) kontrakce ve ≥ 20 % polknutí

2. Významné poruchy motility (Major Motility Disorders) - jsou charakterizovány tím, že mají sice normální relaxaci EGJ, nicméně se zde vyskytují jiné patologické manometrické nálezy, které nebyly pozorovány u zdravých či asymptomatických jedinců. Do této skupiny se řadí:

- *Absence kontraktilní aktivity* – tubulární jícn je zcela bez patrné kontraktilní aktivity, u této jednotky je třeba i při normálním IRP (pokud je alespoň 10 mmHg) pomýšlet i na achalázii I. typu
- *Distální spasmus jícnu* (DES) – normální relaxace EGJ a přítomnost spastické (DL < 4,5 s) kontrakce v alespoň 20 % polknutí
- *Hyperkontraktilní jícn* („*Jackhammer esophagus*“) – definován přítomností alespoň 2 polknutí s DCI nad 8000 mmHg.s⁻¹

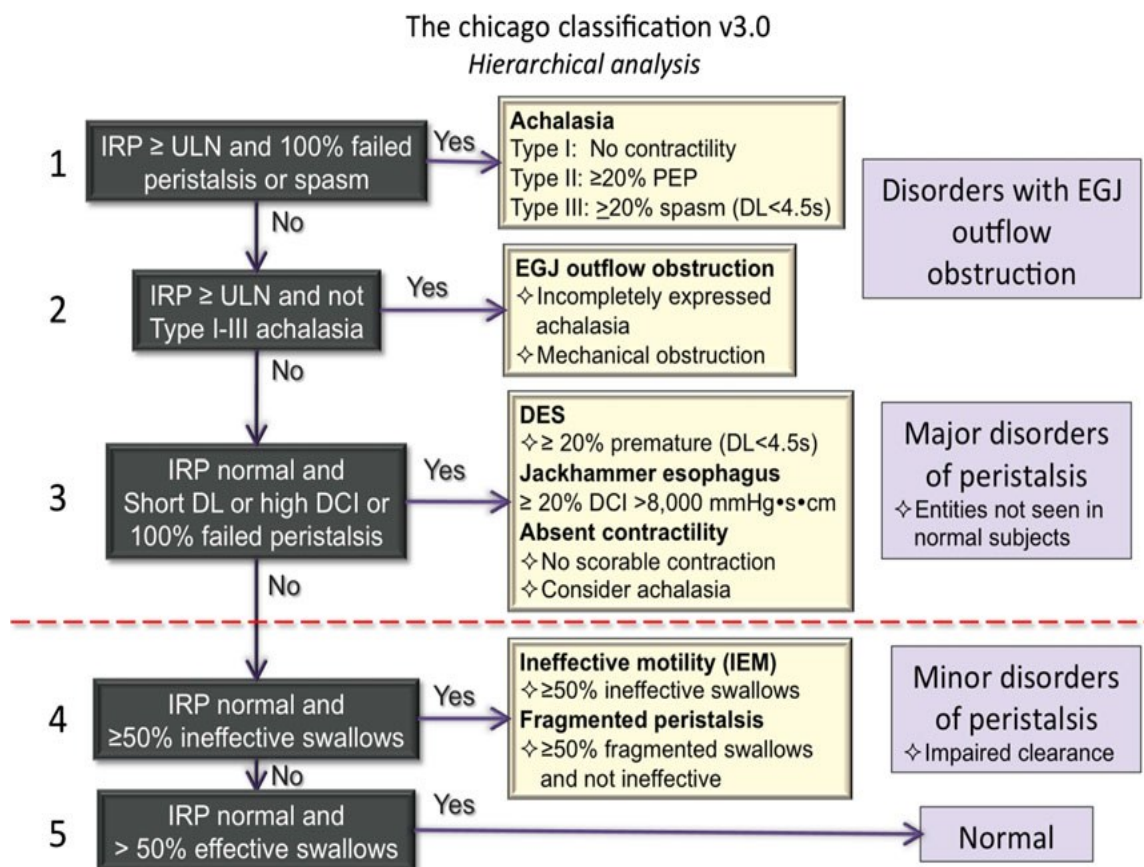
3. Mírné poruchy motility (Minor Motility Disorders) - lze je nalézt i u zdravých (asymptomatických) osob a mohou být zodpovědné za poruchu vyprazdňování (clearance) jícnu, jejich skutečný klinický význam zatím není zcela objasněn. Do této skupiny patří:

- *Inefektivní jícnová motilita* (IEM) - charakterizovaná přítomností > 50 % neefektivních polknutí (inefektivní polknutí je buď takové, které má slabou kontrakční amplitudu definovanou hodnotou DCI < 450 mmHg.s⁻¹ nebo takové, kdy po polknutí nenásleduje kontrakce tubulárního jícnu vůbec či je extrémně slabá/nehodnotitelná s DCI pod 100 mmHg.s⁻¹)

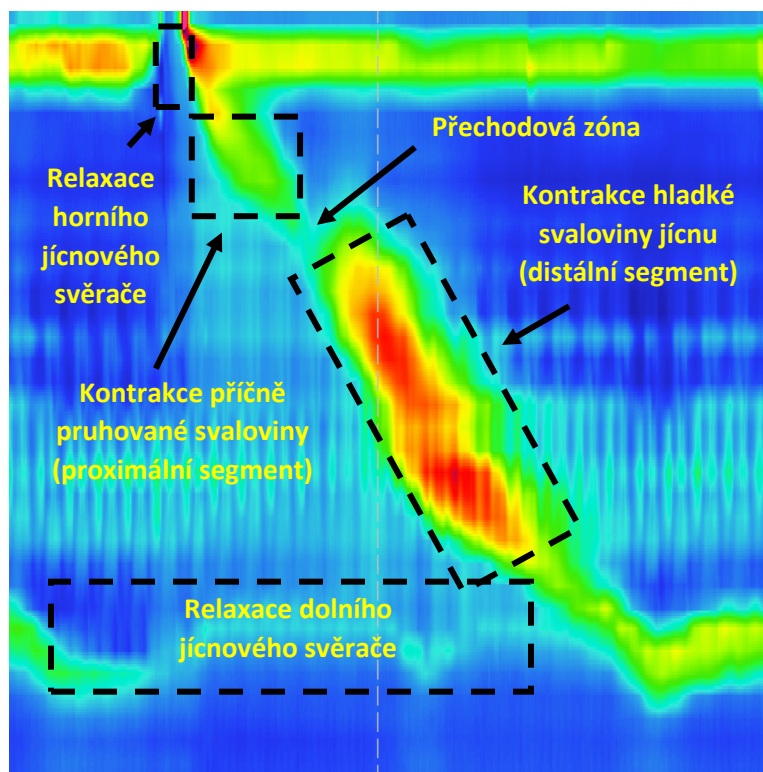
- *Fragmentovaná peristaltika* – je přítomno více jak 50 % fragmentovaných kontrakcí (fragmentace je v EPT charakterizována přerušením isobarické kontury na hodnotě 20mmHg, čímž vznikají tzv. zlomy v peristaltické vlně, za klinicky významné jsou zde považovány zlomy o délce 5 cm a více)

4. *Normální motilita* - nález nesplňuje žádné z výše uvedených kritérií (HRM záznam normální peristaltiky jícnu - obrázek 3)

Obrázek 2. Chicagská klasifikace v3.0 (Kahrilas et al. 2018).



Obrázek 3. Normální motilita jícnu v HRM záznamu. (Zdroj: archiv – Zuzana Vacková)



ACHALÁZIE

Idiopatická achalázie je primární motilitní porucha jícnu neznámé etiologie, při které dochází v důsledku degenerace a zániku inhibičních neuronů myenterického plexu k narušení relaxační schopnosti dolního jícnové svěrače a poruše peristaltiky tubulárního jícnu. První případ achalázie byl popsán v roce 1674 Sirem Thomasem Willisem, samotný název achalázie však vznikl až na počátku dvacátého století. Pochází z řeckého „chhalasis“, což znamená relaxovat, a-chhalasis pak neschopnost relaxovat (Birgisson and Richter 1997).

Incidence achalázie se globálně pohybuje od 0,03 do 1,63/100,000, prevalence pak 1,8 – 12,6/100,000 obyvatel za rok (Arber et al. 1993; Earlam et al. 1969; Galen et al. 1982; Gennaro et

al. 2011; Sadowski et al. 2010). Se zavedením nových senzitivnějších diagnostických metod (HRM) se však zdá, že incidence může být ještě výrazně vyšší (Samo et al. 2017). Nejčastěji se setkáváme s achalázií idiopatickou, méně často s achalázií sekundární nebo s tzv. pseudoachalázií, kdy primárně jiné onemocnění postihuje ve svém důsledku i motilitu jícnu a vede k obdobnému klinickému obrazu. Mezi sekundární příčiny patří systémová onemocnění jako je Sjögrenův syndrom, neurofibromatóza, syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie 2B, amyloidóza, různé genetické syndromy (Allgrove syndrom - první případ Allgrove syndromu včetně genetické diagnózy by nedávno popsán i v ČR (Jerie et al. 2016), hereditární cerebelární ataxie, autoimunní polyglandulární syndrom), dále pak při Chagasově chorobě (onemocnění způsobené infekcí prvokem *Trypanozoma cruzi*, postihující kromě jiných orgánů i jícen), jícen může být postižen i u Parkinsonovy choroby, achalázie může být též součástí paraneoplastického syndromu u různých malignit (Hirano 1999). Typickým příkladem pseudoachalázie je pacient přicházející s dysfagickými obtížemi, kdy endoskopický nález prokáže stenozující tumor jícnu.

V klinickém obrazu achalázie dominuje dysfagie tuhé a často i tekuté stravy, regurgitace, nekardiální bolesti na hrudi a váhový úbytek. Tíže těchto čtyř základních symptomů bývá hodnocena pomocí Eckardtova skóre, kdy každý příznak může dosáhnout dle frekvence obtíží hodnoty 0-3 bodů (0= žádné obtíže, 1= občas, 2= denně, 3= s každým jídlem; u váhového úbytku pak 0= bez váhového úbytku, 1= do 5kg, 2= 5-10kg, 3= >10kg), maximální skóre tak může dosáhnout hodnoty 12. Mohou však být přítomny i jiné příznaky jako např. kašel, noční regurgitace, recidivující pneumonie aj.

Mezi diagnostické metody patří gastrokopie, skiaskopické vyšetření polykacího aktu a pasáže jícnem s baryovou kontrastní látkou, ideálně s časovanými snímky za 2 a 5 minut a

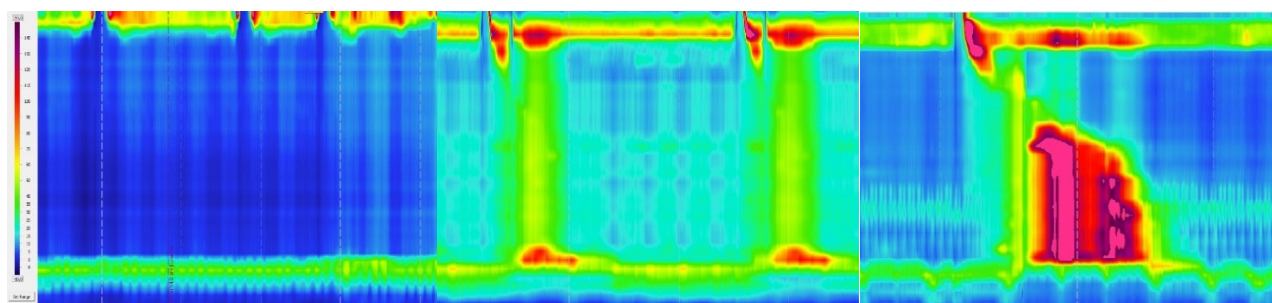
zejména jícnová manometrie. Některé nálezy při gastroskopii (dilatace jícnu, stagnace stravy, stagnační a mykotická ezofagitida, spasmus v oblasti DJS) a pasáži jícnem (dilatace jícnu, stagnace kontrastní látky, stenóza kardie s obrazem tzv. „ptačího zobáku“, aperistaltika, terciární kontrakce) mohou být pro achalázii velmi typické, nicméně negativní nález při výše zmíněných vyšetřeních diagnózu achalázie nevyklučuje (Howard et al. 1992). Gastroskopie musí být provedena vždy u každého pacienta s dysfagií k vyloučení organické příčiny, neboť dysfagie je typickým alarmujícím příznakem, kdy je nezbytné vyloučit zejména přítomnost maligního tumoru. Zlatým standardem v diagnostice je jícnová manometrie (detailně viz výše), která má zároveň i nejvyšší senzitivitu. V případě diagnostických pochybností, nejasností či k vyloučení jiné etiologie obtíží je možné doplnit CT hrudníku nebo endosonografií jícnu (EUS) radiální echosondou, které vyloučí případnou extramurální etiologii obstrukce EGJ. CT nebo EUS má být provedeno vždy u manometrického nálezu tzv. obstrukce výtokové části ezofago-gastrické junkce (EGJOO).

V diferenciální diagnostice je nutné v první řadě pomýšlet na maligní nádory jícnu, u mladších pacientů na eosinofilní ezofagitidu, dále pak na refluxní chorobu jícnu a její komplikace, jiná zánětlivá onemocnění jícnu, jícnové divertikly, extramurální útlak jícnu (např. vzácně se vyskytující dysphagia lusoria v důsledku jícnové komprese variantním odstupem a. lusoria z aorty) a další příčiny sekundární achalázie. Opomenout nelze ani tzv. funkční dysfagii, která je definována přítomností pocitu váznutí či ulpívání sousta alespoň jednou týdně při normálním endoskopickém nálezů včetně biopsií sliznice jícnu k vyloučení eosinofilní ezofagitidy a normálním manometrickém nálezů (Aziz et al. 2016).

Klasifikace

Achalázie jícnu byla dříve relativně vágně dělena na základě klinického obrazu a zobrazovacích a funkčních metod na dvě kategorie. První byla tzv. „klasická“ achalázie s typickým obrazem dilatovaného jícnu na RTG, manometricky vedle narušené relaxace DJS dominovala absence jakékoliv peristaltiky. Druhým typem byla tzv. „vigorózní“ achalázie, která se od „klasické“ odlišovala tím, že během manometrického vyšetření byly přítomny simultánní repetitivní nízkoamplitudové a vysokoamplitudové kontrakce v tubulárním jícnu, promítající se do skiaskopického obrazu jako terciární kontrakce až s obrazem „růžence“ a prezentující se klinicky u části pacientů, mimo dysfagii, i bolestmi na hrudi. Někteří autoři považovali vigorózní achalázii za možné časné stádium onemocnění (Bondi et al. 1972; Camacho-Lobato et al. 2001; Goldenberg et al. 1991; Hirano et al. 2001; Pandolfino and Kahrilas 2005; Sanderson et al. 1967; Spechler and Castell 2001; Todorczuk et al. 1991). Někdy bývala zvláště klasifikována achalázie ve svém konečném stádiu, kdy je přítomna enormní dilatace jícnu s esovitou deformací („sigmoid-shape“) jeho distální části. Novou akceptovanou klasifikaci nejen achalázie jícnu, ale obecně všech motilitních poruch jícnu, představuje již výše podrobně popsaná Chicagská klasifikace založená na nálezech jícnové manometrie s vysokým rozlišením („high-resolution“ manometrie= HRM), reflektující patofyziologické rozdíly mezi jednotlivými jednotkami i jejich klinický dopad (Bredenoord et al. 2012). V současnosti je achalázie klasifikována do tří typů (I-III) dle HRM nálezu (obrázek 4, definice viz str. 17).

Obrázek 4. HRM nálezy achalázie I. - III. typu (Zdroj: archiv – Zuzana Vacková).



Achalázie I. typu

Achalázie II. typu

Achalázie III. typu

Patofyziologie a etiopatogeneze

Charakteristickým manometrickým znakem achalázie je jednak neschopnost DJS dostatečně relaxovat a dále narušení peristaltiky jícnu. Patofyziologickým podkladem těchto dějů je deplece až kompletní ztráta inhibičních neuronů myenterického plexu jícnu (Hirano 1999; Trounce et al. 1957). To, že se u achalázie jedná o selektivní ztrátu inhibičních neuronů, bylo demonstrováno ve fyziologických studiích s agonisty a antagonisty acetylcholinesterázy (Cohen et al. 1972; Greaves et al. 1999; Holloway et al. 1986), které prokázaly alespoň částečně zachovalou cholinergní inervaci a je tím vysvětlován i efekt botulotoxinu v léčbě achalázie. Na druhé straně blokadou NO syntázy v jícnu lze vyvolat manometrický obraz achalázie, při které dochází k nárůstu klidového tonu DJS a k inhibici jeho relaxace (Konturek et al. 1997; Murray et al. 1995; Sivarao et al. 2001; Yamato et al. 1992). Imunohistochemická vyšetření vzorků svaloviny DJS pacientů s achalázií potvrdila absenci VIP a NO syntázy (Aggestrup et al. 1983; Mearin et al. 1993).

Přesná etiopatogeneze achalázie nebyla do dnešní doby plně objasněna. Idiopatická achalázie je multifaktoriálním onemocněním a současná teorie etiopatogeneze předpokládá, že na počátku je iniciální inzult, kterým může být např. virová infekce či jiný environmentální faktor, který vede k rozvoji zánětu myenterického plexu. Ten, u geneticky predisponovaného jedince, spustí autoimunitní reakci selektivně namířenou proti inhibičním neuronům myenterického plexu, následně vedoucí k jejich destrukci a zániku (H. R. Gockel et al. 2010). Ztrátou inhibice v distálním jícnu dochází k narušení relaxace DJS i samotné peristaltiky. Existují však i názory, že ztráta inhibice by mohla být důsledkem centrálního poškození CNS, poškození motorických vagových jader či samotných vagových nervových vláken. Několik post-mortem patologických studií u pacientů s achalázií prokázalo degeneraci a redukci počtu

neuronů vagového nervu v dorzálním motorickém jádru(Cassella et al. 1964; Kimura 1929). Higgs et al. na animálním modelu demonstroval, že při iatrogenní lézi dorzálního motorického jádra u myši došlo k rozvoji achalázie s odpovídajícím manometrickým a rentgenologickým obrazem(Higgs et al. 1965). Nicméně externí, tedy mimojícnové, neuronální poškození se u pacientů s achalázií vyskytuje zřídka a nejspíše tak není primárním patogenetickým mechanismem(Atkinson et al. 1987; Eckardt et al. 1989; Khajanchee et al. 2003). Pravděpodobnou příčinou tak zůstává ztráta inhibice na úrovni myenterického plexu jícnu, jejíž výsledkem je převaha vlivu excitačních neuronů nad inhibičními.

V současnosti existuje několik hypotéz, které se snaží objasnit příčinu vzniku achalázie resp. ztrátu inhibičních neuronů myenterického plexu. Patří mezi ně hypotéza virová, autoimunní, genetická a neurodegenerativní.

Infekční (virová) teorie

Několik studií poukázalo na možnou asociaci mezi virovými infekcemi a achalázií a to na podkladě průkazu vyšší sérové hladiny antivirových, zejména varicella-zoster a spalničkových, protilátek u pacientů s achalázií ve srovnání se zdravými kontrolami(Jones et al. 1983; Robertson et al. 1993). Nejvíce byly studovány herpetické viry, neboť právě tyto predilekčně postihují dlaždicobuněčný epitel, který se nachází i v jícnu. Žádná z prací však neprokázala přímou souvislost se vznikem onemocnění a jiné dvě studie neprokázaly přítomnost virových částic v jícnové tkáni pacientů s achalázií(Birgisson et al. 1997; Niwamoto et al. 1995). Zde je též nutné zmínit, že většinu pacientů s pozitivními protilátkami proti zmíněným virům achalázie nikdy nepostihne.

Genetická (familiální) teorie

Nečetné práce dokumentují familiální výskyt achalázie a diskutují možný dědičný přenos choroby (Frieling et al. 1988). Tyto případy byly většinou popsány v pediatrické populaci u sourozenců nebo monozygotních dvojčat (Stein and Knauer 1982). Vzácně bylo popsáno několik případů výskytu achalázie u rodiče a dítěte (Annese et al. 1995). Raritnost těchto případů mezi pacienty s achalázií však činí tuto teorii nepravděpodobnou (Bosher and Shaw 1981). Vzácně se achalázie vyskytuje jako součást genetických syndromů (např. Allgrove syndrom - též AAA syndrom = achalázie, alakrimie, adrenální insuficience; familiální viscerální neuropatie; Downův syndrom nebo syndrom achalázie-mikrocefalie) (Park and Vaezi 2005).

