

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ**

## **TEZĂ DE DOCTORAT**

**APORTUL MANOMETRIEI DE ÎNALTĂ REZOLUȚIE  
COMBINATĂ CU IMPEDANȚA INTRAESOFAGIANĂ ÎN  
DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ACALAZIEI CARDIEI**

**-Rezumat-**

**Conducător științific:**

**Prof. Dr. CRISTIAN GHEORGHE**

**Doctorand:**

**Dr. ION BĂNCILĂ**

**BUCUREȘTI**

**2018**

# CUPRINS

## PARTEA GENERALĂ

### Introducere

#### 1. Acalazia cardiei

- 1.1. Definiție
- 1.2. Epidemiologie
- 1.3. Etiopatogenie
- 1.4. Histopatologie
- 1.5. Genetică

#### 2. Metode de diagnostic

- 2.1. Manifestări clinice
- 2.2. Examinarea radiologică
- 2.3. Explorarea endoscopică
  - 2.3.1. Endoscopia digestivă superioară
  - 2.3.2. Ecoendoscopia
- 2.4. Explorarea manometrică
  - 2.4.1. Manometria convențională
  - 2.4.2. Manometria de înaltă rezoluție
  - 2.4.3. Impedanța intraluminală combinată cu manometria
- 2.5. Impedanța planimetrică
- 2.6. Diagnostic diferențial

#### 3. Tratamentul acalaziei

- 3.1. Tratamentul medicamentos
- 3.2. Tratamentul endoscopic – dilatarea pneumatică
- 3.3. Tratamentul chirurgical – miotomia laparoscopică
- 3.4. Miotomia endoscopică perorală
- 3.5. Esofagectomia pentru stadiul final al acalaziei
- 3.6. Metode terapeutice aflate în studiu
  - 3.6.1. Stenturile expandabile
  - 3.6.2. Transplantul de celule neuronale stem

## **PARTEA SPECIALĂ**

### **4. Comparații între diferitele metode de tratament și factori predictivi pentru succesul terapiei**

4.1. Comparații între diferitele metode de tratament

4.2. Miotomia endoscopică perorală versus miotomia laparoscopică și dilatarea endoscopică

4.3. Factori predictivi pentru succesul tratamentului

4.4. Managementul pe termen lung

### **5. Manometria esofagiană de înaltă rezoluție este superioară manometriei convenționale în diagnosticul pacienților cu disfagie neobstructivă și în special al acalaziei**

5.1. Introducere

5.2. Obiective

5.3. Material și metodă

5.4. Rezultate

5.5. Discuții

5.6. Concluzii

### **6. Corelații între simptome și variabilele de manometrie de înaltă rezoluție în diferitele tipuri de acalazie**

6.1. Introducere

6.2. Obiective

6.3. Material și metodă

6.4. Rezultate

6.5. Discuții

6.6. Concluzii

### **7. Diferențe ale impedanței bazale esofagiene între pacienții cu acalazie și pacienții cu peristaltică esofagiană normală – un studiu caz-control**

7.1. Introducere

7.2. Material și metodă

7.3. Rezultate

7.4. Discuții

7.5. Concluzii

## **8. Aportul manometriei de înaltă rezoluție combinată cu impedența intraesofagiană în diagnosticul și tratamentul acalaziei cardiei**

8.1. Obiective

8.2. Material și metodă

8.3. Rezultate

8.4. Discuții

**Concluzii finale**

**Contribuții personale**

**Bibliografie**

**Anexe**

## PARTEA GENERALĂ

Acalazia este o afecțiune motorie esofagiană rară, caracterizată prin aperistaltism și insuficienta relaxare a sfincterului esofagian inferior în timpul deglutiției. Cu o incidență estimată de aproximativ 1 / 100.000 anual și o prevalență de 9-10 / 100.000 / an [1], fără predilecție pentru un anumit gen sau vârstă, este în prezent cea mai studiată tulburare motorie esofagiană. Cu toate acestea, factorul declanșator inițial și mecanismul fiziopatologic nu sunt cunoscute cu exactitate; deasemenea, răspunsul diferit la tratament al diverșilor pacienți nu are încă o explicație mulțumitoare. La momentul actual modelul propus pentru dezvoltarea acalaziei este cel al unei infecții virale (herpes simplex, rujeolic, varicelo-zosterian) care determină la pacienți cu susceptibilitate genetică (HLA clasa II, polimorfism genetic, alte mutații genetice) un răspuns inflamator agresiv; interacțiunea dintre infiltratul inflamator cu celule T, răspunsul umoral reprezentat de anticorpii mienterici și proteinele matricei extracelulare determină apoptoza neuronilor ganglionari, plexită și fibroză, cu apariția consecutivă a relaxării insuficiente a sfincterului esofagian inferior și a aperistaltismului [2]. Diagnosticul este suspectat pe baza informațiilor clinice (disfagie instalată cvasi-simultan pentru lichide și solide; regurgitații; durere toracică; scădere ponderală; pirozis; tuse nocturnă; simptomele se instalează de obicei insidios, survin în diverse combinații și variază în timp) și confirmat prin explorare manometrică, în timp ce endoscopia digestivă superioară are rolul de a exclude afecțiuni organice obstructive care ar putea mima acalazia, iar explorarea radiologică confirmă diagnosticul și stabilește gradul de dilatare esofagiană.

Endoscopia digestivă superioară relevă caracteristic un orificiu cardial punctiform, cu rezistență variabilă la pasajul endoscopului, poate identifica edem mucozal esofagian și candidoză esofagiană provocată de staza alimentară prelungită, lumen esofagian dilatat și eventual contracții esofagiene etajate (sugestive pentru subtipul de acalazie viguroasă). În cazurile avansate esofagul apare mult dilatat, cu secreții și eventual resturi alimentare. Ocazional pot fi întâlnite contracții supraetajate, corespunzând radiologic aspectului de esofag "în tirbușon". Examinarea în retroversie a cardiei și fornixului gastric este obligatorie pentru a exclude leziuni infiltrative ce ar putea determina pseudoacalazie. În cazurile în care aspectul endoscopic tipic este absent, diagnosticul poate fi extrem de dificil în absența manometriei. Recent, un grup de cercetători japonezi a propus așa numitul aspect endoscopic de "pinstripe pattern" ca fiind sugestiv pentru acalazie la pacienții cu absența modificărilor caracteristice

endoscopice (esofag dilatat, cu/fără resturi alimentare și secreții; mucoasă cu tentă albicioasă – datorată edemului; contracții etajate; cardie punctiformă). După examinarea endoscopică cu lumină albă, s-a aplicat indigocarmin prin pulverizare. Aspectul observat ulterior în 60% din cazurile de acalazie (comparativ cu 0% la cazurile control) a fost cel de „riduri” longitudinale ale mucoasei esofagiene [3].

Ultrasonografia endoscopică, alături de metodele imagistice (tomografia computerizată și rezonanța magnetică), are rolul de a exclude, confirma sau / și stadializa afecțiunile neoplazice ale joncțiunii esofagogastrice la pacienții cu simptomatologie de acalazie și suspiciune de afecțiune organică (vârstă înaintată, simptomatologie de scurtă durată, scădere ponderală semnificativă, factori de risc – fumat, consum cronic alcool). Astfel, ecoendoscopia își găsește rolul în evaluarea pacienților cu pseudoacalazie prin neoplazia de joncțiune esofagogastrică, neoplasm de pancreas sau compresia cardiei prin adenopatii. Un studiu retrospectiv important efectuat la pacienți cu tulburări de motilitate a identificat prin ultrasonografie endoscopică leziuni care au schimbat managementul ulterior al pacientului în 15% din cazuri, ca de exemplu două cazuri de carcinom submucozal, un caz de sarcoid intramucozal, un caz de inel muscular distal congenital, un caz de compresie extrinsecă prin leiomiom submucozal și trei cazuri de compresie distală esofagiană de către aorta descendentă dilatată [4]. Ultrasonografia endoscopică are un rol potențial și ca factor predictiv de succes după anumite tratamente, ca de exemplu miotomia endoscopică perorală. În acest sens Minami și colaboratorii au stabilit că ultrasonografia endoscopică (probă miniaturală Olympus UM-3R de 20 sau 30 MHz, diametru 2,5 mm) este utilă în evaluarea extensiei miotomiei într-un studiu care a analizat 77 de pacienți cu acalazie după efectuarea miotomiei endoscopice perorale [5].

