



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΣΤΗ “ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ”

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των
ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών στην αντιμετώπιση της
αχαλασίας οισοφάγου στα παιδιά”**

ΖΑΒΡΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΠΑΙΔΟΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΑΜ: 20191086

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΑΛΜΠΑΝΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Αθήνα 2022

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα

Δηλώνω ρητά, ότι σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/προσφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.

Ο ΔΗΛΩΝ



ΖΑΒΡΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

**«Συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση των
ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών στην αντιμετώπιση της
αχαλασίας οισοφάγου στα παιδιά»**

ΖΑΒΡΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΑΜ: 20191086

Τριμελής Επιτροπή

Όνομα 1^{ου} καθηγητή (επιβλέπων): ΑΛΜΠΑΝΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Όνομα 2^{ου} καθηγητή : ΘΕΟΔΩΡΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Όνομα 3^{ου} καθηγητή : ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

Αθήνα 2022

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|------------------------------------|----|
| Περιεχόμενα | 3 |
| Περίληψη | 4 |
| Abstract | 5 |
| Κατάλογος πινάκων | 6 |
| Κατάλογος εικόνων | 7 |
| Πρόλογος | 8 |
| Γενικό Μέρος | 9 |
| Εισαγωγή | 10 |
| Ιστορική αναδρομή | 10 |
| Συχνότητα | 11 |
| Συνυπάρχουσες παθήσεις | 12 |
| Στοιχεία φυσιολογίας του οισοφάγου | 12 |
| -Φυσιολογική λειτουργία | 12 |
| -Νευρομυϊκή παθοφυσιολογία | 14 |
| -Γενετική προδιάθεση | 14 |
| -Παθοφυσιολογία των συνάψεων | 15 |
| -Παθοφυσιολογικές συνέπειες | 17 |
| Κλινική εικόνα | 22 |
| Διαφορική διάγνωση | 23 |
| Διάγνωση | 23 |
| Αντιμετώπιση | 28 |
| -Φαρμακευτική | 28 |
| -Ενδοσκοπική | 29 |
| -Χειρουργική | 33 |
| Ειδικό Μέρος | 43 |
| Σκοπός | 44 |
| Υλικό-Μέθοδος | 44 |
| Αποτελέσματα | 47 |
| Συζήτηση | 64 |
| Συμπεράσματα | 70 |
| Βιβλιογραφία | 71 |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Η αχαλασία οισοφάγου (ΑΟ) είναι μια σπάνια διαταραχή της κινητικότητας του οισοφάγου. Όπως στους ενήλικες, έτσι και στα παιδιά εκδηλώνεται με δυσφαγία, αναγωγές και πόνο στο στήθος. Η διάγνωση της ΑΟ βασίζεται στην κλινική βαθμονόμηση των συμπτωμάτων με βάση το Eckardt score (ES), στο βαριούχο γεύμα, την ενδοσκόπηση και τη μανομετρία του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (Lower Esophageal Sphincter-LES). Σήμερα, για την αντιμετώπιση της ΑΟ προτείνεται η λαπαροσκοπική μυοτομή κατά Heller (LHM-Laparoscopic Heller Myotomy) και η δια του στόματος ενδοσκοπική μυοτομή (POEM-Per Oral Endoscopic Myotomy). Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση έχει σκοπό να συγκρίνει τις δύο αυτές μεθόδους όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια τους.

Υλικό-Μέθοδος. Πραγματοποιήσαμε μια συστηματική έρευνα στις ηλεκτρονικές πλατφόρμες PubMed, Google Scholar και Web of Science για κλινικές μελέτες αναφερόμενες στις δύο αυτές μεθόδους, στην αγγλική γλώσσα. Κύριες παράμετροι ενδιαφέροντος της μετά-ανάλυσης ήταν το ES και η πίεση του LES πριν και μετά την επέμβαση. Δευτερεύουσες παράμετροι ενδιαφέροντος ήταν: οι διεγχειρητικές επιπλοκές, οι μετατροπές των μεθόδων, η παρουσία γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ) μετεγχειρητικά, η μέθοδος επανεπέμβασης, η επιτυχία της κάθε μεθόδου και η θνητότητα.

Αποτελέσματα. Συνολικά ανευρέθηκαν 32 άρθρα που αφορούσαν 800 παιδιά (κορίτσια 345, αγόρια/κορίτσια: 1:0.73) με εύρος ηλικίας 1-17 έτη. Σε LHM υποβλήθηκαν 293 παιδιά και σε POEM 507. Λόγω έλλειψης δεδομένων όσον αφορά το ES και την πίεση του LES πριν και μετά την επέμβαση των ασθενών που υπεβλήθησαν σε LHM, η μετά-ανάλυση περιορίστηκε στα αποτελέσματα του ES και της πίεσης του LES της POEM. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στη μέση τιμή του ES και της πίεσης του LES πριν και μετά την επέμβαση ($p < 0.001$ και $p < 0.001$ αντίστοιχα). Όσον αφορά τις δευτερεύουσες παραμέτρους, από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ LHM και POEM όσον αφορά τις διεγχειρητικές επιπλοκές, τις μετατροπές, τη μετεγχειρητική ΓΟΠ, τις επανεπεμβάσεις και τα ποσοστά επιτυχίας της κάθε μεθόδου ($p = 0.139$, $p = 0.118$, $p = 0.125$, $p = 0.50$ και $p = 0.53$ αντίστοιχα). Δεν αναφέρεται θάνατος ασθενούς και στις δύο μεθόδους.

Συμπεράσματα. Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης έδειξαν ότι η POEM επιτυγχάνει σημαντική βελτίωση του ES και της πίεσης του LES. Η σύγκριση μεταξύ των δύο μεθόδων λόγω έλλειψης δεδομένων δεν έγινε δυνατόν να ολοκληρωθεί με αποτέλεσμα να περιορισθούμε μόνο στα αποτελέσματα της POEM που έδειξαν ότι η τεχνική είναι αποτελεσματική και με μακροχρόνια θεραπευτικά αποτελέσματα. Αμφότερες οι μέθοδοι δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις διεγχειρητικές επιπλοκές, τις μετατροπές, την μετεγχειρητική ΓΟΠ, τις επανεπεμβάσεις και τα ποσοστά επιτυχίας. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες μελέτες στο μέλλον που θα αναδείξουν τις διαφορές, αν υπάρχουν, μεταξύ των δύο μεθόδων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αχαλασία Οισοφάγου, Παιδιά, Λαπαροσκοπική Χειρουργική, Δια Του Στόματος Ενδοσκοπική Μυοτομή.

ABSTRACT

Introduction. Achalasia of the esophagus (AO) is a rare motility disorder in children. Similarly, to the disease found in adults, children experience symptoms of dysphagia, regurgitation, and chest pain. Standard diagnostic approaches include barium meal, upper endoscopy, and esophageal manometry. Current available data suggest laparoscopic Heller myotomy (LHM) and per-oral endoscopic myotomy (POEM) as the best treatment modalities. This systematic review and meta-analysis aim to compare the safety and efficacy of LHM and POEM for AO.

Methods. A systematic electronic literature search was performed in PubMed/Medline, Google Scholar and Web of Science for original articles comparing LHM and POEM limited to English texts full articles. After a detailed review, all articles collected were analyzed further in depth with respect to treatment protocols, Primary outcomes included pre- and post-Eckardt score (ES) and pre- and postoperative lower esophageal sphincter (LES) pressure. Secondary outcomes included intraoperative complications, conversions, re-interventions and type, gastroesophageal reflux (GER), success rates, and mortality.

Results. A total of 32 articles reporting on 800 patients were selected, tabulated and reviewed. There were 800 children (female: 345, M/F: 1:0.73), aging 1-17 years. LHM underwent 293 patients, and POEM 507. The meta-analysis due to missing diagnostic values of ES and LES in the LHM group was limited to the POEM results. According to the random effects model the mean ES difference pre- and post-operatively was 4.387 (95% C.I.: 3.799-4.974), significantly different to zero ($z=14.64$, $p<0.001$), while the mean LES pressure difference pre- and postoperatively was 3.63 (95% C.I.: 2.247-3.879), significantly different to zero ($z=7.36$, $p<0.001$). Moreover, our results showed no statistical differences regarding intraoperative complications, conversions, post-operative GER, re-interventions and success rates ($p=0.139$, $p=0.118$, $p=0.125$, $p=0.50$ and $p=0.53$ respectively), while no conversions with POEM were noticed. No mortality was reported either with LHM or POEM method.

Conclusions. Both LHM and POEM demonstrated similar results regarding intraoperative complications, conversions, postoperative GER, re-interventions and success rates. Moreover, no conversions were identified with POEM technique. However, our study was failed to compare the two methods regarding their impact on ES and LES, due to inappropriate design of LHM procedure. Therefore, we were limited to the POEM results that showed statistically better outcomes regarding ES and LES pressure pre-and postoperatively. These results showed that POEM is effective and durable for treating AO in children. Well-designed studies are warranted in the future to further clarify differences between the two methods.

Key words: Esophageal Achalasia, Children, Laparoscopic Surgery, Per Oral Endoscopic Myotomy

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Συμπτώματα ΑΟ στα παιδιά και συνοδές παθήσεις.

Πίνακας 2. Κλινική βαθμονόμηση της ΑΟ κατά Eckardt.

Πίνακας 3. Διαφορική διάγνωση ΑΟ στα παιδιά.

Πίνακας 4. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών.

Πίνακας 5. Κλινική εικόνα, ιστορικό, διάρκεια της νόσου μέχρι τη διάγνωση, προηγούμενες θεραπείες.

Πίνακας 6. Διαγνωστικός έλεγχος.

Πίνακας 7. LHM, μετατροπές, διάρκεια χειρουργείου, διάρκεια νοσηλείας.

Πίνακας 8. LHM. Διεγχειρητικές επιπλοκές, διαχρονική παρακολούθηση, μετεγχειρητικός έλεγχος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, επιτυχία μεθόδου, θνητότητα.

Πίνακας 9. Τεχνική ΡΟΕΜ, μετατροπές, διάρκεια χειρουργείου, διάρκεια νοσηλείας.

Πίνακας 10. ΡΟΕΜ: Διεγχειρητικές επιπλοκές, διαχρονική παρακολούθηση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, επιτυχία μεθόδου, θνητότητα.

Πίνακας 11. Αποτελέσματα μετά-ανάλυσης για την διαφορά στο μέσο ES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για την ΡΟΕΜ. SMD=standardized mean difference

Πίνακας 12. Έλεγχος Egger για το σφάλμα δημοσίευσης για την διαφορά του μέσου ES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά της ΡΟΕΜ)

Πίνακας 13. Αποτελέσματα μετά-ανάλυσης για την διαφορά στη μέση πίεση της LES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για την μέθοδο παρέμβασης ΡΟΕΜ.

Πίνακας 14. Αποτελέσματα μετά-ανάλυσης για την διαφορά στη μέση πίεση του LES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για την ΡΟΕΜ.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Πορτραίτο του Thomas Willis

Εικόνα 2. Φυσιολογικός μηχανισμός συσταλτικής λειτουργίας του οισοφάγου

Εικόνα 3. Α. Προεγχειρητικό οισοφαγογράφημα. Β. Μετεγχειρητικό οισοφαγογράφημα

Εικόνα 4. Τύποι ΑΟ όπως αποτυπώνονται στη Μανομετρία Υψηλής Ανάλυσης σε συσχέτιση με τη Chicago Classification 3v.0

Εικόνα 5. EndoFLIP

Εικόνα 6. Ιστοπαθολογικά κριτήρια ΑΟ

Εικόνα 7. Σχηματική παράσταση έγχυσης ΑΤ στον LES

Εικόνα 8 . Διαστολές LES με μπαλόνι

Εικόνα 9. Ενδοσκοπικά υποβοηθούμενες διαστολές οισοφάγου

Εικόνα 10. Θέση του ασθενούς και των trocars κατά την εκτέλεση της LHM. **Εικόνα 10.Α.** Διαχωρισμός του γαστρο-ηπατικού συνδέσμου και προσέγγιση του δεξιού σκέλους του διαφράγματος. **Εικόνα 10.Β.** Μυστομή με τη βοήθεια διαθερμίας **Εικόνα 10.Γ.** Μυστομή με τη βοήθεια ψαλιδιού

Εικόνα 11.Α. Θολοπλαστική Dog. **Εικόνα 11.Β.** Οπίσθια θολοπλαστική Touret

Εικόνα 12. Χειρουργικοί χρόνοι της POEM

Εικόνα 13. Forrest plot για την διαφορά του μέσου ES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για την μέθοδο POEM

Εικόνα 14. Forrest plot για την διαφορά του μέσου LES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για την POEM

Εικόνα 15. Αξιολόγηση της ποιότητας των άρθρων με τη χρήση του δείκτη για μη-τυχαιοποιημένες μελέτες (MINORS)

Διαγράμματα

Διάγραμμα 1. Κύριοι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην παθογένεση της ΑΟ

Διάγραμμα 2. Διάγραμμα PRISMA

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η αχαλασία οισοφάγου (ΑΟ) είναι μια από τις πιο εις βάθος μελετημένες κινητικές παθήσεις του οισοφάγου. Παρόλα αυτά, οι ερευνητές μόλις τώρα αρχίζουν να αποκαλύπτουν την περίπλοκη αιτιολογία και τη μοριακή της παθολογία. Τα πιο πρόσφατα ευρήματα υποδεικνύουν έναν αυτοάνοσο μηχανισμό, όπως υποδηλώνεται από την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι του μυεντερικού πλέγματος, και μια γενετική προδιάθεση, όπως φαίνεται από συσχετίσεις με άλλα γενετικά σύνδρομα όπως το σύνδρομο Allgrove και η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2 Β σύνδρομο. Διάφοροι ιοί (έρπης ζωστήρας, ανεμευλογιά) έχουν επίσης ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν ΑΟ.

Τα συμπτώματα της ΑΟ περιλαμβάνουν τη δυσφαγία στις στερεές και υγρές τροφές, την αναγωγή και την απώλεια βάρους, σε άλλοτε άλλο βαθμό. Χαρακτηριστικό της νόσου είναι ότι διαλάθει για αρκετά χρόνια, και οι ασθενείς εξετάζονται από διάφορες ειδικότητες μονομερώς για τα συμπτώματα που εμφανίζουν, μέχρι να τεθεί η ορθή διάγνωση. Το ιστορικό, η κλινική εξέταση και η οισοφαγοσκόπηση βοηθούν αρκετά στη διάγνωση, ενώ η εξέταση που θα επιβεβαιώσει τελικά τη διάγνωση είναι η μανομετρία υψηλής ανάλυσης του οισοφάγου. Αν και η ΑΟ δεν μπορεί να θεραπευθεί οριστικά, η παρηγορητική ύφεση των συμπτωμάτων και η εξασφάλιση καλής ποιότητας ζωής μπορεί να επιτευχθεί μέχρι και σε ποσοστό 90% των ασθενών. Η επιτυχία αυτή κυρίως οφείλεται στις σύγχρονες μεθόδους αντιμετώπισης που είναι διαθέσιμες σήμερα και βασίζονται στην ραγδαία ανάπτυξη και εφαρμογή των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών. Σε αυτές ανήκουν, η λαπαροσκοπική και η υποβοηθούμενη ρομποτικά λαπαροσκοπική μυοτομή κατά Heller, και η σχετικά πρόσφατη δια του στόματος ενδοσκοπική μυοτομή. Τα αποτελέσματα των τεχνικών αυτών έχουν αξιολογηθεί αρχικά σε ενήλικες, πριν οι τεχνικές αυτές υιοθετηθούν και εφαρμοσθούν και στα παιδιά.

Στόχος της μελέτης αυτής είναι να αναδείξει την πιο ασφαλή και αποτελεσματική ελάχιστα επεμβατική μέθοδο που εφαρμόζεται σήμερα σε παιδιά με ΑΟ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.Εισαγωγή

Η αχαλασία οισοφάγου (ΑΟ) είναι κινητική διαταραχή κατά την οποία η ανασταλτική λειτουργία του οισοφάγου έχει υποστεί μια μη-αναστρέψιμη βλάβη με αποτέλεσμα την ανώμαλη χάλαση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (Lower Esophageal Sphincter-LES, εφεξής LES) και διαταραχή της κινητικότητας του οισοφάγου (1). Η τρέχουσα βιβλιογραφία θεωρεί ότι η ΑΟ είναι μια πολυπαραγοντική νόσος στην παθογένεση της οποίας συμβάλλουν περιβαλλοντικοί παράγοντες, πιθανώς ιολογικοί, και μια γενετική προδιάθεση με αποτέλεσμα τη δημιουργία αντισωμάτων έναντι των γαγγλίων και των νευρώνων του οισοφάγου. Το αποτέλεσμα είναι η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της συστολής και χάλασης του LES, που καταλήγει σε απόφραξη του οισοφάγου (2).

1.1.Ιστορική αναδρομή

Αν και η ΑΟ περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον Thomas Willis (3) (Εικόνα 1) το 1679, ο όρος “αχαλασία” (ελληνικός όρος που προκύπτει από το στερητικό α + χάλαση) δόθηκε για πρώτη φορά το 1930 από τους Rake και Hurst (4) που πρώτοι περιέγραψαν την παθοφυσιολογική διαταραχή της εκφύλισης του πλέγματος του Auerbach ως την πιο πιθανή αιτία της ΑΟ (5).



Εικόνα1. Πορτραίτο του Thomas Willis, (Ellis FH, Olsen AM. Achalasia of esophagus. Philadelphia: WB Saunders, 1969: 45)

Το 1887, ο J. C. Russell (5) από το Southport της Αγγλίας χρησιμοποιώντας ένα μπαλόνι από καουτσούκ καλυμμένο με μετάξι επιχείρησε τις πρώτες διαστολές για

την αντιμετώπιση ασθενούς με ΑΟ. Με αυτή τη μέθοδο αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς 5 περιπτώσεις ασθενών με ΑΟ.

Η πρώτη επιτυχής χειρουργική επέμβαση έγινε όμως αργότερα, το 1904, όταν ο Mikulicz (6) με προσπέλαση από την κοιλιά επιχείρησε διαστολή του οισοφάγου ανάστροφα μέσα από το στομάχι. Λίγα χρόνια αργότερα, το 1907, ο Reisinger(7) πραγματοποίησε την πρώτη σμίκρυνση ενός διατεταμένου οισοφάγου χωρίς όμως να θεραπεύσει την αδυναμία κατάποσης του ασθενούς. Το 1913, ο E. Heller (8) εισήγαγε την πρόσθια και οπίσθια οισοφαγομυοτομή η οποία μετά από μερικές τροποποιήσεις έμελλε να είναι η θεραπεία εκλογής της ΑΟ μέχρι σήμερα. Στη συνέχεια ο H. Plummer (9) πραγματοποίησε τις πρώτες διαστολές του οισοφάγου με τη βοήθεια ενός κηρίου από ελιά, ενώ στη συνέχεια, ο ίδιος πραγματοποίησε τις πρώτες υδροστατικές διαστολές (10) προκαλώντας ρήξη των κυκλικών λείων μυϊκών ινών, κατά τρόπο παρόμοιο με την οισοφαγομυοτομή Heller.

Μανομετρικές μελέτες πάνω στη φυσιολογία του οισοφάγου έγιναν για πρώτη φορά το 1883 από τους Kronecker και Meltzer (12). Πιο σύγχρονες μελέτες όμως, έγιναν αργότερα, κατά την περίοδο του 2^{ου} Παγκοσμίου Πολέμου και μετά, από τους Pore (13), Code (14) και Ellis (15), στις οποίες μελετήθηκαν οι αλλαγές στις μανομετρικές πιέσεις μετά από την μυοτομή κατά Heller.

Οι πρώτες δημοσιεύσεις της αντιμετώπισης της ΑΟ στα παιδιά έγιναν για πρώτη φορά το 1983 (16). Όπως σε πολλές παιδιατρικές παθήσεις, έτσι και στην ΑΟ οι διαγνωστικές και θεραπευτικές μέθοδοι, περιλαμβάνοντας ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές και διαγνωστικές μεθόδους, προχώρησαν παράλληλα με αυτές των ενηλίκων (17-19). Νέες τεχνικές, όπως η μανομετρία και οι διεγχειρητικές μέθοδοι μέτρησης της συσταλτικότητας του οισοφάγου, έδωσαν τη δυνατότητα να εκτιμήσουν σε πραγματικό χρόνο την αποτελεσματικότητα των διαφόρων θεραπευτικών μεθόδων (20).

1.2. Συχνότητα

Η συχνότητα της ΑΟ στην παιδική ηλικία ανέρχεται σε 0.11/100000 παιδιά ετησίως (20,21). Από αυτά, μόνο το 5% αφορά παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών (22). Η νόσος είναι πιο συχνή στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια (22).

1.3. Συνυπάρχουσες παθήσεις

Συνοδές παθήσεις περιλαμβάνουν την τρισωμία 21, το συγγενές σύνδρομο υποαερισμού, την ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών, την νόσο Chagas' και το σύνδρομο AAA (Αχαλασία, Αδακρύα και μη-ευαισθησία στην Αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη) (22).

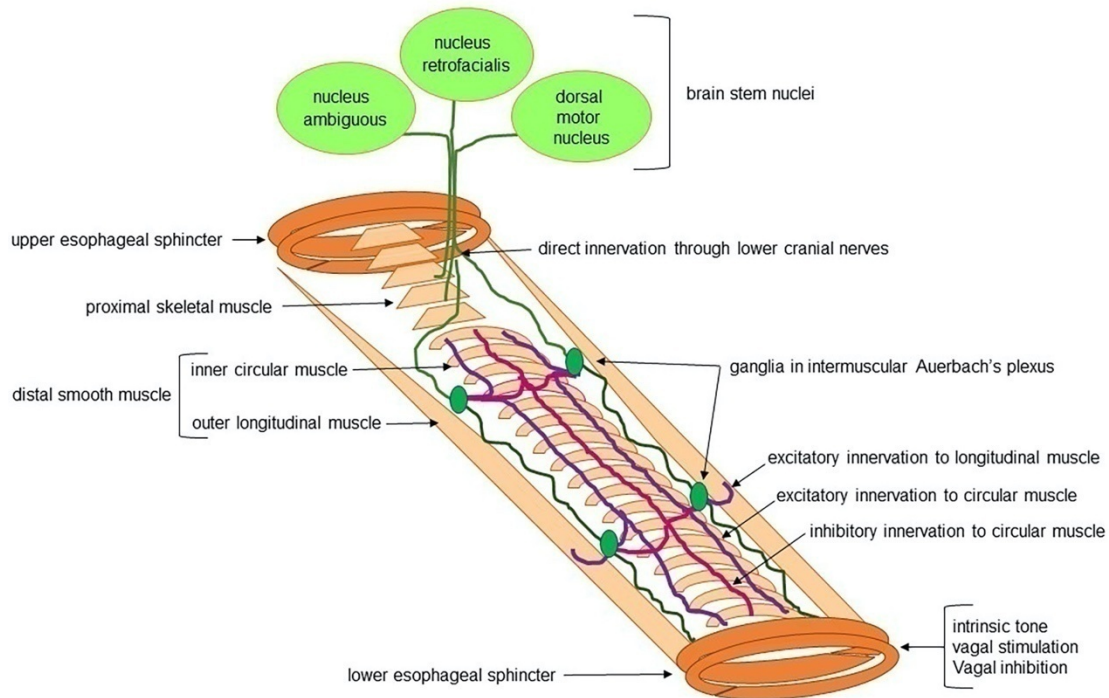
2. Στοιχεία φυσιολογίας του οισοφάγου

2.1. Φυσιολογική λειτουργία οισοφάγου

Το μήκος του οισοφάγου στους ενήλικες υπολογίζεται περίπου σε 18-22 cm (2). Το μήκος αυτό μπορεί να επεκταθεί κατά 2 cm κατά τον πρόσθιο-οπίσθιο άξονα και μέχρι 3 cm πλαγίως προκειμένου να υποδεχθεί επαρκώς την τροφή (2). Ο οισοφάγος αποτελείται από 2 είδη μυών: το άνω τρίτο από γραμμωτούς μυϊκές ίνες και τα κατώτερα 2 τρίτα από λείες μυϊκές ίνες. Επιπλέον, στον οισοφάγο διακρίνονται 2 ζώνες υψηλής πίεσης: στον άνω οισοφαγικό σφιγκτήρα (ΑΟΣ) και στον LES. Ο ΑΟΣ, παραμένει κλειστός υπό μορφή συνεχούς τονικής σύσπασης. Ανάλογα με το νευρικό ερέθισμα που θα δεχθεί είτε θα αυξηθεί η σύσπαση είτε θα επέλθει χάλαση. Ο ΑΟΣ έχει μικτή σύσταση, αποτελούμενος από μυϊκά και χόνδρινα στοιχεία. Αντίθετα, ο LES, αποτελείται κυρίως από εσωτερικά (οισοφαγικές μυϊκές ίνες) και εξωτερικά (διαφραγματικές μυϊκές ίνες) στοιχεία (2).

Η αισθητική και κινητική νεύρωση του οισοφάγου γίνεται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, του οποίου η εμβρυική καταγωγή προέρχεται από τα 4^ο, 5^ο και 6^ο βραγχιακά τόξα (1). Μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει ήδη περισταλτική ικανότητα στον εμβρυικό οισοφάγο από το 1^ο τρίμηνο της κύησης (23). Η αισθητική νεύρωση γίνεται από τα ραχιαία γάγγλια προς την σπονδυλική στήλη και τους πυρήνες του εγκεφάλου και στη συνέχεια μέσω του θαλάμου στους πρωτογενείς αισθητικούς και κινητικούς φλοιούς (24). Απαγωγές ίνες που πνευμονογαστρικού νεύρου που ξεκινούν από τον βασικό πυρήνα δίνουν νεύρωση στον εγγύς οισοφάγο, ενώ οι περιφερικές μυϊκές δέχονται νεύρωση από τον πυρήνα του πνευμονογαστρικού (Εικόνα 2). Γάγγλια μεταξύ των κυκλοτερών και επιμήκων λείων μυϊκών ινών στον περιφερικό οισοφάγο, σχηματίζουν το μυντερικό πλέγμα του Auerbach, μέσω των οποίων μεταδίδονται οι συσπάσεις των έξω επιμηκών μυϊκών στρωμάτων, χρησιμεύοντας έτσι σαν κέντρα μετάδοσης των ερεθισμάτων μεταξύ του

πνευμονογαστρικού και των λείων μυϊκών ινών (Εικόνα 2). Τα γάγγλια αυτά συνδέονται επίσης με το πλέγμα του Meissner, συντονίζοντας τις συστολικές κινήσεις του μυϊκού βλεννογόνου.



Εικόνα 2. Φυσιολογική λειτουργία οισοφάγου (Rogers AB et al. Pathophysiology of achalasia. [Annals of Esophagus 2020;3 :1-15 (2)])

Η φυσιολογική κινητική λειτουργία του οισοφάγου εξαρτάται από την ισορροπία των διεγερτικών και ανασταλτικών ώσεων. Η διέγερση που προκαλεί τη συστολή οφείλεται στους χολινεργικούς μετα-γαγγλιακούς νευρώνες, που εντοπίζονται κυρίως στη μεσότητα του οισοφάγου. Στην πραγματικότητα, υπάρχει ένα είδος βαθμιαίας νευροδιαβιβαστικής διέγερσης στο σώμα του οισοφάγου, κατά την οποία επικρατεί η διέγερση στις εγγύς λείες μυϊκές ίνες, ενώ στον περιφερικό οισοφάγο επικρατούν τα ανασταλτικά στοιχεία (25). Τα ανασταλτικά στοιχεία εκδηλώνουν αυξημένη συστολική κινητικότητα καθώς οι συσπάσεις μεταδίδονται στον περιφερικό οισοφάγο, και αυτό ευοδώνεται από ένα αυξημένο αριθμό ανασταλτικών μη-χολινεργικών και μη-αδρενεργικών μεταγαγγλιακών νευρώνων. Οι ανασταλτικοί νευρώνες, που εκκρίνουν το οξειδίο του αζώτου (NO) και το αγγειοδραστικό ανασταλτικό εντερικό πεπτίδιο (vasoactive intestinal peptide-VIP), είναι υπεύθυνοι και για τη χάλαση του LES που παρατηρείται με την κατάποση (26,27). Μελέτες έχουν

δείξει ότι η σύσπαση μπορεί να επιταθεί με χολινεργικά φάρμακα και αυτή η ανασταλτική επίδραση έχει ως αποτέλεσμα στη δημιουργία ενός περισταλτικού κύματος που φθάνει στον περιφερικό οισοφάγο, νωρίτερα από ότι αναμενόταν. Κάθε δυσλειτουργία είτε στη διεγερτική είτε στην ανασταλτική διεργασία, είτε και στις δύο, έχει σαν αποτέλεσμα τις διάφορες κινητικές παθήσεις του οισοφάγου.