Neurodegenerativní teorie

Některé z histopatologických nálezů vedly k úvahám o neurodegenerativním procesu jako primárním patogenetickým pochodu způsobujícím achalázií. Jedním z těchto nálezů byl popis Lewyho tělísek, jejichž přítomnost v mozku je patognomonická pro Parkinsonovu chorobu, v buňkách myenterického plexus jícnu (Qualman et al. 1984). Mezi další suspektní nálezy patří zánik neuronů dorzálního motorického vagového jádra a degenerativní změny vagových nervových vláken pozorovaný u některých pacientů s achalázií (Cassella et al. 1964). Někteří autoři v této souvislosti spekulují, že „centrální“ změny nebo degenerace vagových vláken jsou změnami primárními a výše popisované změny v myenterickém plexu jsou pak změnami sekundárními. Nicméně proti této myšlence stojí skutečnost, že klinický obraz achalázie se nevyskytuje u pacientů s poškozením n. vagus a většina patologických studií ukazuje na primární poškození myenterického plexu.

Autoimunní teorie

Přítomnost cirkulujících protilátek proti myenterickému plexu (Moses et al. 2003; Verne et al. 1997) a T-lymfocytární zánětlivé infiltráty v okolí neuronů myenterického plexu v histologických resekátech jícnu pacientů s achalázií byly podkladem vzniku hypotézy o autoimunní etiologii achalázie (Clark et al. 2000; Raymond et al. 1999). Ve výše zmíněné studii Verneho však bylo demonstrováno, že cirkulující autoprottilátky jsou spíše nespecifickou reakcí na probíhající patologický proces v jícnu než samotnou příčinou vzniku onemocnění, v experimentu se tyto autoprottilátky vážaly i na neurony myenterického plexu ve střevě (Verne et al. 1997), což kontrastuje se specifickým izolovaným postižením jícnu u achalázie. Navíc, tyto protilátky jsou nalézány i u jedinců bez achalázie.

Zajímavý je popis asociace mezi achalázií a některými HLA antigeny druhé třídy (Becker et al. 2016b; De la Concha et al. 1998; Ruiz-de-Leon et al. 2002; Verne et al. 1999; Wong et al. 1989), podobně jako tomu je u některých typických autoimunitních onemocnění (céliakie, IgA nefropatie, aj.). Expresse těchto antigenů na neuronech myenterického plexu by se mohla podílet na spuštění cílené autoimunitní odpovědi namířené proti těmto neuronům, která by vysvětlila následný zánětlivý proces vyúsťující v jejich selektivní destrukci. Recentně byla v rámci genetické asociační studie identifikována riziková alela, lokalizována v HLA-DQB1 oblasti na chromozomu 6 a patřící mezi běžné HLA haplotypy, u které byla prokázána signifikantní asociace s achalázií (I. Gockel et al. 2014). Jedná se o dosud nejvýznamnější genetickou rizikovou variantu asociovanou s tímto onemocněním, která je tvořena jednonukleotidovým polymorfismem (SNP=single nucleotide polymorphism) rs28688207 v genu HLA-DQB1. Tato varianta vede k alternativnímu sestřihu exonu 5 HLA-DQB1 genu a následné inzerci zbytku o délce 8 aminokyselin do oblasti cytoplasmatického ocasu HLA-DQβ1 proteinu. HLA-DQβ1

tvorí podjednotku HLA-DQ receptoru, který je přítomný na povrchu antigen prezentujících buněk (APC). Tento nález podporuje hypotézu, že imunitní procesy hrají významnou roli v patogenezi achalázie. Nicméně většina pacientů s achalázií (90 %) nejsou nositeli této alely, může se tedy spíše jednat o jeden z predisponujících genetických rizikových faktorů, samotnou etiopatogenezi ale nevysvětluje.

Zajímavé též je, že stejně jako u výše zmíněných jiných autoimunitních onemocnění i u achalázie byl prokázán severo-jihní gradient ve frekvenci přítomnosti rizikové alely u pacientů s achalázií (ale i běžné populace), kdy v jižních oblastech je frekvence výskytu onemocnění vyšší (Becker et al. 2016b).

Histologické nálezy u achalázie

Kromě zánětlivých infiltrátů patří k typickým histopatologickým změnám pozorovaným u achalázie deplece gangliových nervových buněk myenterického plexu a fibrotické změny. Přestože histopatologických studií je nemnoho díky obtížnému získávání reprezentativního vzorku jícnové svaloviny (to je možné jen při laparoskopické myotomii nebo ezofagektomii, standardní endoskopická biopsie takto hluboko nedosahuje), bylo prokázáno, že míra vyjádření těchto patologických změn a poškození není u všech pacientů stejná (Kilic et al. 2007; Sodikoff et al. 2016). Podobně klinický obraz sestávající ze symptomatologie, pokročilosti choroby v době diagnózy a manometrického nálezu se prezentuje různými fenotypy. Několik studií se proto věnovalo korelaci histopatologického nálezu s klinickým obrazem. V morfologické studii 42 pacientů s terminálním stádiem achalázie, vyžadujícím ezofagektomii, Goldblum et al. popsali u všech pacientů významnou redukci počtu neuronů myenterického plexu (u 20 pacientů dokonce jejich úplnou absenci), plexitida byla též přítomna ve všech vyšetřených

vzorcích(Goldblum et al. 1994). Stejná skupina autorů později prezentovala analýzu histopatologických nálezů u 11 pacientů s méně pokročilým, neterminálním stádiem achalázie, kde 6 pacientů mělo ganglionální neurony stále přítomny, i když opět v redukovaném počtu. Zároveň všichni tři pacienti s tzv. vigorózní achalázií, která bývá považována za časné stádium onemocnění, měli zcela normální počet těchto neuronů(Goldblum et al. 1996). V kontextu manometrické klasifikace typů achalázie prokázal Sodikoff, že mezi pacienty s achalázií I. typu (s kompletní aperistaltikou) byl signifikantně vyšší počet pacientů s kompletní agangliózou ve srovnání s pacienty s achalázií II. typu (s typickými panezofageálními presurizacemi, které reprezentují zachovalou schopnost kontrakce longitudinální svaloviny). Celkově byl i u ostatních pacientů s achalázií I.typu stupeň redukce ganglionálních buněk vyšší než u II.typu(Sodikoff et al. 2016).

Přestože tyto nálezy zatím přesně nevysvětlují etiologii onemocnění, sled patogenetických procesů ani longitudinální vývoj choroby v čase, jednoznačně poukazují na to, že achalázie je z hlediska etiopatogeneze multifaktoriální onemocnění a že achalázií jako onemocnění tvoří spektrum několika do určité míry heterogenních klinických jednotek.

Léčba

V současnosti je léčba achalázie pouze symptomatická, kauzální léčba není díky neznalosti přesné etiopatogeneze a nemožnosti diagnostiky presymptomatických stádií možná. Cílem léčby je odstranit obstrukci jícnu způsobenou spazmem DJS, který je hlavní příčinou dysfagie a ostatních symptomů. Farmakologická léčba (blokátory kalciových kanálů, dlouhodobě působící nitráty, inhibitory fosfodiesterázy 5) se již v dnešní době pro svou nízkou účinnost a nežádoucí účinky (cefalea, hypotenze, otoky dolních končetin) v podstatě nepoužívá(Bortolotti et

al. 2000; Gelfond et al. 1982; Vaezi a Richter 1998) a je rezervována pouze pro pacienty, kteří jinou léčbu odmítají. V léčbě se nyní uplatňují metody endoskopické a chirurgické. Mezi endoskopické patří intrasfinkterická injekce botulotoxinu, pneumatická dilatace (PD) a perorální endoskopická myotomie (POEM), mezi chirurgické laparoskopická Hellerova myotomie (LHM) s parciální fundoplikací a u konečných stádií nereagujících na standardní léčbu pak ezofagektomie.

Se zavedením Chicagské klasifikace bylo zároveň zjištěno, že jednotlivé typy achalázie se liší i v odpovědi na léčbu. Provedení HRM u pacientů s achalázií je proto důležité i v rozhodování o léčebné strategii (Pandolfino et al. 2008a; Rohof et al. 2013).

Endoskopické metody

Injekce botulotoxinu

Intrasfinkterická injekce botulotoxinu (presynaptický inhibitor uvolnění acetylcholinu štěpící protein SNAP25, který se účastní fúze vezikul acetylcholinu s neuronální membránou na nervosvalové ploténce, inhibuje tedy exocytózu a tím blokuje cholinergní přenos, jenž u pacientů s achalázií významně převažuje v důsledku chybění inhibičních neuronů) zlepšuje příznaky u 80-90% pacientů, efekt je však krátkodobý a více než 50% pacientů vyžaduje opakování léčby v následujících 6-12 měsících (Annese et al. 2000; Martinek et al. 2003; Pasricha et al. 1996; Vaezi et al. 1999; Zaninotto et al. 2004). Mezi nežádoucí účinky patří bolesti na hrudi po aplikaci, závažné nežádoucí účinky jako je např. mediastinitida se vyskytují zřídka. Aplikace botulotoxinu vede k rozvoji submukózní fibrózy, která může činit event. následnou myotomii (LHM nebo POEM) technicky obtížnější. Tato léčba je indikována u starších polymorbidních pacientů, jejichž celkový stav pro svá rizika neumožňuje provedení jiné, účinnější terapie.

Pneumatická dilatace (PD)

Pneumatická dilatace patří mezi standardní metody léčby achalázie, k dilataci se používají polyuretanové balóny plněné vzduchem se stupňovaným průměrem 30, 35 a 40 mm. Výkon se provádí v analgosedaci a je možné jej provádět i ambulantně. Dlouhodobá účinnost PD je přítomna u 70-80 % pacientů(Boeckxstaens et al. 2011). Jedno sezení léčby může být dostatečné, nicméně opakované dilatace jsou nutné až u třetiny pacientů, přičemž jedno opakování PD (pokud je účinné) se nepovažuje za selhání léčby. PD je vhodnou léčbou u achalázie II. typu, kde má srovnatelné výsledky s LHM(Boeckxstaens et al. 2011) nebo POEM, naopak u achalázie I. a zejména III. typu má PD ve srovnání s LHM nebo POEM výsledky horší(Pandolfino et al. 2008a; Rohof et al. 2013), proto tyto pacienty primárně doporučujeme k myotomii. Komplikací PD může být perforace jícnu, v rukou experta je však riziko malé, průměrně 1,9 %(Vela et al. 2006). Perforaci lze navíc často vyřešit endoskopicky během výkonu.

Laparoskopická Hellerova myotomie (LHM)

Hellerova myotomie v léčbě achalázie byla jako otevřená operace popsána poprvé již v roce 1913. Méně invazivní a v současné době téměř výhradně užívaná laparoskopická varianta byla provedena o desítky let později, až v roce 1991(Pellegrini et al. 1992). LHM je stále považována za zlatý standard léčby achalázie. V jediné randomizované studii (European Achalasia Trial) srovnávající účinnost léčby byla tato u LHM (84 %) stejná jako u PD (82 %) dva roky i pět let po léčbě s tím, že PD musela být u čtvrtiny pacientů opakována(Moonen et al. 2016). Ostatní nerandomizované studie ukazují lepší dlouhodobou účinnost LHM ve srovnání s PD(Campos et al. 2009). Při laparoskopickém přístupu se většinou využívá 5 pracovních kanálů lokalizovaných stejně jako při kterékoliv jiné operaci v oblasti jícnového hiátu. Při

myotomii je vždy nutné pečlivě izolovat sliznici jícnu v rozsahu poloviny cirkumference, přičemž orální konec myotomie zasahuje nejméně do úrovně hiátu, ale nezdědka i několik centimetrů nad něj. Aborální konec myotomie musí být vždy nejméně 2 cm pod kardií. Většina center doplňuje myotomii antirefluxní plastikou (např. Dorovou přední 180° plastikou). Cílem plastiky je zmírnit gastroezofageální reflux, který je po myotomii (bez fundoplikace) přítomný až u poloviny pacientů. LHM je bezpečná operace a vážné komplikace nejsou časté (do 2,4 %), mortalita je udávána v 0,3 %. K nejčastějším komplikacím LHM patří perforace sliznice, která se většinou vyřeší během operace. Zkušenost operátora je též jedním z prediktivních faktorů úspěchu a bezpečného provedení LHM, proto i tento výkon by měl být soustředěn do specializovaných center.

Perorální endoskopická myotomie (POEM)

POEM je nejnovější metodou v léčbě achalázie. Byla poprvé provedena v roce 2008 prof. Inouem (Inoue et al. 2010) a jedná se o doposud jedinou standardní klinickou aplikaci experimentálního konceptu NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery). Využívá princip submukózního tunelu v přístupu k jícnové svalovině z lumenální strany jícnu. V současné době již POEM patří k zavedeným metodám léčby achalázie, na světě bylo provedeno více než 15 000 výkonů a krátkodobé a střednědobé výsledky jsou vynikající (úspěch léčby 95 % pacientů, minimální výskyt vážných komplikací, mortalita 0,04 %). POEM byl proto velmi rychle adoptován mnoha endoskopickými centry po celém světě a jeho atraktivita kromě efektivity a elegance techniky samotného výkonu tkví zejména v menší invazivitě ve srovnání s laparoskopickou myotomií. Dle výsledků prvotních studií je krátkodobý efekt POEM srovnatelný s LHM, po dvou letech je přítomný relaps u 10-15 % pacientů (Martinek et al.

2018), což je také srovnatelné s LHM, dlouhodobý efekt POEM zatím není známý. POEM se ukázal být nejefektivnější léčebnou metodou u achalázie III. typu, neboť umožňuje prodloužení myotomie proximálně podle délky a lokalizace spastických oblastí jícnu(Kumbhari et al. 2015). Recentně byly též publikovány výsledky prospektivních randomizovaných studií srovnávajících POEM s PD a LHM. Ve srovnání s PD byla ve dvou letech efektivita POEM signifikantně vyšší(Ponds et al. 2019), naopak ve srovnání s LHM nebyla prokázána nižší efektivita POEM(Werner et al. 2019).

Faktorem, který poněkud mírní nadšení z POEM, je riziko gastroezofageálního refluxu. To je vzhledem k absenci antirefluxního výkonu ve srovnání s LHM, jejíž standardní součástí je Dorova fundoplikace, významně vyšší. Refluxní ezofagitida po POEM je přítomna až u třetiny pacientů a patologický reflux prokázáný při měření 24hodinovou pHmetrií až u 40 %. Jedná se však většinou o reflux mírný, dobře kontrolovatelný antisekreční léčbou inhibitory protonové pumpy(Inoue et al. 2015; Martinek et al. 2018). Výsledky randomizované studie POEM vs LHM však ukázaly, že ani po LHM není reflux nulový. A přestože je reflux hodnocený endoskopicky dle přítomnosti refluxní esofagitidy v časně fázi (3 měsíce) po LHM významně nižší než po POEM (20 % vs 57 %), ve dvouletém sledování se procenta patologického refluxu obou metod přibližují – u POEM reflux klesá (44 %), u LHM stoupá (29 %)(Werner et al. 2019). Definitivní rizika refluxu po POEM s ohledem na možné závažné komplikace refluxu (Barrettův jícen, adenokarcinom) mohou ukázat až opravdu dlouhodobé výsledky. Proto je nezbytné sledovat výsledky POEM v dlouhodobém horizontu.

Několik prací se věnovalo tématu možného návratu peristaltiky jícnu po myotomii (laparoskopické nebo endoskopické). Cílem těchto prací bylo ověřit hypotézu, že porucha motility tubulárního jícnu může vznikat sekundárně v důsledku dlouhotrvající obstrukce v oblasti

ezofagogastrické junkce, alespoň u některých pacientů, a může tak být potenciálně reverzibilní, pokud dojde k jejímu odstranění. Přestože studované soubory pacientů jsou limitované, ve všech studiích bylo demonstrováno, že nález kontraktilní aktivity či peristaltiky jícnu po myotomii je častý a to zejména u achalázie III. a II. typu (Huh et al. 2017; Inoue et al. 2015; Lu et al. 2015; Parrilla et al. 1995; Patti et al. 2005; Roman et al. 2013; Teitelbaum et al. 2014b; von Renteln et al. 2012; Zaninotto et al. 1995).

HYPOTÉZY:

1. Frekvence rizikové alely HLA-DQB1 asociované s achalázií je rozdílná u jednotlivých manometrických typů achalázie.
2. Perorální endoskopická myotomie je účinná a bezpečná metoda v léčbě achalázie.
3. Uvolnění spazmu v oblasti dolního jícnového svěrače při perorální endoskopické myotomii vede kromě změny základních manometrických parametrů také k částečné obnově kontraktility tubulárního jícnu. Tento návrat peristaltiky má klinický význam a existují faktory k jeho predikci.

CÍLE PRÁCE:

1. Potvrdit dříve popsanou asociaci genetické varianty rs28688207 (kódující inzerici v HLA-DQβ1) s achalázií jícnu u pacientů z ČR a dále její geografický severo-jihní gradient u pacientů z různých regionů Evropy. Zjistit, zda je frekvence rizikové alely u jednotlivých HRM typů achalázie rozdílná pomocí genotyp-fenotyp asociační studie.
2. Zhodnotit bezpečnost a dlouhodobou účinnost perorální endoskopické myotomie (POEM) na dostatečně velkém souboru pacientů s achalázií.
3. K posouzení vlivu POEM na fyziologii jícnu a ke zhodnocení peristaltické rezervy pacientů s achalázií provést manometrii s vysokým rozlišením před a po výkonu a porovnat hlavní měřené parametry se zaměřením na potenciální návrat peristaltiky jícnu a zhodnotit jeho klinický význam, dále se pokusit identifikovat případné prediktivní faktory tohoto návratu peristaltiky.

METODY

1. FREKVENCE HLA-DQB1 RIZIKOVÉ ALELY U RŮZNÝCH HRM TYPŮ

ACHALÁZIE

Design studie

Jednalo se o retrospektivní, multicentrickou, mezinárodní, populační, průřezovou, genotyp-fenotyp asociační studii sledující frekvenci HLA-DQB1 varianty u pacientů s jednotlivými HRM typy achalázie.

Pacienti

V období mezi březnem 2015 a srpnem 2016 byla pacientům s idiopatickou achalázií, starším 18ti let, referovaným do terciálních center v České republice (Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha; Interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň; Oddělení gastroenterologie, Nemocnice Kolín), na Slovensku (1.interní klinika, Univerzitní nemocnice Trnava; Louis Pasteur Univerzitní nemocnice, Košice), v Německu (Klinika viscerální, transplantační, hrudní a cévní chirurgie, Univerzitní nemocnice Lipsko) a v Řecku (Klinika břišní chirurgie, Hippokration nemocnice, Athény) nabídnuta účast ve studii. Diagnóza achalázie byla stanovena na základě nálezů HRM, gastroskopie a RTG polykacího aktu. Před zařazením do studie všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s účastí. Protokol studie a informovaný souhlas byly v souladu s Helsinskou deklarácí z roku 1975 a schváleny místními etickými komisemi v jednotlivých institucích.

K vytvoření kontrolní skupiny k potvrzení asociace HLA-DQ β 1 inzerce s achalázií jsme pro Českou republiku a Slovensko použili vzorky konsektivních dárců krve z krevní banky Thomayerovy nemocnice v Praze, která se skládala z 221 osob (75 žen, 146 mužů). Jako kontrolní skupina pro řecké pacienty byla využita databáze 594 „population-based“ vzorků (300 žen, 294 mužů) ze studie THISEAS (The Hellenic study of Interactions between Single nucleotide polymorphisms and Eating in Atherosclerosis Susceptibility), jež obsahovala demografické, klinické a biochemické charakteristiky a údaje o životním stylu, a která byla původně vytvořena za účelem identifikace rizikových faktorů aterosklerózy koronárních tepen (Dimitriou et al. 2016). K potvrzení přítomnosti již dříve prokázaného severojižního gradientu frekvence HLA-DQ β 1 inzerce u pacientů s achalázií byly použity vzorky z ČR, Slovenska a Řecka. Vzorky z Německa byly pro tuto analýzu vyřazeny, neboť většina z nich již byla v tomto smyslu analyzována v předchozí studii (Becker et al. 2016b).