Tranzitul baritat cronometrat relevă aspectul caracteristic de “cioc de pasăre” al joncțiunii esofago-gastrice, corpul esofagian dilatat (în faza avansată a afecțiunii putând ajunge până la aspect pseudo-sigmoidian, de mega-esofag), absența pungii de aer de la nivelul fornixului gastric, staza substanței baritate la nivelul corpului esofagian cu golire prin “preaplin”, iar în fazele avansate se poate întâlni și nivel hidro-aeric. Cu toate că sensibilitatea tranzitului baritat este inferioară manometriei în diagnosticul acalaziei, această investigație are un rol important în estimarea diametrului esofagului, a prezenței diverticulilor epifrenici și a golirii esofagiene, înălțimea coloanei de bariu la 5 minute post-ingestie reprezentând o măsură a golirii esofagiene și un factor de prognostic al evoluției bolii și al răspunsului la tratament

[6]. Un articol recent a evaluat rolul studiului baritat cronometrat ("timed barium esophagogram") în diferențierea pacienților cu acalazie, obstrucția golirii joncțiunii esofagogastrice și cei cu alte cauze de disfagie. Au fost incluși în analiza retrospectivă 309 pacienți, din care 117 cu acalazie și 46 cu obstrucția golirii joncțiunii esofagogastrice și au fost luate în calcul înălțimea coloanei de bariu la 1 și 5 minute după ingestie. Înălțimea coloanei de bariu de 5 cm la 1 minut a demonstrat o sensibilitate de 94% și o specificitate de 71%, iar cea de 2 cm la 5 minute sensibilitate de 85% și specificitate de 86% în diferențierea pacienților cu acalazie de cei cu obstrucția golirii joncțiunii esofagogastrice și cei cu alte cauze de disfagie. Autorii propun folosirea înălțimii coloanei de bariu  $> 2$  cm la 5 minute ca valoare cut-off pentru identificarea acalaziei [7].

Manometria esofagiană reprezintă metoda standard de aur pentru diagnosticul acalaziei. Dezvoltarea recentă a manometriei de înaltă rezoluție (cu rată de acord intra- și interobservator superioare comparativ cu manometria convențională) a îmbunătățit semnificativ rata de diagnostic a acalaziei și a permis clasificarea acesteia în trei subtipuri, cu diferențe subtile în simptomatologie, însă cu răspuns diferit la diversele modalități de tratament, endoscopic sau chirurgical. Pe baza manometriei esofagiene de înaltă rezoluție au fost dezvoltați noi parametri, care caracterizează mai bine decât manometria convențională relaxarea joncțiunii esofagogastrice, amplitudinea și progresia undei peristaltice [8]. În urma dezvoltării acestor parametri a fost elaborată clasificarea Chicago a tulburărilor de motilitate, care reprezintă un algoritm ierarhic de clasificare a tulburărilor motorii esofagiene. Conform acestei clasificări, acalazia este împărțită în trei categorii: tipul I (acalazia clasică), cu contractilitate minimală la nivelul corpului esofagian; tipul II, cu perioade intermitente ( $\geq 20\%$  din deglutiții) de presurizare panesofagiană și tipul III (acalazia spastică) cu contracții esofagiene distale premature sau spastice ( $\geq 20\%$  din deglutiții). Aceste subtipuri de acalazie prezintă doar diferențe minore în ceea ce privește prezentarea clinică (scăderea ponderală predomină în tipul II, iar durerea toracică predomină în tipul III), însă au răspuns diferit la tratamentul endoscopic sau chirurgical. Combinarea manometriei esofagiene cu determinarea impedanței intraluminale permite investigarea tranzitului intraesofagian al bolusului. La pacienții cu acalazie impedanța certifică absența tranzitului bolusului (secundară aperistaltismului) și are valori medii inferioare pacienților cu peristaltism normal (datorită stazei) [9].

Progrese recente în înțelegerea fiziopatologiei acalaziei s-au făcut cu ajutorul impedanței planimetrice, prin care se poate evalua distensibilitatea unui organ. Rolul esofagului este cel

de a transporta bolusul până în stomac cu ajutorul peristalticii, care este guvernată de o activitate neuromusculară complexă. Cu ajutorul manometriei esofagiene, care reprezintă standardul de aur în evaluarea activității motorii esofagiene, sunt măsurate presiunile la intervale definite, sub forma amplitudinii radiale a “strânsorii” la nivelul senzorilor de presiune. Însă tranzitul bolusului prin esofag este influențat de gradul de rigiditate al peretelui esofagian și cel al îngustării lumenului, proprietăți care nu pot fi cuantificate prin manometrie. La nivelul joncțiunii esofago-gastrice curgerea este direct dependentă de gradul de deschidere ca răspuns la presiunea supraiacentă, proces biomecanic care nu poate fi determinat cu exactitate utilizând datele presionale și geometrice oferite de manometrie. Această metodă folosește un cateter cu multipli electrozi și un balon montat la capătul distal, plasat la nivelul joncțiunii esofago-gastrice, pentru a genera date de presiune și ale suprafeței secțiunii transversale (“cross-sectional area”), date folosite pentru calculul tensiunii din peretele esofagian și al distensibilității joncțiunii. Astfel, este măsurată distensibilitatea joncțiunii esogastrice cu ajutorul impedanței prin planimetrie, identificând în timpul distensiei balonului zona cea mai îngustă și calculând complianța acesteia. Acest dispozitiv a fost denumit sondă luminală de imagistică funcțională [”functional luminal imaging probe” (FLIP)]. Cu ajutorul acestei metode a fost identificată contractilitatea esofagiană și la pacienții cu acalazie (la 27% din pacienții cu tip I, 65% la tipul II și toți pacienții cu tip III) [10]. Au fost identificate contracții ocluzive și neocluzive, anterograde sau retrograde.

Cu toate că în prezent nu există tratament curativ pentru acalazie, există metode de tratament ce se adresează insuficienței relaxării a sfîncterului esofagian inferior (dilatarea pneumatică, miotomia laparoscopică Heller și miotomia endoscopică perorală) și care singure sau în combinație reușesc paliatia simptomatologiei pe termen lung în peste 90% din cazuri.

Principalul scop în managementul pacienților cu acalazie este diagnosticul precoce, pentru a preveni reducerea semnificativă a funcției esofagiene și modificarea anatomiei acestuia, cu dezvoltarea complicației tardive a mega-esofagului, situație în care esofagectomia este frecvent necesară. Fiecare opțiune terapeutică comportă avantaje, dezavantaje și riscuri specifice. Alegerea tratamentului trebuie individualizată nevoilor și situației pacientului, după o discuție informativă exhaustivă medic-pacient.

## **PARTEA SPECIALĂ**

### **1. MANOMETRIA ESOFAGIANĂ DE ÎNALTĂ REZOLUȚIE ESTE SUPERIOARĂ MANOMETRIEI CONVENȚIONALE ÎN DIAGNOSTICUL PACIENȚILOR CU DISFAGIE NEOBSTRUCTIVĂ ȘI ÎN SPECIAL AL ACALAZIEI**

#### **Obiective**

Scopul studiului nostru a fost de a compara rata diagnostică a manometriei convenționale și a celei de înaltă rezoluție prin compararea datelor obținute prin analiza a două grupuri similare ca vârstă și sex.