2.2.Νευρομυϊκή παθοφυσιολογία

Μη-φυσιολογική αναστολή των νευρικών ώσεων μπορεί να εντοπισθεί είτε στο σώμα του οισοφάγου είτε στον LES, είτε και στα δύο τμήματα. Ο φυσιολογικός μηχανισμός αναστολής της λειτουργίας πρέπει να είναι άθικτος για να επιτευχθεί φυσιολογική μετάδοση και εξασθένιση της αγωγής. Διαφορετικά, θα παρατηρηθούν πρόωρες ή ταυτόχρονες συσπάσεις (28,29), με αποτέλεσμα την εμφάνιση των διαφόρων κινητικών παθήσεων του οισοφάγου. Αν η δυσλειτουργία του οισοφάγου εντοπίζεται στο σώμα του και ο LES είναι άθικτος, θα εκδηλωθεί με περιφερικό οισοφαγικό σπασμό. Αντίθετα, αν η απώλεια ισορροπίας μεταξύ της διέγερσης και αναστολής ευνοεί την υπερβολική σύσπαση, θα παρατηρηθούν αυξημένα περισταλτικά κύματα. Ανώμαλος ανασταλτικός έλεγχος της λειτουργίας του LES έχει σαν αποτέλεσμα την ανεπαρκή χάλαση με την κατάποση και απόφραξη, όπως παρατηρείται στην ΑΟ τύπου III (30). Η υπερ-συσταλτικότητα του σώματος του οισοφάγου και η ανώμαλη χάλαση του LES καλείται απόφραξη της οισοφαγογαστρικής ροής εξόδου σύμφωνα με τα κριτήρια της ταξινόμησης Chicago v.3.0(29).

2.3.Γενετική προδιάθεση

Η πρώτη περίπτωση ΑΟ που αφορούσε 2 αδέρφια αναφέρεται στη δεκαετία του 1960, ενώ αργότερα ο Kilpatrick και συν. δημοσίευσαν ανάλογη περίπτωση το 1972 που αφορούσε μητέρα και κόρη (31). Έκτοτε, έχουν αναφερθεί δύο γενετικά σύνδρομα στα οποία περιλαμβάνεται και η ΑΟ. Το ένα αφορά το σύνδρομο Allgrove που οφείλεται σε μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 12 (32), και το άλλο σε διαταραχές στο χρωμόσωμα 2, το οποίο είναι συνδυασμός ΑΟ και διανοητική δυσλειτουργία (33). Η ΑΟ φαίνεται να έχει σχέση επίσης με αλληλόμορφα HLA. Παλαιότερη μελέτη έδειξε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση με το HLA-DQB1*0602 και την ΑΟ σε λευκούς άλλα

όχι σε μαύρους (2). Άλλες μελέτες έδειξαν την παρουσία του HLA-DRB1*15 σε λευκούς ενώ του DRB1*12 σε μαύρους (34). Επιπλέον βρέθηκε ότι η συχνότερη εντόπιση πολυμορφισμού του HLA-DQB1 στο χρωμόσωμα 6 συνδέεται με την ΑΟ τύπου Ι, σε σχέση με τους άλλους μανομετρικούς τύπους ΑΟ (35). Η ανακάλυψη αυτή, σημαίνει ότι η γενετική μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στη σοβαρότητα της νόσου, όσο και στην κλινική εικόνα. Επιπλέον, μελέτες συνδέουν την ΑΟ με την τρισωμία 21 και τη νόσο Parkinson, ευρήματα που θέτουν το ερώτημα της γενετικής συσχέτισης της ΑΟ (36).

2.4. Παθοφυσιολογία των νευρομυϊκών συνάψεων στην ΑΟ

Η κύρια διαταραχή στην ΑΟ αφορά στην εκλεκτική απώλεια των ανασταλτικών νευρώνων στο μυεντερικό πλέγμα και τον LES με αποτέλεσμα την απώλεια της ισορροπίας μεταξύ των διεγερτικών και ανασταλτικών ώσεων. Η τοπική μείωση των ανασταλτικών νευροδιαβιβαστικών ορμονών (VIP και NO) με ταυτόχρονη απουσία της διεγερτικής δραστηριότητας έχει ως αποτέλεσμα την ανώμαλη χάλαση του LES και ως εκ τούτου την απώλεια της φυσιολογικής περισταλτικής λειτουργίας του οισοφάγου (37, 38). Δύο παθολογικοί καταρράκτες έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν την ανώμαλη λειτουργία των νευρώνων στην ΑΟ (39, 40). Στην κλασική ΑΟ, υπάρχει μια ανοσολογική διαταραχή που προκαλεί καταστροφή του μυεντερικού πλέγματος με αποτέλεσμα την διακοπή της περισταλτικής λειτουργίας του οισοφάγου και την ανώμαλη χάλαση του LES. Στην περίπτωση αυτή, ο τόνος του οισοφάγου διατηρείται παρά την απώλεια των περισταλτικών ώσεων, και εκδηλώνεται με διαμερισματοποίηση της πίεσης στο σώμα του οισοφάγου, υπό τη μορφή της ΑΟ τύπου ΙΙ. Με την πάροδο του χρόνου, ο οισοφάγος διατείνεται, χάνει τον τόνο του, και μεταπίπτει σε ΑΟ τύπου Ι, χωρίς περισταλτικές κινήσεις, χωρίς διαμερισματοποίηση της πίεσης του, και ανώμαλη χάλαση του LES (41).

Ο δεύτερος καταρράκτης περιλαμβάνει την ανοσολογική φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλεί βλάβη αλλά δεν καταστρέφει τους μυεντερικούς νευρώνες, και έχει ως αποτέλεσμα την διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των διεγερτικών και ανασταλτικών ώσεων. Η φλεγμονή του πλέγματος οδηγεί σε πρόωρες, αυξημένες και ταχείες συσπάσεις του σώματος του οισοφάγου, με ή χωρίς απόφραξη του τελικού τμήματος αυτού. Αυτή η ανωμαλία περιγράφεται ως ΑΟ τύπου ΙΙΙ, και στον τύπο αυτό

περιλαμβάνονται περιπτώσεις με ακέραιη την περισταλτική ικανότητα του σώματος του οισοφάγου, περιπτώσεις αυξημένης συσταλτικότητας ή σπαστικές καταστάσεις με ή χωρίς διαταραχές της χάλυσης του LES(2).

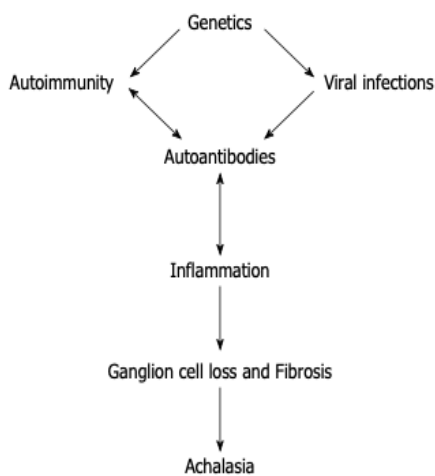
Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΑΟ οφείλεται σε αυτοάνοσο νόσημα, επιδρώντας εκλεκτικά στο ανοσολογικό μηχανισμό των γαγγλίων του μυεντερικού πλέγματος και των νευρώνων (42, 43). Ο ιός του απλού έρπητος τύπου I (HSV-1), έχει ενοχοποιηθεί ως διεγερτικός μηχανισμός φλεγμονώδους αντίδρασης. Άλλοι ιοί που μπορεί να εμπλέκονται είναι ο ιός της ιλαράς και ο ανθρώπιος ιός των θηλωμάτων (Human Papilloma Virus-HPV (39). Και ο LES αλλά και το σώμα του οισοφάγου προσβάλλονται στους τύπους ΑΟ I και II με καταστροφή των γαγγλιακών κυττάρων, αλλά η φλεγμονώδης αντίδραση είναι μικρή και στους δύο αυτούς τύπους (41). Αυτό σημαίνει είτε ότι η φλεγμονή έχει σταματήσει όταν εμφανίζεται η ΑΟ, είτε η φλεγμονή είναι κατά τόπους. Η μεγαλύτερη σημασία της αγγιλιόωσης στην ΑΟ τύπου I σε σύγκριση με την ΑΟ τύπου II οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η ΑΟ τύπου I είναι ένα μεταγενέστερο στάδιο στη διαδικασία της νόσου (41). Πάντως, είναι πιθανό, ο βαθμός καταστροφής των γαγγλίων να διαφέρει μεταξύ της ΑΟ τύπου I και II. Αντιθέτως, μια έλλειψη ισορροπίας μεταξύ των διεγερτικών και ανασταλτικών ώσεων του μυεντερικού πλέγματος έχει παρατηρηθεί στην ΑΟ τύπου III, αλλά χωρίς σημαντική εκφύλιση των γαγγλιακών κυττάρων (41). Σε μικρό αριθμό εργασιών, έχει δειχθεί ότι υπάρχει φλεγμονή του μυεντερικού πλέγματος με παρουσία των CD3+/CD8+ λεμφοκυττάρων, αλλά με τα περισσότερα γάγγλια ανέπαφα (41).

Εκτός από τους 2 κλασσικούς καταρράκτες φλεγμονής, έχει παρατηρηθεί και κάποιου βαθμού ηωσινοφιλική φλεγμονή στις λείες μυϊκές ίνες σε μερικούς φαινότυπους της ΑΟ τύπου III και της απόφραξης εξόδου της οισοφαγογαστρικής συμβολής (Esophagegogastic junction outflow obstruction- εφεξής EGJOO). Αν και δεν έχει εντοπισθεί διήθηση του βλεννογόνου ή του υποβλεννογόνιου χιτώνα σε αυτές τις περιπτώσεις ΑΟ από ηωσινόφιλα, έχουν εντοπισθεί παθολογικές ηωσινοφιλικές πρωτεΐνες. Επιπλέον, σε ιστολογικές εξετάσεις μετά από μυτομή, έχει εντοπισθεί αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων (44). Έχει ανακοινωθεί περίπτωση ασθενούς με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα και ΑΟ, που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με χορήγηση κορτικοστεροειδών (45). Τα ευρήματα αυτά, θέτουν το ερώτημα αν υφίσταται

κάποια αλλεργική αντίδραση ή υπάρχει κάποιος μηχανισμός υπερευαισθησίας σε ορισμένες περιπτώσεις ΑΟ.

Σπαστικοί τύποι ΑΟ, με εικόνα μανομετρίας τύπου III , EGJOO, Διάχυτου Οισοφαγικού Σπασμού, και υπερσυσπαστικού οισοφάγου, έχουν ανακοινωθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν οπιοειδή, σε σχέση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν (46). Αν και ο μηχανισμός διαταραχής της κινητικότητας του οισοφάγου δεν έχει αποσαφηνισθεί, πιστεύεται ότι τα οπιοειδή προκαλούν μια αναστρέψιμη διαταραχή της ανασταλτικής δράσης των νεύρων του οισοφάγου (47).

Συνοπτικά, η μελέτη της νεύρωσης και της μυϊκής λειτουργίας στην ΑΟ, δείχνει ότι υπάρχει απουσία/ίνωση των νεύρων και των γαγγλίων με ατροφία των μυϊκών ινών στην ΑΟ τύπου I και II (41). Αντίθετα, στη ΑΟ τύπου III παρατηρείται διάφορου βαθμού φλεγμονώδη βλάβη στα νευρικά γάγγλια και τις μετα-γαγγλιακές νευρικές ίνες. Το διάγραμμα 1, συνοψίζει τους πιθανούς μηχανισμούς που υπεισέρχονται στην αιτιο-παθογένεση της ΑΟ.



Διάγραμμα 1. Κύριοι μηχανισμοί που συμμετέχουν στην παθογένεση της ΑΟ (Furuzawa-Carballeda J et al. World JGastroenterol 2016;22: 7892-5904)

2.5. Παθοφυσιολογικές συνέπειες

Ο πιο γνωστός παθολογικός φαινότυπος των διαταραχών λειτουργίας του οισοφάγου είναι η ΑΟ. Αν και έχουν αναγνωρισθεί 3 ξεχωριστές μορφές της νόσου, ο τύπος I, η κλασική παραλλαγή, είναι η πιο καλά μελετημένη διαταραχή ΑΟ. Χειρουργική εκτομή και μυοτομή έχουν δείξει απουσία ή σημαντική έλλειψη γαγγλιακών

κυττάρων και παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων (41). Η προκύπτουν νευρομυϊκή δυσλειτουργία απεικονίζεται πολύ χαρακτηριστικά στην ΗΜV (High Resolution Manometry-Μανομετρία Υψηλής Ανάλυσης) ως πλήρη απουσία της συσταλτικότητας του οισοφάγου με τονική σύσπαση του κλειστού LES. Η τύπου I ΑΟ πιστεύεται ότι είναι μια απώτερη εκδήλωση, όπου δεν υπάρχει καμία σύσπαση του οισοφάγου και απουσία χάλασης του ΚΟΣ (Εικόνα 2).

Αντίθετα, στην τύπου II ΑΟ, υπάρχει καθολική συμπίεση του οισοφάγου, επιπρόσθετα με την απουσία συσταλτικότητας και τον αυξημένο τόνο του ΚΟΣ που παρατηρείται στην ΑΟ τύπου I (30). Η συμπίεση είναι αποτέλεσμα του διατηρούμενου τόνου του οισοφαγικού μυός, και οφείλεται στην αυξημένη πίεση που προκαλείται από την καταποθείσα τροφή που δεν μπορεί να μεταδοθεί στο στόμαχο αφού ο LES είναι κλειστός. Η εικόνα αυτή, πιστεύεται ότι αποτελεί το στάδιο που προηγείται της ΑΟ τύπου I. Αν η απόφραξη του ΚΟΣ αντιμετωπισθεί είτε με μυοτομή είτε με κάποια άλλη μέθοδο, μπορεί να παρατηρηθεί συσταλτικότητα του σώματος του οισοφάγου (48). Ακόμα όμως, δεν είναι γνωστό αν οφείλεται σε ανάκαμψη της πλημμελούς λειτουργίας νευρώνων που δεν είχαν πλήρως βλαφθεί ή επανέναρξη της λειτουργίας της συσταλτικότητας που προηγούμενα είχε επηρεασθεί λόγω της αυξημένης πίεσης στον οισοφάγο .

Η ΑΟ τύπου III δείχνει διατήρηση της συσπαστικής ικανότητας του οισοφάγου, μολονότι υπάρχει διαταραχή της ανασταλτικής ικανότητας του οισοφάγου, και έχει δειχθεί ότι υπάρχει αυξημένη χάλαση του ΚΟΣ με ειδικές εξετάσεις σχεδιασμένες γι' αυτό [όπως για παράδειγμα οι πολλαπλές ταχείες καταπόσεις-Multiple Rapid Swallows-MRS] (49). Τα χαρακτηριστικά αυτά της ΑΟ τύπου III επικαλύπτονται από κάποιες μορφές της EGJOO (50, 51). Παρόλα αυτά, η EGJOO εκδηλώνεται με διάφορες μορφές, και μέχρι στιγμής δεν υπάρχει η κατάλληλη μέθοδος ανίχνευσης της ΑΟ στις μορφές της EGJOO. Αν και η δυσφαγία είναι το κύριο σύμπτωμα, επικρατεί κυρίως το θωρακικό άλγος. Η αντιμετώπιση της δυσφαγίας απαιτεί τη μυοτομή όλου του συσπώμενου τμήματος στην ΑΟ τύπου III, όπως μπορεί να φανεί με την τεχνική ΡΟΕΜ. Σε μελέτες αναφέρεται ότι η δυσφαγία παραμένει στην ΑΟ τύπου III όταν γίνει μυοτομή μόνο του LES, οπότε απαιτείται μυοτομή όλου του λείου μυός που βρίσκεται σε σύσπαση (52). Αντιθέτως, ο πόνος στο στήθος μπορεί να μη

βελτιωθεί μόνο με τη μυοτομή, και να χρειασθεί η χορήγηση νευρορυθμιστικών φαρμάκων ή συμπληρωματικής αγωγής (1).

2.6.Ανώμαλη ανασταλτική λειτουργία

Η ένδειξη της ανώμαλης ανασταλτικής νευρικής λειτουργίας ως βασική αιτία των σπαστικών παθήσεων του σώματος του οισοφάγου, προέρχονται κατά ένα μέρος από μελέτη των Sifrim και συν. (53), πριν 30 χρόνια περίπου. Στη μελέτη αυτή, ο ερευνητής φουσκώνοντας ένα μπαλόνι που έφερε ένα αισθητήρα, παρατήρησε ότι η πίεση που κατέγραφε ο αισθητήρας μειωνόταν ακριβώς πριν την άφιξη του συσταλτικού κύματος. Η δοκιμασία αυτή έδειξε ότι μέτρηση ήταν ανώμαλη ή ανεπαρκής σε ασθενείς με διαταραχές της συσταλτικής ικανότητας του οισοφάγου καθώς και σε ασθενείς με διάχυτο οισοφαγικό σπασμό, αποδεικνύοντας έτσι ότι οι διαταραχές αυτές αποτελούσαν μέρος του φάσματος ανασταλτικών κινήσεων του οισοφάγου.

Άλλη μέθοδος εκτίμησης της ανασταλτικής δυσλειτουργίας του οισοφάγου είναι η εκτίμηση των Πολλαπλών Ταχέων Απαντήσεων κατά την κατάποση (Multiple Swallow Responses-MRS) (54, 55). Οι MRS εκτιμούν το φαινόμενο της αναστολής κάθαρσης του οισοφάγου. Όταν γίνεται μια γρήγορη κατάποση, αναστέλλεται η συσταλτικότητα του οισοφάγου, ενώ ο LES παραμένει σε χάλαση. Μετά την τελευταία κατάποση, παρατηρείται σημαντική σύσπαση του σώματος του οισοφάγου και αποκατάσταση του τόνου του LES. Όταν η ανασταλτική ικανότητα του οισοφάγου είναι διαταραγμένη, η κάθαρση παρουσιάζει συσπαστικές διαταραχές.

Οι μελέτες της αναστολής της κάθαρσης του οισοφάγου στο φάσμα των διαταραχών της ΑΟ δίδει ενδιαφέροντα συμπεράσματα για τη διαβάθμιση της ανασταλτικής δυσλειτουργίας του οισοφάγου (49). Στις ΑΟ τύπου I και II, η λειτουργία της ανασταλτικής λειτουργίας του οισοφάγου έχει καταργηθεί, δεν υπάρχει χάλαση του ΚΟΣ κατά την ανασταλτική κάθαρση καθώς και απουσία της σύσπασης του οισοφάγου. Αντίθετα, στην ΑΟ τύπου III, υπάρχει μια ταχεία ή πρόωρη σύσπαση ή όταν διατηρείται η σύσπαση του οισοφάγου, παρατηρείται μερική χάλαση του LES, ενώ παρατηρείται έξαρση των συσπάσεων μετά από MRS, φαινόμενο που υποδηλώνει διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αναστολής και σύσπασης, παρά απώλεια της αναστολής της σύσπασης (56). Μία παρόμοια

διαταραχή μεταξύ της ανασταλτικής και της διεγερτικής λειτουργίας του οισοφάγου, μπορεί να εξηγήσει την παθοφυσιολογία των υπερ-συσπαικτικών διαταραχών του οισοφάγου (57). με ή χωρίς την απουσία απόφραξης (56).

2.7.Ανώμαλη κένωση του οισοφάγου

Εφόσον το κύριο κλινικό σύμπτωμα της ΑΟ σχετίζεται με την αδυναμία κένωσης του οισοφάγου, η ανάδειξη της απόφραξης είναι η πιο σημαντική εξέταση. Η πρώτη εξέταση διερεύνησης της ΑΟ είναι η ενδοσκόπηση κατά την οποία το κύριο εύρημα είναι ο κλειστός LES μαζί με διάταση του σώματος του οισοφάγου και υπολείμματα τροφών. Τα ευρήματα όμως αυτά ανευρίσκονται σε ποσοστό μικρότερο του 50% (1). Το οισοφαγογράφημα με βάριο δείχνει συνήθως την κλασική εικόνα ράμφους πουλιού του LES, τη διάταση του σώματος του οισοφάγου και πολύ μικρή κένωση του οισοφάγου σε λήψη σε όρθια θέση μετά από αρετές ώρες, απεικονιστικά ευρήματα που αντιστοιχούν στα 2/3 των περιπτώσεων ΑΟ. Η ΗΜV με ευαισθησία 98% και ειδικότητα 96% είναι σήμερα η πιο αξιόπιστη εξέταση για τη διάγνωση της ΑΟ. Η μέθοδος στηρίζεται σε λογισμικό πρόγραμμα που υπολογίζει την ολοκληρωμένη πίεση χάλασης, και καταγράφει τις διαταραχές χάλασης του LES κατά την κατάποση (58). Οι μετρήσεις αυτές δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσουν τις διαταραχές χάλασης του LES και άλλης αποφρακτικής πάθησης στην οισοφαγογαστρική γωνία. Συμπερασματικά, η διάγνωση της ΑΟ, θα πρέπει να βασίζεται στο σύνολο των δεδομένων που προκύπτουν από το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τα απεικονιστικά/μανομετρικά ευρήματα (1).

Η συμπτωματολογία της ΑΟ περιλαμβάνει την απόφραξη του στομίου του οισοφάγου, και τη δυσφαγία σε συνδυασμό με απώλεια βάρους. Όμως, η παρουσία φυσιολογικής IRP δεν αποκλείει την ΑΟ ή την απόφραξη της καρδιοοισοφαγικής συμβολής. Επιπρόσθετες εξετάσεις μπορεί να βοηθήσουν στην διάγνωση της απόφραξης του οισοφαγικού στομίου. Μια τέτοια εξέταση τη δοκιμασία της γρήγορης κατάποσης (ΔΓΚ) κατά την οποία χορηγούνται 100-200 ml νερού κατά τη διάρκεια της ΗΜV (59,60) που οδηγεί σε συμπίεση του οισοφάγου, κατάσταση που δεν μπορεί να φανεί με την εξέταση ρουτίνας της ΗΜV (51). Τα ευρήματα από την εξέταση συνήθως σχετίζονται με την κλίμακα Eckardt (61). Μια άλλη δοκιμασία που μπορεί να δείξει την ανώμαλη κένωση του οισοφάγου, αφορά τη χορήγηση στον ασθενή βαριούχου γεύματος κατά τη διάρκεια της ΗΜV (62). Το βαριούχο

οισοφαγογράφημα επίσης με χάπι από βάριο ή η α/α σε όρθια θέση μπορεί να δώσει επιπρόσθετες πληροφορίες. Η λειτουργική απεικόνιση του αυλού με ειδικό καθετήρα μπορεί να εκτιμήσει δυσλειτουργία της καρδιοοισοφαγική γωνία στην ΑΟ όταν τα αποτελέσματα της ΗΜV είναι ασαφή (63).

2.8.Απώτερες συνέπειες

Οι απώτερες συνέπειες της ΑΟ δεν αφορούν μόνο τις θρεπτικές διαταραχές και την απώλεια βάρους. Η αναγωγή των τροφών στον φάρυγγα έχει σαν αποτέλεσμα τον κίνδυνο εισρόφησης με αποτέλεσμα συχνές λοιμώξεις ή ακόμα και πρόκληση σοβαρής πνευμονίας (64). Επιπλέον, η στάση των τροφών στον οισοφάγο μπορεί να προκαλέσει οισοφαγική λοίμωξη από *Candida* (65) και δημιουργία ελκών (66).

Με την πάροδο του χρόνου, ο οισοφάγος γίνεται ελικοειδής. Σε ακραίες περιπτώσεις λαμβάνει σχήμα S λόγω της στάσης των τροφών και παρά την απουσία απόφραξης στην καρδιο-οισοφαγική γωνία. Τα συμπτώματα δεν είναι πάντοτε ανάλογα του βαθμού στάσης (67). Στις περιπτώσεις αυτές, μόνο η γαστροστομία, η νησιδοστομία ή η οισοφαγεκτομή αποτελούν τις επιλογές θεραπείας.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου είναι μικρός και συμβαίνει μόνο σε περιπτώσεις μακροχρόνιας στάσης και διάτασης του οισοφάγου (68, 69).

2.9.Παθήσεις που μιμούνται την ΑΟ

Ο όρος ΑΟ αφορά μόνο την ιδιοπαθή αχαλασία. Στις περιπτώσεις που η απόφραξη του περιφερικού οισοφάγου οφείλεται σε παθήσεις άλλες από την ΑΟ, ενώ οι μετρήσεις με τη μανομετρία είναι παρόμοιες με την ΑΟ, τότε η κατάσταση αυτή καλείται “ψευδοαχαλασία” (70).

Τα μηχανικά αίτια της ψευδοαχαλασίας μπορεί να είναι ιατρογενή (πολύ στενή θολοπλαστική διαφράγματος, τοποθέτηση δακτυλίου λαπαροσκοπικά), όγκοι πλησίον της οισοφαγογαστρικής συμβολής και παραδιαφραγματικές κήλες (49, 50, 71). Στην περίπτωση απόφραξης του LES, οι μυϊκές συσπάσεις του ανώτερου τμήματος του οισοφάγου, μπορεί να είναι αυξημένες, και αυτό οφείλεται στην προσπάθεια που κάνει ο οισοφάγος να υπερβεί το εμπόδιο της απόφραξης, αλλά στη συνέχεια αυτή η αυξημένη πίεση μειώνεται με αποτέλεσμα τη μείωση, έως και πλήρη διακοπή των περισταλτικών κινήσεων του ανώτερου οισοφάγου (71). Τέλος, στη νόσο

του Chaga ή στη τρυπανοσωμίαση, οι ασθενείς μπορεί να έχουν συμπτώματα παρόμοια με την ΑΟ σε ποσοστό 10-20% (72).

3. Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα της ΑΟ εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς. Στη βρεφική ηλικία προεξάρχουν οι αναγωγές, η πνευμονία, τα επεισόδια πνιγμού και στασιμότητα βάρους, ενώ στα μεγαλύτερα παιδιά είναι παρόμοια με των ενηλίκων και περιλαμβάνουν τη δυσφαγία, τις αναγωγές, το οπισθοστερνικό άλγος, και την απώλεια βάρους (73) (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Συμπτώματα ΑΟ στα παιδιά και συνυπάρχουσες παθήσεις

| |
|-----------------------------|
| Συμπτώματα |
| Προοδευτική δυσφαγία |
| Εμετός |
| Απώλεια βάρους |
| Αναγωγές |
| Εισροφήσεις |
| Θωρακικό άλγος |
| Στασιμότητα ανάπτυξης |
| Συνοδές παθήσεις |
| Τρισωμία 21 |
| Σύνδρομο Algrove (τριπλό Α) |
| Νόσος Chagas |

Λόγω της σπανιότητας της νόσου, τα συμπτώματα συνήθως συγχέονται με αυτά της ΓΟΠ ή άλλες διατροφικές διαταραχές με αποτέλεσμα η διάγνωση να γίνεται καθυστερημένα, στην ηλικία των 7 ετών περίπου (40). Η κλίμακα Eckardt (74) έχει σκοπό να θέσει αντικειμενικά την κλινική συμπτωματολογία της ΑΟ, μέσω από το άθροισμα της διαβάθμισης των συμπτωμάτων της δυσφαγίας, της αναγωγής, του θωρακικού άλγους και της απώλειας βάρους (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Κλινική βαθμονόμηση της ΑΟ κατά Eckardt

| Score | 0 | 1 | 2 | 3 |
|----------------|----------|-----------|------------|---------------|
| Δυσφαγία | Όχι | Σποραδικά | Καθημερινά | Με κάθε γεύμα |
| Αναγωγή | Όχι | Σποραδικά | Καθημερινά | Με κάθε γεύμα |
| Θωρακικό άλγος | Όχι | Σποραδικά | Καθημερινά | Με κάθε γεύμα |
| Απώλεια βάρους | Όχι | <5 kg | 5-10kg | >10kg |

4. Διαφορική διάγνωση

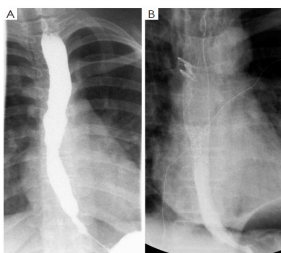
Η διαφορική διάγνωση της ΑΟ φαίνεται στον Πίνακα 3 (22, 75).