HRM

Všichni pacienti s achalázií podstoupili jícnovou manometrii s vysokým rozlišením (HRM). Ve všech participujících centrech byl použitý stejný přístroj ManoScan 360 High Resolution Manometry device (výrobce Given Imaging) a katetr vybavený 36 cirkumferenčními senzory ve vzdálenosti 1cm. Po kalibraci přístroje bylo měření prováděno dle standardního protokolu, který zahrnuje 30s klidové fáze bez polykání a následně 10 polknutí 5ml vody v poloze vleže. Všechny HRM záznamy z provedených vyšetření byly analyzovány manuálně zkušenými vyšetřujícími za použití softwaru ManoView (Given Imaging, Los Angeles, California, USA). HRM typ achalázie byl určen na základě kritérií Chicagské klasifikace (CC v3.0) (Kahrilas et al. 2015). Porucha relaxace dolního jícnového svěrače (DJS) je

charakteristickým rysem achalázie a v HRM je reprezentována zvýšením integrovaného relaxačního tlaku (IRP) nad normální hodnotu 15 mmHg. Pro achalázii I. typu byla jako diagnostická hranice zvolena hodnota 10 mmHg dle doporučení v aktuální verzi CC v3.0. Kromě elevace IRP byla diagnostickými kritérii pro achalázii I. typu absence kontraktility tubulárního jícnu ve 100% polknutí, pro achalázii typu II panjícnová presurizace dosahující 30 mmHg v isobarické kontuře ve ≥ 20 % polknutí (pokud presurizace dosahovaly 15-29 mmHg byl nález klasifikován jako achalázie I. typu) a pro achalázii III. typu přítomnost spastických kontrakcí ve ≥ 20 % polknutí.

Genotypizace a imputace

Genotyp rs28688207 (kódující inzerci v HLA-DQ β 1) byl testován v naší studii u pacientů s achalázií a u kontrolní skupiny v České republice/Slovensku a dále u pacientů s achalázií v Řecku za použití speciální (na zakázku vyrobené) TaqMan genotypizační soupravy a sond (Applied Biosystems). Data týkající se genotypu rs28688207 u pacientů z Německa již byly k dispozici z předchozí studie (Becker et al. 2016b). V řecké kontrolní skupině z THISEAS kohorty byly použity SNPs z celogenomové genotypizace společně s informacemi o vazebné nerovnováze (linkage disequilibrium) mezi SNPs v referenční kohortě (Dimitriou et al. 2016). Přestože v THISEAS kohortě nebyl rs28688207 stanovován přímo, byla tato varianta testována imputací pomocí softwaru IMPUTE2 (Marchini et al. 2007) a databáze 1000 Genomes (Auton et al. 2015) jako referenční skupiny. Pro porovnání případů a kontrol v řecké populaci byly použity pouze rs28688207 genotypy s InfoScore $> 0,99$. Již dříve bylo prokázáno, že imputace této inzerce dosahuje vysoké přesnosti (shoda 99,7 %) (I. Gockel et al. 2014).

Statistická analýza

V rámci genotyp vs fenotyp (GxP) analýzy jsme porovnali frekvence rizikové alely rs28688207 mezi jednotlivými HRM typy achalázie pomocí Kruskal-Wallisova testu. Ke srovnání distribuce věku u jednotlivých HRM typů byl použit Studentův t-test. V naší studii jsme hodnotili pouze vztah genotypu a HRM typu achalázie, další charakteristiky pacientů, komorbidity či jiné parametry týkající se onemocnění nebyly hodnoceny, neboť v předchozí studii již byly mnohé z těchto charakteristik analyzovány a ukázalo se, že jediným významným faktorem bylo těhotenství v době vzniku příznaků achalázie, které bylo častější mezi ženskými nositelkami rizikové alely rs28688207 ve srovnání s pacientkami bez ní (Becker et al. 2016).

K testování, zda riziková alela rs28688207 sleduje severojižní gradient mezi Evropany, jsme použili Cochran-Armitage trend test porovnávající distribuci genotypů u pacientů a kontrol v jednotlivých populacích.

2. PERORÁLNÍ ENDOSKOPICKÁ MYOTOMIE

V této retrospektivní analýze jsme hodnotili prospektivně sbíraná data pacientů, kteří podstoupili POEM na našem pracovišti (IKEM) v období mezi prosincem 2012 a červencem 2016. Protokol výkonu byl schválen Ministerstvem zdravotnictví ČR a místní etickou komisí. V roce 2012, kdy se POEM začal v IKEM provádět, se jednalo celosvětově o experimentální metodu. V rámci přípravy před zahájením programu podstoupil provádějící endoskopista (JM) výcvik na zvířecím modelu (10 prasat) a sledoval 10 výkonů prováděných expertem. JM provedl

prvních 80 výkonů, poté začal provádět POEM druhý endoskopista po adekvátním tréninku (observace 50 výkonů, 10 výkonů na zvířecím modelu) a první 4 výkony byly provedeny pod dohledem JM. Oba endoskopisté jsou atestovaní gastroenterologové provádějící rutinně široké spektrum intervenčních terapeutických výkonů (ERCP, EUS, ER, ESD) a mají zkušenost i s některými experimentálními NOTES procedurami (endoskopická ovarektomie, cholecystektomie). V současné době (rok 2020) provádí POEM na našem pracovišti celkem 4 lékaři (včetně autorky této práce).

Pacienti

Z celkového počtu 192 referovaných pacientů s achalázií podstoupilo POEM 155 pacientů. Dvacet dva z nich podstoupilo POEM v rámci randomizované studie srovnávající POEM a LHM, tito pacienti do naší analýzy zařazeni nebyli (Werner et al. 2019). Analyzovaných pacientů v rámci prezentované studie bylo tedy celkem 133.

Diagnóza achalázie byla stanovená pomocí gastroscopie, HRM a RTG polykacího aktu. Kritéria zařazení byla symptomatická (Eckardt skóre >3) achalázie (nebo tzv. kladivový jícen), věk nad 18 let a podepsaný informovaný souhlas. Zařazeni byli pacienti se všemi typy achalázie včetně těch s velmi pokročilým onemocněním. Nezařazovali jsme pacienty s velkým (nad 2 cm) epinefrickým divertiklem. U pacientů, kteří již podstoupili předchozí léčbu injekcí botulotoxinu či pneumatickou dilatací, byl POEM proveden nejdříve za 3-6 měsíců od posledního zákroku. U pacientů s recidivou příznaků po předchozí LHM byl odstup mezi výkony minimálně 12 měsíců. Před výkonem bylo zaznamenáno Eckardtovo skóre (ES) hodnotící tíži symptomů (celkové skóre 0-12 bodů), dále refluxní symptomy (pyróza a regurgitace), léčba inhibitory protonové

pumpy (IPP) či jinými léky inhibujícími sekreci žaludeční kyseliny a všichni pacienti vyplnili dotazník kvality života (Eypasch-Williams QoL=Quality of Life)(Eypasch et al. 1995).

POEM

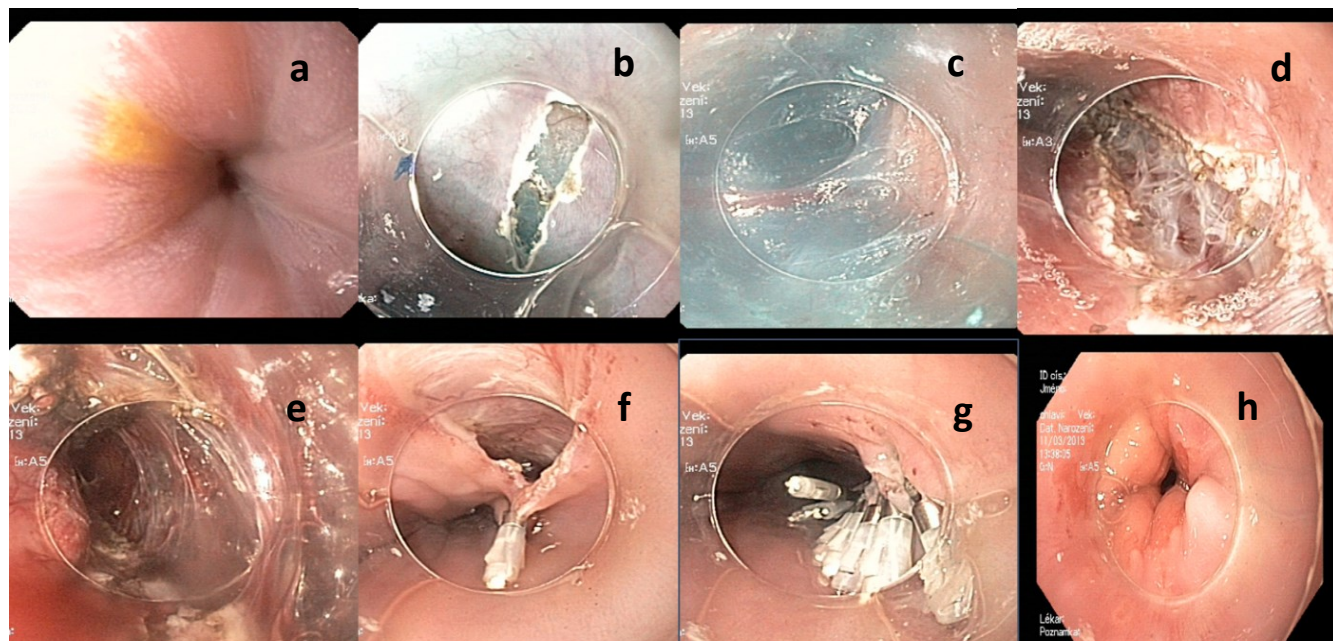
Všichni pacienti byli hospitalizováni na lůžkovém oddělení den před výkonem a všem byla provedena gastrokopie k případnému odstranění zbytků stravy z jícnu. Antibiotická profylaxe (ceftriaxon 2 g a metronidazol 500 mg intravenózně) a inhibitory protonové pumpy byly podány před výkonem a dále standardně do prvního pooperačního dne včetně.

Všechny výkony byly provedeny v celkové anestézii, v poloze naznak, endoskopem s vysokým rozlišením obrazu (Olympus, Tokyo, Japonsko) s nasazeným průhledným distálním nástavcem (MH 588, Olympus, Tokyo, Japonsko) a za použití CO₂ insuflace. POEM byl prováděn technikou dle prof. Inoueho (japonský hrudní chirurg, který POEM provedl vůbec poprvé). Po submukózní injekci fyziologického roztoku s methylenovou modří, cca 12-15 cm nad gastroezofageální junkcí, byla na čísle 2-3 (cirkumference) na laterální stěně provedena slizniční incize pomocí elektrochirurgického „triangle“ nože (Olympus, Tokyo, Japonsko). Disekcí v submukózním prostoru byl vytvořen tunel vedoucí cca 2,5-3 cm distálně pod dolní jícnový svěrač a následně provedena kompletní myotomie s přerušením obou vrstev svaloviny (cirkulární a longitudinální), proximálně začínající 3 cm pod místem slizničního vstupu. Dostatečný rozsah myotomie byl subjektivně posouzen endoskopistou na základě volného průchodu endoskopu oblastí dolního jícnového svěrače a gastroezofageální junkce. Nakonec byl slizniční vstup uzavřen pomocí endoskopických klipů (obrázek 5). U 8 pacientů (6 %) jsme provedli myotomii na zadní stěně, důvodem byla předchozí LHM (n= 6).

Pooperační péče

První pooperační den byla provedena u všech pacientů RTG pasáž jícnem k vyloučení úniku kontrastní látky mimo lumen a prvních 80 pacientů podstoupilo také gastroskopii. Dále jsme gastroskopii prováděli pouze v případě podezření nedostatečného slizničního uzávěru a prokázaného úniku kontrastní látky mimo lumen při RTG pasáži. Po vyloučení případných komplikací mohli pacienti perorálně přijímat tekutiny a od druhého dne jíst mletou stravu s postupným návratem k běžné dietě cca 5. pooperační den dle individuální tolerance. Zpočátku byli pacienti hospitalizováni do druhého pooperačního dne, později, vzhledem k velmi příznivému průběhu a rychlé rekonvalescenci, pouze do prvního pooperačního dne. Po dimisi pacienti užívali inhibitor protonové pumpy (IPP) - esomeprazol 2x40mg či ekvivalentní dávku rabeprazolu - po dobu 30 dnů a dále dle potřeby. Po 3 měsících byla léčba IPP indikována individuálně dle výsledku gastroscopie a 24h pH-metrie. Vyšetření krve bylo provedeno před výkonem a první pooperační den ke zhodnocení zánětlivé odpovědi (leukocyty, C-reaktivní protein).

Obrázek 5. Jednotlivé kroky výkonu POEM (endoskopický obraz): a) spastický DJS, b) slizniční incize, c) vytvoření submukózního tunelu, d+e) myotomie, f+g) uzávěr incize klipy, h) uvolněný DJS po výkonu. (Zdroj: archiv – Jan Martínek).



Sledování

Všichni pacienti podstoupili klinickou kontrolu 3 měsíce po POEM zahrnující zhodnocení Eckardtova skóre, refluxních symptomů, kvality života (QoL), léčbu antisekrečními léky a dále gastrokopii, RTG pasáž jícnem, HRM a 24-hodinovou pH-metrii (včetně pacientů s přítomnou refluxní ezofagitidou při endoskopii).

Další návštěvy se uskutečnily za 6, 12 a 24 měsíců od výkonu. Při každé bylo zaznamenáváno ES, refluxní symptomy, QoL skóre a zda pacient užíval IPP či jiné antisekreční léky. Pokud se pacient k těmto kontrolám nemohl dostavit osobně, informace byly získány telefonicky. Další vyšetření byla provedena pouze v případě klinické potřeby. Hlavními sledovanými veličinami byl úspěch léčby (definován jako $ES < 3$) ve 12 a 24 měsících. Všichni pacienti, kteří v IKEM podstoupili POEM, jsou stále sledováni a ve 3 a 6 letech po zákroku se provádí kontrolní endoskopické vyšetření. Tyto výsledky však nejsou součástí této práce.

Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena pomocí softwaru STATA 13.1. Kontinuální data jsou prezentována jako průměr se standardní odchylkou nebo medián a interkvartilové rozpětí; kategorická data jsou prezentována jako počty/hodnoty a procenta s intervaly spolehlivosti. Rozdíly mezi hodnotami před a po POEM byly testovány pomocí Studentova t-testu nebo Wilcoxonova párového testu. Kaplan-Meierova křivka byla použita k zobrazení přetrvávání klinického efektu. Logistická regresní analýza byla provedena k hodnocení faktorů asociovaných

s patologickým gastroezofageálním refluxem po POEM. K analýze faktorů asociovaných s rekurencí symptomů byla použita deskriptivní statistika. Křivka učení prvního endoskopisty byla zkonstruována na základě joinpoint regresní analýzy. Hodnoty byly považovány za statisticky významné při p hodnotě menší než 0,05.

3. MOTILITA JÍCNU PO POEM

Jednalo se o retrospektivní analýzu prospektivně získaných dat pacientů, kteří podstoupili POEM v našem centru mezi prosincem 2012 a prosincem 2018. Provádění POEM bylo schváleno Ministerstvem zdravotnictví ČR a místní etickou komisí.

Pacienti a sledování

Do studie byli zahrnuti všichni konsektivní pacienti s achalázií jícnu, kteří podstoupili POEM na našem pracovišti, dokončili alespoň tříměsíční dobu sledování a podstoupili manometrii s vysokým rozlišením před a po výkonu. Pacienti s jinou spastickou motilitní poruchou jícnu (obstrukce ezofagogastrické junkce, kladivový jícen, distální jícnový spaz mus), kteří také podstoupili POEM, do této analýzy zařazení nebyli (n=8), stejně jako pacienti, u kterých byla manometrická data inkompletní nebo nekvalitní (n=60).

Achalázie byla diagnostikovaná u všech pacientů pomocí endoskopie, manometrie s vysokým rozlišením (HRM) a RTG polykacího aktu, které byly provedeny nejdéle 6 měsíců před výkonem. Tíže symptomů byla hodnocena pomocí Eckardtova skóre (ES). Zaznamenávána byla i demografická data pacientů a všichni pacienti byli sledováni v rámci standardizovaného protokolu. Při první klinické kontrole 3 měsíce po výkonu byla provedena gastroskopie, HRM, RTG polykací akt a 24-hodinová pH metrie. K hodnocení klinického efektu bylo opět použito

Eckardtova skóre, a to buď ve 3 nebo 6 měsících, dle dostupnosti dat, pouze u 4 pacientů nebylo ES po výkonu k dispozici. Léčebný úspěch byl definován jako ES < 3.

POEM

Výkony byl prováděn v celkové anestezii na endoskopickém sále podle původní Inoueho techniky (Inoue et al. 2010) třemi intervenčními endoskopisty (popis viz str. 41).

HRM analýza

HRM byly provedeny ve třech terciárních gastroenterologických centrech (IKEM, Praha, Fakultní nemocnice Plzeň, Nemocnice Kolín), technika provedení se neliší od popisu HRM uvedeného v metodách (str. 37). Všechny provedené HRM záznamy byly retrospektivně opětovně vyhodnoceny jedním expertem (ZV). Z manometrických parametrů byl hodnocen průměrný klidový tonus DJS (lower esophageal resting pressure, LESP), průměrný integrovaný relaxační tlak (IRP) a motilita jícnu byla jako celek klasifikována před i po POEM dle aktuální platné verze Chicagské klasifikace (CC) v3.0 (Kahrilas et al. 2015). Přestože CC byla vytvořena a validována pro pacienty bez předchozí intervence na jícnu, deskriptivní charakter hodnocení jícnové motility, založený na automaticky měřených fyzikálních a kalkulovaných parametrech, umožňuje její aplikaci také k popisu motilitních nálezů po intervenci (při znalosti předchozí anamnézy). Z manometrického hlediska byla achalázie definována hodnotou IRP > 15 mmHg a narušenou jícnovou peristaltikou. U pacientů s achalázií typu I a u těch, kteří již podstoupili v minulosti léčbu, nemusela hodnota IRP dosahovat 15 mmHg, pokud jinak klinická diagnóza včetně gastroscopie a polykacího aktu odpovídala achalázii. Achalázie I. typu byla dále definována selhanou peristaltikou ve všech polknutích, achalázie II. typu panezofageální presurizací u minimálně $\geq 20\%$ polknutí a typ III přítomností alespoň 20 % spastických

kontrakcí(Kahrilas et al. 2015). Peristaltická kontraktilní aktivita po POEM byla definovaná přítomností integrity v 20 mmHg izobarické kontuře v délce alespoň 3 cm distálně od přechodové zóny. Tzv. selhaná peristaltika (žádná peristaltická kontraktilní aktivita) byla definovaná < 3cm nebo zcela nepřítomné 20 mmHg izobarické integrity.

Sledované parametry

Hlavním sledovaným parametrem byl výskyt post-POEM jícnových motilitních vzorů se známkami obnovení kontraktilní peristaltické aktivity.

Sekundárně jsme sledovali klinický význam návratu peristaltiky hodnocený pomocí ES a evakuace jícnu při skiaskopickém vyšetření, rozdíly mezi třemi typy achalázie ve vztahu k obnově peristaltiky po POEM a provedli jsme analýzu k identifikaci jeho potenciálních prediktivních faktorů.

Statistická analýza

Data jsou prezentována jako počty a procenta nebo jako průměry se směrodatnou odchylkou pokud v textu není specifikováno jinak. Neparametrický Mann-Whitneyův U test pro kontinuální hodnoty a Fisherův exaktní test pro kategorické hodnoty byly použity k porovnání dat z nezávislých skupin. Ke srovnání rozdílů mezi 3 typy achalázie jsme použili Kruskal-Wallisův test. Multilineární regrese byla provedena k modelaci vlivu typu achalázie a předchozí léčby na IRP. Intervaly spolehlivosti u diskretních hodnot byly stanoveny pomocí bootstrappingu. Univariantní analýza byla použita k hledání prediktivních faktorů obnovení kontraktility jícnu po myotomii pomocí Mann-Whitneyova U testu a logistické regrese připravené pro každý parametr. Ke srovnání manometrických hodnot před a po POEM jsme

použili neparametrický Wilcoxonův test. Hodnota p menší než 0,05 byla považována za statisticky významnou. P hodnoty jsou prezentovány bez korekce pro vícenásobné testování. Statistická analýza byla provedena pomocí softwaru SciPy (verze 1.3.1) pro Python a Statsmodels (verze 0.10.1) pro Python v 2.7.16.