#### **Material și metodă**

Am comparat două cohorte de pacienți, prima examinată prin manometrie convențională pe o perioadă de cinci ani (2005-2010) (grupul CM), iar cea de a doua examinată prin manometrie de înaltă rezoluție pe o perioadă de un an (martie 2016 – februarie 2017) (grupul HRM). Manometria convențională a fost efectuată folosind echipamentul Medtronic (Polygram Net™, Medtronic Functional Diagnostics SAS, Skovlunde, Denmark) și un cateter cu perfuzie cu apă cu 4 lumene capilare. Cateterul cu diametrul de 4,5 mm dispune de 4 orificii laterale la 0, 5, 10 și 15 cm de la vârf, prin care presiunea intraesofagiană se transmite la traductorii de presiune. Datele presionale obținute prin manometria convențională au fost interpretate folosind clasificarea Castell și Spechler a tulburărilor motorii esofagiene [11]. Examinările prin metoda manometriei de înaltă rezoluție au fost efectuate folosind echipamentul Sandhill Scientific (Highlands Ranch, USA) și cateterul solid Unisensor, cu 32 traductori de presiune. Datele presionale de manometrie de înaltă rezoluție au fost interpretate folosind versiunea a treia a clasificării Chicago [12]. Variabilele calitative au fost comparate folosind testul chi pătrat, luând în considerare un nivel de semnificație statistică pentru  $p < 0,05$ .

## Rezultate

### *Compararea ratei de diagnostic a HRM și a CM*

Cele două grupuri au fost similare din punctul de vedere al datelor demografice (sex și vârstă). Acalazia a fost semnificativ mai frecvent diagnosticată în grupul HRM (75% vs 65,4%;  $p < 0.05$ ), ca și spasmul esofagian distal (2,1% vs 0,9%;  $p < 0.05$ ). În contrapondere, motilitatea esofagiană inefficientă (9,8% vs 4,1%;  $p < 0.05$ ) și traseele manometrice normale (17,1% vs 10,4%;  $p < 0.05$ ) au fost mai frecvent diagnosticate.

Variable	HRM	Conventional manometry	p-value
Total no pts/ dysphagia pts	57/48	223/191	
Gender ratio (F/M)	24/24	90/101	NS
Mean age (y)	54.7	51.3	NS
Achalasia (%)	75	65.4	< 0.05
Normal (%)	10.4	17.1	< 0.05
IEM (%)	4.1	9.8	< 0.05
DES (%)	2.1	0.9	< 0.05

Tabel 1. Diagnosticile comparativ între cele două grupuri (HRM – manometrie de înaltă rezoluție; MEI - motilitate esofagiană inefficientă; SED – spasm esofagian distal; NS - nesemnificativ)

## Discuții

Rezultatele studiului sugerează că tulburările motorii esofagiene, în special acalazia, sunt mai frecvent diagnosticate folosind tehnica de manometrie de înaltă rezoluție comparativ cu manometria convențională. Rezultatele sunt în concordanță cu cele ale lui Roman și colaboratorii [13], care au identificat deasemenea un procent mai ridicat de cazuri de acalazie și un număr mai redus de studii manometrice normale folosind manometria de înaltă rezoluție.

Rata mai ridicată de diagnostic al acalaziei prin manometria de înaltă rezoluție ar putea fi explicată prin identificarea cu acuratețe superioară a herniei hiatale și a sfincterului esofagian inferior prin această metodă, acesta fiind un dezavantaj cunoscut al manometriei convenționale (mișcarea cranială a SEI în timpul deglutiției și deplasarea în consecință a cateterului din zona de presiune înaltă).

Un studiu recent și-a propus să compare distribuția diagnostică folosind criteriile versiunii 3 a clasificării Chicago comparativ cu criteriile de diagnostic neincluse în clasificarea Chicago [14]. Au fost analizate traseele manometrice a 465 de pacienți, din care 268 înainte și 179 după implementarea versiunii 3 a clasificării Chicago. Nu au fost identificate diferențe în ceea ce privește diagnosticul acalaziei și cel al pacienților cu trasee normale. A scăzut însă semnificativ procentajul traseelor cu diagnostic nespecific (de la 35,3% la 16,8%) după implementarea clasificării Chicago, precum și cel al pacienților cu tulburări majore de motilitate (de la 13,9% la 7,3%). În schimb, după implementarea clasificării Chicago versiunea 3, a crescut rata de diagnostic a tulburărilor minore de motilitate (de la 11,9% la 22,9%) și al obstrucției golirii joncțiunii esofagogastrice (de la 1,4% la 14,5%). Concluzia studiului este că folosirea ultimei versiuni a clasificării Chicago clarifică suplimentar diagnosticele considerate anterior a fi nespecifice și indică heterogenitatea tulburărilor ce se manifestă prin obstrucția golirii joncțiunii esofagogastrice [14].

În studiul nostru motilitatea esofagiană inefficientă a fost diagnosticată mai frecvent în grupul analizat prin manometrie convențională. O explicație posibilă a acestei situații ar putea fi diferența între definițiile acestei afecțiuni în cele două clasificări, i.e. pragul mai ridicat ( $\geq 5/10$  deglutiții cu DCI  $< 450$  mm Hg x cm x sec) necesar pentru diagnostic în clasificarea Chicago comparativ cu cel folosit în clasificarea lui Castell și Spechler a tulburărilor de motilitate esofagiană ( $\geq 3/10$  deglutiții cu amplitudine sub minimul de 30 mm Hg sau contractii netransmise). O altă explicație ar putea fi numărul relativ redus de pacienți din grupul HRM.

Cu toate că manometria de înaltă rezoluție pare a fi superioară celei convenționale, această metodă are limitări inerente, una importantă fiind cea că fiecare sistem de manometrie de înaltă rezoluție are valorile sale normative. Mai mult, până în prezent, cu toate informațiile suplimentare aduse în înțelegerea motilității esofagiene, manometria de înaltă rezoluție nu a reușit să ofere o explicație a cauzei disfagiei neobstructive. Nu în ultimul rând, echipamentul de manometrie de înaltă rezoluție este mai costisitor decât cel utilizat în manometria convențională.

Cu toate că a fost continuu îmbunătățită, clasificarea Chicago are deasemenea limitări, ca de exemplu faptul că un număr de anomalii manometrice sau diagnostice nu sunt menționate, precum tulburările izolate ale sfincterelor esofagiene superior și inferior, situațiile postchirurgicale (pacienți cu status postfundoplicatură sau postmiotomie Heller), pacienții cu rumație, cu tuse cronică. Un studiu efectuat în 2012 pe un număr de peste 600 de pacienți a decelat la aproape 32% din pacienți anomalii neincluse în clasificarea Chicago [15]. În studiul nostru am identificat doi pacienți cu tulburări izolate de repaus ale sfincterului esofagian inferior, hipotensiv și respectiv hipertensiv, pe care însă i-am considerat normali, conform clasificării Chicago.

## **2. CORELAȚII ÎNTRE SIMPTOME ȘI VARIABILELE DE MANOMETRIE DE ÎNALTĂ REZOLUȚIE ÎN DIFERITELE TIPURI DE ACALAZIE**

### **Obiective**

Scopul studiului nostru a fost de a compara cele trei subtipuri de acalazie în ceea ce privește datele demografice (sex, vârstă), simptomatologia (disfagie, regurgitație, durere toracică) și datele manometriei esofagiene de înaltă rezoluție (presiunea integrată de relaxare, integrala contracției distale, presiunea de repaus și de relaxare ale sfincterului esofagian inferior). Deasemenea, am căutat corelații posibile între simptome și variabilele de manometrie de înaltă rezoluție.

### **Material și metodă**

Am efectuat un studiu retrospectiv ce a inclus pacienți adulți cu acalazie diagnosticați prin manometrie de înaltă rezoluție. Datele luate în considerare la evaluarea de bază au fost caracteristicile demografice, simptomele esofagiene și scorurile de severitate, scorul Eckardt, precum și datele de manometrie de înaltă rezoluție.

Am inclus 24 pacienți adulți diagnosticați cu acalazie pe baza manometriei de înaltă rezoluție. Pentru diagnosticul și clasificarea acalaziei am folosit criteriile clasificării Chicago, versiunea 3.0. Manometria de înaltă rezoluție a fost efectuată cu pacientul în supinație folosind cateterul solid Unisensor de 4 mm diametru, cu 32 traductori de presiune și 6 perechi de inele de impedanță, introdus transnazal. Datele de manometrie de înaltă rezoluție au fost analizate cu programul de analiză Bioview™ (Sandhill Scientific). Acalazia a fost diagnosticată atunci când presiunea integrată de relaxare (IRP) a fost de minim 15 mm Hg și nu a fost identificată peristaltica la nivelul esofagului. Pentru evaluarea simptomelor a fost utilizat scorul Eckardt [16]. În ceea ce privește variabilele manometrice analizate, acestea sunt: presiunea integrată de relaxare, presiunea de repaus a sfincterului esofagian inferior, lungimea sfincterului esofagian inferior, presiunea esofagiană distală.