Πίνακας 3. Διαφορική διάγνωση ΑΟ στα παιδιά

| Γαστρεντερικό σύστημα | Αναπνευστικό σύστημα |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| -Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα | -Άσθμα |
| -Στένωση οισοφάγου | -Διαταραχές σίτισης |
| -Διαταραχές κινητικότητας οισοφάγου | |
| -Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση | |
| Λειτουργικές διαταραχές | Άλλες παθήσεις |
| -Λειτουργική δυσφαγία | -Νόσος Chagas |
| -Λειτουργικές γαστρεντερικές παθήσεις | |

5. Διάγνωση

Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει το οισοφαγογράφημα, την ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού και την μανομετρία η οποία σήμερα αποτελεί τον χρυσό κανόνα για την διάγνωση της ΑΟ και των υπο-κατηγοριών (74). Η τυπική εικόνα του οισοφαγογραφήματος με βάριο δείχνει την εικόνα “ράμφους πουλιού” που αντιστοιχεί στη στένωση της οισοφαγογαστρικής συμβολής και τη διάταση του οισοφάγου, με συνύπαρξη απουσίας συσταλτικότητας και ανεπαρκούς απομάκρυνσης του βαρίου (Εικόνα 3).



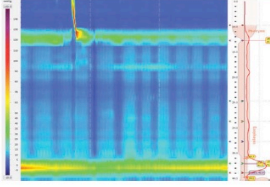
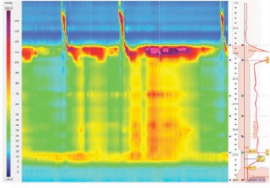
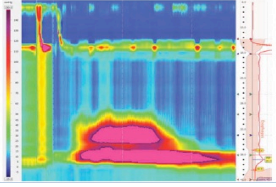
Εικόνα 3. ΑΟ. Α) Το προεγχειρητικό οισοφαγογράφημα δείχνει την χαρακτηριστική εικόνα ράμφους πουλιού. Β) Το μετεγχειρητικό οισοφαγογράφημα δείχνει την επιτυχή διάβαση του σκιαγραφικού (Tashiro et al. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021; 6:33)

Με το οισοφαγογράφημα επίσης μπορούμε να συγκρίνουμε τα ευρήματα της μανομετρίας που είναι παρόμοια στην περίπτωση πλήρους απουσίας συσταλτικότητας, ενισχύοντας έτσι τη διάγνωση της ΑΟ. Η ενδοσκόπηση αποτελεί εξέταση ρουτίνας στους ενήλικες για να αποκλεισθούν η περίπτωση απόφραξης οφειλόμενης σε κακοήθεια και οι περιπτώσεις ψευδοαχαλασίας (π.χ. νόσος Chagas, ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα), που μιμούνται την ΑΟ τόσο κλινικά όσο και με τη μανομετρία. Η οισοφαγοσκόπηση πάντως δεν συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας στα παιδιά, ειδικά στις περιπτώσεις που η κλινική εικόνα είναι ενδεικτική της ΑΟ. Συνιστάται η λήψη βιοψιών κάθε φορά, για να αποκλεισθεί η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (77).

5.1.Μανομετρία οισοφάγου

Η εισαγωγή της ΗΜV επέτρεψε καλύτερα την μελέτη της λειτουργίας του οισοφάγου καθώς και στην δημιουργία μιας ενιαίας ομοφωνίας των κινητικών παθήσεων του οισοφάγου (78-80). Αν και το ιστορικό και ο ακτινολογικός έλεγχος μπορεί να συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης της ΑΟ, σήμερα η ΗΜV αποτελεί τον “χρυσό κανόνα” για τη διάγνωση και ταξινόμηση των μορφών της ΑΟ (81, 82). Τα ευρήματα της τυπικής ΗΜV περιλαμβάνουν την απουσία των περισταλτικών κινήσεων του οισοφάγου και την ατελή χάλαση του LES. Η ταξινόμηση των κινητικών νόσων του οισοφάγου σύμφωνα με την Chicago Classification (CC) v3.0 έχει προσδιορίσει 3 υποκατηγορίες στην ΑΟ ανάλογα με τους τύπους της περισταλτικής διαταραχής του οισοφάγου. Οι παράμετροι της CC v3.0 που περιλαμβάνονται στην ταξινόμηση των μορφών της ΑΟ είναι α) η ενσωματωμένη πίεση χαλάρωσης (Integrated Pressure Relaxation-IPR), β) το περιφερικό συσταλτικό ολοκλήρωμα (Distal Contractile Integral-DCI), γ) η περιφερική επιβράδυνση του περισταλτικού κύματος (Distal

Latency-DL) και 4) ο τύπος της ενδοαυλικής πίεσης (81). Οι υποκατηγορίες της ΑΟ και η συσχέτιση τους με την CCv 3.0 φαίνονται στον Εικόνα4.

| Type | Description | HRM criterion | | | | DL | HRM picture |
|----------|------------------------------|---------------|--|---|--|---|---|
| | | IRP | DCI | IBP | | | |
| Type I | Classic achalasia | >15 mmHg | 100% failed peristalsis (= DCI < 100 mmHg/ cm/s) | NA | | NA |  |
| Type II | Panesophageal pressurization | >15 mmHg | 100% failed peristalsis (= DCI < 100 mmHg/ cm/s) | >20% panesophageal pressurization (= IBP > 30 mmHg) | | NA |  |
| Type III | Spastic achalasia | >15mmHg | DCI of premature contractions > 450 mmHg | NA | | 20% premature contractions (DL < 4.5s) |  |

Εικόνα 4. Τύποι ΑΟ όπως αποτυπώνονται στη και η συσχέτιση με την CCv 3.0 [vanLeppen M et al. Expert Rev GastroenteroHepatol 2018; 12:391-404(74)]

Παρόλο που η ΗΜV αποτελεί τον χρυσό κανόνα για τη διάγνωση της ΑΟ, υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί τόσο στη ΗΜV όσο και στην CCv3.0. Πρώτον, η διάγνωση της ΑΟ εξαρτάται από ένα κυρίως παράγοντα: την ΙΡΡ. Η παράμετρος αυτή είναι περίπλοκη, γιατί εξαρτάται από την επάρκεια χάλασης του LES, τη σύσπαση των σκελών του διαφράγματος, το εύρος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, αλλά και τον τύπο και τον συγχρονισμό της περιφερικής οισοφαγικής συσταλτικότητας. Στην κλινική πρακτική, μπορεί να υπάρχουν περιπτώσεις $IPR < 15\text{mmHg}$, ειδικά στην ΑΟ τύπου I με χαμηλή ενδο-οισοφαγική πίεση καθώς και στην ΑΟ τύπου II με βραχείες περιόδους πλήρους συμπίεσης του οισοφάγου (83, 84). Επειδή η CCv 3.0 δεν σχεδιάστηκε για τα παιδιά και δεν έχει αξιολογηθεί στις μικρές ηλικίες, η ενσωμάτωση της στις παιδιατρικές μελέτες ΗΜV είναι αμφίβολη. Για παράδειγμα, η ΙΡΡ της οισοφαγογαστρικής συμβολής και της DL, εξαρτώνται από την ηλικία και το μέγεθος του παιδιού (μικρότερο μήκος οισοφάγου και μέγεθος αυλού) με αποτέλεσμα να παρατηρείται υπερ-διάγνωση ειδικά στην απόφραξη της οισοφαγογαστρικής συμβολής και του περιφερικού οισοφαγικού σπασμού (85).

Επιπλέον, η καταγραφή μπορεί να παρουσιάζει αρκετά ψευδή ευρήματα, λόγω κινήσεων ή κλάματος κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας (86-88). Μελέτες που έχουν γίνει τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός των κριτηρίων της CCv 3.0 και τα ευρήματα της HMV και στις δύο ηλικιακές ομάδες, μπορεί να δώσουν αξιόπιστες πληροφορίες στη διαφορική διάγνωση της ΑΟ από άλλες παθήσεις που μιμούνται την ΑΟ. Παρόλα αυτά, η αξιοπιστία στη διαφορική διάγνωση φαίνεται να παρουσιάζει διαφορές, ειδικά όσον αφορά τους τύπους I και II της ΑΟ (87-89). Επιπλέον, αποτελέσματα από παιδιατρικές μελέτες δείχνουν ότι πολλοί γιατροί με μεγάλη εμπειρία στην εκτέλεση της HMV, μπορούν να διαγνώσουν την ΑΟ μόνο με τη HMV χωρίς τα κριτήρια της της CCv 3.0 (90).

5.2. Καινούργιες διαγνωστικές μέθοδοι στην διάγνωση της ΑΟ

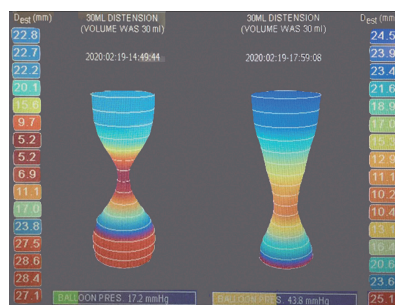
5.2.1. Υψηλής ανάλυσης οισοφαγική εμπέδηση (*High-resolution impedance manometry*)

Η μέθοδος αυτή προστέθηκε στη διαγνωστική προσπέλαση της ΑΟ λόγω της απουσίας καθιερωμένων τιμών ανάλογα με την ηλικία στην CCv3.0 στα παιδιά. Με την ενδοαυλική εμπέδηση σε συνδυασμό με την HMV μπορεί να δοθούν περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά την ροή του βλωμού, χωρίς επιπρόσθετη επιβάρυνση για τον ασθενή. Η ανάλυση των κυματομορφών γίνεται ξεχωριστά από την πίεση χρησιμοποιώντας το ποσοστό των καταποτικών κινήσεων που απαιτούνται για να καθαρισθεί πλήρως ο οισοφάγος από τα υπολείμματα της τροφής (91).

Η διάγνωση της μειωμένης κένωσης στην ΑΟ έχει σήμερα βελτιωθεί με τη συνδυασμένη ανάλυση πίεσης-εμπέδησης. Για παράδειγμα, σήμερα είναι δυνατόν να υπολογισθεί η διάρκεια της ροής της τροφής μέσω της γαστροοισοφαγικής συμβολής και έτσι να προσδιορισθεί αν η μεταφορά της τροφής μέσω της γαστροοισοφαγικής συμβολής και η κένωση του οισοφάγου αποκλίνει του φυσιολογικού (92-95). Πρόσφατες μελέτες τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά έχουν δείξει ότι η διάρκεια της ροής μέσω της γαστροοισοφαγικής συμβολής είναι μειωμένη στην ΑΟ και σχετίζεται με τη σοβαρότητα δυσφαγίας και στην ΑΟ αλλά και σε περιπτώσεις χωρίς αχαλασία (92,94,95).

5.2.2. EndoFLIP

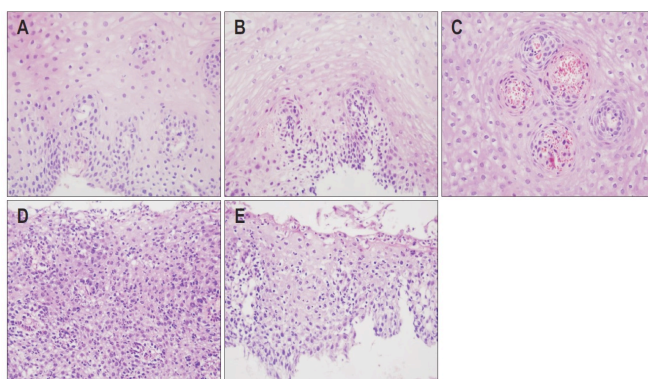
Επέκταση της εμπέδησης είναι η επιπεδομετρία και η λειτουργική απεικόνιση του αυλού με τη βοήθεια απεικονιστικής κεφαλής (Functional Lumen Imaging Probe-FLIP), επιτρέποντας ταυτόχρονα την μέτρηση της μειωμένης διάτασης της γαστροοισοφαγικής συμβολής και της συσταλτικής δραστηριότητας και διατασιμότητας του σώματος του οισοφάγου (Εικόνα (6) (96, 97). Η μέθοδος προς το παρόν έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε ενήλικες επιτρέποντας την αναγνώριση 3 ξεχωριστών οισοφαγικών προτύπων: προωθητικές επαναληπτικές ώσεις, επαναληπτικές ώσεις με αντίστροφη κατεύθυνση ή καμία δραστηριότητα.



Εικόνα 5. EndoFLIP. Δείχνει αριστερά την ΑΟ πριν την εφαρμογή της POEM και δεξιά τα αποτελέσματα της POEM μετά τη διάνοιξη της στένωσης [Tashiroetal. Transl Gastroenterol Hepatol 2021; 6:33 (98)]

5.3. Ιστοπαθολογικά ευρήματα στην ΑΟ

Αρκετοί ερευνητές έχουν εκτιμήσει τις αλλαγές που συμβαίνουν στον βλεννογόνο του οισοφάγου (99). Τα πιο συχνά ευρήματα είναι η υπερπλασία των κυττάρων του πλακώδους επιθηλίου, επιμήκυνση των θηλών με διεύρυνση των περιαγγειακών χώρων και φλεγμονώδη στοιχεία μεταξύ των στοιβάδων του επιθηλίου (Εικόνα 5).



Εικόνα 6. Ιστοπαθολογικά κριτήρια ΑΟ (H&Ex 100) (Lee et al. Histopathological analysis of esophageal mucosa in patients with achalasia. GutLiver 2021 15; 15:713-722)

6. Αντιμετώπιση

Ο στόχος των θεραπειών της ΑΟ είναι η ελάττωση της πίεσης του ΚΟΣ και η βελτίωση της προώθησης της τροφής δια της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Όταν τεθεί η διάγνωση της ΑΟ, η επιλογή αντιμετώπισης μπορεί να είναι: α) φαρμακευτική, β) ενδοσκοπική, γ) χειρουργική (ανοικτή, λαπαροσκοπική, θωρακοσκοπική, ρομποτική) και δ) από του στόματος ενδοσκοπική μυοτομή (NOTES-Peroral Endoscopic Myotomy-POEM) (18, 98, 100) .

6.1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση: περιλαμβάνει τους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου (101), τα οργανικά νιτρικά (102) και τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-5 (103). Και οι τρεις κατηγορίες φαρμάκων προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών και στοχεύουν στη μείωση της πίεσης του LES. Πιο συγκεκριμένα, οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου προκαλούν χάλαση εμποδίζοντας την είσοδο του ασβεστίου στις λείες μυϊκές ίνες (104). Η νιφεδιπίνη αποτελεί τον κυριότερο εκπρόσωπο της κατηγορίας αυτής ενώ έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του αγγειόσπασμου των στεφανιαίων αγγείων. Μελέτες σε ενήλικες με ΑΟ έχουν δείξει ότι η νιφεδιπίνη είναι αποτελεσματική και ασφαλής (105). Αντίθετα, στα παιδιά δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής λόγω της μικρής διάρκειας θεραπευτικής δράσης της και των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως πονοκέφαλο ή ζάλη, που προκαλεί (101). Η δράση των οργανικών νιτρικών οφείλεται στη μετατροπή τους σε μονοξείδιο του αζώτου που στη συνέχεια προκαλεί σε κυτταρικό επίπεδο αποφωσφορλίωση της μυοσίνης με αποτέλεσμα την χάλαση των λείων μυϊκών ινών (106). Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι ο δινιτρικός ισοσορβίτης και έχει χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες ασθενείς με ΑΟ. Σε μελέτη που συνέκρινε την νιφεδιπίνη και τον δινιτρικό ισοσορβίτη, φάνηκε ότι είναι πιο αποτελεσματικός από τη νιφεδιπίνη όσον αφορά την αντιμετώπιση της δυσφαγίας (102). Παρόλα αυτά, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (ζάλη, πονοκέφαλος, λιποθυμικά επεισόδια) οι περισσότεροι ασθενείς διέκοψαν την αγωγή. Οι αναστολείς

της φωσφοδιεστεράσης-5 με κύριο εκπρόσωπο την σιλденаφίλη προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών μέσω της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (107). Η δράση τους στη θεραπεία της ΑΟ έχει μελετηθεί μόνο σε ενήλικες (103).

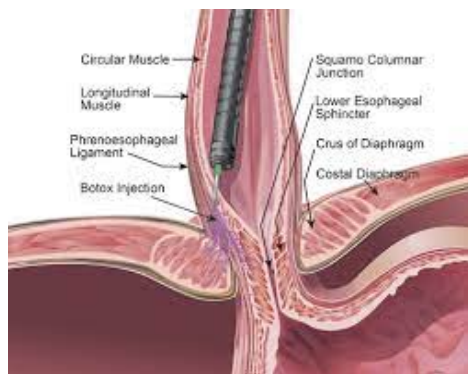
Συμπερασματικά, από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας, προκύπτει ότι η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΑΟ στα παιδιά χρησιμοποιείται ως γέφυρα για τη βελτίωση της κλινικής εικόνας, μέχρις ότου χρησιμοποιηθούν άλλες πιο αποτελεσματικές μέθοδοι όπως η έγχυση της αλλαντικής τοξίνης, οι διαστολές οισοφάγου με αέρα και η λαπαροσκοπική μυστομή (18).

6.2. Ενδοσκοπική αντιμετώπιση: περιλαμβάνει την άμεση έγχυση αλλαντικής τοξίνης στον LES και τις διαστολές του οισοφάγου με μπαλόνι (98).

6.2.1. Έγχυση αλλαντικής τοξίνης (Botilinum toxin, εφεξής BT). Η BT είναι νευροτοξική πρωτεΐνη που παράγεται από το βακτήριο *Clostridium botulinum* (108). Αναστέλλει την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή της ακετυλοχολίνης από τις τελικές απολήξεις του νευρικού συστήματος προκαλώντας έτσι χαλαρή παράλυση (108).

-Τεχνική

Η έγχυση της BT γίνεται ενδοσκοπικά με τη βοήθεια οισοφαγοσκοπίου στον LES με βελόνα 25-gauged (100U τοξίνης διαλυμένη σε 5 ml φυσιολογικού ορού) στις θέσεις 3, 6, 9 και 12 (20U/1ml ανά θέση) (109) (Εικόνα 7). Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της θεραπείας με BT αποτελεί αντικείμενο συζήτησης. Μελέτες (110-112) έχουν δείξει ότι τα κλινικά οφέλη στη διαιτία αγγίζουν ποσοστά που κυμαίνονται από 60-85% μετά όμως από επανειλημμένες εγχύσεις, ενώ η μελέτη των Zaninotto και συνεργατών (113) σε ενήλικες έδειξε ότι το ποσοστό επιτυχίας μετά από δύο χρόνια ήταν 35% σε σχέση με 90% επιτυχούς αντιμετώπισης με την λαπαροσκοπική μυστομή. Όσον αφορά τα παιδιά, η υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι περιορισμένη (113,114). Οι μελέτες έδειξαν ότι απαιτούνται επανειλημμένες εγχύσεις της τοξίνης σε διάστημα 6-7 μηνών, το ποσοστό επιτυχίας δεν υπερβαίνει το 50% και συνήθως εφαρμόζεται σε ασθενείς που η γενική τους κατάσταση δεν επιτρέπει να υποβληθούν σε χειρουργική μυστομή ή διαστολές οισοφάγου με μπαλόνι (113,114).



Εικόνα 7. Σχηματική παράσταση της έγχυσης ΒΤ στον LES

Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα η ποιότητα των σκευασμάτων της ΒΤ δεν παρουσιάζει διαφορές μεταξύ των διαφόρων εμπορικών σκευασμάτων (115), ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι η χορήγηση της τοξίνης ανάστροφα από το στομάχι έχει καλύτερα αποτελέσματα (116).

Όσον αφορά τους προγνωστικούς παράγοντες που υπεισέρχονται στη θετική έκβαση της θεραπείας με ΒΤ, από διάφορες μελέτες προέκυψε ότι σε αυτούς περιλαμβάνονται η ηλικία >50 ετών, η ανθεκτική ΑΟ, η θετική πρώτη ανταπόκριση στην τοξίνη και η μείωση της πίεσης του LES (110, 111, 117).

Αντενδείξεις στη χορήγηση της ΒΤ αφορούν την αλλεργία στην αλβουμίνη, προηγούμενες αλλεργικές αντιδράσεις στην ΒΤ και την κύηση (118).

-Ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες εντάσσονται το οπισθοστερνικό άλγος, το εξάνθημα και το θωρακικό άλγος (109).

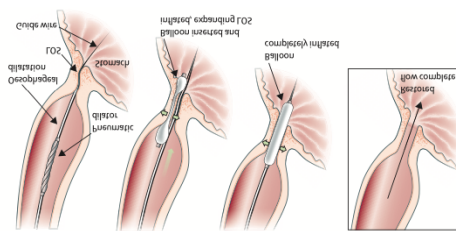
Συμπερασματικά, η ΒΤ θεωρείται ασφαλής μέθοδος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αρχική επιλογή στην αντιμετώπιση της ΑΟ καθώς-επί αποτυχίας- δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά άλλες επεμβατικές μεθόδους στο μέλλον όπως τις διαστολές με μπαλόνι ή την χειρουργική επέμβαση (118). Επιπρόσθετα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις που η χειρουργική παρέμβαση ή οι διαστολές έχουν αποτύχει, ενώ όταν η πρώτη συνεδρία είναι επιτυχής συνιστάται μια επιπλέον δόση 100U ένα μήνα μετά (118).

6.2.2. Διαστολές με μπαλόνι.

Το 1921 δοκιμάσθηκαν οι διαστολές οισοφάγου με μπαλόνι γεμάτο νερό (119) και αυτή η μέθοδος υιοθετήθηκε με ενθουσιασμό για αρκετά χρόνια. Από τη δεκαετία του 1960, οι διαστολές με μπαλόνι έγιναν αποδεκτές για την αντιμετώπιση της ΑΟ. Το 1975 δημοσιεύθηκε μια σχετικά μεγάλη σειρά από 31 ασθενείς, οι 29 εκ των οποίων παρουσίασαν βελτίωση της νόσου και χωρίς επιπλοκές (120). Οι διαστολές με μεταλλικά κηρία επίσης διερευνήθηκαν σε σύγκριση με τις διαστολές με μπαλόνι σε ασθενείς με νόσο του Chagas και μεγαοισοφάγο. Οι ασθενείς όμως που υποβλήθηκαν σε διαστολές με μπαλόνι είχαν καλύτερη έκβαση με αποτέλεσμα την εγκατάλειψη των διαστολών με κηρία (121).

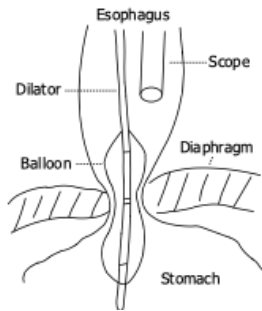
-Τεχνική

Η συχνότερη χρησιμοποιούμενη συσκευή για τις διαστολές με μπαλόνι είναι η Boston Scientific Rigiflex™. (Εικόνα 8).



Εικόνα 8 . Διαστολές ΚΟΣ με μπαλόνι

Το σύστημα του μπαλονιού έχει μήκος 10cm και περιβάλλει ένα εύκαμπτο καθετήρα που φέρει ακτινοσκιερές διαβαθμίσεις που προσδιορίζουν τη θέση του μπαλονιού. Οι διαθέσιμοι καθετήρες έχουν διάμετρο 30, 35 και 40mm. Συνήθως οι διαστολές αρχίζουν με μπαλόνι διαμέτρου 30mm (122). Το μπαλόνι διατείνεται με πίεση 1-2atm. Αρχικά γίνεται ενδοσκόπηση, στη συνέχεια τοποθετείται ένας συρμάτινος οδηγός που προωθείται μέχρι το στομάχι και στη συνέχεια πάνω από το σύρμα περνάει το μπαλόνι που προωθείται στον οισοφάγο δια του φάρυγγα. Με τη βοήθεια της ακτινοσκόπησης επιβεβαιώνεται η σωστή θέση του σύρματος. Εναλλακτικά, αντί ακτινοσκόπησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί το ενδοσκόπιο για να προσδιορίσει τη σωστή θέση του μπαλονιού (123) (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Ενδοσκοπικά υποβοηθούμενες διαστολές οισοφάγου. Το ενδοσκόπιο τοποθετείται πάνω από το μπαλόνι. Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δεν χρειάζεται μετά τις διαστολές σκιαγράφιση της διαστολής. [Chuah SK,et al. World J Gastroenterol. 2010 28;16:411-417 ()]

Η διάταση του μπαλονιού γίνεται μέχρι να εξαφανισθεί η στένωση που φαίνεται στην ακτινοσκόπηση και απεικονίζει την αυξημένη πίεση του ΚΟΣ. Συνήθως ο χρόνος που απαιτείται να είναι φουσκωμένο το μπαλόνι κυμαίνεται από 15-120 sec (124). Συνιστάται μετά τις διαστολές η διενέργεια οισοφαγογράφηματος με γαστρογραφίνη για να ελεγχθεί πιθανή ρήξη του οισοφάγου (123). Οι διαστολές μπορεί να επαναληφθούν κάθε 2-4 εβδομάδες. Αν ο ασθενής αναφέρει πόνο ή πυρετό συνιστάται οισοφαγογράφημα (123). Υπολογίζεται ότι το ποσοστό παλινδρόμησης είναι παρόμοιο με μυοτομή χωρίς αντιπαλινδρομική επέμβαση, που αποτελεί μειονέκτημα για τις διαστολές οισοφάγου σαν μέθοδο αντιμετώπισης της ΑΟ, όταν με την χειρουργική μυοτομή μπορεί να γίνει ταυτόχρονα αντιπαλινδρομική θολοπλαστική (119).

-Επιπλοκές

Οι επιπλοκές διακρίνονται σε 2 κατηγορίες: αυτές που συμβαίνουν άμεσα (ώρες ή ημέρες μετά την παρέμβαση) και αυτές που παρατηρούνται μετά από μήνες ή χρόνια. Η σημαντικότερη άμεση επιπλοκή είναι η ρήξη με ποσοστά που κυμαίνονται σε ενήλικες από 1.7%-4% όταν η αρχική διαστολή γίνει με πίεση διάτασης 30mmHg που φθάνει όμως το 31% όταν η αρχική διαστολή γίνει με αρχική πίεση διάτασης 35mmHg. Άλλες επιπλοκές είναι η αιματέμεση, η στηθάγχη και ο πυρετός (122,125). Όταν η ρήξη είναι πολύ μικρή μπορεί να αντιμετωπισθεί με την τοποθέτηση clips, χορηγώντας αντιβιοτικά και ολική παρεντερική διατροφή για

αρκετές ημέρες (120). Σε περίπτωση μεγαλύτερων ρήξεων συνιστάται η χειρουργική αντιμετώπιση μαζί με την μυοτομή κατά Heller (126). Στις απώτερες επιπλοκές περιλαμβάνονται η ρήξη, το ενδοαυλικό αιμάτωμα, το εκκόλπωμα πλησίον της καρδιακής μοίρας του οισοφάγου και το παρατεινόμενο οπισθοστερνικό άλγος (127). Η τεχνική των διαστολών με μπαλόνι στα παιδιά είναι ίδια με αυτή που περιεγράφηκε ανωτέρω με τη διαφορά ότι η έναρξη διαστολών σε παιδιά >8 ετών συνιστάται να γίνεται με μπαλόνι διαμέτρου 35mm (128, 129). Ο ασθενής μετά τη συνεδρία παραμένει νηστικός για 6 ώρες και μπορεί να εξέλθει από το νοσοκομείο. Στις επιπλοκές των διαστολών περιλαμβάνονται το θωρακικό άλγος, η ρήξη του οισοφάγου, οι πνευμονίες από εισρόφηση και η παλινδρομική νόσος (128, 130-133). Τα οφέλη των διαστολών με μπαλόνι στα παιδιά συνοψίζονται στα εξής: α) βραχεία νοσηλεία, β) μικρό κόστος, και γ) ταχεία ανάνηψη (129). Ο Hamza και συνεργάτες αναφέρουν ποσοστό επιτυχίας έως και 90% με τις διαστολές με μπαλόνι, μετά όμως από πολλαπλές συνεδρίες (130). Στα αποτελέσματα αυτά δεν φάνηκε να σχετίζονται ο αριθμός των επαναλαμβανόμενων διαστολών με την ηλικία και το φύλο. Το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι η επανάληψη των διαστολών για να επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό αποτέλεσμα (18, 98). Στις περιπτώσεις πολλαπλών υποτροπών παρά τις επανειλημμένες διαστολές συνιστάται η χειρουργική αντιμετώπιση (133, 134).