VÝSLEDKY

1. FREKVENCE HLA-DQB1 RIZIKOVÉ ALELY U RŮZNÝCH HRM TYPŮ

ACHALÁZIE

Charakteristika pacientů a výsledky HRM

Celkem jsme do studie zařadili 347 pacientů s achalázií jícnu klasifikovaných do typů I-III dle Chicagské klasifikace. Jednalo se o 163 pacientů z České republiky/Slovenska (71 žen, 92 mužů), 114 pacientů z Německa (65 žen, 49 mužů) a 70 pacientů z Řecka (36 žen, 34 mužů). V době zařazení byl průměrný věk pacientů 49 (± 13) let. V jednotlivých skupinách byl průměrný věk následující: 43 (± 17) u typu I, 49 (± 15) u typu II a 56 (± 16) u typu III. Pacienti s achalázií typu I byli významně mladší než pacienti s typem II ($p= 0,005$) a III ($p= 0,0002$). Z celkového počtu 347 pacientů mělo 89 (25,6 %) achalázií typu I, 210 (60,5 %) typu II a 48 (13,8 %) typu III. Distribuci HRM typů achalázie ukazuje tabulka 1.

Tabulka 1. HRM typy achalázie v jednotlivých studovaných skupinách.

	Typ I	Typ II	Typ III	Celkem
ČR/SR	28 (17,2 %)	123 (75,5 %)	12 (7,4 %)	163

Německo	33 (28,9 %)	54 (47,4 %)	27 (23,7 %)	114
Řecko	28 (40,0 %)	33 (47,1 %)	9 (12,9 %)	70
	89	210	48	347

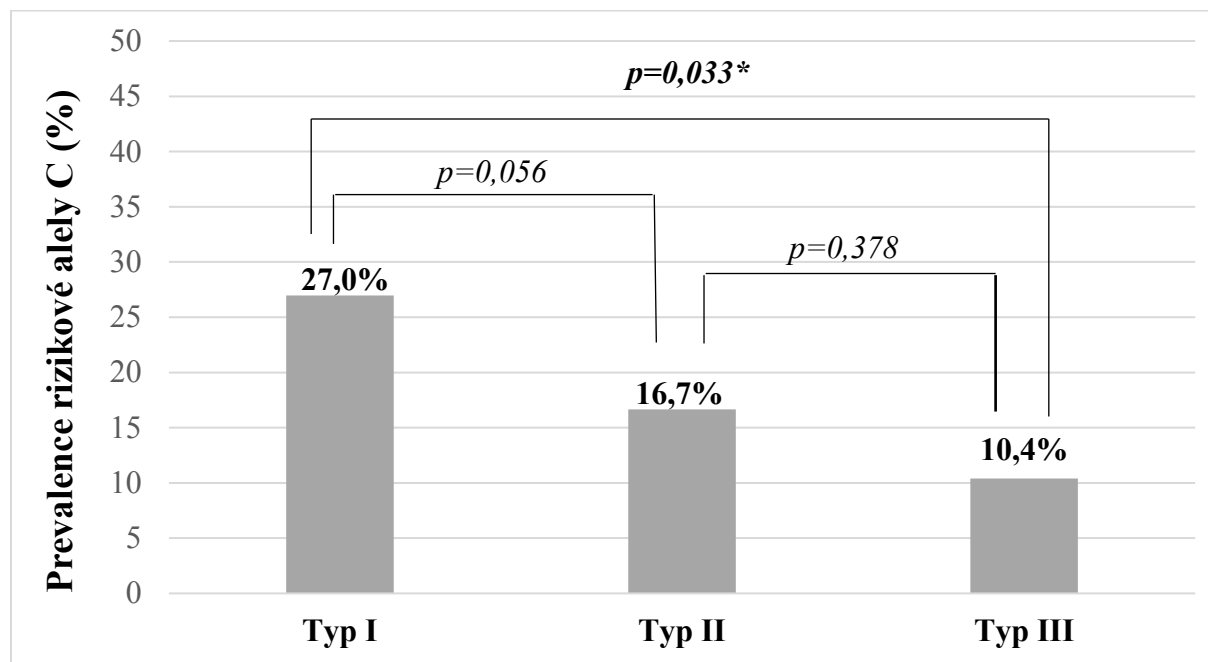
Genotyp vs fenotyp (GxP) analýza

GxP analýza ukázala, že frekvence rizikové alely C (reprezentující rs28688207 polymorfismus, tedy alelu kódující HLA-DQ β 1 inzerci) byla mezi jednotlivými HRM typy odlišná a v některých případech dosáhly tyto rozdíly statistické významnosti ($p= 0,038$). Nejvyšší prevalence alely byla u pacientů s achalázií typu I (27,0 %), dále u typu II (16,7 %) a nejnižší u typu III (10,4 %) (tabulka 2). Kromě toho byla při kombinaci homozygotních (CC) a heterozygotních (CT) nositelů alely C u jednotlivých HRM typů potvrzena asociace rizikové alely s achalázií typu I. Tato asociace byla statisticky významná při porovnání typu I a III ($p= 0,033$) a hraničně významná při porovnání typu I a II ($p= 0,056$) (obrázek 6). Nálezy byly konzistentní i při hodnocení jednotlivých populací zvláště, alela C byla nejčastější u typu I ve srovnání s typem II a III v populacích z České republiky/Slovenska, Německa i Řecka (tabulka 3).

Tabulka 2. Distribuce alely C (rs28688207) mezi jednotlivými HRM typy achalázie.

	Počet pacientů	Genotypy CC/CT/TT	Prevalence alely C
Achalázie typ I	89	2/22/65	24 (27,0 %)
Achalázie typ II	210	5/30/175	35 (16,7 %)
Achalázie typ III	48	1/4/43	5 (10,4 %)

Obrázek 6. Asociace rizikové alely C (kódující HLA-DQβ1 inzerci) s HRM typy achalázie.



Tabulka 3. Prevalence rizikové alely dle HRM typu achalázie a sledované populace.

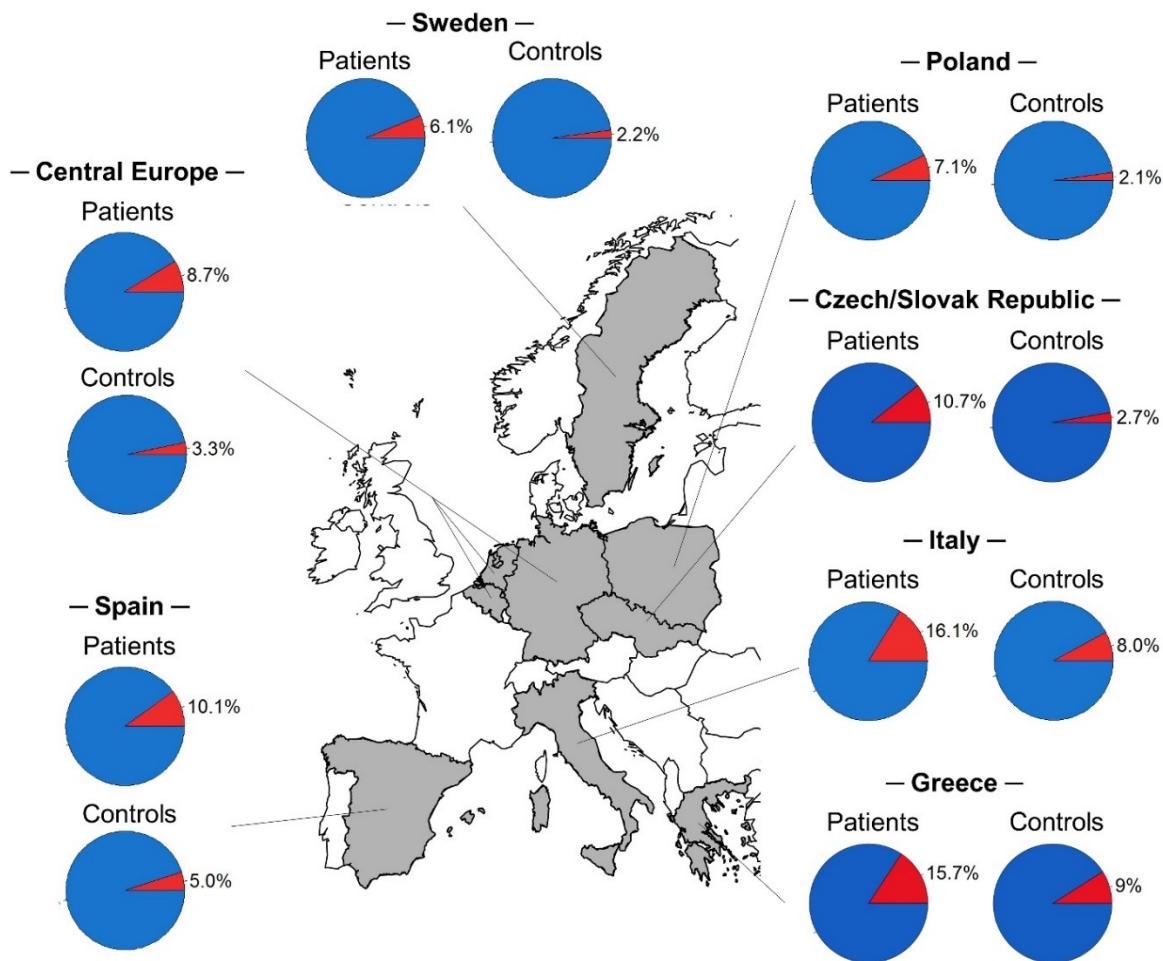
	ČR/SR	Německo	Řecko
Achalázie typ I	35,7 % (10/28)	15,2 % (5/33)	32,1 % (9/28)
Achalázie typ II	17,1 % (21/123)	13,0 % (7/54)	21,2 % (7/33)
Achalázie typ III	8,3 % (1/12)	7,4 % (2/27)	22,2 % (3/18)

Replikace a populační frekvence

Analýza frekvence rs28688207 varianty v české a slovenské populaci potvrdila významnou asociaci alely C s achalázií ($p=9,44 \times 10^{-6}$, relativní riziko (RR)= 4,31). Frekvence

alely C byla 10,7 % u pacientů a 2,7 % u kontrol. Stejně tak jsme potvrdili tuto asociaci u řecké populace pacientů a kontrol (p= 0,013, RR= 1,88). Zde byla frekvence alely C 15,7 % u pacientů a 9,0 % u kontrol. Frekvence alely C tak byla třikrát nižší (2,7 % vs. 9,0 %) v české/slovenské populaci ve srovnání s populací řeckou. Potvrdili jsme tedy také dříve popsany severojižní gradient (obrázek 7).

Obrázek 7. Severojižní gradient frekvence rizikové alely rs28688207 napříč Evropou(Becker et al. 2016, Vackova et al. 2019).



2. PERORÁLNÍ ENDOSKOPICKÁ MYOTOMIE

Charakteristika pacientů a výkon

Vstupní charakteristiky pacientů jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4. Charakteristika souboru.

Celkový počet	132
Věk – průměr (rozpětí)	46,8 (18-72)
Ženy	62 (46,9 %)
HRM diagnóza	
- Achalázie I. typu	18 (15,3 %)
- Achalázie II. typu	88 (74,6 %)
- Achalázie III. typu	10 (8,5 %)
- Kladivový jícen	1 (0,8 %)
- EGJOO	1 (0,8 %)
- Neurčeno (konvenční manometrie)	14
Předchozí léčba	35 (26,5 %)
- Pneumatická dilatace (s nebo bez předchozí injekce botulotoxinu)	21 (60 %)
- Injekce botulotoxinu	3 (8,6 %)
- LHM (s nebo bez předchozí injekce botulotoxinu či PD)	11 (31,4 %)
Re-POEM	4

Průměrná doba sledování pacientů po POEM byla 19 měsíců (rozpětí 2-41). Výkon se podařilo provést u všech kromě jednoho ze 133 pacientů. Technický neúspěch byl způsoben těžkou poradiační submukózní fibrózou, díky níž nebylo možné vytvořit submukózní tunel. U 35 pacientů, kteří podstoupili jinou léčbu před POEM (botulotoxin, PD nebo LHM), byla

průměrná doba mezi poslední léčbou a POEM 23 měsíců (rozpětí 3-480 měsíců). Vybrané parametry provedení výkonu POEM jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5. Parametry výkonu POEM.

Délka výkonu (min; průměr, rozpětí)	69,8 (31-136)
Délka myotomie (cm)	12,1 (2,6)
Podkožní emfyzém (n, %)	58 (44,3 %)
Punkce kapnoperitonea (n, %)	59 (44,7 %)
Počet klipů nutných k uzávěru	5,9 (2,1)
Febrílie po POEM (n, %)	13 (9,9 %)
Slizniční poranění (n, %)	8 (6,1 %)
Délka hospitalizace (dny)	2,2 (1,5)

Data jsou uváděna jako průměr a směrodatná odchylka, pokud není specifikováno jinak.

U 108 pacientů (82,0 %) jsme nezaznamenali žádné nežádoucí účinky, u 24 pacientů (18,0 %) se vyskytly perioperační komplikace, které byly většinou mírné, jako např. nechtěné poranění sliznice, periprocedurální krvácení, subkutánní emfyzém, teplota po výkonu atd. Jeden pacient musel po výkonu podstoupit drenáž pleurální dutiny (nejspíše v důsledku odloženého krvácení submukózním tunelem). Při drenáži a podání antibiotik došlo k úpravě stavu a pacient byl 15. pooperační den propuštěn. Tato komplikace byla hodnocena jako Clavien-Dindo IIIa, všechny ostatní jako Clavien-Dindo I. U všech pacientů jsme úspěšně uzavřeli incizi endoskopickými klipy během výkonu, nicméně u 2 pacientů bylo nutné přidat 1-2 klipy při kontrolní endoskopii první den po výkonu. U jednoho pacienta byl diskrétní únik kontrastní látky do submukózy řešen odložením perorálního příjmu o 1 den, než došlo k definitivnímu spontánnímu uzávěru incize. Nechtěné poranění sliznice bylo identifikováno u 8 pacientů (6,0

%) a bylo řešeno buď uzávěrem klipy (n= 1) nebo se zhojilo spontánně (n= 7). Hladiny CRP se zvýšily z průměrných 3,5mg/l ($\pm 5,4$) před POEM na 58,9 mg/l (± 4) první pooperační den; $p < 0,001$. Průměrná hodnota leukocytů $7,6 \times 10^9$ ($\pm 1,9$) před POEM se zvýšila na $11,1 \times 10^9$ ($\pm 2,1$) první pooperační den; $p < 0,001$.

Symptomatické a fyziologické výsledky

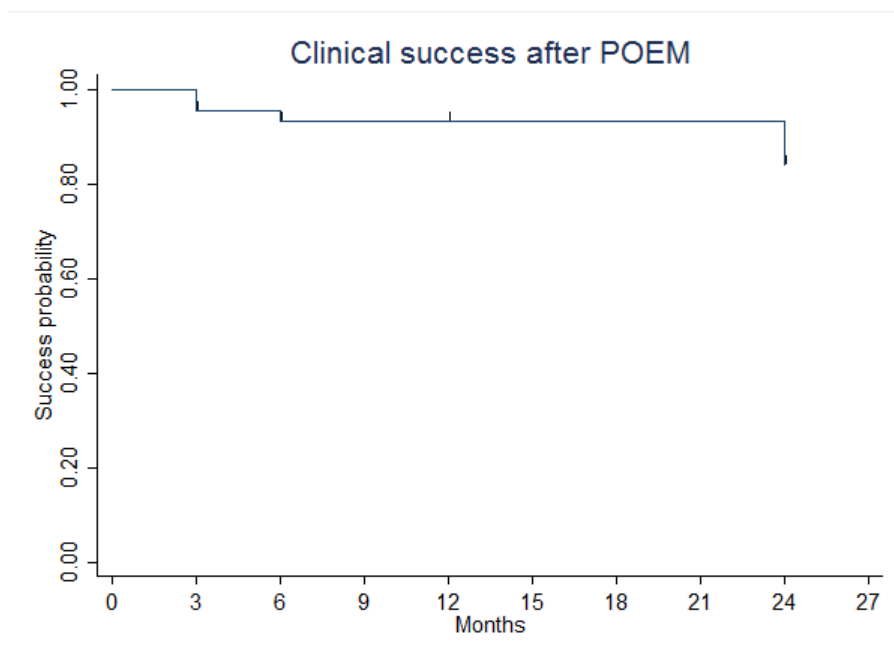
Symptomy byly hodnoceny 3 měsíce (n= 112), 6 měsíců (n= 92), 12 měsíců (n= 74) a 24 měsíců (n= 40) po výkonu. Všichni pacienti byli sledováni a žádný nebyl během sledování ztracen. Léčebný úspěch definovaný jako ES < 3 byl přítomen u 93,4 % (CI 86,5-96,8) pacientů za 12 měsíců a u 84,0 % (CI 71,4-91,4) pacientů za 24 měsíců (obrázek 8). HRM analýza ukázala významný pokles klidového tlaku DJS (LESP) i IRP. Polykací akt prokázal významné zlepšení vyprazdňování jícnu a zmenšení jeho šíře (tabulka 6).

Tabulka 6. Úspěch léčby a funkční parametry jícnu po POEM.

	Před (n=132)	3M (n=112)	12 M (n=74)	24 M (n = 40)
Úspěch léčby - ES < 3 (95% CI)	-	95,5 % (89,6-98,1 %)	93,4 % (86,5-96,8 %)	84,0 % (71,4-91,4 %)
Eckardtovo skóre (ES) (medián, rozpětí)	7 (5-8)	0 (0-1)*	0 (0-1)*	0 (0-1)*
Eypasch-Williams skóre kvality života	100,0 (18,8)	125,6 (16,4)*	136,3 (9,1)*	136,9 (8,5)*
BMI (kg/m²)	25,3 (5,3)	25,7 (5,0)	25,9 (4,4)	26,0 (4,4)
LESP (mmHg)	41,7 (20,1)	21,3 (11,5)*	-	-
IRP (mmHg)	27,5 (13,9)	12,7 (6,1)*	-	-
TBE – výška sloupce v 5 min (cm)	8,8 (4,4)	1,5 (2,8)*	-	-
TBE – šíře jícnu (cm)	3,8 (1,2)	2,9 (0,9)*	-	-

IRP=integrated relaxation pressure, LESP=lower esophageal sphincter pressure, TBE=timed barium esophagogram,
* $p < 0,05$; data jsou prezentována jako průměrné hodnoty se směrodatnou odchylkou pokud není specifikováno jinak

Obrázek 8. Kaplan-Meierova křivka trvání léčebného úspěchu POEM.



Reflux po POEM

Pyróza a/nebo regurgitace byly přítomny u 28 pacientů 3 měsíce po POEM (28/111; 25,2 %) a u 22 pacientů 12 měsíců po POEM (22/74; 29,7 %). Tři měsíce po POEM byla refluxní ezofagitida diagnostikována u 41 pacientů (41/109; 37,6 %). U žádného pacienta nebyla přítomna těžká ezofagitida (stupně C nebo D dle Los Angeles klasifikace). 24 hodinová pH-metrie (po vysazení IPP) ukázala abnormální expozici kyselině u 39 pacientů (39/94; 41,5 %). Celkem 42 pacientů (42/111; 37,8 %) užívalo inhibitory protonové pumpy v dávce jednou denně nebo v režimu „on-demand“, tj. podle potřeby. IPP byly nasazeny pacientům se symptomy nebo s refluxní ezofagitidou; patologické hodnoty DeMeesterova skóre >14 při pH-metrii nebyly samy o sobě indikací k léčbě IPP.

Prediktory rekurence a refluxní ezofagitidy po POEM

Ke studii faktorů asociovaných s rekurencí jsme použili deskriptivní statistiku, jelikož počet pozorovaných jevů byl nedostatečný k provedení multivariantní analýzy. Faktory, u kterých jsme zjišťovali možnou asociaci s rekurencí, byly: věk, původní BMI, pohlaví, IRP před a po POEM, Eckardtovo skóre před POEM, délka myotomie, šířka jícnu před a po POEM, refluxní ezofagitida po POEM, předchozí léčba a typ achalázie. Pouze typ achalázie se ukázal být potenciálním prediktorem rekurence: větší část pacientů s typem I měla rekurenci (3/18; 16,7 %) než pacientů s typem II (1/88; 1,1 %) a typem III (0/10; 0 %; $p < 0,05$).

Mužské pohlaví bylo jediným faktorem významně asociovaným s refluxní ezofagitidou ($p = 0,04$; OR 2,3) v univariantní logistické regresní analýze; žádnou asociaci jsme neprokázali mezi refluxní ezofagitidou a věkem, původním BMI, délkou myotomie, vstupním a výstupním IRP, šířkou jícnu před a po POEM měřenou na RTG a Eckardtovým skóre před a po POEM. V multivariantní analýze však již nebyla prokázána signifikantní asociace s žádným faktorem.