Analiza statistică a fost efectuată folosind programul SPSS. Datele sunt prezentate ca medie ± deviație standard. Diferențele dintre variabilele manometrice de înaltă rezoluție și scorurile simptomelor între grupuri au fost analizate folosind analiza de varianță („one-way analysis of variance”). Relațiile între datele de manometrie de înaltă rezoluție și scorurile

simptomelor au fost evaluate folosind analiza Pearson a coeficientului de corelație. Valoarea lui p sub 0.05 a fost considerată a fi semnificativă statistic în toate cazurile.

## Rezultate

Au fost înrolați retrospectiv 24 pacienți, împărțiți în cele 3 subtipuri de acalazie conform datelor de manometrie de înaltă rezoluție: 9 pacienți cu tipul I, 14 pacienți cu tipul II și doar 1 pacient cu tipul III. Având în vedere că în grupul studiat a fost identificat doar un caz de acalazie tip III am decis să îl excludem din analiză, astfel încât au fost analizați doar pacienții cu acalazie tip I și II. Nu au fost diferențe statistice în ceea ce privește sexul, vârsta la diagnostic (aproximativ 50 ani) și durata simptomatologiei până la diagnostic (22 luni) între pacienții cu tipul I și II de acalazie.

Referitor la simptome, cu toate că disfagia ( $3 \pm 0,4$  vs  $2,2 \pm 0,36$ ;  $p = 0,016$ ) și durerea toracică ( $0,75 \pm 0,8$  vs  $0,2 \pm 0,3$ ;  $p = 0,02$ ) au fost mai severe la pacienții cu acalazie tip II, nu au fost diferențe semnificative statistic în ceea ce privește regurgitația, scăderea ponderală și scorul total Eckardt între cele două tipuri.

Luând în considerare datele manometrice, au fost identificate diferențe semnificative între cele două tipuri de acalazie în ceea ce privește presiunea integrată medie de relaxare ( $38,57$  vs  $23,55$  mm Hg;  $p = 0,011$ ) și presiunea distală ( $34,21$  vs  $15,88$  mm Hg;  $p = 0,03$ ), ambele fiind mai ridicate în tipul II de acalazie.

Datele demografice, de severitate a simptomelor și scorul Eckardt, precum și datele manometrice sunt prezentate comparativ în tabelul 1.

Achalasia Types					
	Total (n=24)	Type I (n=9)	Type II (n=14)	Type III (n=1)	p
Demographic Data					
Gender (M:F)	13:11	4:5	8:6	0:1	0,9
Age at diagnosis	50,16 ±14,4	50,88±13,7	49,57±15,4	53	0,83
Symptoms duration (Months)	21,66 ±15,2	22,5±18,2	22,75±15,3	18	0,98
Symptomatology scores					
Eckardt Score	6,875±2,2	6,44±2,1	7,28±2,25	5	0,26
Dysphagia	2,69±0,4	2,2±0,36	3±0,4	2	0,016
Chest Pain	0,46±0,71	0,2±0,3	0,75±0,8	2	0,02
Regurgitation	1,84±0,81	1,8±0,9	1,87±1,1	1	0,89
Weight loss	1,76±0,9	1,8±1,01	1,75±1,00	0	0,95
HRM metrics					
IRP (mmHg)	32,41±6,5	23,55±3,9	38,57±6,03	26	0,011
LESF (mmHg)	35,28±10,5	35,9±13,41	35,52±10,23	18,1	0,96
LESL (cm)	2,52±0,81	2,58±0,62	2,41±0,88	3	0,7
DEP (mmHg)	30,41±16,4	15,88±5,2	34,21±13,5	60,5	0,03

Tabel 1. Date comparative demografice, clinice și manometrice

Dintre variabilele manometrice doar presiunea integrată de relaxare a fost corelată pozitiv cu scorurile de disfagie ( $p = 0.012$ ), durere retrosternală ( $p = 0.03$ ) și regurgitație ( $p = 0.022$ ) pentru toți pacienții cu acalazie, precum și cu scorul de durere ( $p = 0.02$  pentru tipul I;  $p = 0.03$  pentru tipul II) pentru ambele subtipuri de acalazie. La analiza separată, la pacienții cu acalazie tipul I și II nu s-au identificat corelații între IRP și disfagie, regurgitație sau scăderea ponderală. Nu s-au identificat corelații între presiunea de repaus a sfîcterului esofagian inferior, lungimea acestuia, presiunea esofagiană distală și simptome.

## Discuții

Mecanismul de producere a simptomelor esofagiene în momentul deglutiției reprezintă un proces multifactorial. Cu toate că percepția simptomatologiei de la nivel esofagian a fost legată de receptorii mecanici și chimici din peretele esofagian, nervii vag și spinali precum și cortexul cerebral, determinanții percepției disconfortului la nivel esofagian nu sunt încă cunoscuți. Mai multe studii anterioare nu au reușit să identifice corelații între simptome și pattern-uri motorii esofagiene [17, 18].

Acalazia este o afecțiune cu simptome atipice și subtile atât inițial cât și ulterior în evoluție, ceea ce poate duce la întârzierea diagnosticului. În studiul nostru durata medie a simptomatologiei până la diagnostic a fost de 22 luni, ceea ce demonstrează că diagnosticul este frecvent întârziat datorită debutului insidios al simptomatologiei, indicelui redus de suspiciune și a confuziei frecvente cu boala de reflux gastro-esofagian datorită regurgitației și pirozisului secundar fermentației intraesofagiene a alimentelor. Un studiu recent a decelat o perioadă medie de până la 25 luni până la confirmarea diagnosticului de acalazie [19].

Cu toate că în acalazie consecințele fiziopatologice sunt insuficienta relaxare a sfîcterului esofagian inferior și absența peristaltismului la nivelul corpului esofagian, prima pare să fie principala cauză a simptomatologiei. De aceea, ar fi de așteptat să existe corelații între presiunile înregistrate la nivelul joncțiunii esofagogastrice și simptome. În acest studiu, pentru întregul grup de pacienți cu acalazie analizat am identificat corelații pozitive între presiunea integrată de relaxare și scorul de disfagie, regurgitație și durere toracică, nu însă și cu scorul Eckardt total. Deasemenea, IRP a fost corelată cu durerea toracică în ambele tipuri de acalazie, tipul I și II. Durerea toracică reprezintă un simptom comun în acalazie și afectează predominant pacienții mai tineri [20]. Similar rezultatelor noastre, un studiu pe pacienți chinezi cu acalazie a găsit corelații între presiunea integrată de relaxare și scorul Eckardt [21].

Aceasta dovedește relevanța acestui parametru în diagnosticul acalaziei, dar rezultatele noastre nu suportă afirmația că valoarea IRP poate fi asociată cu severitatea bolii.

Un studiu mai vechi pe o cohortă de 115 pacienți, investigați prin manometrie convențională, a concluzionat că dintre toate simptomele doar regurgitația activă și pasivă au fost corelate semnificativ cu presiunea de relaxare a sfincterului esofagian inferior [22]. Aceste rezultate indică faptul că principalul generator fiziopatologic al simptomatologiei în acalazie pare să fie relaxarea incompletă a sfincterului și că normalizarea presiunii integrate de relaxare identificată prin manometria de înaltă rezoluție reprezintă un obiectiv clinic relevant în tratamentul acalaziei.