6.3. Χειρουργική αντιμετώπιση

Παρά τις πολυάριθμες θεραπευτικές επιλογές που αναφέρθηκαν μέχρι τώρα για την αντιμετώπιση της ΑΟ στα παιδιά, η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία επιλογής στην ΑΟ (18).

Οι κύριες χειρουργικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα στην αντιμετώπιση της ΑΟ είναι η λαπαροσκοπική μυοτομή κατά Heller (εφεξής LHM), η θωρακοσκοπική μυοτομή, η ρομποτικά υποβοηθούμενη LHM και η δια του στόματος ενδοσκοπική μυοτομή (Per Oral Endoscopic Myotomy- εφεξής POEM].

6.3.1.LHM

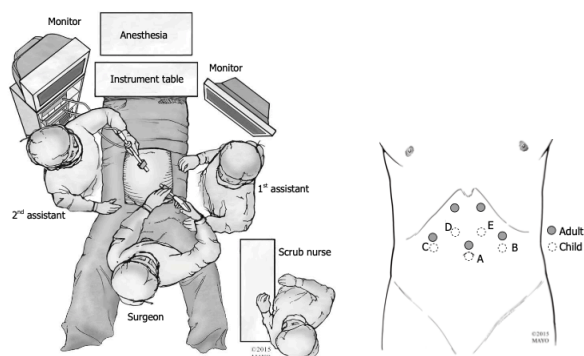
Η πρώτη δημοσίευση της LHM στα παιδιά έγινε το 1996 από τους Holcomb και συνεργάτες (134). Από τότε, πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η LHM είναι ασφαλής και αποτελεσματική, με κύριο χαρακτηριστικό όφελος την τελική θεραπεία

της νόσου (135-140). Σε σύγκριση δε με την ανοικτή επέμβαση, η LHM έχει το πλεονέκτημα του λιγότερου πόνου, της μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο και την ταχύτερη επάνοδο στις δραστηριότητες των ασθενών (137). Σήμερα, η LHM θεωρείται η μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση της ΑΟ στα παιδιά (18).

-Τεχνική

Η επέμβαση γίνεται υπό γενική αναισθησία. Ο ασθενής τοποθετείται σε ύπτια θέση ή σε θέση λιθοτομής με τα πόδια κάτω. Τα μικρά παιδιά μπορεί να μπουν στην άκρη του χειρουργικού τραπεζιού με τα πόδια σταυρωμένα. Μετά την είσοδο των trocars, ο ασθενής τοποθετείται σε anti-Trendelenburg θέση (141).

Δημιουργείται πνευμοπεριτόναιο με πίεση 8-12mmHg. Τοποθετούνται συνολικά 5 trocars εργασίας (μαζί με την κάμερα) (Εικόνα 10). Η κάμερα (5-10mmHg) τοποθετείται στον ομφαλό. Τα υπόλοιπα 4 trocars εργασίας τοποθετούνται ως εξής: ένα στο άνω δεξιό υποχόνδριο για την ανάρτηση του ήπατος, ένα στο αριστερό άνω υποχόνδριο, ένα κάτω από την ξιφοειδή απόφυση και ένα αριστερά του ομφαλού για τη συγκράτηση του στομάχου.

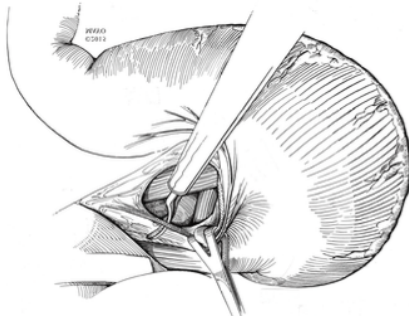


Εικόνα 10. Θέση του ασθενούς και των trocars κατά την εκτέλεση της LHM [Pandian et al. World J Gastrointest Endosc 2016; 8: 56-66]

Οι χρόνοι της επέμβασης έχουν ως εξής:

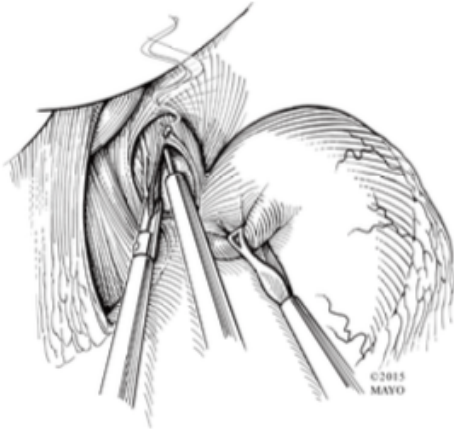
- έκθεση του οισοφάγου και του άνω τμήματος του στομάχου με τη βοήθεια του άγκιστρου ήπατος και συγκράτηση του στομάχου με μια ατραυματική λαβίδα.

- Διατομή του γαστροηπατικού συνδέσμου, είσοδος στον ελάσσονα επιπλοικό θύλακο με σκοπό τη προσέγγιση του δεξιού σκέλους του διαφράγματος (Εικόνα 10.A)

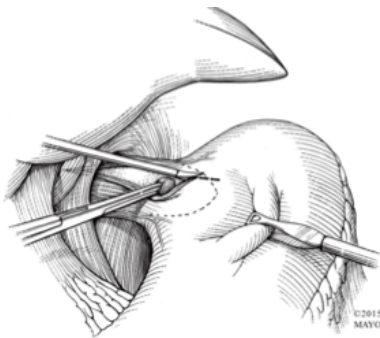


Εικόνα 10.A. Διαχωρισμός του γαστρο-ηπατικού συνδέσμου και προσέγγιση του δεξιού σκέλους του διαφράγματος [Pandian et al. World J Gastrointest Endosc 2016; 8: 56-66]

- Η μυοτομή αρχίζει σε απόσταση 3cm από την οισοφαγογαστρική συμβολή με διαχωρισμό των μυών. Η τομή μεγεθύνεται με τη βοήθεια διαθερμίας ή ψαλιδιού (Εικόνες 10.B και 10.Γ). Όταν αποκαλυφθεί ο υποβλεννογόنيος χιτώνας οι μυϊκές ίνες που αφορούν το επιφανειακό επίμηκες και εν τω βάθει κυκλοτερές μυϊκό στρώμα, διαχωρίζονται από τον υποβλεννογόνιο χιτώνα 5-6 cm προς τα πάνω και 1-2cm προς τα κάτω. Η μυοτομή σταματάει στο σημείο μετάπτωσης των κυκλοτερών μυϊκών ινών στις γαστρικές λοξά φερόμενες μυϊκές ίνες κοντά στις γαστρικές φλέβες του υποβλεννογόνιου χιτώνα. Η αιμορραγία από τον διαχωρισμό των μυϊκών ινών είναι ασήμαντη και θα πρέπει να αποφεύγεται ο καυτηριασμός με τη μονοπολική διαθερμία λόγω του κινδύνου ρήξης του βλεννογόνου του οισοφάγου



Εικόνα 10.Β.Μυστομή με τη βοήθεια διαθερμίας [Pandian et al. World J Gastrointest Endosc 2016; 8: 56-66]



Εικόνα 10.Γ.Μυστομή με τη βοήθεια ψαλιδιού [Pandian et al. World J Gastrointest Endosc 2016; 8: 56-66]

- Αφού συμπληρωθεί η μυστομή γίνεται έλεγχος με αέρα μέσω ρινογαστρικού καθετήρα για πιθανή ρήξη του βλεννογόνου του οισοφάγου. Εναλλακτικά μπορεί να γίνει οισοφαγοσκόπηση ή έγχυση blue de methylene.
- Η επέμβαση συμπληρώνεται συνήθως με την δημιουργία αντιπαλινδρομικής θολοπλαστικής κατά Dor για επιπλέον προστασία του βλεννογόνου. Εναλλακτικά μπορεί να γίνει θολοπλαστική κατά Nissen ή Toupet.

-Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Σίτιση με υγρά μετά από 24 ώρες και στη συνέχεια χορήγηση μαλακών γευμάτων και μετά από 15-30 ημέρες κανονική διατροφή. Έξοδος μετά από 48-72 ώρες.

Κλινικός έλεγχος: στους 1, 6 και 12 μήνες μετεγχειρητικά και στη συνέχεια μία φορά τον χρόνο μέχρι τη συμπλήρωση 5 ετών. Μανομετρικός και απεικονιστικός έλεγχος με τη συμπλήρωση 1 έτους.

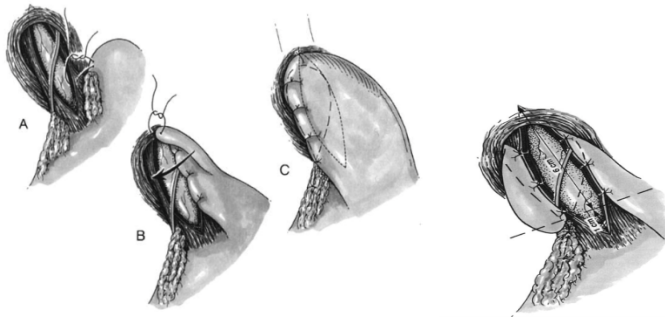
-LHM και διεγχειρητική μανομετρία

Η διεγχειρητική μανομετρία κατά τη διάρκεια της LHM φαίνεται ότι έχει βελτιώσει τα ποσοστά επιτυχίας της μεθόδου (98). Η τεχνική περιεγράφηκε από τους Jafri και συνεργάτες (142) το 2008 και παρέχει το πλεονέκτημα εκτίμησης της μυοτομής σε πραγματικό χρόνο. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, πριν την LHM τοποθετείται καθετήρας μανομετρίας διαμέτρου 4.3-4.7 mm από τη μύτη με το άκρο του στο στομάχι. Η βαθμονόμηση αρχίζει 1.5 cm από το άκρο προς τα πάνω με την ακόλουθη απόσταση: 0,4,8,10.5,13,15.5,18,20.5,23,25.5,28, 30.5,33, 35.5,38, και 40cm. Η πρώτη μανομετρική λήψη γίνεται πριν την έναρξη της επέμβασης. Η δεύτερη λήψη γίνεται μετά την εκτέλεση της μυοτομής. Αν τα ευρήματα δείχνουν αυξημένη πίεση στη περιοχή του ΚΟΣ, η μυοτομή επεκτείνεται και προς τον οισοφάγο αλλά και προς το στομάχι μέχρι η πίεση στην περιοχή του ΚΟΣ να γίνει φυσιολογική. Από τα αποτελέσματα φάνηκε μείωση της υποτροπής των συμπτωμάτων της ΑΟ σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε διεγχειρητική μανομετρία.

-LHM και αντιπαλινδρομική θολοπλαστική

Η θέση της αντιπαλινδρομικής θολοπλαστικής για την πρόληψη της παλινδρόμησης στην LHM αποτελεί ένα πεδίο συζήτησης όσον αφορά την βιβλιογραφία στους ενήλικες (100). Για παράδειγμα, ο Corda και συνεργάτες (143) δεν προτείνουν αντιπαλινδρομική θολοπλαστική, ενώ αρκετοί άλλοι συγγραφείς είναι υπέρ της θολοπλαστικής (137, 139, 144, 145). Σε έρευνα που έκανε το International Pediatric Endosurgery Group (146) και δημοσιεύθηκε το 2016, το 95% των παιδοχειρουργών παράλληλα με την LHM πραγματοποιούν και αντιπαλινδρομική επέμβαση. Τα ποσοστά είναι παρόμοια με αυτά που αφορά τη διεθνή βιβλιογραφία των ενηλίκων, όπου ο συνδυασμός LHM με αντιπαλινδρομική επέμβαση αγγίζει ποσοστά επιτυχίας έως και 86% (147). Οι συνήθεις αντιπαλινδρομικές τεχνικές που εφαρμόζονται στα παιδιά είναι η Dor, η Toupet (Εικόνας 11. Α και 11. Β) και η Nissen (148). Σε

τυχαίοποιημένη μελέτη των Rebecchi και συνεργατών (149) που αφορούσε ενήλικες, φάνηκε ότι η θολοπλαστική Dor υπερέχει της θολοπλαστικής Nissen.



Εικόνα 11.Α.Θολοπλαστική Dor. **Εικόνα 11.Β.** Οπίσθια θολοπλαστική Toupet
[Pandian et al. World J Gastrointest Endosc 2016; 8: 56-66]

- Επιπλοκές

Οι κύριες επιπλοκές μετά από επεμβάσεις της ΑΟ είναι κυρίως δυο : η υποτροπιάζουσα δυσφαγία και η ρήξη του οισοφάγου (2). Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία τα ποσοστά δυσφαγίας μετά από LHM κυμαίνονται από 0%-26% (18, 42, 135,143-145, 149). Δεν έχει διευκρινισθεί όμως αν η δυσφαγία οφείλεται δευτερογενώς στην παθοφυσιολογία της νόσου ή αν οφείλεται σε αποτυχία της επέμβασης. Πιθανώς η εμπειρία του χειρουργού να παίζει ρόλο, γιατί ο Esposito και συν. παρατήρησαν ότι η αύξηση της εμπειρίας προκαλεί μείωση της μετεγχειρητικής δυσφαγίας από 50% στο 16 % (149). Τα ποσοστά ρήξης σε μεγάλες σειρές κυμαίνονται από 0%-15% (132,139,145), αλλά σπάνια χρειάζονται επανεγχείρηση. Τα παλαιότερα ποσοστά ρήξης του οισοφάγου ανέχονταν έως και 50% πιθανώς λόγω μικρής καμπύλης εκμαθήσεως (136,149).

6.3.2.Θωρακοσκοπική μυστομή

Για την θωρακοσκοπία, ο ασθενής τοποθετείται σε πλάγια δεξιά θέση. Η διασωλήνωση γίνεται με εκλεκτική διασωλήνωση του δεξιού πνεύμονα. Χρησιμοποιούνται συνήθως 4 trocars, εκ των οποίων το ένα είναι για την κάμερα. Με τη βοήθεια άγκιστρου για τον πνεύμονα, γίνεται διάνοιξη του κατώτερου πνευμονικού συνδέσμου άνωθεν του περιφερικού οισοφάγου. Γίνεται μυστομή είτε με ψαλίδι είτε με διαθερμία. Στη συνέχεια, με τη βοήθεια άγκιστρου διευρύνεται ο χώρος του οισοφαγικού τρήματος για να γίνει η μυστομή στην ενδοκοιλιακή μοίρα

του οισοφάγου μέχρι την γαστρική καρδιά. Η επαρκής μυοστομή σε όλο το μήκος της ΑΟ υποβοηθείται με παράλληλη ενδοσκοπηση. Ο αποκλεισμός πιθανής ρήξης του οισοφάγου γίνεται με ενστάλαξη φυσιολογικού ορού από ρινογαστρικό καθετήρα. Συνήθως τοποθετείται σωλήνας παροχέτευσης της θωρακικής κοιλότητας προσωρινά, ο οποίος αφαιρείται μετά την πλήρη έκπτυξη του πνεύμονα (150).

-Επιπλοκές

Οι συνήθεις επιπλοκές αφορούν μικρορήξεις οι οποίες μπορούν να αντιμετωπισθούν συντηρητικά και επιμένων πνευμοθώρακας που έχει ως αποτέλεσμα να παρατείνει τη νοσηλεία των ασθενών (150).

6.3.3.Ρομποτική υποβοηθούμενη LHM

Εφαρμόστηκε αρχικά σε ενήλικες από τον Melvin και συν. το 2001 (151). Έκτοτε, η ρομποτική LHM αν και είναι δημοφιλής στην αντιμετώπιση της ΑΟ σε ενήλικες και με αποτελέσματα παρόμοια με αυτά της LHM (152), οι δημοσιεύσεις στα παιδιά περιορίζονται σε μερικές μελέτες περιπτώσεων (3). Η πραγματοποίηση της ρομποτικής επέμβασης βασίζεται στις αρχές της LHM.

-Τεχνική

Εισαγωγή της κάμερας στον ομφαλό ή 2 cm πάνω και 2cm προς τα αριστερά του ομφαλού και στη συνέχεια τοποθέτησης των ρομποτικών trocars εργασίας καθώς και ενός trocarπου χειρίζεται ο βοηθός. Το άγκιστρο του αριστερού λοβού του ήπατος τοποθετείται υπό την ξιφοειδή απόφυση.

Γίνεται διάνοιξη του γαστροηπατικού συνδέσμου και ανεύρεση του δεξιού σκέλους του διαφράγματος και στη συνέχεια παρασκευή των ιστών μεταξύ δεξιού σκέλους και οισοφάγου εμπροσθεν και στη συνέχεια ανεύρεση του αριστερού σκέλους του διαφράγματος. Απελευθερώνεται ο οισοφάγος εμπροσθεν προς το μεσοθωράκιο και σε έκταση 7 cm με 8cm και προσδιορίζεται το πρόσθιο πνευμονογαστρικό. Κινητοποιείται ο πυθμένας του στομάχου με απολίνωση των βραχέων γαστρικών αγγείων με διαθερμία και αφαιρείται ο λιπώδης ιστός της γαστροοισοφαγικής γωνίας

προκειμένου να αποκαλυφθεί η γαστροοισοφαγική συμβολή. Αν το πλάνο είναι να γίνει θολοπλαστική Touret, παρασκευάζεται και ο χώρος πίσω από τον οισοφάγο.

Η μυοτομή αρχίζει 1 με 2 cm άνωθεν από την γαστροοισοφαγική συμβολή μεταξύ 11^{ης} και 1^{ης} ώρας. Διαχωρίζονται οι λοξές και κυκλικές μυϊκές ίνες με τη βοήθεια διαθερμίας. Στο σημείο αυτό παρατηρείται η προβολή του υποβλεννογόνου (Εικόνα ζ). Η μυοτομή επεκτείνεται προς τα πάνω σε μήκος 6 cm και στη συνέχεια προς τα κάτω προς την καρδιά του στομάχου. με ταυτόχρονο διαχωρισμό των λοξών μυϊκών ινών σε μήκος 2 cm με 3 cm (Εικόνα η). Με τη βοήθεια ενδοσκοπίου φαίνεται αν ο ΚΟΣ είναι ευρύς και βατός. Στη συνέχεια γίνεται έλεγχος για πιθανή διαφυγή αέρα λόγω ρήξης του οισοφάγου.

Η επέμβαση μπορεί να ολοκληρωθεί με θολοπλαστική Dor ή Touret. Μελέτες έχουν δείξει ότι η θολοπλαστική Touret έχει καλύτερα αποτελέσματα (153), επειδή κρατάει τα χείλη της μυοτομής ανοικτά βάζοντας ραφές στην 3^η και 9^η ώρα. Η θολοπλαστική στερεώνεται στο δεξιό και αριστερό σκέλος του διαφράγματος.

6.3.4. POEM

Η POEM ως μέθοδος της ενδοσκοπικής χειρουργικής δια φυσικών οπών (Natural Orifice Transluminal Surgery-NOTES) στην αντιμετώπιση της ΑΟ εισήχθη το 2010 από τον Inoue και συν. (154) ως μια εναλλακτική αντιμετώπιση της LHM. Μετά τις πρώτες εφαρμογές στους ενήλικες, η POEM εφαρμόστηκε και στα παιδιά από τους Petrosyan και συν.(155).

Τεχνική

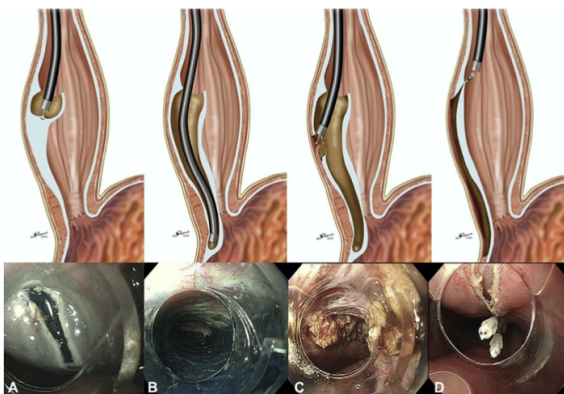
Οι χειρουργικοί χρόνοι δεν διαφέρουν αυτών των ενηλίκων. Η POEM γίνεται με τη βοήθεια υψηλής ευκρίνειας γαστροσκοπίου μεγέθους 9.3 - 11mm. Σημαντικά οδηγία σημεία όπως η γαστρο-οισοφαγική συμβολή και η ανατομική θέση που θα γίνει η τομή προσδιορίζονται ενδοσκοπικά. Δημιουργείται ένα υποβλεννογόνιο τούνελ με έγχυση φυσιολογικού ορού και στη συνέχεια με τη βοήθεια διαθερμίας (Hook knife, Triangular tip knife-Olympus Japan- ή Dual knife-Olympus) γίνεται τομή 1.5cm περίπου σε μήκος στον βλεννογόνο (Εικόνα 12). Μετά την είσοδο στον υποβλεννογόνιο χιτώννα, δημιουργείται τούνελ με το ίδιο μαχαιρίδιο και σε

απόσταση 2cm από την LES γίνεται μυστομή ολικού πάχους αρχίζοντας 2 cm από τον LES και προς τα πάνω με τη βοήθεια του Hook knife ή του Triangular tip knife. Το συνολικό μήκος της τομής πρέπει να είναι 8-10 cm για την ΑΟ τύπου I και II, ενώ για την ΑΟ τύπου III μπορεί να είναι και μεγαλύτερη. Με τη συμπλήρωση της μυστομής γίνεται σύγκλιση του βλεννογόνου του οισοφάγου με clips (156). Μετά την συμπλήρωση της ΡΟΕΜ μπορεί να γίνει ενδοσκοπική απεικόνιση (EndoFLIP, Medtronic) με την οποία μπορεί να φανεί το αποτέλεσμα της μυστομής.

Ο ασθενής παραμένει νηστικός μέχρι την επομένη που γίνεται διάβαση οισοφάγου και έλεγχος για πιθανή διαφυγή, και επί αρνητικού αποτελέσματος χορηγούνται υδρική διαίτα για δύο εβδομάδες και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων για δύο μήνες (155).

-Μετεγχειρητικές επιπλοκές

Οι πιο συνήθεις επιπλοκές είναι το πνευμοπεριτόναιο, ο τραυματισμός του βλεννογόνου, η πνευμονίτιδα, το υποδόριο εμφύσημα, το εμφύσημα μεσοθωρακίου και ο πνευμοθώρακας, οι οποίες αντιμετωπίζονται κυρίως συντηρητικά. Το ποσοστό μετεγχειρητικής ΓΟΠ ανέχεται σε 18% (156, 157).



Εικόνα 12. Χειρουργικοί χρόνοι ΡΟΕΜ. Α. Είσοδος στον υποβλεννογόνο. Β. Δημιουργία υποβλεννογόνιου καναλιού. Γ. Μυστομή των κυκλοτερών μυϊκών ινών του οισοφάγου και του μυών του στομάχου υπό άμεση όραση. Δ. Τοποθέτηση αιμοστατικών clips (Inue et al. J Am Coll Surg 2015; 221: 256-264)

7. ΑΟ τελικού σταδίου

Οι θεραπευτικές επιλογές για την ΑΟ τελικού σταδίου είναι η μερική ή ολική οισοφαγεκτομή. Στις περιπτώσεις αυτές, γίνεται αντικατάσταση του οισοφάγου με το

στομάχι ή το παχύ έντερο. Οι επιλογές αυτές συνοδεύονται από 2% θνησιμότητα. Συνήθως, οι τελικού σταδίου περιπτώσεις απαντούν στους ενήλικες, ενώ στην παιδική ηλικία είναι πολύ σπάνιες (158).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετά-ανάλυσης είναι να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών όσον αφορά τη θεραπεία και ασφαλή έκβαση παιδιατρικών ασθενών με ΑΟ.

Υλικό και Μέθοδος

Η συστηματικής ανασκόπηση και μετά-ανάλυση έγινε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis) όπως προτάθηκε από την Cochrane Collaboration (159). Ο στόχος της ερώτησης PICO (P: pediatric patient with AO, I: intervention, C: comparison, O: outcome) (160) ήταν: παιδιατρικοί ασθενείς με ΑΟ, Παρέμβαση: λαπαροσκοπική μυοτομή κατά Heller (LHM), ρομποτική υποβοηθούμενη LHM (R-LHM) και δια του στόματος ενδοσκοπική μυοτομή (POEM). Η σύγκριση μεταξύ τους όσον αφορά την κλινική έκβαση της νόσου βασίσθηκε αντικειμενικά στο ES (φυσιολογική τιμή ≤ 3), την πίεση του LES μετά την χειρουργική παρέμβαση, τις διεγχειρητικές επιπλοκές, τις μετατροπές, και τη θνητότητα.

Στρατηγική αναζήτησης

Έγινε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων των PubMed, Google Scholar και Web of Science αντίστοιχα από 1/1/1990 μέχρι 1/6/2022. Χρησιμοποιήθηκαν οι όροι: pediatric achalasia, Laparoscopic Heller Myotomy (LHM) and children, POEM and children, peroral endoscopic myotomy and children, και peroral endoscopic myotomy and children. Οι όροι αυτοί χρησιμοποιήθηκαν με όλους τους δυνατούς συνδυασμούς, με σκοπό την μέγιστη ανεύρεση σχετικών άρθρων. Επιπλέον, μέσα από τα άρθρα έγινε περαιτέρω αναζήτηση για δημοσιεύσεις που πιθανόν να μην είχαν εντοπισθεί στις βάσεις δεδομένων. Η αναζήτηση των άρθρων περιορίσθηκε σε άρθρα που ήταν γραμμένα στην αγγλική γλώσσα. Η μελέτη δεν χρειάσθηκε την έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής και της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας.

Κριτήρια επιλογής άρθρων

Τα κριτήρια επιλογής άρθρων ήταν: πλήρη άρθρα από πρωτογενείς μελέτες, προοπτικές ή αναδρομικές και μελέτες σύγκρισης μεταξύ των υπό διερεύνηση τεχνικών που αφορούσαν το σκοπό της μελέτης. Αποκλείστηκαν τα άρθρα που αφορούσαν ασθενείς ηλικίας > 18 ετών κατά την επέμβαση, οι βιβλιογραφικές αναφορές που περιλάμβαναν < 5 ασθενείς, τα άρθρα ανασκόπησης, οι περιλήψεις από Συνέδρια/Συμπόσια/Ημερίδες και οι μελέτες με διάρκεια μετεγχειρητικής παρακολούθησης ≤ των 6 μηνών. Επιπλέον, μελέτες στις οποίες έγιναν περισσότερες από ένα είδος επεμβάσεων και δεν ήταν σαφή και ξεχωριστά τα χαρακτηριστικά των ασθενών (αριθμός, φύλο, ηλικία, συνυπάρχουσες παθήσεις, τιμές μανομετρίας προεγχειρητικά για κάθε ομάδα, οι επιπλοκές και η αντιμετώπιση), επίσης αποκλείστηκαν.

Καταγραφή δεδομένων

Στην καταγραφή των δεδομένων περιλήφθηκαν: το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το περιοδικό, η χρονολογία δημοσίευσης, η χώρα προέλευσης, το είδος της μελέτης, ο αριθμός των ασθενών, το φύλο, η ηλικία, τα κλινικά συμπτώματα, ο τύπος της ΑΟ οποιαδήποτε προηγούμενη αντιμετώπιση (φαρμακευτική ή επεμβατική), οι μεταβολές στο ES πριν και μετά την θεραπευτική παρέμβαση, οι τιμές στην πίεση του LES πριν και μετά την παρέμβαση, οι διεγχειρητικές επιπλοκές, οι μετατροπές των επεμβάσεων, η μετεγχειρητική γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ), οι επανεπεμβάσεις και ο τύπος επανεπέμβασης, το ποσοστό επιτυχίας της κάθε μεθόδου, και η θνητότητα.

- 1. Κύριοι παράμετροι ενδιαφέροντος:** η κλινική ύφεση των συμπτωμάτων μετά την επέμβαση οριζόμενη ως $ES \leq 3$ και η πίεση του LES πριν και μετά την παρέμβαση.
- 2. Δευτερεύοντες παράμετροι ενδιαφέροντος :** οι διεγχειρητικές επιπλοκές, οι μετατροπές των επεμβάσεων, η μετεγχειρητική ΓΟΠ, οι επανεπεμβάσεις και η μέθοδος επανεπέμβασης, το ποσοστό επιτυχίας κάθε τεχνικής, και η θνητότητα.