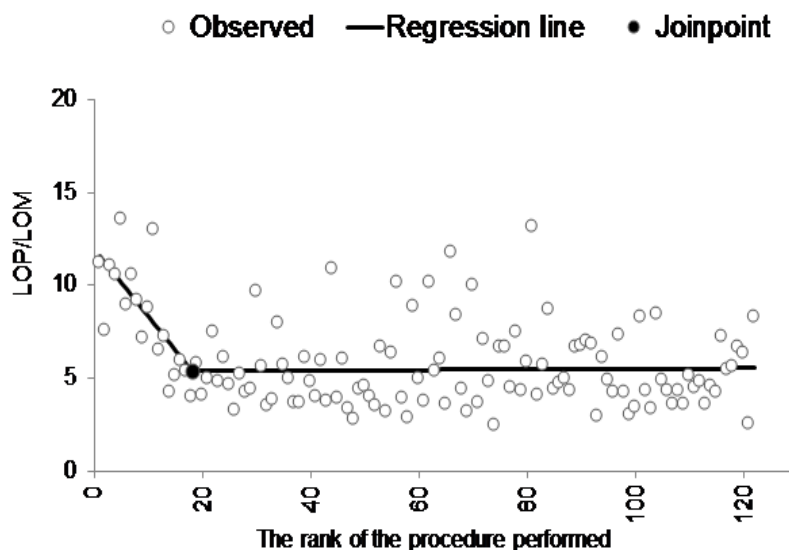
Léčba selhání/rekurence

U celkem 5 pacientů nebyla léčba ve 3 měsících úspěšná (nebyl přítomný úspěch léčby) a tyto pacienty jsme hodnotili jako primární selhání léčby (jednalo se o pacienty s pořadovým číslem 13, 43, 92, 102, 122). Jeden z těchto pacientů znovu podstoupil POEM, který byl úspěšný, 3 pacienti byli úspěšně léčeni PD (2 pacienti nicméně potřebovali opakovaní PD větším balónem) a jeden pacient nepodstoupil doposud žádnou léčbu. U dalších 6 pacientů se vyskytla rekurence po iniciální úspěšné léčbě [za 6M (2x), 7M (2x), 23M (1x) a 26M (1x)]. Tři z nich byli úspěšně znovu léčeni POEM, dva pacienti podstoupili PD a jeden pacient s Eckardtovým skóre 3 je stále spokojen s kvalitou života a nevyžadoval reintervenci.

Křivka učení

Křivka učení byla stanovena pro prvního endoskopistu (JM), neboť druhý endoskopista provedl pouze 11 výkonů (nedostatečný počet k provedení statistické analýzy). Jako vhodný parametr ke sledování zlepšení v čase byl zvolen poměr délky výkonu v minutách (length of procedure= LOP) k délce myotomie (length of myotomy= LOM) v cm (LOP/LOM). Křivka učení dosáhla vyrovnání po 18 výkonech, kdy se poměr LOP/LOM stabilizoval kolem 5 (obrázek 9). Avšak nenalezli jsme významný vliv křivky učení na klinický efekt POEM. Počet selhání/relapsů nebyl významně vyšší u prvních 30 pacientů ve srovnání s pacienty 31-90 (tabulka 7). Srovnali jsme výkon obou endoskopistů u jejich prvních 11 případů. Nenalezli jsme žádný významný rozdíl v délce trvání výkonu (první endoskopista 92,5 min; rozpětí 75-115; druhý endoskopista 93 min, rozpětí 60-120, $p= 0,325$), nicméně při použití parametru LOP/LOM jsme pozorovali trend ve prospěch druhého endoskopisty (první endoskopista: 9,7, rozpětí 8,2-13,6; druhý endoskopista 8,4, rozpětí 5,6-14,7, $p= 0,17$).

Obrázek 9. Stabilizace křivky učení hodnocené pomocí parametru LOP/LOM po 18ti výkonech.



Tabulka 7. Srovnání vybraných parametrů mezi skupinami pacientů (1-30, 31-60, 61-90) – efekt křivky učení.

	Pacienti 1-30	Pacienti 31-60**	Pacienti 61-90**
Délka trvání výkonu (min)	83,8 (± 21)	65,5 (± 21,6)*	67,4 (± 22,3)*
Délka myotomie (cm)	12,5 (± 2,9)	13,3 (± 2,3)	11,5 (± 2,5)
Čas na 1cm myotomie (min)	7,2 (± 2,9)	5,1 (± 2,1)*	6,2 (± 2,6)*
Délka hospitalizace (dny)	2,6 (± 0,7)	2,9 (± 2,5)	1,8 (± 0,8)*
Slizniční poranění (n, %)	3	2	3
Punkce kapnoperitonea (n, %)	13 (43,3 %)	19 (63,3 %)	16 (53,3 %)
Počet klipů k uzávěru	7,9 (± 2,1)	6,2 (± 2,1)*	5,1 (± 1,5)*
Selhání léčby/recidiva (n, %)	5 (16,7 %)	3 (10 %)	1 (3,3 %) ^{&}

Data jsou uváděna jako průměr se směrodatnou odchylkou, pokud není specifikováno jinak, * p<0,05 v porovnání se skupinou pacientů 1-30; [&] p=0,195 v porovnání se skupinou pacientů 1-30; ** bez významného rozdílu mezi skupinami pacientů 31-60 a 61-90

3. MOTILITA JÍCNU PO POEM

Charakteristika pacientů

Z celkového počtu 305 pacientů, kteří podstoupili v daném období POEM, bylo do studie zařazeno 237 (60 pacientů bylo vyřazeno pro inkompletní vyšetření nebo chybějící data a 8 pacientů pro jinou diagnózu než achalázie), z toho 144 mužů (60,8 %) a 93 žen (39,2 %). Padesát pacientů (50/237; 21,1 %) již před POEM podstoupilo jinou léčbu (LHM, PD, injekci botulotoxinu). Charakteristiky pacientů jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8. Charakteristika souboru.

Celkový počet pacientů po POEM	305
Vyřazení pacienti z analýzy (n=68)	8 (jiná diagnóza) 60 (chybějící data)
Počet pacientů zařazených do studie	237
Věk medián (rozpětí)	48 (16-82)
Pohlaví (muži/ženy)	144/93
HRM klasifikace před POEM	
- Achalázie typ I	42 (17,7 %)
- Achalázie typ II	173 (73,0 %)
- Achalázie typ III	22 (9,3 %)
Předchozí léčba (PD, injekce botulotoxinu, LHM)	50 (21,1 %)
Eckardtovo skóre před POEM medián (rozpětí)	7 (3-12)

Charakteristika ezofago-gastrické junkce

Průměrná hodnota IRP před POEM byla 28,9 ($\pm 13,3$) mmHg, průměrná hodnota klidového tonu dolního jícnového svěrače (LESP) byla 42,3 ($\pm 17,9$) mmHg. Vstupní IRP i LESP byly významně nižší ve skupině pacientů, kteří již před POEM podstoupili léčbu ($p < 0,001$). Statisticky významné rozdíly v průměrných hodnotách IRP a LESP byly také mezi pacienty s jednotlivými typy achalázie (typ I vs. II a typ I vs. III, tabulka 9). Po POEM poklesl průměrný IRP na 13,4 ($\pm 5,7$) mmHg ($p < 0,001$) a k normalizaci (< 15 mmHg) došlo u 120/201 (59,7%) pacientů. LESP se snížil na 23,6 ($\pm 10,2$) mmHg ($p < 0,001$). IRP i LESP byly i po léčbě významně nižší u pacientů, kteří podstoupili předchozí léčbu před POEM ($p < 0,001$).

Tabulka 9. Porovnání manometrických a symptomatických parametrů před a po POEM u pacientů s jednotlivými typy achalázie.

				<i>p hodnota</i> (M-W U-test)		
	Typ I	Typ II	Typ III	I vs II	I vs III	II vs III
IRP pre	21,5 (±11,3)	30,7 (±13,3)	28,5 (±10,4)	<0,001*	0,009*	0,257
LESP pre	32,1 (±15,9)	44,3 (±17,9)	44,0 (±13,8)	<0,001*	0,002*	0,398
ES pre	6,5 (±2,2)	7,2 (±1,9)	5,9 (±1,9)	0,0095*	0,148	0,001*
IRP post	12,7 (±4,9)	13,5 (±5,9)	13,4 (±5,1)	0,236	0,212	0,373
LESP post	22,5 (±10,4)	23,3 (±9,6)	27,8 (±13,1)	0,303	0,053	0,069
ES post	0,5 (±0,7)	0,3 (±0,7)	0,5 (±1,4)	0,075	0,118	0,322

IRP= integrated relaxation pressure (mmHg), LESP= lower esophageal sphincter pressure (mmHg), pre= před POEM, post= po POEM, ES= Eckardtovo skóre, M-W= Mann-Whitney U test, * p<0,05; data jsou prezentována jako průměrné hodnoty se směrodatnou odchylkou

Manometrická klasifikace jícnové motility

Před POEM byly manometrické diagnózy dle Chicagské klasifikace následující: achalázie II. typu u 173 pacientů (73,0 %), achalázie I. typu u 42 pacientů (17,7 %) a achalázie III. typu u 22 pacientů (9,3 %). Alespoň částečná jícnová peristaltická kontraktilita byla patrná před POEM u 23 pacientů (9,7 %), jednalo se téměř výlučně o pacienty s achalázií III. typu (22 pacientů), pouze v 1 případě o pacienta s achalázií II. typu, u kterého se polknutí s jasnou kontrakcí střídala s polknutími s panesofageální presurizací.

Po POEM byla jícnová peristaltika reklasifikována pomocí CC kategorií následovně: 112x absence kontraktility, 42x achalázie I. typu, 15x achalázie II. typu, 11x achalázie III. typu, 26x inefektivní jícnová motilita (IEM), 18x obstrukce výtokové části ezofagogastrické junkce (EGJOO), 10x fragmentovaná peristaltika a 3x distální jícnový spasmus (DES). Změny HRM

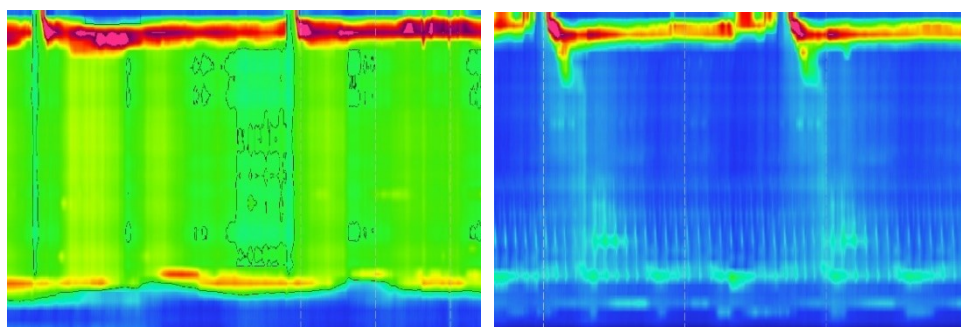
nálezů v rámci CC klasifikace před a po POEM jsou shrnuty v tabulce 10. Panezofageální presurizace původně patrná u 180 pacientů před POEM (všichni pacienti s achalázií II. typu a 7 pacientů s typem III) vymizela po myotomii u 160 pacientů (88,9 %) [154/173 (89,0 %) u typu II, 6/7 (85,7 %) u typu III]. Kompartmentalizovaná presurizace patrná u 14 pacientů s achalázií III. typu před POEM vymizela u všech pacientů kromě 2 (oba měli IRP >15 mmHg). Ve skupině pacientů, kteří měli alespoň částečně zachovalou peristaltiku před POEM (n=23), tato přetrvávala i po POEM u všech kromě 2 pacientů.

Obnova peristaltiky po POEM

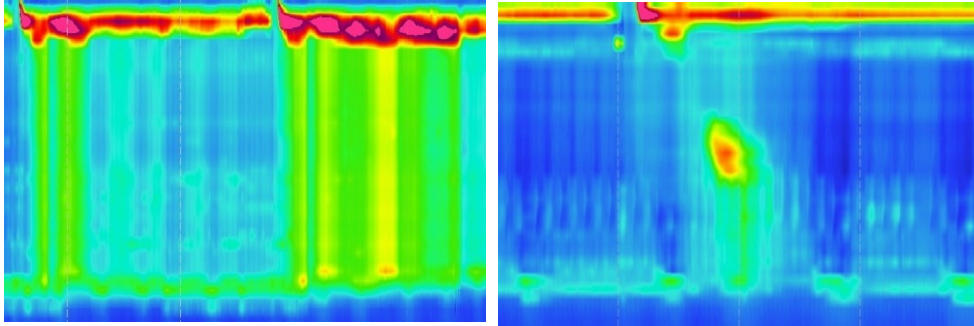
Z 214 pacientů bez známek jakékoli peristaltické kontrakce před POEM (pacienti s achalázií I. typu a všichni kromě jednoho pacienta s achalázií II. typu) se nově objevily známky jícnové peristaltiky u 47 z nich (22,0 %), dle CC klasifikace byly HRM nálezy následující: 4x fragmentovaná peristaltika, 7x achalázie III. typu, 2x distální jícnový spasmus, 14x obstrukce výtokové části ezofagogastrické junkce a 20x inefektivní jícnová motilita. Příklady HRM nálezů motility jícnu před a po POEM demonstruje obrázek 10.

Obrázek 10. Příklady HRM nálezů před a po POEM včetně obnovení kontrakcí. (Zdroj: archiv-Zuzana Vacková)

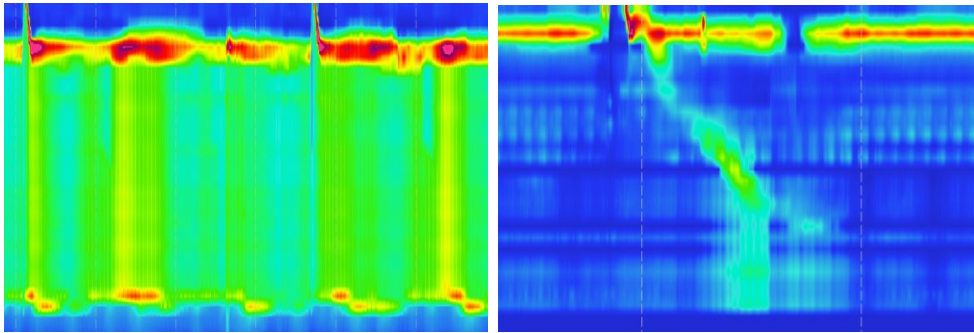
a) Achalázie II. typu před POEM (vlevo), absence kontraktility po POEM (vpravo)



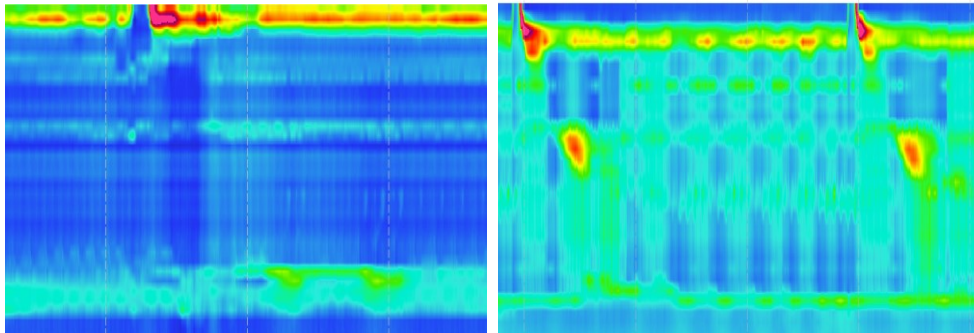
- b) Achalázie II. typu před POEM (vlevo), nově vzniklá kontrakce v jícnu po POEM (vpravo)



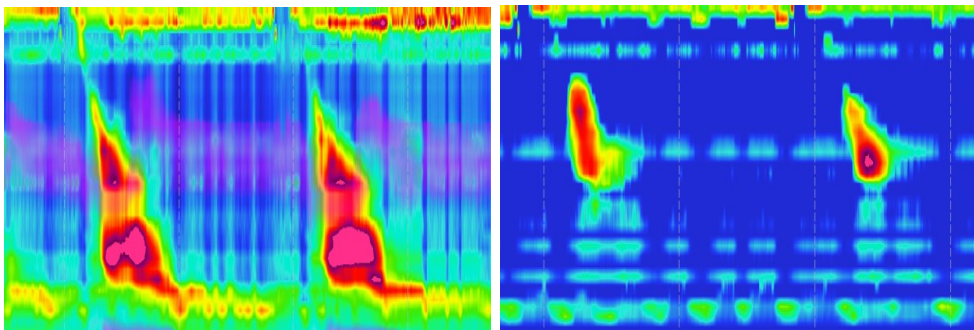
- c) Achalázie II. typu před POEM (vlevo), nově vzniklá kontrakce v jícnu po POEM (vpravo)



- d) Achalázie I. typu před POEM (vlevo), nově vzniklá kontrakce v jícnu po POEM (vpravo)



- e) Achalázie III. typu před POEM (vlevo), přetrvávající kontrakce po POEM (vpravo)



Ve snaze identifikovat prediktivní faktory obnovy peristaltiky jsme porovnali manometrické parametry pacientů s (n=47) a bez (n=167) částečného návratu peristaltiky po POEM. IRP a LESP před POEM a IRP po POEM byly významně vyšší u pacientů s nově objevenými kontrakcemi (p= 0,003; p= 0,010; p= 0,039). Při použití logistické regrese jsme však neprokázali, že by některý z těchto parametrů byl významným prediktorem (tabulka 11). Mezi jednotlivými HRM typy achalázie byla částečná obnova peristaltiky nejčastěji přítomna u achalázie II. typu [24,4 % (95 % CI 18,0-30,8 %)] ve srovnání s typem I [11,9 % (95 % CI 2,4-23,8 %)]. Tento trend však nebyl statisticky významný (p= 0,097).

Klinický význam návratu peristaltiky

Průměrné Eckardtovo skóre (ES) před POEM bylo 6,9 (± 2). Léčebného úspěchu ve 3-6 měsících bylo dosaženo u 224 pacientů (224/231, 97,0 %). Průměrné ES po POEM bylo 0,4 ($\pm 0,8$). Průměrné ES bylo 0 i u většiny pacientů, u kterých se IRP po POEM nenormalizoval (tzn. IRP > 15 mmHg, 60/80, 75,0 %). Výška sloupce stagnující kontrastní látky v 5. minutě při skiagrafickém vyšetření jícnu významně klesla z 7,9 ($\pm 4,2$) cm před POEM na 1,4 ($\pm 2,5$) cm po POEM (p < 0,001), stejně tak se snížila i maximální šíře jícnu z 3,7 ($\pm 1,3$) cm na 2,6 ($\pm 1,2$) cm (p < 0,001). S ohledem na částečnou obnovu peristaltiky se však ani ES ani RTG parametry nelišily u pacientů s a bez návratu peristaltické aktivity jícnu (p= 1,000) (tabulka 11).

Tabulka 10. Chicago klasifikace manometrických nálezů před a po POEM; v pravém sloupci počet a frekvence pacientů, u kterých se nově objevily kontrakce jícnu po POEM.

CC klasifikace před POEM	Přítomnost peristaltických kontrakcí před POEM	CC klasifikace po POEM	Obnova peristaltiky po POEM (nově vzniklé kontrakce)
Achalázie I. typu (n=42)	0/42 (0 %)	25x absence kontraktility	5/42 (11,9 %)
		11x achalázie I. typu	
		1x achalázie II. typu	
		3x IEM	
		1x EGJOO	
		1x achalázie III. typu	
Achalázie II. typu (n=173)	1/173 (0,5 %)	87x absence kontraktility	42/172 (24,4 %)
		30x achalázie I. typu	
		13x achalázie II. typu	
		17x IEM	
		13x EGJOO	
		6x achalázie III. typu	
		2x DES	
		4x fragmentovaná peristaltika	
Achalázie III. typu (n=22)	22/22 (100 %)	1x achalázie I. typu	
		1x achalázie II. typu	
		6x achalázie III. typu	
		6x IEM	
		5x fragmentovaná peristaltika	
		4x EGJOO	
		1x DES	

CC= Chicago Classification, IEM= ineffective esophageal motility, DES= distal esophageal spasm, EGJOO= esophagogastric junction outflow obstruction

Tabulka 11. Srovnání funkčních parametrů před a po POEM u pacientů s a bez obnovy peristaltiky.