Nu am identificat corelații între presiunea de repaus a sfincterului esofagian inferior, lungimea acestuia sau presiunea esofagiană distală și simptome sau scorul Eckardt total. Aceste rezultate sunt oarecum de așteptat. Principalul mecanism generator de simptome este inabilitatea SEI de a se relaxa, nu creșterea presiunii de repaus. Presiunea de repaus a SEI este în cele mai multe cazuri normală la pacienții cu acalazie, doar circa 31% din pacienți având un sfincter esofagian inferior hipertensiv [23]. Deasemenea, în studiul lui Agrawal et al, presiunea esofagiană distală crescută a fost observată doar la 61.6% din pacienții cu acalazie. În tipul I și II de acalazie presiunea esofagiană distală este rezultatul presiunii exercitate de conținutul intraesofagian neeliminat în stomac, de aceea este oarecum de așteptat faptul că nu a fost identificată vreo corelație a acestui parametru cu simptomele. În ton cu rezultatele noastre, nici în studiul lui Yurong et al nu au fost identificate corelații între presiunea și lungimea SEI, presiunea esofagiană distală și simptome [21].

În studiul nostru disfagia și durerea toracică, precum și presiunea integrată de relaxare și presiunea esofagiană distală au fost semnificativ mai mari în acalazia tip II comparativ cu tipul I. În studiul menționat și mai sus, care a comparat simptomele cu datele obținute prin manometria de înaltă rezoluție la pacienți cu acalazie tip I și II, nu au fost identificate corelații semnificative [21]. Aceasta se poate datora lotului redus de pacienți, studii pe un număr mare de pacienți fiind necesare pentru a confirma sau infirma rezultatele noastre. Pe de altă parte, dacă luăm în considerare ipoteza că cele două subtipuri ar reprezenta momente evolutive diferite ale afecțiunii și nu două tipuri separate, aceasta ar explica diferențele dintre simptome și datele manometrice.

Studiul nostru are două limitări. Prima de menționat ar fi natura retrospectivă a acestuia. A doua este reprezentată de numărul redus de pacienți și distribuția inegală a celor două grupuri

(9 cu tipul I, 14 în tipul II). Un lot mai mare de pacienți explorat prospectiv este necesar pentru a obține rezultate de mai mare acuratețe. În caz că eventualele diferențe număr mai mare de pacienți aceasta ar putea să aibă influență asupra managementului ulterior al pacienților cu acalazie, în sensul influențării alegerii terapiei. Există dispute îndelungate asupra metodei optime de tratament în acalazie, fiecare din cele două metode principale de tratament, dilatarea pneumatică endoscopică respectiv miotomia chirurgicală laparoscopică având beneficii și dezavantaje. Tratamentul medicamentos oral are eficiență redusă, în timp ce cel injectabil (toxina botulinică) are eficiență semnificativă, dar de scurtă durată.

### **3. DIFERENȚE ALE IMPEDANȚEI BAZALE ESOFAGIENE ÎNTRE PACIENȚII CU ACALAZIE ȘI PACIENȚII CU PERISTALTICĂ ESOFAGIANĂ NORMALĂ – UN STUDIU CAZ-CONTROL**

#### **Obiective**

Obiectivul acestui studiu a fost de a compara impedanța bazală la pacienții cu acalazie și cei cu peristaltică normală.

#### **Material și metodă**

Pentru acest studiu caz-control au fost aleși 62 pacienți cu acalazie și 62 pacienți control cu peristaltică normală, din baza de date a Medical University of South Carolina, Charleston, SUA. Cazurile-control au fost alese dintre pacienții cu manometrie normală, investigația fiind efectuată pentru simptome sugestive pentru o afectare esofagiană.

Senzorii de presiune ai cateterului au fost localizați la 5, 10, 15, 20 și 25 cm de vârful acestuia, iar segmentele de măsurare a impedanței au fost centrate la 10, 15, 20 și 25 cm de la vârf. Senzorul cel mai distal a fost plasat în zona de presiune ridicată a SEI. Astfel, segmentele de măsurare a impedanței și senzorii de presiune s-au aflat la 5, 10, 15 și 20 cm deasupra SEI. Toți subiecții au fost testați în decubit și au primit câte 10 înghițituri a 5 ml ser fiziologic și 10 înghițituri de material semisolid (vâscos) standardizat (consistența piureului de mere), la interval de 20-30 secunde.

Criteriile de excludere au fost: valori ale impedanței bazale peste 3000 ohm (datorită suspiciunii de retenție de aer în esofag) și intoleranța pentru soluția salină sau semisolidă.

La fiecare pacient a fost măsurată impedanța bazală la 5 cm deasupra SEI înainte și după cele 10 deglutiții lichide, precum și după cele 10 deglutiții de material semisolid.

Diferențele între parametrii au fost analizate folosind testul student-T, iar valoarea p sub 0,05 a fost considerată semnificativă statistic.

#### **Rezultate**

Distribuția funcție de vârstă și sex a fost similară între cele două grupuri: vârsta medie 51,5±18,8 (limite 14-95) și 51,6% femei în grupul cu acalazie, versus vârsta medie 50,5±16,7 (limite 14-83) și 66,1% femei în lotul control.

Simptomul dominant la pacienții cu acalazie a fost disfagia (90,3%; 56/62) , în timp ce în lotul control pacienții au prezentat în special simptome sugestive de boală de reflux gastroesofagian.

Valorile impedanței bazale la pacienții celor două loturi înainte de deglutițiile lichide, după deglutițiile lichide și după cele de semisolide sunt redate în tabel.

Tabel. Valorile impedanței bazale (medie  $\pm$  SEM) la pacienții cu acalazie și cei cu manometrie normală. (\*SEM=standard error of the mean).

	Acalazie	Peristaltică normală	p
5 cm deasupra SEI	Medie $\pm$ SEM*	Medie $\pm$ SEM*	
Înainte de deglutiții	736,5 $\pm$ 74,4	1693 $\pm$ 85,7	<0,001
După deglutiții lichide	505,5 $\pm$ 58,1	1829 $\pm$ 104,4	<0,001
După deglutiții semisolide	421,7 $\pm$ 38,5	1950 $\pm$ 106,7	<0,001

În lotul control impedanța bazală medie a crescut ușor după deglutițiile lichide și cele de semisolide, cu toate că nu a fost atinsă o diferență semnificativă statistic ( $p=0,18$ ).

La pacienții cu acalazie impedanța medie înainte și după deglutițiile de lichide și după semisolide a scăzut semnificativ (736,5; 505,5 și respectiv 421,7 ohm) ( $p<0,001$ ).

Diferențele între cele două loturi au fost semnificative statistic în toate cele 3 situații. Pacienții cu acalazie au avut valori ale impedanței semnificativ mai mici înainte de deglutiții, după deglutițiile de lichide și după cele de semisolide comparativ cu pacienții cu peristaltică normală ( $p < 0,001$ ). Majoritatea pacienților cu acalazie au prezentat o impedanță bazală  $< 1000$  ohm înainte de deglutiții (74% față de 21% în lotul control), precum și după deglutițiile lichide (90% versus 16%) și după cele semisolide (95% versus 16%).

## Discuții

Rezultatele studiului de față indică capacitatea impedanței intraluminale de a detecta retenția progresivă a bolusului la pacienții cu acalazie, aceasta fiind o caracteristică distinctă

față de pacienții cu peristaltică normală. Manometria esofagiană (ME) este încă considerată standardul de aur pentru evaluarea peristalticii. Recent, monitorizarea impedanței intraluminale (II) esofagiene s-a dezvoltat ca o nouă tehnică capabilă de a identifica mișcările antero- și retrograde ale bolusului. Metodele combinate II-ME și II-pHmetrie sunt utilizate în prezent pentru a evalua funcția esofagiană și a monitoriza refluxul gastroesofagian.

Impedanța intraluminală folosește diferențele de rezistență dintre aer, bolus și pereții esofagieni pentru a determina mișcarea bolusului [24]. Astfel, tranzitul normal al unui bolus lichid sau vâscos (semisolid) prin dreptul segmentului de măsurare a impedanței determină o scădere a valorii impedanței intraluminale, urmată de revenirea la minim 50% din valorile anterioare după trecerea bolusului [25,26]. În repaus, lumenul esofagian este în mod normal colabat și valorile impedanței intraluminale sunt determinate de conductivitatea electrică a mucoasei.