Ορισμός επιπλοκών

Ως επιπλοκές ορίσθηκαν οι περιπτώσεις στις οποίες χρειάστηκε να γίνει παρέμβαση για να αντιμετωπισθούν (παρακέντηση με βελόνα σε περίπτωση υποδόριου εμφυσίματος, βλάβη στο βλεννογόνο που χρειάστηκε ραφές ή clips, διακοπή της επέμβασης για οποιαδήποτε λόγο, αιμορραγία, αιμοδυναμική αστάθεια κλπ.).

Αξιολόγηση της ποιότητας των άρθρων

Η αξιολόγηση της ποιότητας των συλλεγμένων άρθρων εκτιμήθηκε με τη χρήση του δείκτη για μη-τυχαιοποιημένες μελέτες (MINORS) (161). Η κλίμακα αυτή αποτελείται από 8 παραμέτρους που εξετάζουν στοιχεία σχετικά με την ποιότητα των μελετών. Κάθε απάντηση βαθμολογείται από 0-2 (0= δεν γίνεται αναφορά των στοιχείων, 1=ανεπαρκή στοιχεία, 2=επαρκής πληροφόρηση). Η ανώτερη τιμή που μπορεί να δοθεί σε μια μελέτη είναι 16. Οι υπόλοιπες απαντήσεις αξιολογούνται ως “καλή”, “επαρκής”, και “ανεπαρκής”.

Στατιστική ανάλυση

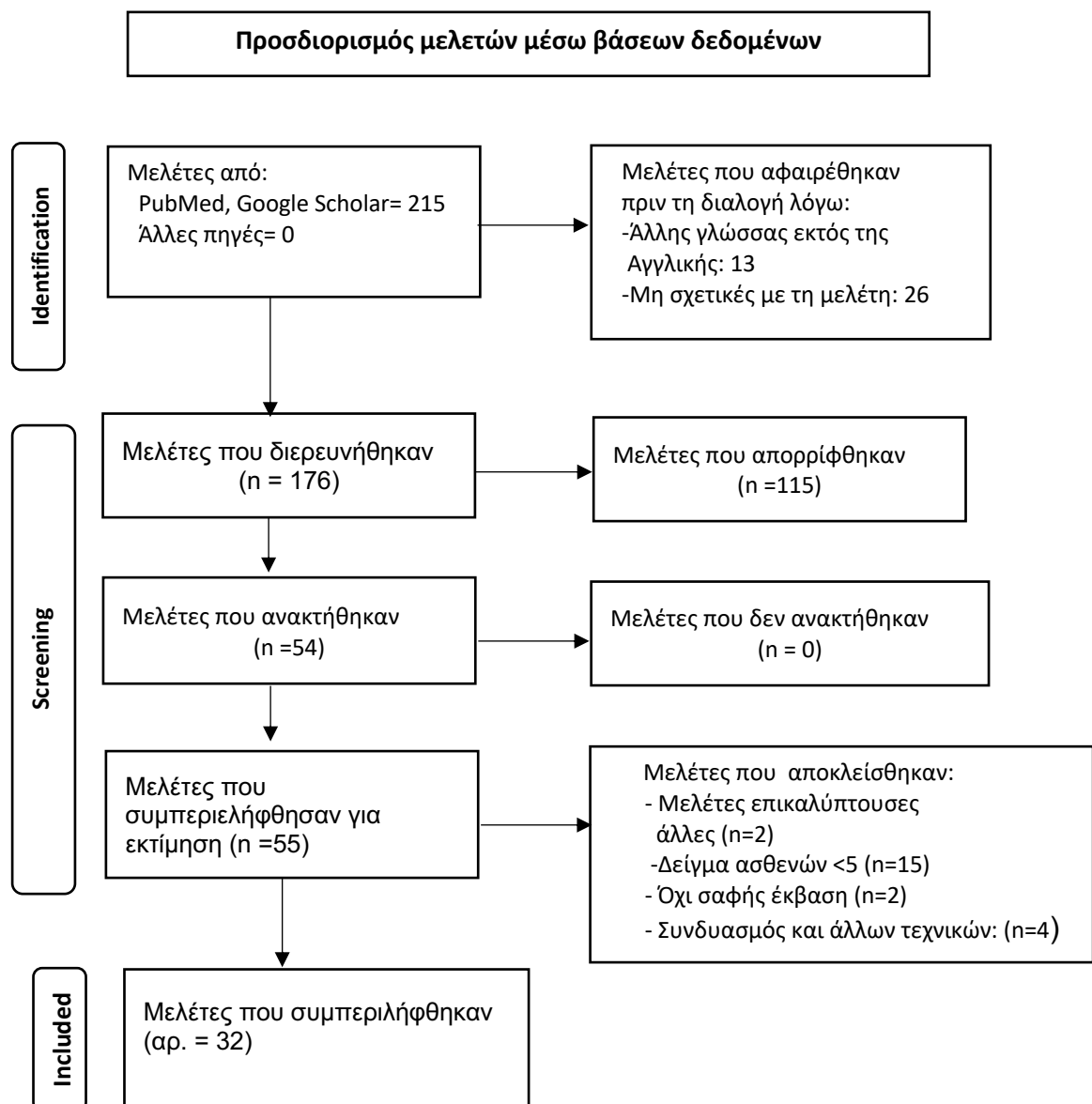
Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων ήταν η μέθοδος DerSimonian and Laird (162), μια παραλλαγή της μεθόδου αντίστροφης διακύμανσης με την επιπλέον υπόθεση ότι διαφορετικές μελέτες εκτιμούν διαφορετικές, ωστόσο σχετιζόμενες επιδράσεις. Το σφάλμα δημοσίευσης αξιολογήθηκε με τον έλεγχο κατά Egger's test (163), στις περιπτώσεις όπου συμπεριλαμβάνονταν τουλάχιστον δέκα μελέτες για την εκάστοτε αξιολογούμενη έκβαση. Η ανάλυση υλοποιήθηκε με το λογισμικό Stata Corp 2019, (Stata 16 Base Reference Manual, College Station) και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε να είναι ίσο με 0.05 (5%). Η ποσοτική σύγκριση μεταξύ των δύο μεθόδων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το Fisher exact test, για κατηγορικές μεταβλητές και με το μη παραμετρικό Mann-Whitney-U test για τις συνεχείς μεταβλητές. Περιγραφική στατιστική χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις. Όλοι οι υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS version 28. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε < 0.05.

Αποτελέσματα

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Αρχικά ανευρέθηκαν 35 εργασίες για περαιτέρω μελέτη. Στη συνέχεια, 3 μελέτες (22, 140, 142) αποκλείστηκαν επειδή οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε περισσότερες από μία χειρουργικές τεχνικές και δεν υπήρχε σαφής διαχωρισμός για τα χαρακτηριστικά των ασθενών της κάθε μελέτης και την έκβαση τους. Τελικά, 32 μελέτες (18, 135, 137, 139, 143-145, 155, 165-187) που δημοσιεύθηκαν από το 1999 έως 30 Ιουνίου 2022, πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής. Είκοσι εργασίες αναφέρονταν μόνο στη LHM (18, 135, 137, 139, 143, 149, 155, 165, 165-171, 177, 179, 185), 12 στην ROEM (172-176, 178, 180-187), ενώ δύο εργασίες (175, 185) περιλάμβαναν ασθενείς και των δύο μεθόδων. (Διάγραμμα 2).

Διάγραμμα 2. PRISMA



Τρεις μόνο μελέτες ήταν προοπτικές (172, 183, 184), ενώ οι υπόλοιπες ήταν αναδρομικές (Level of Evidence II και IV αντίστοιχα) (164). Στη μελέτη των Petrosyan και συν. (155), δεν συμπεριελήφθησαν δύο ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ΡΟΕΜ λόγω μικρού αριθμού. Τα αποτελέσματα της LHM και ΡΟΕΜ που αναφέρονται στη εργασία των Caldaro και συν. (175) αναλύθηκαν ξεχωριστά επειδή έγιναν σε 2 ξεχωριστά κέντρα και σε διαφορετικό χρόνο. Εννέα μελέτες προέρχονταν από τις ΗΠΑ, 7 από την Κίνα, 5 από την Ιταλία, 2 από το Ηνωμένο Βασίλειο, την Ινδία και τη Σαουδική Αραβία και ακολούθησαν η Γαλλία, η Βραζιλία, η Χιλή, ο Καναδάς, και η Πολωνία από μία μελέτη. (Πίνακας 4).

Το σύνολο των ασθενών ήταν 800 (κορίτσια 345, αγόρια/κορίτσια: 1:0.76). Το μεγαλύτερο αριθμό ασθενών είχαν η μελέτη των Chopé και συν. (180) και Liu και συν.(181) με 117 και 130 ασθενείς αντίστοιχα. Στις περισσότερες εργασίες η ηλικία των παιδιών κατά την επέμβαση αναφερόταν υπό τη μορφή της μέσης ή διάμεσης ηλικίας και του εύρους. (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών, είδος μελετών, κύριο ενδιαφέρον έκβασης ανά μέθοδο

| Συγγραφείς | Έτος | Χώρα | Είδος μελέτης | Αριθμός ασθενών (κορίτσια) | Ηλικία επέμβασης (έτη) |
|---------------------------------|------|-----------|---------------|----------------------------|------------------------|
| Waldhausen ¹⁶⁵ | 1999 | ΗΠΑ | Αναδρομική | 8 (5) | 14.5 (11-17) |
| Esposito ¹⁴⁹ | 2000 | Ιταλία | Αναδρομική | 8 (4) | 6.3 (2-13) |
| Rothenberg ¹³⁵ | 2001 | ΗΠΑ | Αναδρομική | 9 (-) | 12 (5-17) |
| Mehra ¹⁶⁶ | 2001 | ΗΠΑ | Αναδρομική | 22 (10) | 11.3± 3.4 |
| Patti ¹⁴⁵ | 2002 | ΗΠΑ | Αναδρομική | 13 (7) | 15 (6-17) |
| Mattioli ¹⁶⁷ | 2003 | Ιταλία | Αναδρομική | 20 (6) | |
| Paidas ¹⁶⁸ | 2007 | ΗΠΑ | Αναδρομική | 14 (6) | 17 (11-19) |
| Garzi ¹⁶⁹ | 2007 | Ιταλία | Αναδρομική | 12 (5) | 11 (3.5-16) |
| Askegard-Gismann ¹³⁷ | 2009 | Καναδάς | Αναδρομική | 26 (11) | 15 (4-18) |
| Corda ¹⁴³ | 2010 | ΗΒ | Αναδρομική | 20 (7) | 12 (5-15) |
| Tannuri ¹⁴⁴ | 2010 | Βραζιλία | Αναδρομική | 15 (8) | 12(9-17) |
| Esposito ¹³⁹ | 2013 | Ιταλία | Αναδρομική | 31 (13) | ΔΤ.8.4 |
| Alkatrawi ¹⁷⁰ | 2013 | Σ. Αραβία | Αναδρομική | 8 (4) | 4.3 (1-13) |
| Pachl ¹⁷¹ | 2014 | ΗΒ | Αναδρομική | 28 (15) | 13 (3.2-17.4) |
| Franklin ¹⁸ | 2014 | ΗΠΑ | Αναδρομική | 24 (11) | 11 (5-18) |
| Chen ¹⁷² | 2015 | Κίνα | Προοπτική | 27 (16) | 13.8 (6-17) |
| Tang ¹⁷³ | 2015 | Κίνα | Αναδρομική | 5 (2) | ΔΤ: 15 |
| Li ¹⁷⁴ | 2015 | Κίνα | Αναδρομική | 9 (5) | ΜΤ: 14.1 |
| Caldaro ¹⁷⁵ | 2015 | Ιταλία | Αναδρομική | 18 (10) | 11.6 (2-17) |
| Petrosyan ¹⁵⁵ | 2016 | ΗΠΑ | Αναδρομική | 31 (20) | 12.9 (5-18) |

| | | | | | |
|--------------------------|------|--------------|------------|----------|-----------------|
| Tan ¹⁷⁶ | 2016 | Κίνα | Αναδρομική | 21 (11) | 11.6(2-17) |
| Altokhais ¹⁷⁷ | 2016 | Σ. Αραβία | Αναδρομική | 6 (2) | 14 (9-18) |
| Nabi ¹⁷⁸ | 2016 | Ινδία | Αναδρομική | 15 (6) | 14(9-16) |
| Grabowski ¹⁷⁹ | 2017 | Πολωνία | Αναδρομική | 11 (4) | 13 (6-17) |
| Miao ¹⁸⁰ | 2018 | Κίνα | Αναδρομική | 21 (12) | - |
| Choné ¹⁸¹ | 2019 | Γαλλία | Αναδρομική | 117 (48) | 14.2±3.7 |
| Liu ¹⁸² | 2020 | Κίνα | Αναδρομική | 130 (48) | 9.7 |
| Wood ¹⁸³ | 2020 | ΗΠΑ | Προοπτική | 21 (7) | 11 (2-17) |
| Saez ¹⁸⁴ | 2021 | Χιλή | Προοπτική | 5 (1) | 11 (2-17) |
| Petrosyan ¹⁸⁵ | 2022 | ΗΠΑ | Αναδρομική | 43 (16) | - |
| Peng ¹⁸⁶ | 2022 | Κίνα | Αναδρομική | 24 (10) | 11 (2-17) |
| Nabi ¹⁸⁷ | 2022 | Ινδία | Αναδρομική | 38 (15) | 14.7±3.3 (4-19) |

*ΔΤ: Διάμεση τιμή, #ΜΤ: Μέση τιμή

Προεγχειρητικά συμπτώματα-συνυπάρχουσες παθήσεις-διάρκεια συμπτωμάτων

Η κλινική εικόνα, στις περισσότερες μελέτες ήταν η δυσφαγία, το οπισθοστερνικό άλγος, οι εμετοί, και η στασιμότητα βάρους και ανάπτυξης. Σε μικρότερο βαθμό συνυπήρχαν προβλήματα από το αναπνευστικό σύστημα (πνευμονία, συμπτώματα άσθματος) και ΓΟΠ. Οι συνυπάρχουσες παθήσεις αφορούσαν κυρίως το σύνδρομο Allgrove (171, 180) και το σύνδρομο Down (18, 144, 174, 180). Σε μια μόνο εργασία αναφέρεται οικογενής συσχέτιση (181). Η ακριβής διάγνωση στις περισσότερες μελέτες έγινε με καθυστέρηση αρκετών ετών (εύρος: 0.1-13 έτη). (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Κλινική εικόνα, συνυπάρχουσες παθήσεις, οικογενειακό ιστορικό, διάρκεια συμπτωμάτων

| Συγγραφείς | Κλινική εικόνα | Συνυπάρχουσες παθήσεις | Οικογενειακό ιστορικό | Διάρκεια συμπτωμάτων |
|---------------------------|---|------------------------|-----------------------|----------------------|
| Waldhausen ¹⁶⁵ | Δυσφαγία, αναγωγές, δυσκολία στην κατάποση στερεών τροφών, απώλεια βάρους: 4 | - | - | 3 μήνες-5 χρόνια |
| Esposito ¹⁴⁹ | Δυσφαγία >1 έτος, μηρυκασμός: 4, οπισθοστερνικό άλγος: 4, καύσος: 3, ναυτία: 3, εμετός: 6 | - | - | - |
| Rothenberg ¹³⁵ | - | - | - | 6 μήνες-2 χρόνια |
| Mehra ¹⁶⁶ | - | - | - | - |
| Patti ¹⁴⁵ | Δυσφαγία, αναγωγές, οπισθοστερνικό άλγος | - | - | 2 χρόνια |

| | | | | |
|---------------------------------|---|---|---|---|
| Mattioli ¹⁶⁷ | Δυσφαγία: 20 ασθενείς Αναπνευστικές λοιμώξεις | - | - | - |
| Paidas ¹⁶⁸ | Δυσφαγία; 100%, πνιγμός: 53.3%, πόνος στο στήθος: 46.2%, αναγωγές: 46.2% | - | - | 5±3.3 χρόνια |
| Garzi ¹⁶⁹ | Δυσφαγία, εμετός, απώλεια βάρους, αναπνευστικά προβλήματα | -Νευροκινητική καθυστέρηση:1 -Σ. Alport:1 -Σ. Rett:1 | - | - |
| Askegard-Gismann ¹³⁷ | Δυσφαγία: όλοι οι ασθενείς Παλινδρόμηση ± εμετός: 50% των ασθενών | - | - | - |
| Corda ¹⁴³ | - | - | - | Μέσος όρος: 2.4 χρόνια |
| Tannuri ¹⁴⁴ | Δυσφαγία, βήχας, οπισθοστερνικός καύσος | Σ. Down: 1 Σ. Berardinelli:1 Μυελομηνιγγοκήλη : 1 | - | Μέσος όρος: 30 μήνες (4 μήνες-7 χρόνια) |
| Esposito ¹³⁹ | Δυσφαγία, εμετός, Αναγωγές, ναυτία, θωρακικό καύσος | - | - | - |
| Alkatrawi ¹⁷⁰ | Δυσφαγία, απώλεια βάρους, αναγωγές, εμετός:5, πνευμονίες: 2 | - | - | - |
| Pachi ¹⁷¹ | - | Σ. Allgrove :1 Αδακρύα: 1 | - | - |
| Franklin ¹⁸ | Δυσφαγία: 83.3%, εμετός: 58%, απώλεια βάρους: 46%, θωρακαλγία: 42%, αναγωγή: 17%, οδυνοφαγία: 8% | Σκληροδερμία:1 Σ. Down :1 ΙΦΝΕ:1 Σ. Sjogren.:1 Σ. Pott's :1 | - | 2.8 (1-11) χρόνια |
| Chen ¹⁷² | Απώλεια βάρους | - | - | 1.7 χρόνια (0.1-2.3 χρόνια) |
| Tang ¹⁷³ | Δυσφαγία | - | - | 12 μήνες (3-15) |
| Li ¹⁷⁴ | - | - | - | 26.4 (6-60) μήνες |
| Caldaro ¹⁷⁵ | - | Σ. Down +πεταλοειδής νεφρός | - | - |
| Petrosyan ¹⁵⁵ | Δυσφαγία: 28 Θωρακαλγία: 19 Εμετός: 17 Αναγωγές: 8 Οδυνοφαγία: 6 | - | - | 2.8 (1-11) |
| Tan ¹⁷⁶ | Δυσφαγία, αναγωγές, απώλεια βάρους, θωρακικό άλγος | - | - | 23.6±16.8 μήνες |

| | | | | |
|--------------------------|---|--|---|------------------------------|
| Altokhais ¹⁷⁷ | Δυσφαγία: 6, Εμετός/αναγωγές: 4 Νυκτερινό άσθμα:4 Εκδηλώσεις άσθματος: 3 Στασιμότητα ανάπτυξης: 2 | - | - | - |
| Nabi ¹⁷⁸ | - | - | - | 29 μήνες (5-96 μήνες) |
| Grabowski ¹⁷⁹ | Δυσφαγία; 100% αναπνευστική δυσχέρεια: 45%, στασιμότητα βάρους: 70%, εμετός/αναγωγές: 90% | - | - | 7-36 μήνες |
| Miao ¹⁸⁰ | Καθυστέρηση ανάπτυξης: 3/21 Απώλεια βάρους | - | - | 1.5 χρόνια (0.3- 2.5 έτη) |
| Choné ¹⁸¹ | Δυσφαγία, αναγωγές, οπισθοστερνικό άλγος, απώλεια βάρους | Σ. Allgrove: 3 Σ. Down: 2 | 1 | 21.3±21.2 μήνες |
| Liu ¹⁸² | Δυσφαγία, εμετοί, εισοφήσεις, στασιμότητα ανάπτυξης, ασθματικές κρίσεις | Αυτοάνοσα νοσήματα: 12 (ουρτικάρια: 6, έκζεμα: 4, άσθμα: 1, αγκυλωτική σπονδυλίτιδα: 1) | - | 1 (0.1-13 έτη) |
| Wood ¹⁸³ | Δυσφαγία, αναγωγές/εμετοί, οπισθοστερνικό άλγος | - | - | - |
| Saez ¹⁸⁴ | Δυσφαγία, απώλεια βάρους, αναγωγές, οπισθοστερνικό άλγος; όλοι οι ασθενείς | - | - | - |
| Petrosyan ¹⁸⁵ | - | Σ. Down:1, Σ. Allgrove:2 Σ. MIRAGE:1 Σ. CMPPA:3 | - | - |
| Peng ¹⁸⁶ | Δυσφαγία, αναγωγές, απώλεια βάρους | - | - | 14.5 μήνες (3- 84 μήνες) |
| Nabi ¹⁸⁷ | Δυσφαγία, απώλεια βάρους, αναγωγές, οπισθοστερνικό άλγος | - | - | - |

Προηγούμενες παρεμβάσεις

Πριν την μελέτη των υπό διερεύνηση χειρουργικών τεχνικών είχαν προηγηθεί: διαστολές με μπαλόνι (BD) σε 109 ασθενείς, έγχυση αλλαντικής τοξίνης (BT) σε 28 ασθενείς, συνδυασμός BD και BT σε 16 ασθενείς, φαρμακευτική αγωγή με

αναστολείς ασβεστίου σε 29 ασθενείς, ενώ σε 2 περιπτώσεις τοποθετήθηκε προσωρινά stent. (Πίνακας 6). Επιπλέον, 7 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ΡΟΕΜ, είχαν χειρουργηθεί στο παρελθόν είτε με LHM (4 ασθενείς), είτε ανοιχτά (1 ασθενής), είτε είχε προηγηθεί πάλι ΡΟΕΜ (2 ασθενείς) (Πίνακας 6).

Διάγνωση της ΑΟ

Η κλινική αξιολόγηση της ΑΟ με το ES, έγινε συστηματικά σε όλες τις μελέτες που αφορούσαν την τεχνική ΡΟΕΜ και μόνο σε μια (175) που αφορούσε τη LHM (Πίνακας 6). Από τα δεδομένα που υπήρχαν προέκυψε ότι οισοφαγογράφημα έγινε σε ποσοστό 96.8% ασθενείς, ενδοσκόπηση του οισοφάγου στο 97% των ασθενών και μανομετρία σε ποσοστό 94.13%. Σε δύο εργασίες (145, 149) έγινε προεγχειρητικά και 24ωρη pH-μετρία.

Πίνακας 6. Προηγούμενες επεμβάσεις - Διαγνωστική προσέγγιση της ΑΟ προεγχειρητικά

| Συγγραφείς | Προηγούμενες επεμβάσεις (αρ. ασθενών) | ES/άλλο score | Οισοφαγο/φρημα | Τύπος ΑΟ | Ενδο/πηση | Μανομετρία |
|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|----------------|----------|-----------|------------|
| Waldhausen ¹⁶⁵ | *BD: 3 #BT: 2 | Δυσφαγίας score: 1-5 | 8/8 | - | 8/8 | 8/8 |
| Esposito ¹⁴⁹ | ×CB: 4 | - | 8/8 | - | 8/8 | 8/8 |
| Rothenberg ¹³⁵ | BD: 5 | - | 9/9 | - | - | 3/9 |
| Mehra ¹⁶⁶ | BD: 12 BT:7, CB: 2 | - | 22/22 | - | - | 22/22 |
| Patti ¹⁴⁵ | - | - | 13/13 | - | 13/13 | 13/13 |
| Mattioli ¹⁶⁷ | - | - | 20/20 | - | 20/20 | 20/20 |
| Paidas ¹⁶⁸ | BT: 1 BD:2 BT + BD: 4 | Δυσφαγίας score: 0-10 | 3/14 | - | 4/14 | 8/14 |
| Garzi ¹⁶⁹ | - | - | 14/14 | - | 14/14 | 14/14 |
| Askegars-Giesmann ¹³⁷ | BT: 6 BD:6 | - | - | - | - | - |
| Corda ¹⁴³ | BD: 6 | - | 20/20 | - | 20/20 | 20/20 |
| Tannuri ¹⁴⁴ | BD: 5 | - | 8/8 | - | 15/15 | 15/15 |
| Esposito ¹³⁹ | - | - | 31/31 | - | 31/31 | 31/31 |
| Alkhatrawi ¹⁷⁰ | - | - | - | - | 8/8 | 8/8 |
| Pachi ¹⁷¹ | BD: 9, BT: 1 CB:1 | - | 28/28 | - | - | 25/28 |
| Franklin ¹⁸ | CB: 2 BD: 4 | - | - | - | 24/24 | 9/24 |

| | | | | | | |
|--------------------------|--|---------|---------|--|---------|-----------------|
| Chen ¹⁷² | CB: 8, BT: 1. Stent: 1 | 27/27 | 27/27 | - | 27/27 | 27/27 ^(HRM) |
| Tang ¹⁷³ | BD: 4 | 5/5 | 5/5 | - | 5/5 | 5/5 |
| Li ¹⁷⁴ | - | 9/9 | 9/9 | - | 9/9 | 9/9 |
| Caldaro ¹⁷⁵ | -LHM CB:1 -POEM BD: 1 | 18/18 | 18/18 | - | 18/18 | 18/18 |
| Petrosyan ¹⁵⁵ | - | 31/31 | 10/31 | - | 10/31 | 10/31 |
| Tan ¹⁷⁶ | - | 21/21 | 21/21 | - | 21/27 | 21/21 |
| Altokhais ¹⁷⁷ | - | - | 6/6 | - | 6/6 | 4/6 |
| Nabi ¹⁷⁸ | BD: 6 HM: 1 LHM+BD: 1 | 10/15 | 15/15 | I:4, II:10 III: 1 | 15/15 | 15/15 (HRM) |
| Grabowski ¹⁷⁹ | - | - | 11/11 | - | 7/11 | 5/11 |
| Miao ¹⁸⁰ | CB: 5 BD: 1 | - | 21/21 | - | 21/21 | 21/21 (HRM) |
| Chong ¹⁸¹ | BD: 16 BT: 8 BD+BT: 6 | 117/117 | 117/117 | I: 36, II: 65 III: 8 Αδιάγνωστος: 7 | 117/117 | 117/117 |
| Liu ¹⁸² | BD: 12 BT: 1 Stent: 3 *OHM: 3 POEM:1 | 130/130 | 130/130 | I: 40, II:65 III:7 Αδιάγνωστος: 16 | 130/130 | 130/130 |
| Wood ¹⁸³ | BD:1 BT: 2 | 21/21 | - | I: 11, II:10 | 21 | 21/21 |
| Saez ¹⁸⁴ | LHM: 1 | 5/5 | 5/5 | II: 5 | 5/5 | 5/5 (HRM) |
| Petrosyan ¹⁸⁵ | LHM: 3 BD+ BT: 16 LHM=>POEM: 1 | 37/43 | - | I:9, II:25 III:3 | - | - |
| Peng ¹⁸⁶ | LHM:1 BD: 1 | 21/24 | 24/24 | I: 4, II: 10 I:3 | 24/24 | 24/24 |
| Nabi ¹⁸⁷ | BD: 9 OHM: 1 BD+OHM: 1 | 38/38 | 38/38 | I:11, II:23 III:1 | 38/38 | 38/38 (HRM) |

*BD: Balloon dilation, #BT: Botulinum toxin, *CB: Calcium blockers, ^HRM: High resolution manometry

Αποτελέσματα LHM

Σε LHM υποβλήθηκαν συνολικά 293 ασθενείς. Οι περισσότερες επεμβάσεις (74.35%) συνοδεύονταν από θολοπλαστική, με συχνότερες την Dor (66%%) και την Touret (19.7%). (Πίνακας 7).

Μετατροπές από LHM σε OHM (Open Heller Myotomy-OHM εφεξής) ανέφεραν 3 μελέτες (143, 144, 166) και αφορούσαν 7 ασθενείς. Σε ένα ασθενή η μετατροπή οφειλόταν σε παρουσία εύθραυστου οισοφάγου λόγω χρόνιας φλεγμονής (144), σε 4 άλλους ασθενείς η μετατροπή έγινε είτε λόγω ρήξης του οισοφάγου από θερμική

βλάβη είτε από κάκωση λόγω βλάβης της κάμερας ή από το ενδοσκόπιο (143), ενώ τέλος σε 2 ασθενείς δεν αναφέρθηκαν οι λόγοι (166).