	Pacienti bez obnovy peristaltiky (n=167)	Pacienti s obnovením peristaltiky (n=47)			p hodnota logistická regrese
	Průměr (±sd)	Průměr (±sd)	mean diff	p hodnota M-W U test	
Věk (roky)	46,9 (±14,9)	47,2 (±14,7)	-0,348	0,433	0,907
IRP pre	27,8 (±13,5)	33,3 (±12,4)	-5,498	0,003*	0,051
IRP post	13,0 (±5,7)	14,7 (±5,5)	-1,737	0,039*	0,130
IRP red	14,8 (±12,9)	18,6 (±12,6)	-3,777	0,013*	0,159
ES pre	7,1 (±2,1)	7,0 (±1,8)	0,039	0,459	0,925
ES post	0,4 (±0,8)	0,3 (±0,6)	0,125	0,141	0,392
ES red	6,6 (±2,2)	6,7 (±1,9)	-0,115	0,311	0,786
LESP pre	40,8 (±18,9)	46,3 (±14,6)	-5,485	0,010*	0,154
LESP post	23,2 (±9,9)	23,2 (±9,4)	-0,018	0,412	0,993
LESP red	17,5 (±19,1)	23,5 (±15,7)	-6,044	0,009*	0,128
TBE 5min pre	8,2 (±4,1)	7,6 (±4,2)	0,595	0,261	0,549
TBE 5min post	1,3 (±2,5)	1,4 (±2,7)	-0,021	0,295	0,968
TBE 5min red	6,9 (±4,9)	5,9 (±4,5)	1,062	0,153	0,369
TBE šíře pre	3,9 (±1,3)	3,4 (±1,3)	0,506	0,025*	0,097
TBE šíře post	2,6 (±0,9)	2,6 (±1,9)	0,048	0,027*	0,850

IRP=integrated relaxation pressure (mmHg), LESP=lower esophageal sphincter pressure (mmHg), pre=před POEM, post=po POEM, red=rozdíl hodnoty před a po POEM, ES=Eckardtovo skóre, sd=směrodatná odchylka, TBE 5 min=výška sloupce KL v 5.minutě při RTG pasáží jícnem (cm), TBE šíře jícnu (cm), M-W=Mann-Whitney U test, * p<0,05

DISKUZE

Součástí naší práce byly tři studie – první sledovala výskyt rizikové alely asociované s achalázií u tří manometrických typů tohoto onemocnění. Druhá práce sledovala krátkodobé a střednědobé výsledky zcela nové metody léčby achalázie – POEM. Třetí práce hodnotila, zda po uvolnění obstrukce ezofago-gastrické junkce při POEM dochází k obnovení peristaltiky jícnu a pokud ano, zda jde o fenomén klinicky relevantní.

1. FREKVENCE HLA-DQB1 RIZIKOVÉ ALELY U RUZNÝCH HRM TYPŮ ACHALÁZIE

Naše studie je první genotyp-fenotyp (GxP) asociační studií u achalázie hodnotící vztah mezi nedávno objevenou nejsilnější genetickou rizikovou variantou rs28688207 lokalizovanou v HLA-DQB1 regionu šestého chromozomu (I. Gockel et al. 2014) a třemi typy achalázie dle HRM klasifikace (I, II a III).

GxP analýza prokázala statisticky významné rozdíly ve frekvenci HLA-DQB1 inzerce mezi jednotlivými HRM typy achalázie. Ukázali jsme, že pacienti s typem I jsou častěji nositeli této inzerce ve srovnání s typem III a nejspíše i typem II (zde byl statistický rozdíl hraniční). Naše výsledky naznačují, že u achalázie typu I, která je manometricky charakterizovaná kompletní absencí jícnové kontraktility v důsledku myenterické agangliózy (Kahrilas a Boeckxstaens 2013) a klinicky reprezentuje těžší formu choroby, může inzerce hrát v patogenezi významnější roli oproti ostatním typům.

Na molekulární úrovni způsobuje HLA-DQB1 inzerce strukturální změnu cytoplazmatického konce HLA-DQ receptoru. HLA-DQ, jako MHC molekula II. třídy, vystavuje antigeny na povrchu antigen-prezentujících buněk (APC), což vede k aktivaci CD4+ T-lymfocytů a zahajuje tak adaptivní (buněčnou i protilátkovou) imunitní odpověď (Harton et al. 2016). Cytoplazmatický konec (cytoplasmatic tail, CT) HLA-DQ receptoru se účastní různých kontrolních aspektů imunitní odpovědi jako např. nitrobuněčné distribuce a aktivace některých signálních drah (Harton et al. 2016). U nosičů rizikové rs28688207 alely představuje HLA-DQB1 inzerce spojující peptidový motiv, který řídí nitrobuněčnou signální dráhu cyklického adenosin monofostátu (cAMP), která je nezbytná pro aktivaci B-lymfocytů a produkci protilátek v rámci imunitní odpovědi. Na druhou stranu, v případě nepřítomnosti rizikové alely je signální motiv nahrazen a cAMP signální dráha je narušená (Harton et al. 2016). Nosiči HLA-DQB1 inzerce tak mohou mít hypoteticky zesílenou imunitní odpověď ve srovnání s těmi, kteří inzerce nemají.

Tak jak se liší výskyt rizikové alely mezi jednotlivými typy achalázie, může se lišit i intenzita imunitní odpovědi. Tato hypotéza je podpořena nálezem několika (i když nečetných) patologických studií, které ukázaly, že rozsah a nálezy typických histopatologických změn ve vzorcích *muscularis propria* jícnu pacientů s achalázií, jako jsou zánětlivá infiltrace, deplece ganglionárních buněk a fibróza, nejsou u všech pacientů uniformní (I. Gockel et al. 2006; Goldblum et al. 1994; Goldblum et al. 1996; Kilic et al. 2007; Sodikoff et al. 2016). Např. Goldblum et al. popsali prakticky kompletní ztrátu myenterických neuronů u pacientů s achalázií v konečném (velmi pokročilém) stádiu nereagujícím na léčbu (korespondující s HRM typem I) (Goldblum et al. 1994). Stejní autoři dokonce ukázali v malé studii na vzorcích svaloviny jícnu získané při chirurgické myotomii u 11 pacientů s časnou achalázií, že u 6 z nich byly ganglionární buňky stále přítomny, i když v nižším počtu. Zajímavé je též to, že u 3 pacientů

s tzv. vigorózní achalázií (korespondující s HRM typem III) byl počet ganglionárních buněk v mezích normy (Goldblum et al. 1996). Sodikoff et al. analyzovali heterogenitu histopatologických nálezů v kontextu manometrických typů a prokázali signifikantně vyšší četnost nálezu kompletní aganglionózy či alespoň významnější redukci ganglionárních buněk v muscularis propria ve vzorcích pacientů s achalázií I. typu ve srovnání s typem II (Sodikoff et al. 2016). Ze všech těchto studií lze tedy usuzovat, že achalázie I. typu může reprezentovat těžší či pokročilejší fenotyp onemocnění, kde je progresse a rychlost poškození myenterického plexu v důsledku destruktivního autoimunitního zánětu akcelerována. Tyto mechanismy mohou být, bezesporu ale společně s dalšími faktory, nastartovány zvýšenou imunitní odpovědí díky HLA-DQβ1 inserci.

Můžeme dále spekulovat, že u pacientů s těžším fenotypem (achalázie I. typu a zejména pacienti s insercí) může narušená imunitní odpověď navodit zvýšenou expresi indukovatelné syntázy oxidu dusnatého (iNOS), což může vést k vyšším hladinám oxidu dusnatého (NO) a nakonec přispět k poškození normální funkce nitrinergních neuronů a akceleraci jejich selektivní degenerace. Neboť jak bylo ukázáno, funkční polymorfismus (CCTTT) promotoru NOS2 může být asociován s achalázií a nejspíše funguje pomocí na alele závislé modulace produkce NO (Sarnelli et al. 2017).

Naše studie současně potvrdila severojižní gradient ve výskytu HLA-DQβ1 inserce u pacientů s achalázií napříč Evropou – tj. že inserce je čtenější (a to nejen u pacientů, ale i v normální populaci, neboť se jedná o běžný haplotyp) na jihu a méně čtená na severu Evropy. Obdobný gradient byl již dříve popsán u jiných imunitně zprostředkovaných chorob (jako např. Crohnova choroba, diabetes mellitus 1. typu, IgA nefropatie), u kterých genetická variabilita HLA lokusu hraje důležitou roli v patogenezi (Borchers et al. 2010; Kiryluk et al. 2012). Příčiny

těchto geografických gradientů nejspíše souvisí s evolučními mechanismy jako genetický drift či přírodní selekce v kontextu různých faktorů daného prostředí.

Naše studie má dvě hlavní úskalí. Prvním je fakt, že přestože jsme potvrdili asociaci HLA-DQB1 inzerce s achalázií, inzerce sama nemůže vysvětlit patogenezi choroby (většina pacientů s achalázií totiž není nositelem inzerce). Nicméně inzerce může hrát patogenetickou roli alespoň u některých pacientů. Naše studie měla za cíl především zjistit, zdali je inzerce častější u některého z jednotlivých typů achalázie. Přestože jednoznačné klinické i manometrické rozlišení jednotlivých typů achalázie je někdy obtížné, současná etiopatogenetická hypotéza předpokládá, že typ I se vyvíjí z typu II a typ III se jeví jako poněkud odlišný fenotyp. Naše výsledky tuto hypotézu zcela nepodporují, neboť jsme sice ukázali rozdíl v přítomnosti inzerce mezi typem I a typem III, ale ne mezi typem II a III. Nutno však podotknout, že skupina pacientů s typem III byla velmi malá a mohlo tak dojít k zavádějícímu odhadu frekvence rizikové alely v důsledku chyby malých čísel. Druhým úskalím je absence podrobných fenotypických charakteristik choroby u našich pacientů, především věku v době manifestace a délky trvání choroby. Tato data však nebyla u významné části pacientů k dispozici (retrospektivní studie). Z dostupných charakteristik jsme zjistili pouze to, že pacienti s achalázií I. typu byli významně mladší než pacienti s II. a III. typem, ale tuto asociaci jsme dále nepotvrdili při srovnání pacientů s rizikovou alelou a bez ní v rámci jednotlivých typů achalázie. Podrobná klinická data by byla hodnotná k detailní charakteristice choroby a její progrese u jednotlivých genotypů, nicméně již dříve provedená analýza vícečetných klinických charakteristik ve vztahu ke konkrétní genetické variantně neprokázala žádné významné rozdíly mezi nositeli inzerce a pacienty bez ní kromě těhotenství v době diagnózy achalázie, které bylo častější u pacientek s rizikovou alelou rs28688207(Becker et al. 2016a).

2. PERORÁLNÍ ENDOSKOPICKÁ MYOTOMIE

V naší retrospektivní analýze prospektivně získaných dat jsme prokázali výborný krátkodobý léčebný efekt POEM. Tři měsíce po výkonu byla léčba úspěšná u více než 95 % pacientů a počet relapsů byl během prvního roku velmi malý; úspěch léčby zůstal nad 90 %. Tyto výsledky jsou srovnatelné s výsledky řady jiných autorů prokazujících téměř vždy vynikající krátkodobý efekt u více jak 90 % pacientů (Akintoye et al. 2016; Familiari et al. 2016; K. Patel et al. 2016; Ramchandani et al. 2016; Swanstrom et al. 2012; Teitelbaum et al. 2014b; von Renteln et al. 2012; Von Renteln et al. 2013). Dva roky po výkonu došlo v našem souboru k poklesu terapeutického úspěchu na 84 % v důsledku rekurencí, což značí, že klinická efektivita klesá v čase. Je to nejspíše dáno přirozeným vývojem achalázie jako chronického a prozatím nevléčitelného onemocnění s nevratnými patologickými a patofyziologickými změnami. V době analýzy bylo k dispozici zatím velmi málo dat hodnotících dlouhodobé výsledky POEM.

Doposud největší (retrospektivní) studie analyzovala 500 pacientů, kteří podstoupili POEM v Yokohamě v Japonsku (Inoue et al. 2015). V této studii byl celkový léčebný úspěch 91 % za 1-2 roky a 88 % za 3 roky. Dlouhodobé výsledky je však nutné interpretovat s opatrností, neboť významný počet pacientů nebyl sledován po celou dobu studie a velké množství z nich nepodstoupilo kontrolní vyšetření. Ačkoliv 61/105 pacientů bylo klinicky vyšetřeno ve 3 letech po POEM, manometrické/endoskopické výsledky byly k dispozici pouze u 15 % z nich. Dvě multicentrické studie hodnotily retrospektivně klinický efekt POEM u pacientů s minimální dobou sledování 2 roky (Ngamruengphong et al. 2017; Werner et al. 2016). Werner et al. zjistili, že po počátečním úspěchu 96,3 % došlo k rekurenci u 18% pacientů (Werner et al. 2016). Druhá studie analyzovala data z 10 center a zjistila pouze mírný pokles účinnosti v čase – léčebný úspěch poklesl z iniciálního 98 % na 91 % za 2 roky (Ngamruengphong et al. 2017). Zásadní

rozdíl dlouhodobých výsledků dvou výše popsaných studií je obtížně interpretovatelný, nicméně kvalita retrospektivních multicentrických studií (zvláště při velkém počtu center) je jistě jedním z možných vysvětlení pro lepší výsledky POEM ve druhé studii. Efekt křivky učení může být odpovědný za část selhání ve studii Wernerové et al., neboť skoro 50 % selhání byly případy léčené v každém z center na počátku programu(Werner et al. 2016). Jiná studie analyzovala 112 pacientů po POEM s minimálně jednoletým sledováním a prokázala terapeutický úspěch u 92 % ve dvou letech(Hungness et al. 2016). V naší studii je frekvence selhání léčby přibližně 15 % za 2 roky a nachází se tak mezi hodnotami ve výše uvedených studiích. Zdá se, že u POEM lze z dlouhodobého hlediska očekávat rekurenci až 20 %. Ve velké prospektivní randomizované studii srovnávající PD s LHM došlo po pěti letech k cca 15% relapsům v obou skupinách(Boeckxstaens et al. 2011; Moonen et al. 2016). Zásadní údaje přinesla recentně publikovaná randomizovaná studie (jejíž součástí bylo i naše centrum), srovnávající POEM s LHM. Dva roky po POEM či LHM byl počet relapsů srovnatelný u obou metod kolem 20%(Werner et al. 2019). Ať už je tedy zvolena jakákoli léčba, měli by být pacienti s achalázií dlouhodobě sledováni, neboť část z nich bude vyžadovat opakování léčby.

Řada faktorů byla analyzována ve vztahu k riziku selhání léčby nebo rekurence po POEM. Např. předchozí léčba PD byla asociována se selháním (OR 3,4) v jedné multicentrické retrospektivní studii(Ngamruengphong et al. 2017). Naopak v další studii to byl vznik refluxní ezofagitidy po POEM a vyšší věk, které byly nezávislými prediktory terapeutického úspěchu(Werner et al. 2016). V naší studii jsme z mnoha testovaných nenalezli žádný významný prediktor léčebného úspěchu nebo rekurence. Důvodem může být vysoká úspěšnost léčby a relativně malý počet selhání. Je zajímavé, že nejvyšší výskyt rekurencí byl u pacientů s achalázií I. typu, což může být ve shodě s hypotézou, že achalázie typu I představuje nejtěžší fenotyp

onemocnění. Potvrdili jsme také výsledky mnoha předchozích studií prokazujících významný efekt POEM na zlepšení jícnové fyziologie. Pacienti po POEM měli významně nižší bazální tlak DJS a zejména IRP měřené pomocí HRM. Došlo také k významnému zlepšení evakuace jícnu na časovaném ezofagogramu a regresi dilatace jícnu. Tyto nálezy naznačují, že některé změny u achalázie mohou být částečně reverzibilní poté, co dojde k uvolnění obstrukce ezofago-gastrické junkce. Dvě studie s limitovaným počtem zařazených pacientů navíc poukazují na to, že po POEM dochází k částečnému obnovení peristaltiky jícnu (Roman et al. 2013; Teitelbaum et al. 2014b) (tento nálezn nás inspiroval k provedení další studie, která je součástí této práce).

Významným aspektem v hodnocení účinnosti a bezpečnosti POEM je rozvoj gastroezofageálního refluxu po provedení endoskopické myotomie. POEM, na rozdíl od LHM, není doplněn žádným antirefluxním výkonem, proto je výskyt refluxu po POEM velmi diskutovaným tématem. Chronický gastroezofageální reflux může vést ke komplikacím jako jsou ezofagitida, peptická stenóza či vznik Barrettova jícnu, jenž je známou prekancerózou. Post-POEM reflux tak může být hlavní nevýhodou POEM ve srovnání s LHM, která se rutinně kombinuje s parciální fundoplikací. Podle publikovaných metaanalýz je refluxní ezofagitida přítomna po POEM u 13-19 % pacientů (Akintoye et al. 2016; K. Patel et al. 2016). V některých studiích však její výskyt dosáhl až 37-59 % (Teitelbaum et al. 2014b; Werner et al. 2016). Ezofagitida po POEM obvykle nebývá závažná (většinou jde o stupně Los Angeles klasifikace A-B) a zatím se zdá, že je jednoduše řešitelná pomocí inhibitorů protonové pumpy. Refluxní příznaky se vyskytují u 8 až 27 % pacientů (Akintoye et al. 2016; Familiari et al. 2016; Inoue et al. 2015; Stavropoulos et al. 2014; Talukdar et al. 2015; Teitelbaum et al. 2014b; von Renteln et al. 2012; Von Renteln et al. 2013; Werner et al. 2016) a téměř polovina pacientů má patologický čas expozice kyselině při 24hodinové pH-metrii (Akintoye et al. 2016; Hungness et al. 2016;

Ngamruengphong et al. 2017; Werner et al. 2016). Naše výsledky hodnotící reflux jsou srovnatelné se studii, které uvádí vyšší frekvenci pacientů s refluxem po POEM. V našem souboru byl výskyt ezofagitidy 38 %; 25% pacientů udávalo ve 3 měsících a 30 % ve 12 měsících přítomnost refluxních příznaků. Patologický kyselý reflux byl prokázán při 24hodinové pH-metrii u 41 % pacientů a celkem 38 % pacientů bylo léčeno inhibitory protonové pumpy (Akintoye et al. 2016; Werner et al. 2016). Naše výsledky tak ukazují, že výskyt gastroezofageálního refluxu po POEM je častý. Zásadní údaje k problematice refluxu po POEM (a po LHM s fundoplikací) opět přinesla výše zmíněná randomizovaná studie – refluxní ezofagitida byla přítomna ve 3 měsících u 57 % pacientů po POEM a u 20 % pacientů po LHM (statisticky významný rozdíl, OR 5,74, 95 % CI, 2,99-11). Dva roky po POEM byla ezofagitida přítomna u 44 % pacientů po POEM a u 29 % pacientů po LHM – rozdíl zde již nebyl statisticky významný (OR 2,0, 95 % CI, 1,03-3,85). IPP bylo léčeno 53 % vs 27 % pacientů ve dvou letech. Tato studie potvrdila, že iatrogenní reflux po POEM je častý a až polovina pacientů musí být léčena IPP. Překvapením však bylo zjištění, že gastroezofageální reflux není nevýznamný ani po LHM s parciální fundoplikací, IPP zde muselo brát téměř 30 % pacientů (Werner et al. 2019). V každém případě je nezbytné pečlivě sledovat a analyzovat dlouhodobé důsledky iatrogenního refluxu po POEM a pacienti indikovaní k POEM musí být o tomto riziku předem informováni. Vyšší výskyt refluxu v naší studii může být částečně vysvětlen kompletní myotomií, kterou jsme standardně prováděli. Existují data, která naznačují, že myotomie pouze vnitřní cirkulární svalové vrstvy (která zachová vnější longitudinální svalovou vrstvu), by mohla vést k méně významnému refluxu po POEM (Ngamruengphong et al. 2017). Vnější longitudinální vrstva je však obvykle tenká a i přes provedení selektivní myotomie vnitřní cirkulární svaloviny dochází často k jejímu samovolnému rozestoupení. K posouzení tohoto efektu by bylo nezbytné

provedení prospektivní studie. Podobnou otázkou může být role lokalizace myotomie (přední či zadní stěna jícnu), nicméně podle dostupných dat se zdá, že míra refluxu není na lokalizaci myotomie závislá (Rodriguez de Santiago et al. 2019). I jiné studie, mimo výše zmíněnou randomizovanou, poukázaly na poměrně vysoký výskyt refluxu po LHM navzdory parciální fundoplikaci. Např. Rawlings et al ukázali abnormální čas expozice kyselině u 42 % pacientů po LHM s Dorovou fundoplikací (Rawlings et al. 2012). Jiná studie porovnávající výsledky LHM vs POEM ukázala abnormální expozici kyselině až u 32 % pacientů po LHM (Bhayani et al. 2014). Výskyt patologického kyselého refluxu po LHM, která není provázena fundoplikací, je dokonce vyšší než 50 % (Falkenback et al. 2003; Richards et al. 2004). Na základě těchto dat se zdá, že ani parciální fundoplikace nezabraňuje rozvoji gastroezofageálního refluxu u významné části pacientů po LHM a výše zmíněná randomizovaná studie tuto skutečnost potvrdila.