Dovezi recente sugerează că presiunea la nivelul corpului esofagian este principalul determinant al progresiei bolusului, funcția SEI având doar un mic rol în acest sens [27]. II-EM poate determina dacă pacienții cu motilitate anormală esofagiană au deasemenea un tranzit deficitar al bolusului. În timp ce în tulburări de motilitate esofagiană precum spasmul esofagian difuz sau motilitatea esofagiană inefficientă tranzitul bolusului este incomplet în ~ 50% din cazuri, în acalazie și sclerodermie toți pacienții prezintă afectarea tranzitului [27,28]; acest lucru a fost dovedit și prin studii de videofluoroscopie [29].

La pacienții cu acalazie, absența peristalticii esofagiene, însoțită de relaxarea incompletă a SEI, determină retenția alimentelor în lumen. Scopul acestui studiu a fost de a determina dacă retenția bolusului la pacienții cu acalazie modifică semnificativ valoarea impedanței bazale înainte și după deglutițiile lichide și de semisolide. Cu toate că diagnosticul de acalazie stabilit după deglutițiile lichide nu se modifică după administrarea adițională a deglutițiilor de semisolide [27], noi am analizat valoarea impedanței bazale și după deglutițiile de semisolide pentru a determina dacă acest parametru este influențat de cantitatea de lichid reținut în esofag.

În studiul nostru toți pacienții cu caracteristici manometrice normale (i.e. amplitudinea contracțiilor la 5 și 10 cm deasupra SEI peste 30 mm Hg și viteză de propagare a undei la nivel distal sub 8 cm/sec) [30,31] au avut și tranzit normal al bolusului (intrare a bolusului la 20 cm deasupra SEI și ieșire a bolusului la toate celelate niveluri de măsurare a impedanței, respectiv la 15, 10 și 5 cm deasupra SEI). La acești pacienți II-EM a fost efectuată în principal

pentru simptome de reflux și înainte de chirurgia antireflux. Diagnosticul de acalazie a fost pus pe baza criteriilor publicate de Spechler și Castell (peristaltică esofagiană absentă și relaxare slabă a SEI la deglutiție) [11].

Valorile mai mici ale impedanței de repaus la pacienții control comparativ cu datele publicate în literatură pot fi explicate prin locurile diferite de măsurare (5 cm deasupra SEI în studiul nostru, față de 2 cm într-un studiu similar) precum și prin faptul că în cazul nostru pacienții control prezentau simptome de reflux, în alte studii similare fiind vorba de voluntari sănătoși. Astfel, impedanța intraluminală medie la 0-2 cm deasupra SEI la voluntari sănătoși a fost găsită de Sifrim și col. ca fiind 3000 ohm (limite 3200-2700), în timp ce la pacienți cu boală de reflux aceste valori au fost semnificativ mai mici, proporțional cu severitatea leziunilor de esofagită (70 pacienți analizați, cu boală de reflux non-erozivă au avut o impedanță bazală medie de 2200 ohm, cu limite 2400-2000 ohm, în timp ce la pacienții cu esofagită grad A aceasta a fost de 1600 ohm, cu limite 1800-1300 ohm) [32]. Domingues și col. au găsit deasemenea valori reduse ale impedanței postdegluții la pacienții cu reflux ușor ( $n=25$ ;  $2110 \text{ ohm} \pm 116$ ) comparativ cu subiecți normali ( $n=25$ ;  $2542 \pm 152$ ) ( $p<0,01$ ), acest lucru fiind datorat probabil transportului întârziat al bolusului și deci clearance-ului esofagian incomplet [33].

Rezultatele noastre sunt concordante cu cele publicate anterior de Nguyen și col. care au evaluat tranzitul intraesofagian al bolusului la pacienții cu acalazie comparativ cu subiecți sănătoși [28]. Impedanța bazală intraesofagiană a fost semnificativ mai mică la pacienții cu acalazie ( $n=10$ ;  $999 \text{ ohm} \pm 108$ ) în comparație cu cazurile control ( $n=20$ ;  $2749 \text{ ohm} \pm 113$ ). Cu toate că în studiul nostru și cel al lui Nguyen ambele loturi control au avut rezultate manometrice normale, diferențele de impedanță bazală medie între cele două loturi pot fi explicate prin prezența semnificativă a refluxului gastroesofagian la pacienții din lotul nostru.

Metoda optimă de monitorizare a pacienților cu acalazie post-tratament nu este bine stabilită. Un procent de 10-32% din pacienți prezintă reapariția simptomatologiei în primul an [34,35]. Deoarece simptomatologia nu se corelează întotdeauna cu gradul de golire esofagiană (există o proporție de până la 30% de pacienți oligosimptomatici cu golire esofagiană nesatisfăcătoare) este necesar controlul posttratament, fie prin metode radiologice, fie prin metode manometrice. Din observațiile clinice rezultă că pacienții oligosimptomatici cu golire esofagiană insuficientă prezintă un mecanism de adaptare la senzația de clearance esofagian incomplet. În prezent metoda optimă de monitorizare a pacienților după tratament este considerată a fi tranzitul baritat esofagian cronometrat la interval de 1, 3 și 5 minute după

ingestia substanței baritate. Un studiu recent a comparat tranzitul baritat esofagian cronometrat cu manometria combinată cu impedanța pentru monitorizarea pacienților cu acalazie [36]. Impedanța a fost evaluată la 5 cm, 10 cm, 15 cm și 20 cm deasupra sfîcterului esofagian, iar pentru tranzitul baritat la interval de 0,5, 1, 3 și 5 minute după ingestie au fost măsurate înălțimea și lățimea coloanei de bariu. Concluzia studiului a fost că există o corelație bună între cele două metode paraclinice, impedanța putînd fi substituită tranzitului baritat, fiind astfel evitată expunerea radiologică. Dezavantajele folosirii manometriei combinate cu impedanță ca metodă de monitorizare sunt reprezentate de a) faptul că este o metodă invazivă și de b) dificultatea calculării impedanței în contextul stazei esofagiene și a retenției intraesofagiene a aerului la pacienții cu acalazie [37]. Faptul că determinarea impedanței se corelează cu tranzitul baritat a fost demonstrat și la subiecți fără simptome esofagiene [38]. Și alți autori au folosit impedanța intraesofagiană pentru a cuantifica clearance-ul esofagian posttratament la pacienții cu acalazie [39]. Deasemenea, într-un articol review, Conchillo și Smout au confirmat că impedanța electrică intraluminală poate fi folosită pentru a măsura tranzitul bolusului intraesofagian [40].

## **4. APORTUL MANOMETRIEI DE ÎNALTĂ REZOLUȚIE COMBINATĂ CU IMPEDANȚA INTRAESOFAGIANĂ ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ACALAZIEI CARDIEI**

### **Obiective**

Scopul studiului nostru a fost de a analiza din punct de vedere demografic, clinic și al datelor manometrice (totalul pacienților cu acalazie și funcție de tipul manometric) lotul de pacienți cu acalazie completat într-o perioadă de doi ani. În principal am căutat identificarea de date manometrice sau corelații între diverse variabile, cu potențial predictiv în ceea ce privește evoluția posttratement.

### **Material și metodă**

În perioada martie 2016 – aprilie 2018 au fost efectuate 135 proceduri de manometrie de înaltă rezoluție la 132 pacienți. Pentru toate procedurile a fost folosit sistemul Sandhill Scientific InSIGHT G3® (Highlands Ranch, CO, USA) și cateterul solid cu 32 de senzori de presiune încorporați și 16 canale de impedanță.