Πίνακας 7. LHM ± θολοπλαστική, μετατροπές σε άλλο τύπο επέμβασης

| Συγγραφείς | LHM±θολοπλαστική, αριθμός ασθενών | Μετατροπές |
|----------------------------------|---|--------------------------|
| Waldhausen ¹⁶⁵ | [†] LHM + [^] DF: 8 | - |
| Esposito ¹⁴⁹ | LHM + DF:8 | - |
| Rothenberg ¹³⁵ | LHM+ ^{*TF} : 1, DF: 4 | - |
| Mehra ¹⁶⁶ | LHM + TF: 7 LHM+ DF: 8 LHM+ [‡] NF: 1 | 2 LHM=> [¶] OHM |
| Patti ¹⁴⁵ | LHM +DF: 13 | - |
| Mattioli ¹⁶⁷ | LHM: 20 | - |
| Paidas ¹⁶⁸ | LHM+F: 14 | - |
| Garzi ¹⁶⁹ | LHM +DF:6, LHM+ [×] ThalF:6 | - |
| Askegars-Giesmann ¹³⁷ | LHM:1 LHM+DF:2 LHM+TF: 23 | - |
| Corda ¹⁴³ | LHM:20 | 4LHM=>OHM |
| Tannuri ¹⁴⁴ | LHM+DF:15 | 1 LHM=>OHM |
| Esposito ¹³⁹ | LHM+DF: 31 | - |
| Alkhatrawi ¹⁷⁰ | LHM : 8 | - |
| Pachl ¹⁷¹ | LHM: 18 LHM+DF:9, LHM+ NF:1 | - |
| Franklin ¹⁸ | LHM:3, LHM+ThalF:2, LHM+DF:19 | - |
| Caldaro ¹⁷⁵ | LHM+DF: 9 | - |
| Petrosyan ¹⁵⁵ | LHM: 4 LHM+DF: 25 LHM+ThF:2 | - |
| Altokhais ¹⁷⁷ | R- LHM+TF:6 | - |
| Grabowski ¹⁷⁹ | LHM+TF:9, LHM+DF:2 | - |
| Petrosyan ¹⁸⁵ | LHM: 9 | - |

[†]LHM: Laparoscopic Heller myotomy [¶]OHM: Open Heller myotomy, [^]DF: Dor fundaplication, ^{*}TF: Toupet fundaplication, [‡]NF: Nissen fundoplication

Οι συχνότερες διεγχειρητικές επιπλοκές ήταν η ρήξη του βλεννογόνου (7-25%), η ρήξη του τοιχώματος του οισοφάγου και το υποδόριο εμφύσημα. ΓΟΠ αναφέρθηκε σε 6 (2.1%) ασθενείς (135, 137, 165, 171, 175), στους οποίους είχε γίνει ταυτόχρονα και θολοπλαστική (Dor ή Toupet) (Πίνακας 8).

Επανεπεμβάσεις λόγω αποτυχίας της LHM παρατηρήθηκαν σε 43 (14.7%) ασθενείς. (Πίνακας 8). Σε ποσοστό 42% η αντιμετώπιση έγινε με BD και BT, στο 20%

επαναλήφθηκε η LHM, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό LHM, BD και BT. Σε ένα μόνο ασθενή η αποτυχία της LHM αντιμετωπίστηκε με ΟΗΜ (149).

Πίνακας 8. LHM. Διεγχειρητικές επιπλοκές, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, επιτυχία μεθόδου, επανεπεμβάσεις και μέθοδος, θνητότητα

| Συγγραφείς | Διεγχειρητικές επιπλοκές (%) | ΓΟΠ (αριθμός ασθενών) | Επιτυχία LHM (%) Επανεπέμβαση (Μέθοδος) | Θνητότητα % |
|----------------------------------|--|-----------------------|---|-------------|
| Waldhausen ¹⁶⁵ | Υποδόριο εμφύσημα: 2/8 (25) | 1 | 8/8 (100) | 0 |
| Esposito ¹⁴⁹ | Ρήξη βλεννογόνου, διαφυγή: 2/8 (25) | 0 | 7/8 (87.5) (ΟΗΜ:1) | 0 |
| Rothenberg ¹³⁵ | Ρήξη οισοφάγου 2/9 (20) | 2 | 5/5(100) | 0 |
| Mehra ¹⁶⁶ | Ρήξη οισοφάγου: 3/22(11.1) | 0 | 22/22 (100) | 0 |
| Patti ¹⁴⁵ | 0 | 0 | 13/13 (100) | 0 |
| Mattioli ¹⁶⁷ | Ρήξη βλεννογόνου, αιμορραγία 2/20 (10) | 0 | 19/20 (95) BD:1 | 0 |
| Paidas ¹⁶⁸ | Ρήξη βλεννογόνου 1/14(7) | - | 12/14 (85.7) LHM (2) | 0 |
| Garzi ¹⁶⁹ | Ρήξη βλεννογόνου 1/12(8.3) | - | 10/11 (93) LHM (1) | 0 |
| Askegars-Giesmann ¹³⁷ | Ρήξη βλεννογόνου 3/26(12.5) | 1 | 20/ 26 (73) BD (3) LHM (3) | 0 |
| Corda ¹⁴³ | Ρήξη βλεννογόνου 2/20 (10) | 0 | 16/20 (80) LHM (2) BD/BT (2) | 0 |
| Tannuri ¹⁴⁴ | Ρήξη βλεννογόνου 2/15(15) | - | 14/15 (93.3) BT (1) | 0 |
| Esposito ¹³⁹ | Ρήξη βλεννογόνου 3/31(9.6) | - | 28/31 (90) LHM (1) BD (2) | 0 |
| Alkhatrawi ¹⁷⁰ | 0 | - | 8/8 (100) | 0 |
| Pachl ¹⁷¹ | Ρήξη βλεννογόνου 1/28(3.6) | 1 | 20/28 (72) BD (6), BD +LHM (1) LHM (1) | 0 |
| Franklin ¹⁸ | Ρήξη βλεννογόνου 2/28(8.3) | - | 21/28 (87.5) BD (2), LHM: (1) | 0 |
| Caldaro ¹⁷⁵ | Ρήξη βλεννογόνου 1/9(11.1) | 1 | 7/9 (77.7) BD (2) | 0 |
| Petrosyan ¹⁵⁵ | Ρήξη βλεννογόνου 2/31(6.4) | - | 24/31 (79) BD (5) | 0 |

| | | | | |
|--------------------------|------------------------------|---|--------------------------------|---|
| | | | LHM+κατάργηση DF (2) | |
| Altokhais ¹⁷⁷ | 0 | - | 6/6 (100) | 0 |
| Grabowski ¹⁷⁹ | Ρήξη βλεννογόνου 2/11(16) | - | 7/11 (73) BD (3) LHM (1) | 0 |
| Petrosyan ¹⁸⁵ | - | - | 3/9 (33,3) BD (6) | 0 |

[^] ΒΓ: Βαριούχο γεύμα, ²ΒΣ: Βάρος σώματος

Αποτελέσματα ΡΟΕΜ

Σε ΡΟΕΜ υποβλήθηκαν 507 ασθενείς. Σχεδόν όλες έγιναν για πρώτη φορά, εκτός από 1 ασθενή ο οποίος υπεβλήθη εκ νέου σε ΡΟΕΜ, μετά από την πρώτη αποτυχημένη προσπάθεια (185). Σε κανένα ασθενή δεν έγινε μετατροπή σε ΟΗΜ ή LHM. (Πίνακας 9).

Πίνακας 9. ΡΟΕΜ, μετατροπές, διάρκεια χειρουργείου, διάρκεια νοσηλείας

| Συγγραφείς | ΡΟΕΜ Αριθμός ασθενών | Μετατροπές |
|--------------------------|-------------------------|------------|
| Chen ¹⁷² | 26 | - |
| Tang ¹⁷³ | 5 | - |
| Li ¹⁷⁴ | 9 | - |
| Caldaro ¹⁷⁵ | 9 | - |
| Tan ¹⁷⁶ | 21 | - |
| Nabi ¹⁷⁸ | 15 | - |
| Miao ¹⁸⁰ | 21 | - |
| Choné ¹⁸¹ | 117 | - |
| Liu ¹⁸² | 130 | - |
| Wood ¹⁸³ | 21 | - |
| Saez ¹⁸⁴ | 5 | - |
| Petrosyan ¹⁸⁵ | 37 | - |
| Peng ¹⁸⁶ | 24 | - |
| Nabi ¹⁸⁷ | 38 | - |

Σε κανένα ασθενή δεν έγινε μετατροπή της επέμβασης. Η χειρουργική διάρκεια κυμάνθηκε από 30 minμέχρι 240min. Το εύρος νοσηλείας μετεγχειρητικά ήταν 1-21 ημέρες.

Οι πιο συχνές διεγχειρητικές επιπλοκές αφορούσαν τον τραυματισμό του βλεννογόνου του οισοφάγου ο οποίος αντιμετωπίστηκε με clips διεγχειρητικά, το υποδόριο εμφύσημα, και το πνευμοπεριτόναιο (Πίνακας 10). Σε μία μελέτη

(181)δημιουργήθηκε οισοφαγο-πλευριτικό συρίγγιο που αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με παροχέτευση. ΓΟΠ παρατηρήθηκε σε 15 ασθενείς (15%).

Σε 13 (2.7%) ασθενείς έγινε επανεπέμβαση λόγω αποτυχίας της ΡΟΕΜ, η οποία αντιμετωπίστηκε με ΒΔ (4 ασθενείς), LHM (2 ασθενείς) και επανάληψη της ΡΟΕΜ (5 ασθενείς).

Πίνακας 10.ΡΟΕΜ: Διεγχειρητικές επιπλοκές, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, επιτυχία της μεθόδου, μέθοδος επανεπέμβασης, θνητότητα

| Συγγραφείς | Διεγχειρητικές επιπλοκές (%) | #ΓΟΠ (αρ. ασθενών) | Επιτυχία ΡΟΕΜ (%), Επανεπέμβαση (Μέθοδος) | Θνητότητα (%) |
|--------------------------|---|--------------------|---|---------------|
| Chen ¹⁷² | Τραυματισμός ή ρήξη βλεννογόνου: 5/27 (19.2) Πνευμοθώρακας 1/27(3.8) | 5 | 27/27 (100) | 0 |
| Tang ¹⁷³ | 0 | 0 | 5/5 (100) | 0 |
| Li ¹⁷⁴ | Υποδόριο εμφύσημα 1/9(11.1) | - | - | 0 |
| Caldaro ¹⁷⁵ | Ρήξη βλεννογόνου: 1/9 (11.1) , Πνευμοπεριτόναιο: 1/9 (11.1) | 2 | 9/9 (100) | 0 |
| Tan ¹⁷⁶ | Υποδόριο εμφύσημα 2/21 (8.3) | - | 21/21 (100) | 0 |
| Nabi ¹⁷⁸ | 0 | 3 | 15/15 (100) | 0 |
| Miao ¹⁸⁰ | Ρήξη βλεννογόνου 1/21 (4.7) Υποδόριο εμφύσημα, πνευμοπεριτόναιο 9/21(42.8%) | 6 | - | 0 |
| Choné ¹⁸¹ | Αιμορραγία 1/117(1) Οισοφαγο-πλευριτικό συρίγγιο, υποδόριο εμφύσημα 7/117(6) | 17 | 117/117 (100) | 0 |
| Liu ¹⁸² | Πνευμοθώρακας 1/130 (0.75) Αιμοδυναμική αστάθεια 1/130 (0.75) | 30 | 125/130 (96.5) reΡΟΕΜ(5) | 0 |
| Wood ¹⁸³ | 28.6 Ρήξη, πνευμοπεριτόναιο, υποδόριο εμφύσημα 6(28.6%) | - | 18/ 21 (85.7) reΡΟΕΜ(2) LHM (1) | 0 |
| Saez ¹⁸⁴ | 0 | 0 | 5/5 (100) | 0 |
| Petrosyan ¹⁸⁵ | Ρήξη βλεννογόνου, πνευμοπεριτόναιο, πνευμοθώρακας | - | 32/37 (86.5) BD (4), | 0 |

| | | | | |
|---------------------|--|---|---------------|---|
| | 16/37 (43.2) | | LHM (1) | |
| Peng ¹⁸⁶ | Υποδόριο και οπισθοπεριτοναϊκό εμφύσημα 3/37(8.3) | 5 | 24/24 (100) | 0 |
| Nabi ¹⁸⁷ | 0 | 5 | 35/ 38 (94.7) | 0 |

Σύγκριση μεταξύ LHM και POEM

Η σύγκριση μεταξύ LHM και POEM δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις διεγχειρητικές επιπλοκές, τις μετατροπές, την μετεγχειρητική ΓΟΠ, τις επανεπεμβάσεις, και την επιτυχή έκβαση ($p=0.139$, $p=0.118$, $p=0.125$, τις επανεπεμβάσεις $=0.50$, και $p=0.53$, αντίστοιχα). Ενδιαφέρον είναι ότι διεγχειρητικά, καμία POEM δεν μετατράπηκε σε άλλη επέμβαση, σε αντίθεση με τη LHM (Πίνακας 11).

Πίνακας 11. LHM vs POEM. Σύγκριση διεγχειρητικών επιπλοκών, μετατροπών, ΓΟΠ και επιτυχούς έκβασης μεταξύ των 2 μεθόδων (mean±SD).

| | LHM | POEM | p |
|--------------------------|------------|------------|-------|
| Διεγχειρητικές επιπλοκές | 1.93±0.704 | 3.73±4.3 | 0.139 |
| Μετατροπές | 2.33±0.528 | - | 0.118 |
| ΓΟΠ | 1.20±0.47 | 6.63±6.025 | 0.125 |
| Επανεπεμβάσεις | 3.54±2.50 | 4.0±1.15 | 0.50 |
| Επιτυχής έκβαση | 90.68±8.68 | 93.03±12.2 | 0.53 |

Μετά-ανάλυση

Στη μετά-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 11 συνολικά μελέτες που αφορούσαν το ES, και 9 την πίεση του LES. Από το σύνολο των μελετών μία μόνο (175) αναφερόταν στην αποτελεσματικότητα και των δύο μεθόδων (LHM και POEM). Σχετικά με αυτή τη μελέτη, υπολογίσαμε τα αποτελέσματα της κάθε μεθόδου χωριστά, σαν να πρόκειται για δύο διαφορετικές μελέτες, ενώ οι υπόλοιπες παρουσίαζαν τα αποτελέσματα μόνο της POEM. Η αξιολόγηση έγινε με βάση την διαφορά στο μέσο ES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά και στην διαφορά της μέσης πίεσης του LES

επίσης προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Όσο χαμηλότερη η τιμή του μέσου ES ή της μέσης τιμής του LES τόσο καλύτερα τα αποτελέσματα της μεθόδου παρέμβασης.

Πίνακας 12. Αποτελέσματα μετά-ανάλυσης για την διαφορά στο μέσο ES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για την POEM. SMD= standardized mean difference

| Μελέτη | SMD | [95% Confidence Interval] | | % Weight |
|--------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|-----------------|
| Li ¹⁷⁴ | 4.253 | 2.514 | 5.992 | 6.49 |
| Chen ¹⁷² | 5.804 | 4.568 | 7.041 | 9.03 |
| Tang ¹⁷³ | 4.963 | 2.233 | 7.692 | 3.54 |
| Caldaro ¹⁷⁵ | 4.631 | 2.779 | 6.482 | 6.03 |
| Tan ¹⁷⁶ | 4.806 | 3.176 | 6.437 | 6.97 |
| Nabi ¹⁷⁸ | 5.026 | 3.528 | 6.524 | 7.60 |
| Chone ¹⁸¹ | 3.859 | 3.424 | 4.294 | 13.90 |
| Liu ¹⁸² | 4.413 | 3.961 | 4.865 | 13.82 |
| Wood ¹⁸³ | 2.263 | 1.481 | 3.046 | 11.88 |
| Petrosyan ¹⁸⁵ | 4.956 | 4.027 | 5.885 | 10.93 |
| Peng ¹⁸⁶ | 4.665 | 3.556 | 5.773 | 9.80 |
| Pooled SMD | 4.387 | 3.799 | 4.974 | 100.00 |

Heterogeneity chi-squared = 38.51 (d.f. = 10) $p < 0.001$

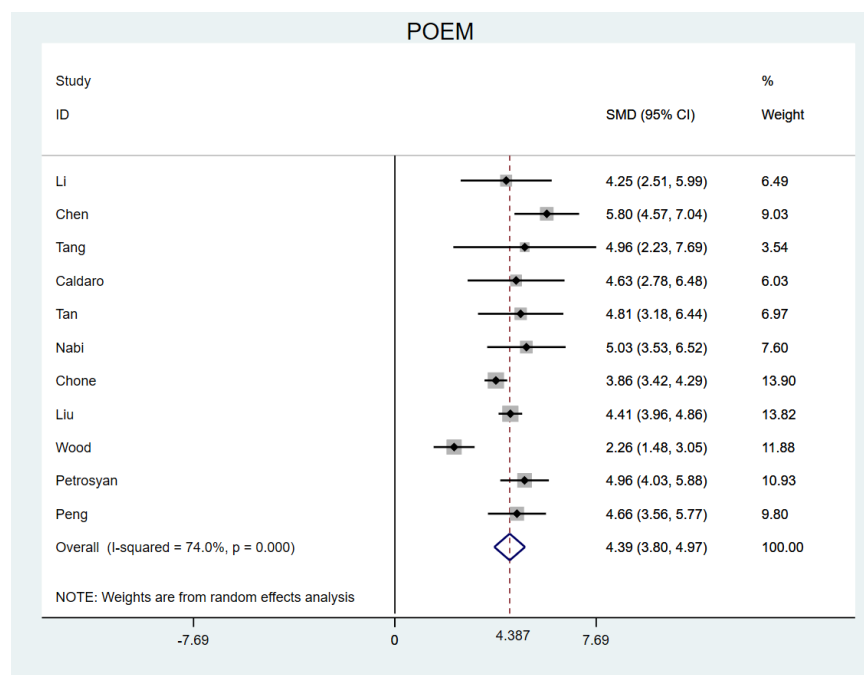
I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 74.0%

Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.5969

Test of SMD=0: $z = 14.64$ $p < 0.001$

Όλες οι μελέτες έδειξαν υψηλότερη τιμή μέσου ES προεγχειρητικά σε σχέση με μετεγχειρητικά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων η συνολική διαφορά στο μέσο ES πριν και μετά την επέμβαση για την μέθοδο POEM ήταν 4.387 (95% CI.: 3.799 – 4.974) το οποίο είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετικό του μηδενός ($p < 0.001$). Σύμφωνα με τον έλεγχο χ -τετράγωνο για ετερογένεια υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2=74\%$, $p < 0.001$).

Εικόνα 13: Forrest plot για την διαφορά του μέσου ES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για την μέθοδο POEM



Αξιολόγηση του σφάλματος δημοσίευσης

Σύμφωνα με τον έλεγχο Egger για αξιολόγηση του σφάλματος δημοσίευσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό σφάλμα ($p=0.452$).

Πίνακας 13: Έλεγχος Egger για το σφάλμα δημοσίευσης για την διαφορά του μέσου ES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά της POEM

| | | | | | | |
|---|--------|---------------|---------|---------|----------|--------|
| Number of Studies = 11 | | Root MSE=40.7 | | | | |
| Std_Eff | Coef. | Std. Error | t | p-value | 95% C.I. | |
| Slope | -6.679 | 0.055 | -121.39 | <0.001 | -6.803 | -6.554 |
| Bias | 11.501 | 14.643 | 0.79 | 0.452 | -21.623 | 44.626 |
| Test of H0: no small-study effects, $p = 0.452$ | | | | | | |

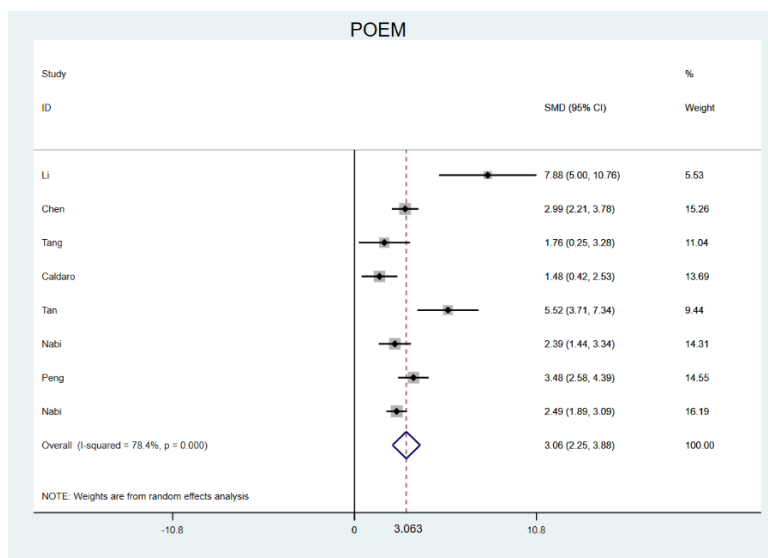
Πίνακας 14. Αποτελέσματα μετά-ανάλυσης για την διαφορά στη μέση πίεση του LES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για την POEM.

| Study | SMD | [95% Confidence Interval] | | % Weight |
|---------------------|-------|---------------------------|--------|----------|
| Li ¹⁷⁴ | 7.876 | 4.995 | 10.758 | 5.53 |
| Chen ¹⁷² | 2.995 | 2.210 | 3.780 | 15.26 |

| | | | | |
|--|-------|-------|-------|--------|
| Tang ¹⁷³ | 1.765 | 0.254 | 3.276 | 11.04 |
| Caldaro ¹⁷⁵ | 1.477 | 0.421 | 2.533 | 13.69 |
| Tan ¹⁷⁶ | 5.525 | 3.707 | 7.343 | 9.44 |
| Nabi ¹⁷⁸ | 2.388 | 1.438 | 3.338 | 14.31 |
| Peng ¹⁸⁶ | 3.484 | 2.575 | 4.394 | 14.55 |
| Nabi ¹⁸⁷ | 2.491 | 1.888 | 3.094 | 16.19 |
| D+I-pooledSMD | 3.063 | 2.247 | 3.879 | 100.00 |
| Heterogeneity chi-squared = 32.47 (d.f. = 7) p = 0.000 | | | | |
| I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 78.4% | | | | |
| Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.9760 | | | | |
| Test of SMD=0 : z= 7.36, p = 0.000 | | | | |

Όλες η μελέτες είχαν υψηλότερη μέση πίεση του LES προεγχειρητικά σε σύγκριση με αυτήν μετεγχειρητικά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του μοντέλου τυχαίων επιδράσεων η συνολική διαφορά στη μέση πίεση του LES πριν και μετά την επέμβαση για την μέθοδο POEM ήταν 3.63 (95% CI.: 2.247 – 3.879) το οποίο είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετικό του μηδενός ($p < 0.001$). Σύμφωνα με τον έλεγχο χ-τετράγωνο για ετερογένεια υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2 = 78.4\%$, $p < 0.001$)

Εικόνα 14. Forrest plot για την διαφορά του μέσου LES προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά για την POEM



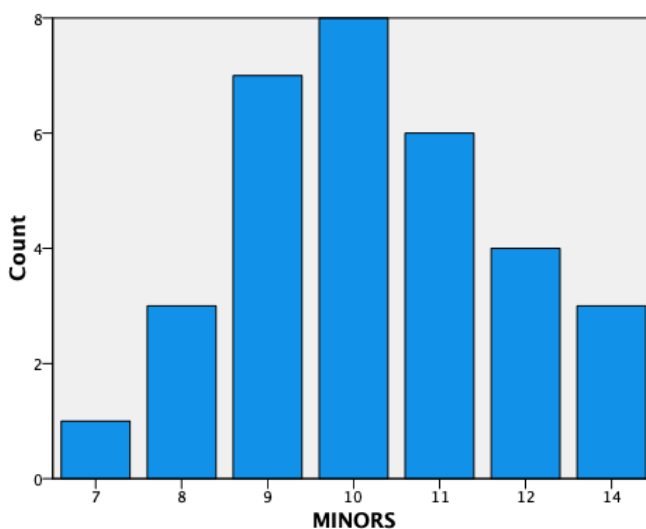
Θνητότητα

Όπως φαίνεται στους Πίνακες 8 και 10, σε καμία μελέτη δεν αναφέρθηκε θάνατος ασθενούς.

Ποιότητα των Μελετών

Η συνολική ποιότητα των μελετών χαρακτηρίστηκε ως *ικανοποιητική* με διάμεσο MINORS score 10 (εύρος 7-14). Όλες οι μελέτες είχαν σαφή απάντηση στο ερώτημα 1 της μεθόδου που αφορούσε τον “σαφή σκοπό της μελέτης” καθώς και τα “καταληκτικά σημεία” (ερώτημα 4). Όλες οι μελέτες επίσης είχαν ικανοποιητικό αποτέλεσμα όσον αφορά τις ερωτήσεις 6 και 7 που αφορούσαν την “επαρκή διαχρονική παρακολούθηση” και την “απώλεια < 5% των ασθενών” στο διάστημα αυτό. Αντιθέτως, οι περισσότερες μελέτες δεν διευκρίνιζαν σαφώς αν η ροή των ασθενών ήταν συνεχής ή είχε γίνει επιλογή, γεγονός που μπορεί να εγείρει την πιθανότητα επιλογής των ασθενών. Επιπλέον, σε καμία μελέτη δεν είχε γίνει εκτίμηση της αξιοπιστίας του αριθμού των ασθενών κάθε μελέτης, καθώς μερικές από αυτές τις μελέτες παρουσίαζαν “προκαταρκτικά αποτελέσματα”. (Εικόνα 15).

Εικόνα 15. Αξιολόγηση της ποιότητας των άρθρων με τη χρήση του δείκτη MINORS για μη-τυχαιοποιημένες μελέτες



Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή, δεν ήμασταν σε θέση να συγκρίνουμε τις διαφορετικές μεθόδους παρέμβασης (LHM, και POEM) διότι σχεδόν όλες οι μελέτες που αφορούσαν κυρίως την LHM δεν ανέφεραν το ES ή τη μέση πίεση του LES πριν και μετά την επέμβαση, τις τυπικές τους αποκλίσεις, τις διακυμάνσεις ή τα διαστήματα εμπιστοσύνης. Συνεπώς, περιορίσαμε την ανάλυση στον υπολογισμό της συνολικής επίδρασης της διαφοράς του μέσου ES και της μέσης πίεσης του LES πριν και μετά την επέμβαση μόνο για την μέθοδο POEM. Συμπεράναμε ότι μετεγχειρητικά το ES μειώνεται κατά μέσο όρο κατά 4.387 (95% Δ.Ε.: 3.799 – 4.974) μονάδες ενώ η πίεση του LES μειώνεται κατά μέσο όρο κατά 3.63 (95% Δ.Ε.: 2.247 – 3.879). Κατά τον υπολογισμό της συνολικής επίδρασης του ES δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντικό σφάλμα δημοσίευσης σύμφωνα με το Egger's test, ενώ το σφάλμα δημοσίευσης ήταν στατιστικά σημαντικό κατά τον υπολογισμό της συνολικής επίδρασης του LES. Τέλος, εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Απαιτούνται μελλοντικά αναλυτικότερα δεδομένα για τη συγκριτική διερεύνηση των δύο μεθόδων.

Η δυσφαγία ήταν η κύρια διαταραχή σε ποσοστό 70% των ασθενών της μελέτης. Το υψηλό αυτό ποσοστό συμφωνεί και με τα ευρήματα άλλων μελετών (188). Ακολούθησαν ο εμετός, οι αναγωγές, η θωρακαλγία, η απώλεια βάρους, οι φλεγμονές του αναπνευστικού, η οδυνοφαγία και ο νυκτερινός βήχας αν και δεν ήταν σαφής η συχνότητά τους. Σε ένα σχετικά όμως σημαντικό ποσοστό (20%) των μελετών (135, 145, 166, 171) δεν αναφέρεται το είδος των συμπτωμάτων προεγχειρητικά καθώς και η διάρκεια τους, ενώ η παρουσία άλλων συνυπαρχουσών παθήσεων αναφέρεται σε 8 εργασίες (18, 144, 171, 175, 181, 182, 185).