Řada autorů hodnotila křivku učení u POEM a identifikovala několik faktorů s ní asociovaných. V naší studii jsme zjistili, že délka výkonu a čas potřebný k provedení 1 cm myotomie se významně zkrátily s narůstající zkušeností a že křivka se stabilizovala po 18 výkonech. Též průměrný počet klipů k uzavěru slizničního vstupu se snížil s narůstající zkušeností. Podobně Kuria et al. ukázali, že zkrácení času výkonu je spojeno s technickým zlepšením a ke stabilizaci křivky došlo po provedení POEM u 20 pacientů (Kurian et al. 2013). Tentýž autor popsal nižší počet slizničních poranění jako ukazatel zlepšení v čase. Jiná studie nepotvrdila zkrácení času výkonu se zvyšující se zkušeností, především pro nutnost delšího výkonu u pacientů s těžkou submukózní fibrózou (Teitelbaum et al. 2014a). Patel et al. publikovali nejpodrobnější analýzu křivky učení (K. S. Patel et al. 2015). K její stabilizaci došlo po 40 výkonech a k dosažení “expertní” úrovně pak po 60 výkonech. Je zajímavé, že pouze počet případů (a žádné jiné faktory) měl vliv na čas výkonu, který klesal s narůstající zkušeností.

Stejně jako v naší studii klinický efekt nebyl významně asociován se zkušeností endoskopisty. Domníváme se, že trénink na zvířecích modelech a observace 10-20 výkonů (či více) provedených expertem jsou podmínkou před zahájením provádění POEM, který by měl být prováděn pouze zkušenými endoskopisty. Ukázali jsme také, že počáteční výkon (hodnocený jako čas potřebný k provedení 1 cm myotomie - LOP/LOM) druhého endoskopisty, měl tendenci být lepší než u prvního endoskopisty. Vysvětlujeme si to tím, že druhý endoskopista pozoroval více výkonů (50) ve srovnání s prvním endoskopistou, který začal s prováděním POEM po observaci pouze 10 výkonů.

Potvrdili jsme, že POEM je bezpečný výkon. Nepozorovali jsme žádné závažné komplikace jako např. mediastinitidu či peritonitidu. Nejzávažnější komplikací byl pleurální výpotek, který musel být přechodně drénován. Ostatní komplikace jsme hodnotili jako Clavien-Dindo I a nebyly klinicky významné. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky již publikovanými (Akintoye et al. 2016; Inoue et al. 2015; K. Patel et al. 2016) (Hungness et al. 2016; Ngamruengphong et al. 2017; Ramchandani et al. 2016; Stavropoulos et al. 2013; Talukdar et al. 2015). Zdá se, že POEM je dokonce bezpečnější než současný „zlatý standard“ (LHM) ve výskytu pooperačních závažných komplikací. Dvě recentní metaanalýzy zahrnující 1045 a 2373 pacientů s POEM nepopsaly jediný případ, kdy by pacient musel být operován či by dokonce došlo k úmrtí (Akintoye et al. 2016; Talukdar et al. 2015). Naproti tomu byl po LHM výskyt závažných komplikací 2,4 % v národním auditu z USA všech provedených LHM (1237 případů) zaznamenaných v databázi chirurgických výkonů v letech 2005-2011 (Ross et al. 2015). Mezi těmito komplikacemi byly 4 případy úmrtí (0,3 %), 2,3 % reoperací, 3,1 % rehospitalizací a 0,7 % pacientů mělo septický šok. Mortalita LHM tedy může být 10x vyšší (cca 0,4 %) než u POEM (cca 0,04 %). Na tomto místě je vhodné zmínit, že k jednomu ze čtyř známých úmrtí

v souvislosti s POEM na světě došlo na našem oddělení (Hucl et al. 2020), POEM samotný však nebyl bezprostřední příčinou úmrtí, které bylo kardiální etiologie.

Stejně jako LHM lze doporučit, aby POEM byl prováděn pouze ve vysokoobjemových centrech, čímž by měla být zaručena excelentní účinnost i bezpečnost. V současnosti se v ČR POEM provádí ve dvou centrech, což je prozatím dostatečný počet.

Naše studie má několik úskalí. Skupina našich pacientů je relativně malá a pouze 40 pacientů bylo sledováno po dobu 2 let. Nezařadili jsme 22 pacientů, kteří podstoupili POEM v rámci randomizované klinické studie, abychom zabránili duplicitní publikaci. Naši studii chybí kontrolní skupina pacientů s LHM nebo PD. Kontrolní endoskopie (stejně jako funkční vyšetření) byly provedeny pouze 3 měsíce po výkonu, proto výsledky týkající se přítomnosti refluxní ezofagitidy, patologického kyselého refluxu hodnoceného pH-metrií nebo hodnoty IRP jsou validní pouze pro tento krátký časový úsek po POEM. Opakovat všechna zobrazovací a funkční vyšetření není z pochopitelných důvodů možné, většina pacientů si je při dobrém klinickém stavu nepřeje. U všech pacientů však provádíme kontrolní gastrokopii 3 a 6 let po POEM, proto údaje o refluxní ezofagitidě v delším časovém horizontu budeme mít k dispozici.

Silnou stránkou naší studie je, že velká většina pacientů podstoupila všechna kontrolní vyšetření ve 3 měsících podle standardizovaného protokolu a v našem centru. Naše výsledky tak, především ohledně refluxu po POEM, mohou být považovány za spolehlivé. Naopak studie, kde kontrolní vyšetření podstoupil jen omezený počet pacientů, mohly míru refluxu po POEM přecenit či nedocenit (Familiari et al. 2016; Hungness et al. 2016; Inoue et al. 2015; Ngamruengphong et al. 2017; Werner et al. 2016).

3. MOTILITA JÍCNU PO POEM

Tato studie hodnotila doposud největší soubor pacientů, u kterých byla motilita jícnu po POEM charakterizovaná pomocí manometrie s vysokým rozlišením. Hlavním výsledkem studie je zjištění, že u téměř čtvrtiny pacientů (22,0 %) se peristaltika nebo spíše kontraktilní aktivita v těle jícnu po uvolnění obstrukce v oblasti ezofago-gastrické junkce částečně navrátila. Zvláště se tak dělo u achalázie II. typu. Z klinického hlediska jsme však nenašli jasnou asociaci tohoto jevu s klinickým efektem.

Hodnocení obnovení peristaltiky, která u achalázie před léčbou typicky není vůbec přítomna, po uvolnění obstrukce v oblasti dolního jícnového svěrače má význam ze dvou důvodů. Zaprvé, umožňuje nám se hlouběji zamyslet nad patofyziologií achalázie s cílem objasnit, zda narušená či zcela nepřítomná peristaltika u achalázie je jevem primárním či sekundárním. Zadruhé, pokud opravdu dojde k obnově kontraktility, je otázkou, zda tento fenomén má klinický význam. Vzhledem k tomu, že v našem centru všichni pacienti před i po POEM absolvují funkční vyšetření dle standardizovaného protokolu zahrnujícího HRM, rozhodli jsme se provést detailní analýzu manometrických nálezů s cílem zhodnotit motilitu jícnu po POEM a se zaměřením na výskyt a frekvenci případného návratu peristaltiky včetně jeho klinického významu. Dále jsme se snažili zjistit, zda existují potenciální prediktory obnovení peristaltiky.

Recentně se otázce možné obnovy peristaltiky po laparoskopické nebo endoskopické myotomii věnovalo několik studií s limitovaným počtem pacientů, většina z nich se zaměřila pouze na HRM parametry (IRP a LESP) (Roman et al. 2013; Lu et al. 2015; Salvador et al. 2017; Hu et al. 2016). Nicméně fenomén návratu peristaltiky po uvolnění obstrukce ezofago-gastrické junkce je znám a byl popsán v řadě studií v minulosti, ať už klinických či experimentálních na

zvířecích modelech(Little et al. 1986; Schneider et al. 1999, Zaninotto et al. 1995; Tatum et al. 2007; Patti et al. 2005; Parrilla et al. 1995). V naší studii jsme ukázali, že peristaltické kontrakce jsou patrné u 28,7 % všech pacientů po POEM, včetně těch pacientů, kteří měli peristaltiku přítomnou již před POEM (achalázie III. typu), o skutečnou obnovu peristaltiky (pacienti s achalázií I. a II. typu před POEM) se jednalo ve 22,0 %. Tato frekvence je významně nižší ve srovnání s předchozími studii hodnotícími fyziologické výsledky po myotomii. Např. Teitelbaum et al. popsali obnovu peristaltiky u 47 % (8/21) pacientů po POEM a Roman et al. dokonce u 57 % pacientů po LHM a POEM(Teitelbaum et al. 2014; Roman et al. 2013). Vysoká frekvence ve druhé zmíněné studii může být vysvětlena současným zařazením pacientů s achalázií III. typu, kteří již z definice mají přítomnou kontrakci či částečnou peristaltiku před POEM a ve skutečnosti se o návrat nejedná. Obnova peristaltiky byla popsána také ve studiích s pacienty po LHM(Parrilla et al. 1995; Patti et al. 2005; Zaninotto et al. 1995). Parrilla et al. pozorovali obnovení peristaltiky u 46,6 % pacientů(Parrilla et al. 1995), v jedné z dalších studií tomu tak bylo pouze u 25 % pacientů(Zaninotto et al. 1995). Není proto nejspíše pochyb, že tento fenomén existuje, ale data o jeho frekvenci se významně liší. V naší studii jsme zaznamenali zatím nejnižší frekvenci obnovy peristaltiky po POEM. Důvodem může být, že do naší studii bylo zahrnuto významně více pacientů než ve všech předešlých (21-45 pacientů v ostatních studiích vs. 237 pacientů v naší studii) a dále fakt, že metodologie se v různých studiích liší.

Zajímavým nálezem je, že pacienti s achalázií jícnu II. typu (ve srovnání s I. typem) mají určitou predispozici k obnově peristaltiky. Avšak přestože frekvence pacientů s achalázií II. typu s obnovou peristaltiky byla dvojnásobná oproti typu I, tento rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,097$). Z patogenetického hlediska však tento nález za významný považujeme. Z klinických

studií víme, že různé manometrické typy achalázie reagují na léčbu odlišně (Pandolfino et al. 2009; Andolfi et al. 2019). V histopatologických studiích byla také prokázána významná heterogenita mezi pacienty s achalázií v míře zániku či degenerace inhibičních neuronů myenterického plexu, intenzitě zánětlivé infiltrace i fibrotických změn ve vzorcích svaloviny jícnu (I. Gockel et al. 2006; Goldblum et al. 1994; Goldblum et al. 1996; Kilic et al. 2007; Sodikoff et al. 2016). Zdá se, že achalázie I. typu je pokročilejší formou onemocnění s kompletní ztrátou ganglionických neuronů, výraznější fibrózou a tedy i kompletní absencí peristaltiky, bez potenciálu na její obnovu. V naší výše zmíněné studii byl typ I také asociován s vyšší frekvencí rizikové HLA-DQB1 alely ve srovnání s typy II a III, což může přispívat k výraznějšímu poškození či ztrátě myenterických neuronů (Vackova et al. 2019). Achalázie I. typu tak nejspíše reprezentuje agresivnější fenotyp, zatímco typ III a nejspíše i typ II se zdají mít poněkud rozdílné patogenetické dráhy či alespoň pomalejší rychlost progresu patologických změn. Typ III se celkově manifestuje jako poněkud odlišná entita se zachovalou, i když narušenou peristaltikou, která navíc u více než 90 % pacientů zůstane zachována i po POEM, jak jsme potvrdili i v naší studii. Nejčastější typ achalázie, typ II, stojí v kontextu obnovy peristaltiky mezi typy I a III. Přestože 50 % pacientů s achalázií II. typu mělo po POEM jícn zcela aperistaltický a 24,8 % pacientů stále splňovalo manometrická kritéria pro achalázií, 24,9 % mělo známky obnovy peristaltiky. Tento nález ukazuje i na heterogenitu v rámci jednoho manometrického typu. Zároveň vyvstává otázka, jak tyto “nové” peristaltické kontrakce vznikají. Hypotéza je taková, že u pacientů s achalázií II. typu, charakterizovaného panesofageálními presurizacemi (což jsou simultánní kontrakce longitudinální svalové vrstvy stěny jícnu), je určitá kontraktilní rezerva zachována, ale je těmito silnými presurizacemi zamaskována a až po uvolnění obstrukce EGJ dojde k odhalení těchto kontrakcí. Pokud je tato hypotéza správná, pak je reálné procento

pacientů s obnovou peristaltiky ještě nižší. Tato hypotéza by pak šla ruku v ruce s našimi výsledky, kdy jsme zjistili, že pre-POEM IRP a LESP byly signifikantně vyšší u pacientů s parciální obnovou peristaltiky a schopnost vygenerovat vyšší kontrakční tlaky by mohla odpovídat zachovalému kontrakčnímu potenciálu. Alternativním vysvětlením by zde mohlo být, že v těchto případech je z anatomického hlediska postižen predominantně dolní jícnový svěrač a nikoliv tubulární jícn.

Přestože fenomén částečného návratu peristaltiky není vzácný, ale pravděpodobně ani tak častý, jak bylo uváděno dříve, jeho klinický význam nebyl jasný, neboť většina studií vztah ke klinickému efektu léčby nehodnotila. V naší studii jsme neprokázali asociaci mezi návratem peristaltiky a symptomatickým efektem hodnoceným pomocí RTG parametrů vyprazdňování jícnu a Eckardtova skóre, které je, navzdory zřejmým limitacím tohoto skórovacího systému, z klinického pohledu nejdůležitější.

Naše studie má několik limitací. Zaprvé, Chicagská klasifikace jícnové motility byla původně vytvořena pro naivní, tedy pacienty bez přechodí léčby některé z motilitních poruch či intervence na jícnu, a nebyla validovaná pro hodnocení a kategorizaci nálezů po POEM (nebo po jiné intervenci). Na druhou stranu, CC klasifikuje motilitní „vzory“ na základě měřených a automaticky počítaných parametrů, které jsou ve vztahu k jícnové fyziologii a patofyziologii pouze popisné. Proto se domníváme, že při znalosti původní diagnózy a provedené intervence je možné hodnoty HRM parametrů porovnávat a kategorizovat nálezy na základě CC klasifikace, čehož bylo využito již i v jiných studiích (Roman et al. 2013). Zadruhé, pro potřeby naší studie jsme použili termín "návrat či obnova peristaltiky", přestože tento termín zjevně skrývá nepřesnost ať již v nejistotě původu kontrakcí (zda se jedná opravdu o obnovu/návrat), tak v samotném termínu "peristaltika", neboť nejsme schopni dostatečně přesně zhodnotit, zda tyto

obnovené kontrakce jsou opravdu peristaltické, tj. schopné efektivně posunout bolus v jícnu distálním směrem. Nicméně se domníváme, že tento termín nejlépe vystihuje charakteristiku motilitního vzoru, který jsme studovali. Zatřetí může být namítnuto, že k hodnocení takové fyziologické změny, jakou návrat peristaltiky je, může být tříměsíční interval nedostatečný. Bylo by jistě zajímavé sledovat vývoj změn motility v čase, to by však vyžadovalo dedikovanou studii a pacienty ochotné podstoupit opakovaně HRM vyšetření, které není z klinického pohledu a s ohledem na komfort a zátěž pacienta nezbytné.

HLAVNÍ ZÁVĚRY

1. Frekvence HLA-DQB1 rizikové alely u různých HRM typů achalázie

Naše studie potvrzuje HLA-DQ β 1 inzerci jako významný rizikový faktor asociovaný s idiopatickou achalázií. Jako první jsme ukázali, že zastoupení této inzerce se liší mezi jednotlivými HRM typy achalázie a je nejčastější u typu I. Přesná role této genetické rizikové varianty v ovlivnění imunitních procesů účastnících se patogeneze achalázie však zatím není objasněna.

2. Perorální endoskopická myotomie

Naše studie potvrdila výbornou krátkodobou i střednědobou účinnost i bezpečnost metody POEM v léčbě achalázie jícnu. Naše výsledky naznačují, že vyšší výskyt rekurencí lze očekávat po 2 letech od výkonu. U více než třetiny pacientů došlo ke vzniku refluxní ezofagitidy a více než 40 % pacientů mělo prokázaný patologicky zvýšený kyselý reflux. Ke zvládnutí základní operační techniky je pro erudovaného endoskopistu v intervenční endoskopii potřebné provedení minimálně 18 výkonů.

3. Obnovení peristaltiky jícnu po POEM

V naší studii jsme demonstrovali, že částečný návrat peristaltiky po POEM není sice vzácný, ale nejspíše ani tak častý fenomén, jak se doposud předpokládalo. Nově byly kontrakce v jícnu pozorovány u 22 % pacientů a v rámci manometrických typů se vyskytují častěji u achalázie II. typu. Z klinického hlediska se však zdá, že tento fenomén nemá zásadní význam, neboť návrat peristaltiky nebyl asociován s lepším symptomatickým efektem myotomie.

PŘEHLED PUBLIKACÍ SOUVISEJÍCÍCH S DISERTAČNÍ PRACÍ

1. Vacková, Z, Niebisch, S, Triantafyllou, T, Becker, J, Hess, T, Kreuser, N, Kanoni, S, Deloukas, P, Schüller, V, Heinrichs, S, Thieme, R, Nöthen, M, Knapp, M, Špičák, J, Gockel, I, Schumacher, J, Theodorou, D, Martínek, J. First genotype-phenotype study reveals HLA-DQ β 1 insertion heterogeneity in high-resolution manometry achalasia subtypes. *United European Gastroenterology Journal*. 2019, 7(1), 45-51. IF 3,477
2. Martínek, J, Švecová, H, Vacková, Z, Doležel, R, Ngo, O, Krajčiová, J, Kieslichová, E, Janoušek, R, Pazdro, A, Haruštiak, T, Zdrhová, L, Loudová, P, Štirand, P, Špičák, J. Peroral endoscopic myotomy (POEM): mid-term efficacy and safety. *Surgical Endoscopy*. 2018, 32(3), 1293-1302. IF 3,117.
3. Vacková, Z, Mareš J, Krajčiová, J, Rábeková, Z, Zdrhová, L, Loudová, P, Špičák, J, Štirand, P, Hucl, T, Martínek, J. Esophageal Motility after Peroral Endoscopic Myotomy. *Submitted to Journal of Neurogastroenterology and Motility*, IF 3,008.

REFERENCE

- Aggestrup, S., et al. (1983), 'Lack of vasoactive intestinal polypeptide nerves in esophageal achalasia', *Gastroenterology*, 84 (5 Pt 1), 924-7.
- Akintoye, E., et al. (2016), 'Peroral endoscopic myotomy: a meta-analysis', *Endoscopy*, 48 (12), 1059-68.
- Andolfi, C., Fisichella, P.M. (2019). 'Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes', *Br J Surg*, 106(4):332-341.
- Annese, V., et al. (1995), 'Family occurrence of achalasia', *J Clin Gastroenterol.*, 20 (4), 329-30.
- Annese, V., et al. (2000), 'A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. GISMAD Achalasia Study Group', *Gut*, 46 (5), 597-600.
- Arber, N., et al. (1993), 'Epidemiology of achalasia in central Israel. Rarity of esophageal cancer', *Dig Dis Sci*, 38 (10), 1920-5.
- Ates, F. and Vaezi, M. F. (2015), 'The Pathogenesis and Management of Achalasia: Current Status and Future Directions', *Gut Liver*, 9 (4), 449-63.
- Atkinson, M., et al. (1987), 'Vagal function in achalasia of the cardia', *Q J Med*, 63 (240), 297-303.
- Auton, A., et al. (2015), 'A global reference for human genetic variation', *Nature*, 526 (7571), 68-74.
- Aziz, Q., et al. (2016), 'Functional Esophageal Disorders', *Gastroenterology*, 150 (6), 1368-79.
- Becker, J., et al. (2016a), 'Comprehensive epidemiological and genotype-phenotype analyses in a large European sample with idiopathic achalasia', *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 28 (6), 689-95.
- Becker, J., et al. (2016b), 'The HLA-DQB1 insertion is a strong achalasia risk factor and displays a geospatial north-south gradient among Europeans', *Eur J Hum Genet*, 24 (8), 1228-31.
- Bhayani, N. H., et al. (2014), 'A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia', *Ann Surg*, 259 (6), 1098-103.
- Birgisson, S. and Richter, J. E. (1997), 'Achalasia: what's new in diagnosis and treatment?', *Dig Dis*, 15 Suppl 1, 1-27.
- Birgisson, S., et al. (1997), 'Achalasia is not associated with measles or known herpes and human papilloma viruses', *Dig Dis Sci*, 42 (2), 300-6.
- Boeckxstaens, G. E., et al. (2011), 'Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia', *New Engl J Med*, 364 (19), 1807-16.
- Bondi, J. L., Godwin, D. H., and Garrett, J. M. (1972), '"Vigorous" achalasia. Its clinical interpretation and significance', *Am J Gastroenterol*, 58 (2), 145-55.
- Borchers, A. T., Uibo, R., and Gershwin, M. E. (2010), 'The geoepidemiology of type 1 diabetes', *Autoimmun Rev*, 9 (5), A355-65.
- Bortolotti, M., et al. (2000), 'Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia', *Gastroenterology*, 118 (2), 253-7.
- Bosher, L. P. and Shaw, A. (1981), 'Achalasia in siblings. Clinical and genetic aspects', *Am J Dis Child*, 135 (8), 709-10.