Examinarea manometrică s-a efectuat după o perioadă a jeun de minim 6 ore înainte de efectuarea manometriei. La pacienții cu suspiciune de acalazie și la cei cu gastropareză diabetică s-a menținut o perioadă a jeun mai îndelungată, ca și o dietă lichidiană cu 24-48 ore anterior efectuării procedurii. Calibrarea cateterului de manometrie de înaltă rezoluție a fost efectuată anterior fiecărei proceduri. Cu pacientul în poziție sezândă, cateterul a fost introdus pe cale nazală, până la 55 - 60 cm, aceasta însemnând de obicei că a fost intubat stomacul. Excepție face situația în care datorită relaxării insuficiente a SEI sau a prezenței diverticulilor esofagieni cateterul este încurbat în esofag. Pentru facilitarea intubării esofagului pacienții au primit apă cu ajutorul unui pai pe care au fost rugați să o înghită continuu. La nevoie au fost folosite manevre care facilitează intubarea esofagului, ca de exemplu scoaterea limbii sau deschiderea largă a gurii. Ulterior poziția pacienților a fost modificată în decubit dorsal sau lateral (în caz de prezență a artefactelor vasculare). S-a stabilit presiunea bazală gastrică ("gastric baseline pressure"), care reprezintă reperul funcție de care sunt calculate presiunile la nivelul joncțiunii esofagogastrice. Apoi s-a efectuat retragerea graduală a cateterului, cu identificarea zonei de presiune maximă a sfincterului esofagian inferior. Ulterior s-a stabilit

presiunea bazală a sfîncterului esofagian inferior ("lower esophageal sphincter pressure") și presiunea bazală esofagiană ("esophageal baseline pressure"). După o perioadă de acomodare de circa 30 secunde, s-au administrat cele 10 deglutiții umede (ingestie de 5 ml apă) la interval de 30 secunde, urmărindu-se propagarea și aspectul undelor peristaltice. După detubare, s-a menținut cateterul timp de minim 15 secunde la temperatura ambiantă, manevră necesară pentru compensarea termică.

Analiza statistică a fost efectuată folosind programul SPSS. Datele sunt prezentate ca medie  $\pm$  deviație standard. Diferențele dintre variabilele manometrice de înaltă rezoluție și scorurile simptomelor între grupuri au fost analizate folosind analiza de varianță („one-way analysis of variance”). Relațiile între datele de manometrie de înaltă rezoluție și scorurile simptomelor au fost evaluate folosind analiza Pearson a coeficientului de corelație. Valoarea lui  $p$  sub 0.05 a fost considerată a fi semnificativă statistic în toate cazurile.

## **Rezultate și discuții**

Acalazia reprezintă o tulburare motorie esofagiană primară heterogenă, cu fenotipuri manometrice diferite, decelate recent datorită apariției manometriei de înaltă rezoluție. Pe parcursul timpului au fost realizate numeroase studii ce și-au propus identificarea de corelații între datele demografice, clinice și manometrice sau / și radiologice la pacienții cu acalazie. Dezvoltarea manometriei de înaltă rezoluție și clasificarea acalaziei în trei tipuri diferite din punct de vedere manometric a permis studierea acestor corelații și între aceste tipuri [41].

În cohorta noastră de pacienți, ca și în literatură, tipul II de acalazie a fost cel mai frecvent întâlnit, la 41 din totalul de 61 de pacienți (67%) [42,43]. Aportul manometriei de înaltă rezoluție rezidă printre altele și în faptul că, prin utilizarea manometriei convenționale, tipul II de acalazie ar putea fi frecvent subdiagnosticat datorită pseudorelaxării sfîncterului esofagian inferior (secundar migrării semnificative a acestuia în timpul deglutiției sau relaxărilor tranzitorii ale acestuia) sau a presurizării panesofagiene ce putea fi confundată cu o contracție spastică.

Dificultatea obținerii unor rezultate certe în ceea ce privește corelațiile demografice, clinice și manometrice este dată de faptul că acalazia este o afecțiune relativ rară, cu modificări importante anatomice în evoluție, care conduc în timp la modificarea simptomatologiei, precum și de faptul că mecanismul de producere a simptomelor esofagiene în momentul deglutiției reprezintă un proces multifactorial, nu foarte bine elucidat. Două

studii importante nu au reușit să identifice corelații între simptome și pattern-urile motorii esofagiene [17,18]. Se presupune că percepția simptomatologiei de la nivel esofagian este legată de receptorii mecanici și chimici din peretele esofagian, nervii vag și spinali precum și cortexul cerebral, dar determinanții percepției disconfortului la nivel esofagian nu sunt încă cunoscuți.

Pentru a observa dacă există simptome sau date manometrice care să diferențieze tipurile manometrice de acalazie, am comparat și rezultatele obținute prin analiza lotului de pacienți analizat la 1 an de la inițierea bazei de date (denumit în continuare lotul 1; 24 pacienți, din care 9 cu tipul I și 14 cu tipul II) cu cel analizat la 2 ani de la inițierea bazei de date (denumit în continuare lotul 2; 61 pacienți, din care 17 cu tipul I și 41 cu tipul II). Nu au fost identificate diferențe în ceea ce privește datele demografice (raportul femei / bărbați), vârsta medie ( $50,16 \pm 14,4$  ani pentru lotul 1, respectiv  $53,75 \pm 14,46$  ani pentru lotul 2) și durata simptomatologiei până la diagnostic între cele două loturi. În lotul 1 disfagia și durerea toracică au fost mai frecvente la pacienții cu tipul II de acalazie, în timp ce în lotul 2 regurgitația a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu tipul II, ca și scăderea ponderală (diferență marginal semnificativă). Acest fapt poate fi explicat pe de o parte prin numărul mic de pacienți analizați în lotul 1, ceea ce face datele statistice puțin relevante statistic, pe de altă parte prin heterogenitatea afecțiunii, cu simptome care variază în timp la același pacient. Datele din literatură sugerează de asemenea că simptomatologia nu pare să diferențieze cu acuratețe tipurile de acalazie. Singurul simptom care pare să fie prezent cu diferențe semnificative între cele trei tipuri, dar fără să fie discriminant, este scăderea ponderală. Un studiu recent publicat a confirmat de asemenea aceste date [44]. În grupul studiat scăderea ponderală a fost prezentă la 51% din totalul pacienților cu acalazie, pacienții cu tipul II prezentând acest simptom în cea mai mare proporție, 63%. La polul opus, 73% din pacienții cu tipul III de acalazie nu au prezentat scădere ponderală.

În ceea ce privește scorul Eckardt, în lotul 2 acesta s-a dovedit a fi mai ridicat la pacienții cu acalazie tip II comparativ cu tipul I, fapt neidentificat și pentru lotul 1. Paradigma actuală este că cele trei tipuri de acalazie reprezintă stadii evolutive diferite ale aceleiași afecțiuni. Astfel, se consideră că tipul III ar reprezenta stadiul inițial al bolii, ulterior aspectul manometric devenind cel al tipului II, tipul I reprezentând stadiul final [45]. Aceasta ar putea explica un scor Eckardt mediu mai mare pentru tipul II de acalazie, în tipul I simptomatologia fiind posibil mai atenuată datorită creșterii diametrului esofagian, pe primul plan fiind simptomele datorate microaspirației. Aceasta ar corespunde evoluției naturale a acalaziei

(netratate), cu progresie de la o afectare predominant motorie în stadiile inițiale, către o afecțiune predominant anatomică în stadiile avansate. Ipoteza că tipurile de acalazie ar reprezenta diferite stadii ale aceleiași afecțiuni este sugerată și de un studiu histopatologic din 2016 care a identificat în tipul I de acalazie o distrucție mai pronunțată a celulelor ganglionare comparativ cu tipul II [46].