Η διάγνωση της ΑΟ στην παρούσα μελέτη έγινε σε συνδυασμό βαριούχου γεύματος, με οισοφαγοσκόπηση και μανομετρία σε ποσοστό 97%. Οι εξετάσεις αυτές σήμερα, θεωρούνται ως “οι χρυσοί κανόνες” για τη διάγνωση της ΑΟ, καθώς και των τύπων της. Η ενδοσκόπηση συνιστάται και στους ενήλικες και στα παιδιά για τον αποκλεισμό κακοήθειας στην περιοχή του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα κυρίως στους πρώτους, και της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας κυρίως στα παιδιά. Ο ρόλος της μανομετρίας (κλασική ή HRM) στα παιδιά αμφισβητείται από μερικούς συγγραφείς. Ο λόγος είναι ότι η ταξινόμηση της Chicago v3.0, έχει σχεδιαστεί για τους

ενήλικες, και η IPR της οισοφαγογαστρικής συμβολής εξαρτάται από την ηλικία και το μέγεθος του ασθενούς (83). Για αυτό, πολλοί έμπειροι γαστρεντερολόγοι βασίζονται στην τυπική κλινική και ακτινολογική εικόνα παρά στην ταξινόμηση Chicago v3.0 των ευρημάτων (89). Παρόλα αυτά, η αξία της μανομετρίας παραμένει σημαντική. Όπως προέκυψε από την εργασία των Jafri και συν. (142) σε παιδιά με ΑΟ η μανομετρία κατά τη διάρκεια της LHM βοηθά επιπλέον στη μείωση των υποτροπών (0% σε αυτούς που έκαναν σε σύγκριση με 80% σε όσους δεν υποβλήθηκαν). Προηγμένες τεχνικές όπως η EndoFLIP, θα μπορέσουν ίσως στο μέλλον να αξιολογήσουν καλύτερα τις μεταβολές στις ενδοαυλικές πιέσεις κατά τη διάρκεια του χειρουργείου για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων. Σε 2 μελέτες (183, 185) της συστηματικής αυτής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκε η EndoFlip μανομετρία για την καθοδήγηση και ανάδειξη με επιτυχία των αποτελεσμάτων σε πραγματικό χρόνο. Όσον αφορά την 24-ρΗμετρία, μόνο σε δύο εργασίες (145, 149) γίνεται αναφορά ως διαγνωστικό μέσο της ΑΟ. Μελέτες έχουν δείξει δειχθεί, ότι η 24-ρΗμετρία μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένες εκτιμήσεις του ρΗ που οφείλεται στην παρουσίας τροφών στον οισοφάγο λόγω της απόφραξης και όχι λόγω παλινδρόμησης (189).

Η λαπαροσκοπική αντιμετώπιση της ΑΟ ανακοινώθηκε αρχικά στους ενήλικες το 1991 από τον Slimi και συν. (190). Στη συνέχεια, και μετά την υιοθέτηση της μεθόδου από τους παιδοχειρουργούς, ένας σημαντικός αριθμός συγγραφέων ανακοίνωσε την εμπειρία της μεθόδου στα παιδιά (191). Σήμερα, η LHM θεωρείται η επέμβαση εκλογής για την αντιμετώπιση της ΑΟ στα παιδιά και σύμφωνα με διεθνή βιβλιογραφία (146) το 95% των παιδοχειρουργών συνδυάζει την LHM με θολοπλαστική προς αποφυγή της ΓΟΠ που προκύπτει από τη διατομή του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (70). Όμως, η LHM σε συνδυασμό με θολοπλαστική αποτελεί αίτια διαφωνιών μεταξύ των ερευνητών. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Richards και συν. (192), διαπιστώθηκε ΓΟΠ σε ποσοστό 47.6% σε ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε θολοπλαστική, έναντι ποσοστού 2% των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε LHM και θολοπλαστική. Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν σε μια συστηματική μελέτη και μετα-ανάλυση επί 7855 ασθενών, των Campos και συν. (193). Σύμφωνα με αυτά, η LHM σε συνδυασμό με θολοπλαστική αποτελεί την καλύτερη μέθοδο αντιμετώπισης της ΑΟ με βελτίωση των συμπτωμάτων σε ποσοστό 90%, και μείωση της ΓΟΠ σε 8.8% έναντι ΓΟΠ 31.5% σε σύγκριση με άλλες

ενδοσκοπικές και χειρουργικές μεθόδους. Αντιθέτως, ο Wei και συν. (194) και Corda και συν. (143) δεν θεωρούν απαραίτητη την θολοπλαστική κατά τη διάρκεια της LHM. Μελέτες σε παιδιά έδειξαν ότι το ποσοστό της ΓΟΠ σε LHM χωρίς θολοπλαστική ήταν 1.9% σε σύγκριση με το 3.4% των παιδιών που είχαν και θολοπλαστική (70). Πιθανές εξηγήσεις για αυτές τις διαφορές οφείλονται στο μικρό αριθμό ασθενών και τη μικρή διάρκεια διαχρονικής παρακολούθησης σε σύγκριση με τους ενήλικες και επί πλέον από το γεγονός ότι οι μελέτες αυτές ήταν αναδρομικές. Τα μικρά παιδιά μπορεί να μην μπορούν να περιγράψουν ακριβώς τα συμπτώματα της ΓΟΠ, ή αντίθετα τα συμπτώματα που αναφέρουν, όπως οι αναγωγές και το θωρακικό άλγος, να εκλαμβάνονται ως ΓΟΠ. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι στην παρούσα μελέτη δεν έγινε 24-ρΗμετρία στους ασθενείς με συμπτώματα ΓΟΠ μετεγχειρητικά (18, 135, 137, 143, 145, 149, 155, 165, 167-170, 175, 177, 179 και 185). Όσον αφορά τις τεχνικές θολοπλαστικής, η τεχνική Dor ήταν ο συχνότερος τύπος (66.6%). Μελέτες σε ενήλικες έδειξαν ότι η θολοπλαστική Dor υπερτερεί της τεχνικής Touret επειδή διατηρούνται οι περιοισοφαγικοί σύνδεσμοι, καλύπτεται ο εκτεθειμένος υποβλεννογόσιος χιτώνας και δεν τίθεται σε κίνδυνο τραυματισμού το οπίσθιο πνευμονογαστρικό νεύρο. Αντίθετα, οι υποστηρικτές της θολοπλαστικής Touret ισχυρίζονται ότι η μέθοδος αυτή υπερτερεί επειδή τα χείλη της μυοτομής παραμένουν ανοικτά, αποτρέποντας έτσι τη δυσφαγία (191). Ανεξάρτητα πάντως από το είδος της θολοπλαστικής, οι περισσότεροι συγγραφείς (85%) στην παρούσα μελέτη συνδύασαν την LHM με θολοπλαστική, με ποσοστά ΓΟΠ 2.1%, αποτέλεσμα που επιβεβαιώνει την αναγκαιότητα της θολοπλαστικής.

Το 30.3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με LHM είχε προηγουμένως υποβληθεί σε άλλου είδους θεραπεία (Πίνακας 6). Σε BD υποβλήθηκαν 56 (20%) ασθενείς εκ των οποίων ένας παρουσίασε ρήξη οισοφάγου κατά τη συνεδρία και αντιμετωπίστηκε με Video-assisted θωρακοσκοπική αντιμετώπιση (18). Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η αντιμετώπιση της ΑΟ στα παιδιά με BD έχει περιορισμένη εφαρμογή με αναφερόμενα ποσοστά επιτυχίας 60-80% (191). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν έχει ακόμα καθορισθεί ποιο είναι το καλύτερο μέγεθος διαστολέα, ποια η διάρκεια της διαστολής και ο αριθμός των απαιτούμενων συνεδριών. Η αναφερόμενη βελτίωση των συμπτωμάτων ανέρχεται σε ποσοστό 84.8% στο πρώτο μήνα, 73.8% στους 6 μήνες και 68.2% στους 12 μήνες (191). Άλλοι συγγραφείς

αναφέρουν καλύτερα αποτελέσματα της BD σε παιδιά ηλικίας > 9 ετών (133). Οι αναστολείς ασβεστίου και η BT χρησιμοποιήθηκαν σε ποσοστό 5.5 % των παιδιών. Και οι δύο μέθοδοι παρουσιάζουν μικρής διάρκειας αποτελεσματικότητα, ενώ συνοδεύονται από ανεπιθύμητες παρενέργειες (101, 109, 110). Επιπλέον, ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε επαναλαμβανόμενες εγχύσεις BT είχαν χειρότερη έκβαση από αυτούς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αγωγή με BT (195, 196).

Σε ποσοστό 10-20%, ασθενείς που είχαν αντιμετωπισθεί με LHM μπορεί να εμφανίσουν υποτροπή και να χρειασθεί επανεπέμβαση (197). Η υποτροπή μπορεί να είναι πρώιμη ή όψιμη. Οι πρώιμες υποτροπές των συμπτωμάτων συνήθως οφείλονται σε ατελή μυοτομή που αφορά το γαστρικό τμήμα, σε ανεπαρκή διατομή των ινών στο οισοφαγικό τμήμα αφήνοντας ανέπαφες ζώνες υψηλής πίεσης, στη δημιουργία ουλών ή ίνωσης στην περιοχή της μυοτομής είτε τέλος σε στένωση απότοκη της θολοπλαστικής. Οι όψιμες υποτροπές συνήθως είναι αποτέλεσμα είτε δημιουργίας ουλών είτε εξέλιξης της νόσου (198). Στις περιπτώσεις υποτροπής, η BD ή επανάληψη της LHM φαίνεται να είναι οι μέθοδοι εκλογής. Σε μεγάλη σειρά 1149 ασθενών που υποβλήθηκαν σε LHM, ο Caronilla και συν. (197) το μεγαλύτερο ποσοστό (83.7%) ασθενών με υποτροπή της ΑΟ αντιμετωπίσθηκε με επανάληψη της LHM και θολοπλαστική (73.3%) και οι υπόλοιποι ασθενείς με BD. Αν και τα αποτελέσματα της διαχρονικής παρακολούθησης ήταν ικανοποιητικά (71.4% βελτίωση της κλινικής εικόνας), οι συγγραφείς διαπίστωσαν μεγαλύτερο ποσοστό ΓΟΠ στους ασθενείς που είχαν χειρουργηθεί ξανά στο παρελθόν σε σύγκριση με αυτούς που είχαν χειρουργηθεί για πρώτη φορά. Κύριοι παράγοντες αποτυχίας των επανεπεμβάσεων ήταν η διάμετρος του οισοφάγου, το $ES > 5$ και το προχωρημένος στάδιο της νόσου ($p=0.003$, $p=0.04$ και $p=0.0001$). Οι ίδιοι συγγραφείς παρατήρησαν επιπλέον ότι τα ευρήματα της μανομετρίας σε περίπτωση υποτροπής δεν αποτελούν ασφαλή προγνωστικό παράγοντα γιατί η υποτροπή μπορεί να οφείλεται σε εξέλιξη της νόσου και όχι λόγω αποτυχίας της επέμβασης. Και στην περίπτωση των υποτροπών τίθεται εκ νέου το ερώτημα της θολοπλαστικής, αφού άλλοι συγγραφείς αμφισβητούν τα πλεονεκτήματα της στις επανεπεμβάσεις ως ρουτίνα (199). Στη μελέτη μας, το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκε επανεπέμβαση ήταν 14.3%. Τα ευρήματα αυτά συμβαδίζουν με μια σχετικά πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση

που έγινε σε παιδιά (191). Η επανεπέμβαση έγινε με LHM και BD με παρόμοια ποσοστά (41.8% και 42% αντίστοιχα) και στις υπόλοιπες έγινε συνδυασμός BD/BT και BD/BT/LHM. Τα τελευταία χρόνια, σε μελέτες που έχουν γίνει σε ενήλικες, συζητείται η αντιμετώπιση της υποτροπής της LHM με POEM (200, 201). Στη μελέτη των Ngamruengphong και συν. (200), διαπιστώθηκε ότι η POEM ως μέθοδος επανεπέμβασης μετά από αποτυχία της LHM είχε ποσοστό επιτυχίας 98% από τεχνικής πλευράς σε σχέση με το 100% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν για πρώτη φορά με POEM, όμως το ποσοστό βελτίωσης των συμπτωμάτων ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερο (81% έναντι 94%, $p=0.01$).

Το ποσοστό των διεγχειρητικών επιπλοκών στους ασθενείς με LHM, ήταν 10% περίπου, με τη μεγαλύτερη σε συχνότητα (5%) επιπλοκή να αφορά τη ρήξη του βλεννογόνου του οισοφάγου. Τα αποτελέσματα αυτά είναι παρόμοια με αυτά σε μελέτες ενηλίκων (200). Από τη μελέτη των Salvador και συν. (202) φαίνεται ότι η έκβαση των ασθενών με ρήξη ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών που δεν είχαν υποστεί ρήξη. Αξιοσημείωτο ήταν ότι τις περισσότερες φορές η ρήξη διαπιστωνόταν και διορθωνόταν κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η παρουσία ίνωσης στην περιοχή μπορεί να προκαλέσει βράχυνση του LES κάνοντας πιο εύκολη τη πιθανότητα της κάκωσης. Παρόμοια, στη μελέτη μας, η ρήξη του βλεννογόνου αποκαθίστατο την ώρα της εγχείρησης, ενώ δεν χρειάστηκε να γίνει μετατροπή της επέμβασης σε ανοικτή.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι το ποσοστό επιτυχίας της LHM ήταν 90.3%, παρόμοιο με αυτό σε μελέτες ενηλίκων (193). Το ποσοστό αυτό επιβεβαιώνει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου που σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να επιφέρει ίαση (98). Σε σύγκριση δε με την ανοικτή HM, η LHM συνοδεύεται από λιγότερο πόνο, βραχύτερο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο, και ταχύτερη επιστροφή στις καθημερινές δραστηριότητες (139).

Η POEM ως τεχνική αντιμετώπισης της ΑΟ χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια και έχει τύχει ως ευρείας αποδοχής τεχνική στην αντιμετώπιση της ΑΟ στους ενήλικες (154). Ξεκίνησε από χώρες της Ασίας, κυρίως Ιαπωνία και Κίνα, και από εκεί εξαπλώθηκε στις ΗΠΑ και την Ευρώπη. Τα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες, είναι εξαιρετικά ικανοποιητικά, αν όχι ανώτερα από την LHM (203-206).

Σε πολύ πρόσφατη μετά-ανάλυση των Nabi και συν.(207) σε παιδιά που αντιμετώπισθηκαν με ΡΟΕΜ, παρατηρήθηκε σημαντικά στατιστική μείωση του ES μετεγχειρητικά 6.71 (95% CI 6.14 7.28, $p < 0.001$ $I^2 = 81\%$). Τα αποτελέσματα είναι παρόμοια με αυτά της παρούσας μελέτης, ενώ στατιστικά σημαντική ήταν και η μείωση της πίεσης του LES μετά την ΡΟΕΜ. Ασφαλή συμπεράσματα όμως δεν μπορούν να εξαχθούν καθώς ο αριθμός των μελετών ήταν μικρός και η διάρκεια της διαχρονικής παρακολούθησης στις περισσότερες μελέτες (172-181, 183-185) δεν ξεπερνούσε τα 2.5-3 χρόνια.

Η μετεγχειρητική ΓΟΠ αποτελεί ένα σημαντικό μετεγχειρητικό πρόβλημα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ΡΟΕΜ γιατί, αντίθετα με την LHM, δεν γίνεται αντιπαλινδρομική επέμβαση (207). Η συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση των Schlottmann και συν, (208) σε ενήλικες που είχαν υποβληθεί σε ΡΟΕΜ έδειξε ποσοστό ΓΟΠ 47.5%, σε σύγκριση με το 11.1% των ασθενών με LHM και θολοπλαστική. Όμως, στις περισσότερες περιπτώσεις η ΓΟΠ δεν είχε διαγνωσθεί με 24-ρΗμετρία στις δύο ομάδες ασθενών. Οι συγγραφείς της μελέτης τονίζουν την χρησιμότητα της 24-ρΗμετρίας, ως απαραίτητο μέσο για την αντικειμενική διάγνωση της ΓΟΠ, αφού ούτε τα συμπτώματα από μόνα τους, ούτε η ενδοσκόπηση μπορούν να καθοδηγήσουν στη σωστή διάγνωση. Στη μελέτη μας, ΓΟΠ διαγνώσθηκε σε ποσοστό 15.27% που είναι σημαντικά μικρότερο των ενηλίκων, αλλά παρόμοιο περίπου με το 19% της μελέτης των Chen και συν. (172) στα παιδιά. Μια πιθανή εξήγηση είναι η υποεκτίμηση των συμπτωμάτων σε συνδυασμό με ανεπαρκή συστηματικό μετεγχειρητικό έλεγχο με ενδοσκόπηση, ρΗ-μετρία και μανομετρία. Καθώς δεν υπάρχουν πολλές μελέτες με μακροχρόνια διαχρονική παρακολούθηση, ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τη χορήγηση σε όλους τους ασθενείς αναστολέων πρωτονίων για 3 μήνες, και στη συνέχεια μόνο σε αυτούς που έχουν συμπτωματολογία ΓΟΠ (209).

Σε μελέτες σε ενήλικες (193, 210) το ποσοστό επιπλοκών σε ασθενείς που αντιμετώπισθηκαν με ΡΟΕΜ κυμάνθηκε από 4-24.2%. Οι συχνότερες επιπλοκές αφορούσαν τη ρήξη του βλεννογόνου, τη διαφυγή και το πνευμοπεριτόναιο. Στην παρούσα μελέτη, επί συνόλου 507 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΡΟΕΜ, το ποσοστό των διεγχειρητικών επιπλοκών ήταν 12.97%, σχεδόν ίδιο με πολύ πρόσφατη μετά-ανάλυση των Nabi και συν. (207). Ενδεχομένως, το ποσοστό αυτό να είναι ακόμα

μικρότερο, αφού περιλαμβάνονται και ελάσσονες επιπλοκές, όπως για παράδειγμα το υποδόριο εμφύσημα το οποίο συνήθως αντιμετωπίζεται συντηρητικά, ενώ δεν γίνεται εξαρχής διάκριση των επιπλοκών σε ελάσσονες και μείζονες. Για παράδειγμα, σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη (5 από ΗΠΑ, 4 από Ευρώπη, 2 από Ασία και 1 από Αυστραλία), το ποσοστό όλων των επιπλοκών ήταν 7.5%, ενώ οι μέτριες και μεγάλης βαρύτητας επιπλοκές ήταν μόνο 1.7% και 0.5% αντίστοιχα (211). Στην ίδια εργασία το ποσοστό επιτυχίας της ΡΟΕΜ κατά μέσον όρο ήταν 97.2%, ενώ μόνο 2.7% των ασθενών χρειάστηκε να υποβληθούν σε επανεπέμβαση. Στη μελέτη μας, το ποσοστό επιτυχίας ήταν 93%, παρόμοιο με αυτό της διεθνούς βιβλιογραφίας.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα των δύο μεθόδων όσον αφορά τις διεγχειρητικές επιπλοκές, τις μετατροπές, τη μετεγχειρητική ΓΟΠ, τις επανεπεμβάσεις και την επιτυχή έκβαση, δεν φάνηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Πίνακας 11). Επιπλέον, η μελέτη αυτή ανέδειξε τη δυνατότητα της ΡΟΕΜ ως μεθόδου επανεπέμβασης σε προηγούμενες ανεπιτυχείς προσπάθειες με ΡΟΕΜ σε παιδιά με ΑΟ (182, 183).

Περιορισμοί της μελέτης

Η μελέτη αυτή είχε αρκετούς περιορισμούς που προέκυψαν από τους εξής λόγους: α) έλλειψη δεδομένων αντίστοιχων αποτελεσμάτων σε λαπαροσκοπικές μεθόδους (ομάδες σύγκρισης). Η πλειονότητα των μελετών ήταν αναδρομικές με αποτέλεσμα να μην υπάρχει σωστός σχεδιασμός, αποτέλεσμα που φάνηκε κυρίως στην LHM, β) πιθανότητα για σφάλμα επιλογής (selection bias) καθώς αρκετές μελέτες δεν αναφέρουν τη διαδοχική εισαγωγή ασθενών, γ) ετερογένεια όσον αφορά τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών μεταξύ των συμπεριλαμβανομένων μελετών, δ) έλλειψη βιβλιογραφικών δεδομένων, ε) έλλειψη ενιαίας μεθόδου αντικειμενικής προεγχειρητικής διάγνωσης και παρακολούθησης, και στ) φαίνεται ότι το ES πρέπει να προσαρμοσθεί και σε παιδιά μικρής ηλικίας. Η έλλειψη των παραπάνω δεδομένων είχε ως αποτέλεσμα, η μετά-ανάλυση να περιορισθεί μόνο στα δεδομένα των κλινικών δεικτών αποτελεσματικότητας της ΡΟΕΜ.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της μετά-ανάλυσης έδειξαν ότι η ΡΟΕΜ επιτυγχάνει σημαντική βελτίωση του ES και της πίεσης του LES. Η σύγκριση μεταξύ των δύο μεθόδων λόγω έλλειψης δεδομένων δεν έγινε δυνατόν να ολοκληρωθεί με αποτέλεσμα να περιορισθούμε μόνο στα αποτελέσματα της ΡΟΕΜ που έδειξαν ότι η τεχνική είναι αποτελεσματική και με μακροχρόνια θεραπευτικά αποτελέσματα. Αμφότερες οι μέθοδοι δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις διεγχειρητικές επιπλοκές, τις μετατροπές, την μετεγχειρητική ΓΟΠ, τις επανεπεμβάσεις και τα ποσοστά επιτυχίας. Απαιτούνται καλά σχεδιασμένες μελέτες στο μέλλον που θα αναδείξουν τις διαφορές, αν υπάρχουν, μεταξύ των δύο μεθόδων.

Βιβλιογραφία

1. Schlottmann F, Patti MG. Esophageal achalasia: current diagnosis and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12:711-721
2. Rogers AB, Rogers BD, Gyawali CP. Pathophysiology of achalasia. *Ann Esophagus* 2020; 3:1-10
3. Willis T. *Pharmaceutic rationalis: sive diatribe de medicamenetorum; operationibus in humano corpore*. London: Hagae-Comitis, 1674
4. Hurst RF, Rake GW. Achalasia of the cardia (so-called cardiospasm). *Q J Med* 1930; 23:491-508
5. Russel JC. Diagnosis and treatment of spasmodic stricture of the oesophagus. *Br Med J* 1898; 1450-1451
6. von Miculizc J. Zurpathologie und therapie des cardiospasmus . *Dtsch Med Wochenschr* 1904;30: 17-19, 50-54
7. Reisinger: Ueber die operative behandlung der erweiterung des oesophagus. *VerhDtschGesChir* 1907;36: 86-88
8. Heller E. Extramukose cardioplastik beimchronischenc ardiospasmusmit dilatation des oesophagus. *MitGrenz Med Chir* 1914; 27:141-149
9. Plummer HS. Cardiospasm with a report of forty cases. *JAMA* 1908; 51:549-554
10. Plummer HS. Diffuse dilatation of the esophagus without anatomic stenosis (cardiospasm): a report of 91 cases. *JAMA* 1912; 58:3013
11. Rake GW. Annular muscular hypertrophy of oesophagus: achalasia of cardia without oesophageal dilatation. *Guy's Hosp Rep* 1926: 76: 145-162
12. Kronecker H, Meltzer S. Der schluckmechanismus, seine erregung und seine hemming. *Arch Anat Physiol Suppl* 1883; 328-362
13. Pope CE II. A dynamic test of sphincter strength: its application to the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1967; 52: 779-786
14. Code SF. Physiological studies. In: *Achalasia of the esophagus*. Ellis FH Jr, Olsen AM. Philadelphia: WB Saunders. 1969:45
15. Ellis FH, Olsen AM. *Achalasia of esophagus*. Philadelphia: WB Saunders, 1969: 45
16. Berquist WE, Byrne WJ, Ament ME, et al. Achalasia: diagnosis, management, and clinical course in 16 children. *Pediatrics* 1983; 71:798-805

17. Achalasia. Islam S. *Semin Pediatr Surg* 2017; 26:116-120
18. Franklin AL, Petrosyan M, Kane TD. Childhood achalasia: A comprehensive review of disease, diagnosis and therapeutic management. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:105-111
19. Holcomb GW 3rd, Richards WO, Riedel BD. Laparoscopic esophagomyotomy for achalasia in children. *J Pediatr Surg* 1996; 31:716-718
20. Yeung F, Wong IYH, Chung PHY, et al. Peroral Endoscopic Myotomy with EndoFLIP and Double-Endoscope: Novel Techniques for Achalasia in Pediatric Population. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018; 28:343-347
21. Walzer N, Hirano I. Achalasia. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:807-825
22. Lee CW, Kays DW, Chen MK, Islam S. Outcomes of treatment of childhood achalasia. *J Pediatr Surg*. 2010; 45:1173-1177
23. Bowie JD, Clair MR. Fetal swallowing and regurgitation: observation of normal and abnormal activity. *Radiology* 1982;144: 877-878
24. Aziz Q, Thompson DG. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology* 1998; 114:559-578
25. Gidda JS, Goyal RK. Regional gradient of initial inhibition and refractoriness in esophageal smooth muscle. *Gastroenterology* 1985;89:843-851
26. Akbarali HI, Hatakeyama N, Wang Q, Goyal RK. Transient outward current in opossum esophageal circular muscle. *Am J Physiol* 1995;268(6 Pt 1): G979-987
27. Murthy KS, Zhang KM, Jin JG, Grider JR, et al. VIP-mediated G protein-coupled Ca²⁺ influx activates a constitutive NOS in dispersed gastric muscle cells. *Am J Physiol*. 1993;265(4 Pt 1): G660-671
28. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. Failing deglutitive inhibition in primary esophageal motility disorders. *Gastroenterology* 1994 ;106:875-882
29. Behar J, Biancani P. Pathogenesis of simultaneous esophageal contractions in patients with motility disorders. *Gastroenterology* 1993;105:111-118
30. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, et al. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2008; 135:1526-1533

31. Kilpatrick ZM, Milles SS. Achalasia in mother and daughter. *Gastroenterology* 1972; 62:1042-1046
32. Brooks BP, Kleta R, Stuart C, Tuchman M, et al. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005. *ClinGenet* 2005; 68:215-221
33. Koehler K, Malik M, Mahmood S, Gießelmann S, et al. Mutations in GMPPA cause a glycosylation disorder characterized by intellectual disability and autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet* 2013 3; 93:727-734
34. Verne GN, Hahn AB, Pineau BC, Hoffman BJ, et al. Association of HLA-DR and -DQ alleles with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 1999; 117:26-31
35. Vackova Z, Niebisch S, Triantafyllou T, Becker J, et al. First genotype-phenotype study reveals HLA-DQ β 1 insertion heterogeneity in high-resolution manometry achalasia subtypes. *United European Gastroenterol J* 2019; 7:45-51
36. Johnston BT, Colcher A, Li Q, Gideon RM, et al. Repetitive proximal esophageal contractions: a new manometric finding and a possible further link between Parkinson's disease and achalasia. *Dysphagia* 2001;16:186-189
37. Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol* 2005 ;100:1404-1414
38. Mearin F, Mourelle M, Guarner F, Salas A, et al. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:724-728
39. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. The spectrum of achalasia: lessons from studies of pathophysiology and high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2013; 145:954-965
40. Gyawali CP. Achalasia: new perspectives on an old disease. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28:4-11
41. Sodikoff JB, Lo AA, Shetuni BB, Kahrilas PJ, et al. Histopathologic patterns among achalasia subtypes. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28:139-145
42. Goldblum JR, Rice TW, Richter JE. Histopathologic features in esophagomyotomy specimens from patients with achalasia. *Gastroenterology* 1996; 111:648-654

43. Villanacci V, Annese V, Cuttitta A, Fisogni S, et al. An immunohistochemical study of the myenteric plexus in idiopathic achalasia. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:407-410
44. Cools-Lartigue J, Chang SY, Mckendy K, Mayrand S, et al. Pattern of esophageal eosinophilic infiltration in patients with achalasia and response to Heller myotomy and Dor fundoplication. *Dis Esophagus* 2013; 26:766-775
45. Savarino E, Gemignani L, Zentilin P, De Bortoli N, et al. Achalasia with dense eosinophilic infiltrate responds to steroid therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:1104-1106
46. Ratuapli SK, Crowell MD, DiBaiseJK, Vela MF, Ramirez FC, Burdick GE, Lacy BE, Murray JA. Opioid-Induced Esophageal Dysfunction (OIED) in Patients on Chronic Opioids. *Am J Gastroenterol* 2015;110:979-984
47. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003;63:649-671
48. Roman S, Kahrilas PJ, Mion F, Nealis TB, et al. Partial recovery of peristalsis after myotomy for achalasia: more the rule than the exception. *JAMA Surg* 2013; 148:157-164
49. Kushnir V, Sayuk GS, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses segregate achalasia subtypes on high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:1069-e561
50. van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Characterization of idiopathic esophagogastric junction outflow obstruction. *Neurogastroenterol Motil* 2015 ;27:1310-1316
51. Biasutto D, Mion F, Garros A, Roman S. Rapid drink challenge test during esophageal high-resolution manometry in patients with esophago-gastric junction outflow obstruction. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13293
52. Weche M, Saad AR, Richter JE, Jacobs JJ, et al. Revisional Procedures for Recurrent Symptoms After Heller Myotomy and Per-Oral Endoscopic Myotomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020; 30:110-116
53. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. A wave of inhibition precedes primary peristaltic contractions in the human esophagus. *Gastroenterology* 1992;103:876-882

54. Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, et al. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1706-1712
55. Fornari F, Bravi I, Penagini R, Tack J, et al. Multiple rapid swallowing: a complementary test during standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:718-e41
56. Quader F, Mauro A, Savarino E, Tolone S, et al. Jackhammer esophagus with and without esophagogastric junction outflow obstruction demonstrates altered neural control resembling type 3 achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2019 ;31: e13678
57. Mauro A, Quader F, Tolone S, Savarino E, De Bortoli N, Franchina M, Gyawali CP, Penagini R. Provocative testing in patients with jackhammer esophagus: evidence for altered neural control. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2019;316: G397-G403
58. Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, Clarke JO, Kwiatek M, Kahrilas et al. Impaired deglutitiveEGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293: G878-885
59. Marin I, Serra J. Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:543-553
60. Ang D, Hollenstein M, Misselwitz B, Knowles K, Wright J, Tucker E, Sweis R, Fox M. Rapid Drink Challenge in high-resolution manometry: an adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2017 ;29. doi: 10.1111/nmo.12902
61. Woodland P, Gabieta-Sonmez S, Arguero J, Ooi J, et al. 200 mL Rapid Drink Challenge During High-resolution Manometry Best Predicts Objective Esophagogastric Junction Obstruction and Correlates with Symptom Severity. *J Neurogastroenterol Motil* 2018 30; 24:410-414
62. Ang D, Misselwitz B, Hollenstein M, Knowles K, et al. Diagnostic yield of high-resolution manometry with a solid test meal for clinically relevant, symptomatic

- oesophageal motility disorders: serial diagnostic study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:654-661
63. Ponds FA, Bredenoord AJ, Kessing BF, Smout AJ. Esophagogastric junction distensibility identifies achalasia subgroup with manometrically normal esophagogastric junction relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29. doi: 10.1111/nmo.12908
64. Makharia GK, Seith A, Sharma SK, Sinha A, et al. Structural and functional abnormalities in lungs in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:603-608
65. Hoversten P, Otaki F, Katzka DA. Course of Esophageal Candidiasis and Outcomes of Patients at a Single Center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17:200-202
66. Kjellin AP, Ost AE, Pope CE 2nd. Histology of esophageal mucosa from patients with achalasia. *Dis Esophagus*. 2005;18:257-261
67. van Hoeij FB, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Esophageal stasis in achalasia patients without symptoms after treatment does not predict symptom recurrence. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29. doi: 10.1111/nmo.13059
68. Leeuwenburgh I, Haringsma J, Van Dekken H, Scholten P, et al. Long-term risk of esophagitis, Barrett's esophagus and esophageal cancer in achalasia patients. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006;(243):7-10
69. Kim H, Park H, Choi H, Shin Y, et al. Retention Esophagitis as a Significant Clinical Predictor of Progression to Esophageal Cancer in Achalasia *Clin Endosc* 2018; 51:161-166
70. van Lennep M, van Wijk MP, Omari TIM, Salvatore S, et al; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Motility Working Group. Clinical Management of Pediatric Achalasia: A Survey of Current Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:521-526
71. O'Rourke RW, Seltman AK, Chang EY, Reavis KM, et al. A model for gastric banding in the treatment of morbid obesity: the effect of chronic partial gastric outlet obstruction on esophageal physiology. *Ann Surg* 2006;244:723-733
72. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet* 2018 ;391(10115):82-94

73. Snyder C, Colombani PM, Chandler N. The esophagus. In: Holcomb and Aschcraft's Pediatric Surgery. Holcomb GW III, Murphy JP, St. Peter SD (eds). Elsevier, Seventh Edition 2020. p:422-458
74. Gockel I, Eckardt VF, Schmitt T, Junginger T. Pseudoachalasia: a case series and analysis of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:378-385
75. Hallal C, Kieling CO, Nunes DL, Ferreira CT, et al. Diagnosis, misdiagnosis, and associated diseases of achalasia in children and adolescents: a twelve-year single center experience. *Pediatr Surg Int* 2012; 28:1211-1217
76. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10:1066-1078
77. Srinivas M, Balakumaran TA, Palaniappan S, Srinivasan V, et al. High-resolution esophageal manometry--the switch from "intuitive" visual interpretation to Chicago classification. *Indian J Gastroenterol* 2014; 33:157-160
78. Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Clinical applications of esophageal impedance monitoring and high-resolution manometry. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:197-205.
79. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:796-806
80. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, et al; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27:160-174
81. Kahrilas PJ. Esophageal motor disorders in terms of high-resolution esophageal pressure topography: what has changed? *Am J Gastroenterol* 2010; 105:981-987
82. Lin Z, Kahrilas PJ, Roman S, Boris L, et al. Refining the criterion for an abnormal Integrated Relaxation Pressure in esophageal pressure topography based on the pattern of esophageal contractility using a classification and regression tree model. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 ;24: e356-363
83. Singendonk MM, Kritas S, Cock C, Ferris L, et al. Applying the Chicago Classification criteria of esophageal motility to a pediatric cohort: effects of patient age and size. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:1333-1341

84. Chumpitazi B, Nurko S. Pediatric gastrointestinal motility disorders: challenges and a clinical update. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2008;4:140-148
85. Roman S, Damon H, Pellissier PE, Mion F. Does body position modify the results of oesophageal high resolution manometry? *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:271-275
86. Xiang X, Tu L, Zhang X, Xie X, Hou X. Influence of the catheter diameter on the investigation of the esophageal motility through solid-state high-resolution manometry. *DisEsophagus* 2013;26:661-667
87. Hernandez JC, Ratuapli SK, Burdick GE, Dibaise JK, et al. Interrater and intrarater agreement of the Chicago classification of achalasia subtypes using high-resolution esophageal manometry. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:207-214
88. Singendonk MMJ, Rosen R, Oors J, Rommel N, et al. Intra- and interrater reliability of the Chicago Classification of achalasia subtypes in pediatric high-resolution esophageal manometry (HRM) recordings. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29
89. Singendonk MM, Smits MJ, Heijting IE, van Wijk MP, et al. Inter- and intrarater reliability of the Chicago Classification in pediatric high-resolution esophageal manometry recordings. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27:269-276
90. Tutuian R, Castell DO. Esophageal function testing: role of combined multichannel intraluminal impedance and manometry. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15: 265-275
91. Singendonk MMJ, Omari TI, Rommel N, van Wijk MP, et al. Novel Pressure-Impedance Parameters for Evaluating Esophageal Function in Pediatric Achalasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66:37-42
92. Lin Z, Imam H, Nicodème F, Carlson DA, et al. Flow time through esophagogastric junction derived during high-resolution impedance-manometry studies: a novel parameter for assessing esophageal bolus transit. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014;307: G158-163
93. Lin Z, Carlson DA, Dykstra K, Sternbach J, et al. High-resolution impedance manometry measurement of bolus flow time in achalasia and its correlation with dysphagia. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27:1232-1238

94. Hong SJ, Bhargava V, Jiang Y, Denboer D, et al. A unique esophageal motor pattern that involves longitudinal muscles is responsible for emptying in achalasia esophagus. *Gastroenterology* 2010;139:102-111.
95. Hirano I, Pandolfino JE, Boeckxstaens GE. Functional Lumen Imaging Probe for the Management of Esophageal Disorders: Expert Review From the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:325-334
96. Carlson DA, Lin Z, Kahrilas PJ, Sternbach J, et al. The Functional Lumen Imaging Probe Detects Esophageal Contractility Not Observed with Manometry in Patients With Achalasia. *Gastroenterology* 2015; 149:1742-1751
97. Carlson DA, Lin Z, Rogers MC, Lin CY, et al. Utilizing functional lumen imaging probe topography to evaluate esophageal contractility during volumetric distention: a pilot study. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27:981-989
98. Tashiro J, Petrosyan M, Kane TD. Current management of pediatric achalasia. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021;6:33
99. Lee BE, Kim GH, Shin N, Park DY, et al. Histopathological analysis of esophageal mucosa in patients with achalasia. *Gut Liver* 2021; 15:713-722
100. Chaer RA, Jacobsen G, Elli F, Harris J, et al. Robotic-assisted laparoscopic pediatric Heller's cardiomyotomy: initial case report. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004; 14:270-273
101. Maksimak M, Perlmutter DH, Winter HS. The use of nifedipine for the treatment of achalasia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 1986;5:883-886
102. Gelfond M, Rozen P, Gilat T. Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: a clinical, manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology*. 1982; 83:963-969
103. Bortolotti M, Mari C, Lopilato C, Porrazzo G, et al. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 2000 ;118(2):253-257
104. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. *Φαρμακολογία. Εκδόσεις Παρισιάνου* 2007. Σελίδα 239-259
105. Chuah SK, Hsu PI, Wu KL, Wu DC, Tai WC, Changchien CS. 2011 update on esophageal achalasia. *World J Gastroenterol* 2012; 18:1573-1578

106. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. Φαρμακολογία. Εκδόσεις Παρισιάνου 2007. Σελίδα 291
107. Montecucco C, Molgó J. Botulinal neurotoxins: revival of an old killer. *Curr Opin Pharmacol* 2005 Jun; 5:274-279
108. Hurwitz M, Bahar RJ, Ament ME, Tolia V, et al. Evaluation of the use of botulinum toxin in children with achalasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:509-514
109. Ip KS, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Hardikar W. Botulinum toxin for achalasia in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:1100-1104
110. Annese V, Bassotti G, Coccia G, Dinelli M, et al. A multicenter randomized study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia Study Group. Gut* 2000; 46:597-600
111. Wehrmann T, Kokabpik H, Jacobi V, Seifert H, et al. Long-term results of endoscopic injection of botulinum toxin in elderly achalasic patients with tortuous megaesophagus or epiphrenic diverticulum. *Endoscopy* 1999; 31:352-358
112. Kolbasnik J, Waterfall WE, Fachnie B, Chen Y, et al. Long-term efficacy of Botulinum toxin in classical achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3434-3439
113. Zaninotto G, Vergadoro V, Annese V, Costantini M, et al. Botulinum toxin injection versus laparoscopic myotomy for the treatment of esophageal achalasia: economic analysis of a randomized trial. *Surg Endosc* 2004; 18:691-695
114. Aiolfi A, Asti E, Bonitta G, Siboni S, Bonavina L. Esophageal Resection for End-Stage Achalasia. *Am Surg* 2018; 84:506-511
115. Annese V, Bassotti G, Coccia G, D'Onofrio V, Gatto G, Repici A, Andriulli A. Comparison of two different formulations of botulinum toxin A for the treatment of oesophageal achalasia. The Gismad Achalasia Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1347-1350
116. Martínek J, Spicák J. A modified method of botulinum toxin injection in patients with achalasia: a pilot trial. *Endoscopy* 2003; 35:841-844
117. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology* 1996; 110:1410-1415

118. Lake JM, Wong RK. Review article: the management of achalasia - a comparison of different treatment modalities. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:909-918
119. Markar S, Zaninotto G. Endoscopic Pneumatic Dilation for Esophageal Achalasia. *Am Surg* 2018;84:473-476
120. Cohen NN. An end point for pneumatic dilation of achalasia. *Gastrointest Endosc* 1975; 22:29
121. Raizman RE, De Rezende JM, Neva FA. A clinical trial with pre- and post-treatment manometry comparing pneumatic dilation with bouginage for treatment of Chagas' megaesophagus. *Am J Gastroenterol* 1980;74:405-409
122. Velez C, Flanagan R, Stalle K. Pneumatic dilation in the management of achalasia. *J Xiang Med* 2019; 4: 1-9
123. Chuah SK, Wu KL, Hu TH, Tai WC, et al. Endoscope-guided pneumatic dilation for treatment of esophageal achalasia. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:411-417
124. Blonski W, Kumar A, Feldman J, Richter JE. Timed Barium Swallow: Diagnostic Role and Predictive Value in Untreated Achalasia, Esophagogastric Junction Outflow Obstruction, and Non-Achalasia Dysphagia. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:196-203
125. Nair LA, Reynolds JC, Parkman HP, Ouyang A, et al. Complications during pneumatic dilation for achalasia or diffuse esophageal spasm. Analysis of risk factors, early clinical characteristics, and outcome. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1893-1904
126. Zhou WZ, Song HY, Park JH, Cho YC, et al. Full-thickness esophageal perforation after fluoroscopic balloon dilation: incidence and management in 820 adult patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 204:1115-1119
127. Eckardt VF, Kanzler G, Westermeier T. Complications and their impact after pneumatic dilation for achalasia: prospective long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 1997;45:349-353
128. Babu R, Grier D, Cusick E, Spicer RD. Pneumatic dilatation for childhood achalasia. *Pediatr Surg Int* 2001; 17:505-507
129. Boyle JT, Cohen S, Watkins JB. Successful treatment of achalasia in childhood by pneumatic dilatation. *J Pediatr* 1981; 99:35-40

130. Hamza AF, Awad HA, Hussein O. Cardiac achalasia in children. Dilatation or surgery? *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9:299-302
131. Pastor AC, Mills J, Marcon MA, Himidan S, et al. A single center 26-year experience with treatment of esophageal achalasia: is there an optimal method? *J Pediatr Surg* 2009;44:1349-1354
132. Nakayama DK, Shorter NA, Boyle JT, Watkins JB, et al. Pneumatic dilatation and operative treatment of achalasia in children. *J Pediatr Surg* 1987; 22:619-22
133. Di Nardo G, Rossi P, Oliva S, Aloï M, et al. Pneumatic balloon dilation in pediatric achalasia: efficacy and factors predicting outcome at a single tertiary pediatric gastroenterology center. *Gastrointest Endosc.* 2012; 76:927-932
134. Holcomb GW 3rd, Richards WO, Riedel BD. Laparoscopic esophagomyotomy for achalasia in children. *J Pediatr Surg* 1996; 31:716-718
135. Rothenberg SS, Partrick DA, Bealer JF, Chang JH. Evaluation of minimally invasive approaches to achalasia in children. *J Pediatr Surg* 2001;36:808-810.
136. Miller KA, Holcomb GW 3rd. Laparoscopic adrenalectomy and esophagomyotomy. *Semin Pediatr Surg* 2002; 11:237-244
137. Askegard-Giesmann JR, Grams JM, Hanna AM, Iqbal CW, Teh S, Moir CR. Minimally invasive Heller's myotomy in children: safe and effective. *J Pediatr Surg.* 2009; 44:909-911.
138. Lee CW, Kays DW, Chen MK, Islam S. Outcomes of treatment of childhood achalasia. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1173-1177
139. Esposito C, Riccipetroni G, Chiarenza SF, Roberti A, et al. Long-term results of laparoscopic treatment of esophageal achalasia in children: a multicentric survey. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23:955-959
140. Zagory JA, Golden JM, Demeter NE, Nguyen Y, et al. Heller Myotomy Is Superior to Balloon Dilatation or Botulinum Injection in Children with Achalasia: A Two-Center Review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016; 26:483-487
141. Esposito C. Esophageal myotomy. In: *Operative Endoscopy and Endoscopic Surgery in infants and children.* Najmaldin A, Rothenberg S, Crabbe D, Beasley S (editors). Edward Arnold, New York 2005; p: 257-261

142. Jafri M, Alonso M, Kaul A, Dierig J, et al. Intraoperative manometry during laparoscopic Heller myotomy improves outcome in pediatric achalasia. *J Pediatr Surg* 2008; 43:66-70; discussion 70
143. Corda L, Pacilli M, Clarke S, Fell JM, et al. Laparoscopic oesophageal cardiomyotomy without fundoplication in children with achalasia: a 10-year experience: a retrospective review of the results of laparoscopic oesophageal cardiomyotomy without an anti-reflux procedure in children with achalasia. *Surg Endosc* 2010; 24:40-44
144. Tannuri AC, Tannuri U, Velhote MC, Romão RL. Laparoscopic extended cardiomyotomy in children: an effective procedure for the treatment of esophageal achalasia. *J Pediatr Surg* 2010;45:1463-1466
145. Patti MG, Albanese CT, Holcomb GW 3rd, Molena D, et al. Laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for esophageal achalasia in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1248-1251
146. Gould JL, Rentea RM, St Peter SD. Contemporary Management of Achalasia by Pediatric Surgeons: A Survey of the International Pediatric Endosurgical Group. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016; 26:567-569
147. Costantino CL, Geller AD, Visenio MR, Morse CR, et al. Outcomes of Laparoscopic Heller Myotomy for Achalasia: 22-Year Experience. *J Gastrointest Surg* 2020; 24:1411-1416
148. Rebecchi F, Giaccone C, Farinella E, Campaci R, et al. Randomized controlled trial of laparoscopic Heller myotomy plus Dor fundoplication versus Nissen fundoplication for achalasia: long-term results. *Ann Surg* 2008; 248:1023-1030
149. Esposito C, Cucchiara S, Borrelli O, Roblot-Maigret B, et al. Laparoscopic esophagomyotomy for the treatment of achalasia in children. A preliminary report of eight cases. *Surg Endosc* 2000; 14:110-113
150. Duggan EM, Nurko S, Smithers CJ, Rodriguez L, Fox VL, Fishman SJ. Thoracoscopic esophagomyotomy for achalasia in the pediatric population: A retrospective cohort study. *J Pediatr Surg* 2019; 54:572-576
151. Melvin WS, Needleman BJ, Krause KR, Wolf RK, et al. Computer-assisted robotic heller myotomy: initial case report. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001; 11:251-253

152. Damani T, Ballantyne G. Robotic Foregut Surgery. *Surg Clin North Am* 2020; 100:249-264
153. Khan M, Smythe A, Globe J, Stoddard CJ, Ackroyd R. Randomized controlled trial of laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *ANZ J Surg* 2010; 80:500-505
154. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42:265-271
155. Petrosyan M, Khalafallah AM, Guzzetta PC, Sandler AD, et al. Surgical management of esophageal achalasia: Evolution of an institutional approach to minimally invasive repair. *J Pediatr Surg* 2016; 51:1619-1622
156. Choné A, Familiari P, von Rahden B, Desai P, et al. Multicenter Evaluation of Clinical Efficacy and Safety of Per-oral Endoscopic Myotomy in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69:523-527
157. Zhong C, Tan S, Huang S, Peng Y, et al. Clinical outcomes of peroral endoscopic myotomy for achalasia in children: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2021; 34(4): doaa112. doi: 10.1093/dote/doa112
158. Aiolfi A, Asti E, Bonitta G, Siboni S, Bonavina L. Esophageal Resection for End-Stage Achalasia. *Am Surg* 2018; 84:506-511
159. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6: e1000097
160. Abbade LP, Wang M, Sriganesh K, Mbuagbaw L, et al. Framing of research question using the PICOT format in randomized controlled trials of venous ulcer disease: a protocol for a systematic survey of the literature. *BMJ Open* 2016;6: e013175
161. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003; 73:712-716.
162. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revise. *Contemp Clin Trials* 2015; 45(PtA): 139-145
163. Egger M, Davey G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 13: 315(7109) 629-634

164. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126 :2234-224
165. Waldhausen JHT Horgan S, Pellegrini C. Laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for achalasia in children. *Pediatr Endosurg Innov Tech* 1999; 3: 23-27
166. Mehra M, Bahar RJ, Ament ME, WaldhausenJ, et al. Laparoscopic and thoracoscopic esophagomyotomy for children with achalasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:466-471
167. Mattioli G, Esposito C, Pini Prato A, Doldo P, et al. Results of the laparoscopic Heller-Dor procedure for pediatric esophageal achalasia. *Surg Endosc* 2003; 17:1650-1652
168. Paidas C, Cowgill SM, Boyle R, Al-Saadi S, et al. Laparoscopic Heller myotomy with anterior fundoplication ameliorates symptoms of achalasia in pediatric patients. *J Am Coll Surg* 2007; 204:977-983; discussion 983-986
169. Garzi A, Valla JS, Molinaro F, Amato G, et al. Minimally invasive surgery for achalasia: combined experience of two European centers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:587-591
170. Alkhatrawi T, Elsherbini R, Ouslimane D. Laparoscopic esophagomyotomy in children: is routine fundoplication necessary? *Ann Pediatr Surg* 2013;9 :1-5
171. Pachl MJ, Rex D, Decoppi P, Cross K, Kiely EM, Drake D, Pierro A, Curry JI. Paediatric laparoscopic Heller's cardiomyotomy: a single centre series. *J Pediatr Surg* 2014; 49:289-292; discussion 292
172. Chen WF, Li QL, Zhou PH, Yao LQ, et al. Long-term outcomes of peroral endoscopic myotomy for achalasia in pediatric patients: a prospective, single-center study. *Gastrointest Endosc* 2015 ;81: 91-100
173. Tang X, Gong W, Deng Z, Zhou J, Ren Y, Zhang Q, Chen Z, Jiang B. Usefulness of peroral endoscopic myotomy for treating achalasia in children: experience from a single center. *Pediatr Surg Int* 2015;31:633-638
174. Li C, Tan Y, Wang X, Liu D. Peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia in children and adolescents. *J Pediatr Surg* 2015; 50:201-205.
175. Caldaro T, Familiari P, Romeo EF, Gigante G, et al. Treatment of esophageal achalasia in children: Today and tomorrow. *J Pediatr Surg* 2015;50: 726-730

176. Tan Y, Zhu H, Li C, Chu Y, Huo J, et al. Comparison of peroral endoscopic myotomy and endoscopic balloon dilation for primary treatment of pediatric achalasia. *J Pediatr Surg* 2016; 51:1613-1618
177. Altokhais T, Mandora H, Al-Qahtani A, Al-Bassam A. Robot-assisted Heller's myotomy for achalasia in children. *Comput Assist Surg (Abingdon)*. 2016; 21:127-131
178. Nabi Z, Ramchandani M, Reddy DN, Darisetty S, et al. Per Oral Endoscopic Myotomy in Children with Achalasia Cardia. *J Neurogastroenterol Motil* 2016 ;22:613-619
179. Grabowski A, Korlacki W, Pasierbek M, Pułtorak R, et al. Pediatric achalasia. Single-center study of interventional treatment. *Prz Gastroenterol*. 2017; 12:98-104
180. Miao S, Wu J, Lu J, Wang Y, et al. Peroral Endoscopic Myotomy in Children With Achalasia: A Relatively Long-term Single-center Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66:257-262
181. Choné A, Familiari P, von Rahden B, Desai P, et al. Multicenter Evaluation of Clinical Efficacy and Safety of Per-oral Endoscopic Myotomy in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69:523-527
182. Liu Z, Wang Y, Fang Y, Huang Y, et al. Short-term safety and efficacy of peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia in children. *J Gastroenterol*. 2020; 55:159-168
183. Wood LS, Chandler JM, Portelli KE, Taylor JS, Kethman WC, Wall JK. Treating children with achalasia using per-oral endoscopic myotomy (POEM): Twenty-one cases in review. *J Pediatr Surg*. 2020; 55:1006-1012
184. Saez J, Mejia R, Pattillo JC, Vuletin F, et al. Per oral endoscopic myotomy (POEM) in pediatric patients with esophageal achalasia: First Latin-American experience. *J Pediatr Surg* 2021; 56:706-710
185. Petrosyan M, Mostammand S, Shah AA, Darbari A, et al. Per oral endoscopic myotomy (POEM) for pediatric achalasia: Institutional experience and outcomes. *J Pediatr Surg* 2022;57: 728-735

186. Peng D, Tan Y, Li C, Lv L, et al. Peroral Endoscopic Myotomy for Pediatric Achalasia: A Retrospective Analysis of 21 Cases With a Minimum Follow-Up of 5 Years. *Front Pediatr* 2022; 10:845103
187. Nabi Z, Ramchandani M, Basha J, Goud R, et al. POEM Is a Durable Treatment in Children and Adolescents With Achalasia Cardia. *Front Pediatr* 2022; 10:812201. doi: 10.3389/fped.2022.812201
188. Jarzębicka D, Czubkowski P, Sieczkowska-Gołub J, Kierkuś J, et al. Achalasia in Children-Clinical Presentation, Diagnosis, Long-Term Treatment Outcomes, and Quality of Life. *J Clin Med* 2021; 10:3917. doi: 10.3390/jcm10173917
189. Pyun JE, Choi DM, Lee JH, YooKH, et al. Achalasia Previously Diagnosed as Gastroesophageal Reflux Disease by Relying on Esophageal Impedance-pH Monitoring: Use of High-Resolution Esophageal Manometry in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015; 18:55-59
190. Shimi S, Nathanson LK, Cuschieri A. Laparoscopic cardiomyotomy for achalasia. *J R Coll Surg Edinb* 1991; 36:152-154
191. Pacilli M, Davenport M. Results of Laparoscopic Heller's Myotomy for Achalasia in Children: A Systematic Review of the Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2017; 27:82-90
192. Richards WO, Torquati A, Holzman MD, Khaitan L, et al. Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Ann Surg* 2004; 240:405-12; discussion 412-5415
193. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2009; 249:45-57
194. Wei MT, He YZ, Deng XB, Zhang YC, et al. Is Dor fundoplication optimum after laparoscopic Heller myotomy for achalasia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19:7804-7812
195. Patti MG, Feo CV, Arcerito M, De Pinto M, et al. Effects of previous treatment on results of laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *Dig Dis Sci* 1999; 44:2270-2276

196. Portale G, Costantini M, Rizzetto C, Guirroli E, et al. Long-term outcome of laparoscopic Heller-Dor surgery for esophageal achalasia: possible detrimental role of previous endoscopic treatment. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:1332-1339
197. Capovilla G, Salvador R, Provenzano L, Valmasoni M, et al. Laparoscopic Revisional Surgery After Failed Heller Myotomy for Esophageal Achalasia: Long-Term Outcome at a Single Tertiary Center. *J Gastrointest Surg*. 2021; 25:2208-2217
198. Gockel I, Junginger T, Eckardt VF. Persistent and recurrent achalasia after Heller myotomy: analysis of different patterns and long-term results of reoperation. *Arch Surg* 2007;142:1093-1097
199. Veenstra BR, Goldberg RF, Bowers SP, Thomas M, et al. Revisional surgery after failed esophagogastric myotomy for achalasia: successful esophageal preservation. *Surg Endosc* 2016; 30:1754-1761
200. Ngamruengphong S, Inoue H, Ujiki MB, Patel LY, et al. Efficacy and Safety of Peroral Endoscopic Myotomy for Treatment of Achalasia After Failed Heller Myotomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:1531-1537.e3
201. Zhou PH, Li QL, Yao LQ, Xu MD, et al. Peroral endoscopic remyotomy for failed Heller myotomy: a prospective single-center study. *Endoscopy* 2013; 45:161-166
202. Salvador R, Spadotto L, Capovilla G, Voltarel G, et al. Mucosal Perforation During Laparoscopic Heller Myotomy Has No Influence on Final Treatment Outcome. *J Gastrointest Surg* 2016; 20:1923-1930
203. Bhayani NH, Kurian AA, Dunst CM, Sharata AM, et al. A comparative study on comprehensive, objective outcomes of laparoscopic Heller myotomy with per-oral endoscopic myotomy (POEM) for achalasia. *Ann Surg* 2014; 259:1098-1103
204. Hungness ES, Teitelbaum EN, Santos BF, Arafat FO, et al. Comparison of perioperative outcomes between peroral esophageal myotomy (POEM) and laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg* 2013; 17:228-235
205. Von Renteln D, Fuchs KH, Fockens P, Bauerfeind P, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia: an international prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2013; 145:309-11. e1-3
206. Mu D, Li YY, Zhang MM, Zhang Y, et al. POEM for special patient cohorts: A review. *J Dig Dis* 2017;18 :265-272

207. Nabi Z, Talukdar R, Chavan R, Basha J, et al. Outcomes of Per-Oral Endoscopic Myotomy in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dysphagia*. 2022 Jan 29. doi: 10.1007/s00455-022-10409-5
208. Schlottmann F, Lockett DJ, Fine J, Shaheen NJ, et al. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2018; 267:451-460
209. Nabi Z, Ramchandani M, Chavan R, Darisetty S, et al. Outcome of peroral endoscopic myotomy in children with achalasia. *Surg Endosc* 2019; 33:3656-3664
210. Khoraki J, Campos GM, Alwatari Y, Mazzini GS, et al. Perioperative outcomes of inpatient laparoscopic Heller myotomy and per-oral endoscopic myotomy in the United States. *Surgery* 2022; 171:1263-1272
211. Haito-Chavez Y, Inoue H, Beard KW, Draganov PV, et al. Comprehensive Analysis of Adverse Events Associated With Per Oral Endoscopic Myotomy in 1826 Patients: An International Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:1267-1276