- Bredenoord, A. J., et al. (2012), 'Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography', *Neurogastroent Motil*, 24 Suppl 1, 57-65.
- Camacho-Lobato, L., et al. (2001), 'Vigorous achalasia: original description requires minor change', *J Clin Gastroenterol*, 33 (5), 375-7.
- Campos, G. M., et al. (2009), 'Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis', *Ann Surg*, 249 (1), 45-57.
- Carlson, D. A. and Roman, S. (2018), 'Esophageal provocation tests: Are they useful to improve diagnostic yield of high resolution manometry?', *Neurogastroent Motil*, 30 (4), e13321.
- Carlson, D. A., et al. (2015), 'Diagnosis of Esophageal Motility Disorders: Esophageal Pressure Topography vs. Conventional Line Tracing', *Am J Gastroenterol*, 110 (7), 967-77; quiz 78.
- Cassella, R. R., et al. (1964), 'Achalasia of the Esophagus: Pathologic and Etiologic Considerations', *Ann Surg*, 160, 474-87.
- Clark, S. B., et al. (2000), 'The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis', *Am J Surg Pathol*, 24 (8), 1153-8.
- Cohen, S., Fisher, R., and Tuch, A. (1972), 'The site of denervation in achalasia', *Gut*, 13 (7), 556-8.
- De la Concha, E. G., et al. (1998), 'Contribution of HLA class II genes to susceptibility in achalasia', *Tissue Antigens*, 52 (4), 381-4.
- Dimitriou, M., et al. (2016), 'Exclusive olive oil consumption has a protective effect on coronary artery disease; overview of the THISEAS study', *Public Health Nutr*, 19 (6), 1081-7.
- Earlam, R. J., Ellis, F. H., Jr., and Nobrega, F. T. (1969), 'Achalasia of the esophagus in a small urban community', *Mayo Clin Proc*, 44 (7), 478-83.
- Eckardt, V. F., Krause, J., and Bolle, D. (1989), 'Gastrointestinal transit and gastric acid secretion in patients with achalasia', *Dig Dis Sci*, 34 (5), 665-71.
- Eypasch, E., et al. (1995), 'Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument', *Br J Surg*, 82 (2), 216-22.
- Falkenback, D., et al. (2003), 'Heller's esophagomyotomy with or without a 360 degrees floppy Nissen fundoplication for achalasia. Long-term results from a prospective randomized study', *Dis Esophagus*, 16 (4), 284-90.
- Familiari, P., et al. (2016), 'Peroral Endoscopic Myotomy for Esophageal Achalasia: Outcomes of the First 100 Patients With Short-term Follow-up', *Ann Surg*, 263 (1), 82-7.
- Fox, M. R., et al. (2015), 'Inter-observer agreement for diagnostic classification of esophageal motility disorders defined in high-resolution manometry', *Dis Esophagus*, 28 (8), 711-9.
- Frieling, T., et al. (1988), 'Family occurrence of achalasia and diffuse spasm of the oesophagus', *Gut*, 29 (11), 1595-602.
- Gaddam, S., et al. (2017), 'The learning curve for interpretation of oesophageal high-resolution manometry: a prospective interventional cohort study', *Aliment Pharmacol Ther*, 45 (2), 291-99.
- Galen, E. A., Switz, D. M., and Zfass, A. M. (1982), 'Achalasia: incidence and treatment in Virginia', *Va Med*, 109 (3), 183-6.
- Gelfond, M., Rozen, P., and Gilat, T. (1982), 'Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: a clinical, manometric and radionuclide evaluation', *Gastroenterology*, 83 (5), 963-9.

- Gennaro, N., et al. (2011), 'Esophageal achalasia in the Veneto region: epidemiology and treatment. Epidemiology and treatment of achalasia', *J Gastrointestinal Surg*, 15 (3), 423-8.
- Gockel, H. R., et al. (2010), 'Achalasia: will genetic studies provide insights?', *Hum Genet*, 128 (4), 353-64.
- Gockel, I., et al. (2006), 'Spectrum of histopathologic findings in patients with achalasia reflects different etiologies', *J Gastroenterol Hepatol*, 21 (4), 727-33.
- Gockel, I., et al. (2014), 'Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia', *Nat Genet*, 46 (8), 901-4.
- Goldblum, J. R., Rice, T. W., and Richter, J. E. (1996), 'Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia', *Gastroenterology*, 111 (3), 648-54.
- Goldblum, J. R., et al. (1994), 'Achalasia. A morphologic study of 42 resected specimens', *Am J Surg Pathol*, 18 (4), 327-37.
- Goldenberg, S. P., et al. (1991), 'Classic and vigorous achalasia: a comparison of manometric, radiographic, and clinical findings', *Gastroenterology*, 101 (3), 743-8.
- Greaves, R. R., et al. (1999), 'Early experience with intrasphincteric botulinum toxin in the treatment of achalasia', *Aliment Pharmacol Ther*, 13 (9), 1221-5.
- Harton, J., et al. (2016), 'Immunological Functions of the Membrane Proximal Region of MHC Class II Molecules', *F1000Research*, 5.
- Higgs, B., Kerr, F. W., and Ellis, F. H., Jr. (1965), 'The experimental production of esophageal achalasia by electrolytic lesions in the medulla', *J Thorac Cardiovasc Surg*, 50 (5), 613-25.
- Hirano, I. (1999), 'Pathophysiology of achalasia', *Current gastroenterology reports*, 1 (3), 198-202.
- Hirano, I., et al. (2001), 'Manometric heterogeneity in patients with idiopathic achalasia', *Gastroenterology*, 120 (4), 789-98.
- Holloway, R. H., et al. (1986), 'Integrity of cholinergic innervation to the lower esophageal sphincter in achalasia', *Gastroenterology*, 90 (4), 924-9.
- Howard, P. J., et al. (1992), 'Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh', *Gut*, 33 (8), 1011-5.
- Hucl, T., et al. (2020), 'Cardiac arrest as a fatal periprocedural complication of peroral endoscopic myotomy (POEM)', *Endoscopy*.
- Huh, C. W., et al. (2017), 'Functional restoration of the esophagus after peroral endoscopic myotomy for achalasia', *PloS One*, 12 (5), e0178414.
- Hungness, E. S., et al. (2016), 'Per-oral Endoscopic Myotomy (POEM) After the Learning Curve: Durable Long-term Results With a Low Complication Rate', *Ann Surg*, 264 (3), 508-17.
- Inoue, H., et al. (2010), 'Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia', *Endoscopy*, 42 (4), 265-71.
- Inoue, H., et al. (2015), 'Per-Oral Endoscopic Myotomy: A Series of 500 Patients', *J Am Coll Surg*, 221 (2), 256-64.
- Jerie, M., et al. (2016), 'Allgrove syndrome with prominent neurological symptoms. Case Report', *Neuro endocrinol Lett*, 37 (3), 184-88.
- Jones, D. B., et al. (1983), 'Preliminary report of an association between measles virus and achalasia', *J Clin Pathol*, 36 (6), 655-7.

- Kahrilas, P. J. and Boeckxstaens, G. (2013), 'The spectrum of achalasia: lessons from studies of pathophysiology and high-resolution manometry', *Gastroenterology*, 145 (5), 954-65.
- Kahrilas, P. J., Ghosh, S. K., and Pandolfino, J. E. (2008), 'Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification', *J Clin Gastroenterol*, 42 (5), 627-35.
- Kahrilas, P. J., et al. (2015), 'The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0', *Neurogastroent Motil*, 27 (2), 160-74.
- Khajanchee, Y. S., et al. (2003), 'Electrical stimulation of the vagus nerve restores motility in an animal model of achalasia', *J Gastrointest Surg*, 7 (7), 843-9; discussion 49.
- Kilic, A., et al. (2007), 'Variations in inflammation and nerve fiber loss reflect different subsets of achalasia patients', *J Surg Res*, 143 (1), 177-82.
- Kimura, K. (1929), 'The nature of idiopathic esophagus dilatation.', *Jpn J Gastroenterol*, 1, 199.
- Kirylyuk, K., et al. (2012), 'Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis', *PLoS Genet*, 8 (6), e1002765.
- Konturek, J. W., et al. (1997), 'Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans', *J Physiol Pharmacol*, 48 (2), 201-9.
- Kumbhari, V., et al. (2015), 'Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study', *Endosc Int Open*, 3 (3), E195-201.
- Kurian, A. A., et al. (2013), 'Peroral endoscopic esophageal myotomy: defining the learning curve', *Gastrointest Endosc*, 77 (5), 719-25.
- Lu, B., et al. (2015), 'Effect of peroral esophageal myotomy for achalasia treatment: A Chinese study', *World J Gastroenterol*, 21 (18), 5622-9.
- Marchini, J., et al. (2007), 'A new multipoint method for genome-wide association studies by imputation of genotypes', *Nat Genet*, 39 (7), 906-13.
- Martinek, J., et al. (2003), 'Treatment of patients with achalasia with botulinum toxin: a multicenter prospective cohort study', *Dis Esophagus*, 16 (3), 204-9.
- Martinek, J., et al. (2018), 'Per-oral endoscopic myotomy (POEM): mid-term efficacy and safety', *Surg Endosc*, 32 (3), 1293-302.
- Mearin, F., et al. (1993), 'Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction', *Eur J Clin Invest*, 23 (11), 724-8.
- Moonen, A., et al. (2016), 'Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy', *Gut*, 65 (5), 732-9.
- Moses, P. L., et al. (2003), 'Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease', *Gut*, 52 (5), 629-36.
- Murray, J. A., et al. (1995), 'The effects of recombinant human hemoglobin on esophageal motor functions in humans', *Gastroenterology*, 109 (4), 1241-8.
- Ngamruengphong, S., et al. (2017), 'Long-term outcomes of per-oral endoscopic myotomy in patients with achalasia with a minimum follow-up of 2 years: an international multicenter study', *Gastrointest Endosc*, 85 (5), 927-33 e2.
- Niwamoto, H., et al. (1995), 'Are human herpes viruses or measles virus associated with esophageal achalasia?', *Dig Dis Sci*, 40 (4), 859-64.
- Pandolfino, J. E. and Kahrilas, P. J. (2005), 'AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry', *Gastroenterology*, 128 (1), 209-24.

- Pandolfino, J. E., et al. (2009), 'High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities', *Neurogastroent Motil*, 21 (8), 796-806.
- Pandolfino, J. E., et al. (2008a), 'Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry', *Gastroenterology*, 135 (5), 1526-33.
- Pandolfino, J. E., et al. (2008b), 'Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls', *Am J Gastroenterol*, 103 (1), 27-37.
- Park, W. and Vaezi, M. F. (2005), 'Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding', *Am J Gastroenterol*, 100 (6), 1404-14.
- Parrilla, P., et al. (1995), 'Factors involved in the return of peristalsis in patients with achalasia of the cardia after Heller's myotomy', *Am J Gastroenterol*, 90 (5), 713-7.
- Pasricha, P. J., et al. (1996), 'Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response', *Gastroenterology*, 110 (5), 1410-5.
- Patel, K., et al. (2016), 'Peroral endoscopic myotomy for the treatment of esophageal achalasia: systematic review and pooled analysis', *Dis Esophagus*, 29 (7), 807-19.
- Patel, K. S., et al. (2015), 'The light at the end of the tunnel: a single-operator learning curve analysis for per oral endoscopic myotomy', *Gastrointest Endosc*, 81 (5), 1181-7.
- Patti, M. G., et al. (2005), 'Timing of surgical intervention does not influence return of esophageal peristalsis or outcome for patients with achalasia', *Surg Endosc*, 19 (9), 1188-92.
- Pellegrini, C., et al. (1992), 'Thoracoscopic esophagomyotomy. Initial experience with a new approach for the treatment of achalasia', *Ann Surg*, 216 (3), 291-6; discussion 96-9.
- Ponds, F. A., et al. (2019), 'Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia: A Randomized Clinical Trial', *JAMA*, 322 (2), 134-44.
- Qualman, S. J., et al. (1984), 'Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease', *Gastroenterology*, 87 (4), 848-56.
- Ramchandani, M., et al. (2016), 'Peroral endoscopic myotomy for achalasia cardia: Treatment analysis and follow up of over 200 consecutive patients at a single center', *Dig Endosc*, 28 (1), 19-26.
- Rawlings, A., et al. (2012), 'Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial', *Surg Endosc*, 26 (1), 18-26.
- Raymond, L., Lach, B., and Shamji, F. M. (1999), 'Inflammatory aetiology of primary oesophageal achalasia: an immunohistochemical and ultrastructural study of Auerbach's plexus', *Histopathology*, 35 (5), 445-53.
- Richards, W. O., et al. (2004), 'Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial', *Ann Surg*, 240 (3), 405-12; discussion 12-5.
- Robertson, C. S., Martin, B. A., and Atkinson, M. (1993), 'Varicella-zoster virus DNA in the oesophageal myenteric plexus in achalasia', *Gut*, 34 (3), 299-302.
- Rodriguez de Santiago, E., et al. (2019), 'Anterior versus posterior myotomy during poem for the treatment of achalasia: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials', *J Gastrointest Liver*, 28 (1), 107-15.

- Rohof, W. O., et al. (2013), 'Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype', *Gastroenterology*, 144 (4), 718-25; quiz e13-4.
- Roman, S., et al. (2013), 'Partial recovery of peristalsis after myotomy for achalasia: more the rule than the exception', *JAMA Surg*, 148 (2), 157-64.
- Ross, S. W., et al. (2015), 'National outcomes of laparoscopic Heller myotomy: operative complications and risk factors for adverse events', *Surg Endosc*, 29 (11), 3097-105.
- Ruiz-de-Leon, A., et al. (2002), 'Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia', *Dig Dis Sci*, 47 (1), 15-9.
- Sadowski, D. C., et al. (2010), 'Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study', *Neurogastroent Motil*, 22 (9), e256-61.
- Samo, S., et al. (2017), 'Incidence and Prevalence of Achalasia in Central Chicago, 2004-2014, Since the Widespread Use of High-Resolution Manometry', *Clin Gastroenterol H*, 15 (3), 366-73.
- Sanderson, D. R., et al. (1967), 'Syndrome of vigorous achalasia: Clinical and physiologic observations', *Dis Chest*, 52 (4), 508-17.
- Sarnelli, G., et al. (2017), 'Allele-specific transcriptional activity of the variable number of tandem repeats of the inducible nitric oxide synthase gene is associated with idiopathic achalasia', *United Eur Gastroent*, 5 (2), 200-07.
- Sivarao, D. V., et al. (2001), 'Lower esophageal sphincter is achalasic in nNOS(-/-) and hypotensive in W/W(v) mutant mice', *Gastroenterology*, 121 (1), 34-42.
- Sodikoff, J. B., et al. (2016), 'Histopathologic patterns among achalasia subtypes', *Neurogastroent Motil*, 28 (1), 139-45.
- Spechler, S. J. and Castell, D. O. (2001), 'Classification of oesophageal motility abnormalities', *Gut*, 49 (1), 145-51.
- Stavropoulos, S. N., et al. (2013), 'The International Per Oral Endoscopic Myotomy Survey (IPOEMS): a snapshot of the global POEM experience', *Surg Endosc*, 27 (9), 3322-38.
- Stavropoulos, S. N., et al. (2014), 'Per-oral endoscopic myotomy white paper summary', *Gastrointest Endosc*, 80 (1), 1-15.
- Stein, D. T. and Knauer, C. M. (1982), 'Achalasia in monozygotic twins', *Dig. Dis. Sci.*, 27 (7), 636-40.
- Swanstrom, L. L., et al. (2012), 'Long-term outcomes of an endoscopic myotomy for achalasia: the POEM procedure', *Ann Surg*, 256 (4), 659-67.
- Talukdar, R., Inoue, H., and Nageshwar Reddy, D. (2015), 'Efficacy of peroral endoscopic myotomy (POEM) in the treatment of achalasia: a systematic review and meta-analysis', *Surg Endosc*, 29 (11), 3030-46.
- Teitelbaum, E. N., et al. (2014a), 'Analysis of a learning curve and predictors of intraoperative difficulty for peroral esophageal myotomy (POEM)', *J Gastrointest Surg*, 18 (1), 92-8; discussion 98-9.
- Teitelbaum, E. N., et al. (2014b), 'Symptomatic and physiologic outcomes one year after peroral esophageal myotomy (POEM) for treatment of achalasia', *Surg Endosc*, 28 (12), 3359-65.
- Todorczuk, J. R., et al. (1991), 'Reevaluation of manometric criteria for vigorous achalasia. Is this a distinct clinical disorder?', *Dig Dis Sci*, 36 (3), 274-8.
- Trounce, J. R., et al. (1957), 'Studies in achalasia of the cardia', *Q J Med*, 26 (104), 433-43.
- Vackova, Z., et al. (2019), 'First genotype-phenotype study reveals HLA-DQbeta1 insertion heterogeneity in high-resolution manometry achalasia subtypes', *United Eur Gastroent*, 7 (1), 45-51.

- Vaezi, M. F. and Richter, J. E. (1998), 'Current therapies for achalasia: comparison and efficacy', *J Clin Gastroenterol*, 27 (1), 21-35.
- Vaezi, M. F., et al. (1999), 'Botulinum toxin versus pneumatic dilatation in the treatment of achalasia: a randomised trial', *Gut*, 44 (2), 231-9.
- Vela, M. F., et al. (2006), 'The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia', *Clin Gastroenterol H*, 4 (5), 580-7.
- Verne, G. N., Sallustio, J. E., and Eaker, E. Y. (1997), 'Anti-myenteric neuronal antibodies in patients with achalasia. A prospective study', *Dig Dis Sc.*, 42 (2), 307-13.
- Verne, G. N., et al. (1999), 'Association of HLA-DR and -DQ alleles with idiopathic achalasia', *Gastroenterology*, 117 (1), 26-31.
- von Renteln, D., et al. (2012), 'Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: a prospective single center study', *Am J Gastroenterol*, 107 (3), 411-7.
- Von Renteln, D., et al. (2013), 'Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study', *Gastroenterology*, 145 (2), 309-11 e1-3.
- Wang, Y. T., et al. (2015), 'Investigation of Dysphagia After Antireflux Surgery by High-resolution Manometry: Impact of Multiple Water Swallows and a Solid Test Meal on Diagnosis, Management, and Clinical Outcome', *Clin Gastroenterol H*, 13 (9), 1575-83.
- Werner, Y. B., et al. (2016), 'Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years', *Gut*, 65 (6), 899-906.
- Werner, Y. B., et al. (2019), 'Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia', *New Engl J Med*, 381 (23), 2219-29.
- Wong, R. K., et al. (1989), 'Significant DQw1 association in achalasia', *Dig Dis Sci*, 34 (3), 349-52.
- Yamato, S., Saha, J. K., and Goyal, R. K. (1992), 'Role of nitric oxide in lower esophageal sphincter relaxation to swallowing', *Life Sci*, 50 (17), 1263-72.
- Zaninotto, G., et al. (1995), 'Onset of oesophageal peristalsis after surgery for idiopathic achalasia', *Brit J Surg*, 82 (11), 1532-4.
- Zaninotto, G., et al. (2004), 'Randomized controlled trial of botulinum toxin versus laparoscopic heller myotomy for esophageal achalasia', *Ann Surg*, 239 (3), 364-70.