În ceea ce privește datele manometrice, în ambele loturi presiunea integrată de relaxare (IRP) și integrala contractilității distale (DCI) au avut valori medii mai ridicate în tipul II de acalazie. În acalazie, integrala contractilității distale nu prezintă relevanță semnificativă deoarece nu reflectă intensitatea și durata contracției esofagiene, ci în principal presiunea exercitată de către coloana de lichid intraesofagiană, prin fenomenul de cavitate comună. În acalazie consecințele fiziopatologice ale afectării neuronale sunt insuficienta relaxare a sfincterului esofagian inferior și absența peristaltismului la nivelul corpului esofagian. Tratamentul actual se adresează obstrucției de la nivelul joncțiunii esofagogastrice, cu rezultate favorabile pe termen lung la peste 90% din pacienți, însă în condițiile repetării periodice a tratamentului. Faptul că reluarea peristaltismului după reducerea sau normalizarea presiunii de relaxare la nivelul joncțiunii esofagogastrice este doar ocazională și secvențială (sub formă de peristaltică intactă secvențială, peristaltică slabă sau frecvent eșuată), reprezintă un argument suplimentar pentru faptul că principalul generator al simptomatologiei pare să fie obstrucția funcțională și nu aperistaltismul [47,48]. Și în studiul lui Nicodeme et al, evoluția cea mai favorabilă posttratament a fost înregistrată la pacienții care au demonstrat un pattern de peristaltică slabă în urma terapiei [49]. Aceste date sugerează deasemenea că acalazia progresează de la nivelul joncțiunii esofagogastrice către proximal, subliniază heterogenitatea pacienților cu acalazie și corelația histopatologică – tip manometric, în care în tipul III plexurile mienterice prezintă inflamație, dar nu și un grad semnificativ de aganglionoza, spre deosebire de tipul II și I în care este prezentă aganglionoza semnificativă a plexurilor [46]. Această ipoteză ar putea explica și valoarea medie a IRP mai crescută la pacienții cu tipul II de acalazie comparativ cu tipul I (mai avansat), prin distrucția progresivă în timp și a neuronilor excitatori, care ar contrabalansa efectul distrucției inițiale predominantă a neuronilor inhibitori.

În acest context ar fi de așteptat să existe corelații între presiunile înregistrate la nivelul joncțiunii esofagogastrice și simptome. Un studiu mai vechi pe o cohortă de 115 pacienți, investigați prin manometrie convențională, a concluzionat că dintre toate simptomele doar regurgitația activă și pasivă au fost corelate semnificativ cu presiunea de relaxare a

sfincterului esofagian inferior [22]. Aceste rezultate întăresc faptul că principalul generator fiziopatologic al simptomatologiei în acalazie pare să fie relaxarea incompletă a sfincterului și că normalizarea presiunii integrate de relaxare identificată prin manometria de înaltă rezoluție reprezintă un obiectiv clinic relevant în tratamentul acalaziei. Presiunea de repaus a SEI nu pare să aibă vreo influență, aceasta fiind în cele mai multe cazuri normală la pacienții cu acalazie, doar circa 31% din pacienți având un sfincter esofagian inferior hipertensiv [23].

În analiza cohorței de 58 de pacienți cu acalazie am studiat și eventuale corelații între datele demografice, clinice și manometrice funcție de tipul de acalazie și de sex. Rezultatele au fost contradictorii, identificându-se corelații foarte variate. Un motiv ar putea fi numărul mic al pacienților din fiecare grup. Astfel, la pacientele cu acalazie tip I, am identificat corelații între vârstă și variabilele manometrice de la nivelul SEI (LESP, LESRP și IRP), între durata simptomatologiei și LESRP, precum și între scorul Eckardt și LESRP. La pacienții de sex masculin cu acalazie tip I am identificat corelații între durata simptomatologiei și LESP, LESRP, IRP. Extrapolând, la tipul I de acalazie ar exista o corelație între durata simptomelor și presiunea reziduală a SEI (LESRP). La pacientele cu acalazie tip II au fost identificate corelații slabe între scorul Eckardt și IRP și între scăderea ponderală și LESP. La pacienții de sex masculin cu acalazie tip II au fost identificate deasemenea corelații slabe între durata simptomatologiei și durerea toracică, LESP și IRP. Aceste corelații contradictorii vin să sublinieze heterogenitatea afecțiunii și faptul că în acalazie nu par să fie diferențe între sexe în ceea ce privește datele demografice, clinice sau manometrice. Totuși, pare să existe o tendință de corelație între durata simptomatologiei și datele manometrice de la nivelul sfincterului esofagian inferior.

De-a lungul timpului au fost propuse mai multe scoruri de severitate pentru acalazie. Primul propus a fost clasificarea Adams, care ia în considerare severitatea simptomelor și gradul de dilatare a lumenului esofagian, fiind împărțită în 3 stadii [50]. Ulterior, Vantrappen și Hellemans au propus clasificarea care le poartă numele, care împarte pacienții cu acalazie în 4 stadii: 1. asimptomatic; 2. disfagie și durere toracică mai rar de o dată pe săptămână; 3. disfagie mai frecvent de o dată pe săptămână; 4. disfagie frecventă, regurgitații și scădere ponderală [51]. Scorul de severitate Eckardt, cel mai folosit în prezent, a fost propus în 1992 [52]. Cele trei scoruri de severitate (scorul Eckardt, clasificarea Vantrappen și Hellemans, stadiile Adams) au fost comparate într-un articol publicat de către Gockel și Junginger [53]. Concluzia autorilor a fost că scorul Eckardt și clasificarea Vantrappen se corelează semnificativ, însă scorul Eckardt ar fi mai util în practica clinică datorită preciziei superioare

și a posibilității clasificării în stadii de severitate (stadiul 0 pentru scor 0 sau 1; stadiul I pentru scor 2 sau 3; stadiul II pentru scor 4 – 6; stadiul III pentru scor > 6). Totuși, în nici un sistem de scorificare nu a fost identificată o valoare cut-off pe baza căreia să poată fi recomandată dilatarea pneumatică sau miotomia laparoscopică.

Analiza celor 58 de pacienți cu acalazie tip I și II a decelat corelații între scorul Eckardt și variabilele manometrice de la nivelul SEI. Pacienții au fost analizați funcție de scorul Eckardt în două loturi, pacienții cu scor  $\leq 6$  și cei cu scor  $> 6$  (reprezentând acalazie severă). Toate variabilele manometrice de la nivelul joncțiunii esofagogastrice (presiunea de repaus și reziduală a SEI și presiunea integrată de relaxare) au demonstrat corelații cu scorul Eckardt, în sensul unor valori mai ridicate corespunzător scorului Eckardt  $> 6$  ( $p = 0.02912$  pentru LESP,  $p = 0.00098$  pentru LESRP,  $p = 0.00398$  pentru IRP). Un studiu recent a decelat rezultate similare la o cohortă de pacienți chinezi cu acalazie, presiunea integrată de relaxare fiind corelată cu scorul Eckardt [21]. Analiza univariată a decelat corelații liniare între scorul Eckardt și IRP ( $p = 0.0047$ ;  $r^2 = 0.17$ ), LESRP ( $p = 0.0004$ ;  $r^2 = 0.26$ ) și în mai mică măsură cu LESP ( $p = 0.048$ ;  $r^2 = 0.08$ ). Analiza multivariată a corelațiilor între scorul Eckardt și variabilele manometrice de la nivelul SEI s-a efectuat prin regresie multiplă și a decelat că LESP nu este predictor independent pentru scorul Eckardt (coeficient de regresie  $-0.03$ ;  $p = 0.08$ ), în timp ce IRP (coeficient regresie  $0.04$ ;  $p = 0.04$ ) și LESRP (coeficient regresie  $0.09$ ;  $p = 0.002$ ) reprezintă predictorii independenți ai scorului Eckardt. Ar fi de observat că LESP a prezentat și în analiza univariată o corelație marginală ( $p = 0.0487$ ) cu scorul Eckardt, care nu s-a mai regăsit în analiza multivariată. Aceste rezultate validează scorul Eckardt ca un instrument sensibil în stabilirea severității acalaziei pretratament. Posttratament însă, la pacienții oligo- sau asimptomatici (scor Eckardt  $< 3$ , reprezentând succesul terapiei) golirea esofagiană nu este întotdeauna optimă. Scorul Eckardt pare să se coreleze mai bine cu simptomatologia și cu golirea esofagiană la valori  $\geq 3$ . Acest fapt a fost dovedit în două studii. Vaezi și colaboratorii au arătat că aproximativ 30% din pacienții asimptomatici prezintă golire esofagiană ineficientă, cuantificată prin tranzitul baritat esofagian cronometrat [54]. Din acest motiv alți autori au propus pentru acești pacienți, cu scor Eckardt sub 3, un chestionar specific detaliat pentru disfagie [36]. Acesta constă în 6 întrebări (mestecare prelungită a alimentelor?; prânz cu durată prelungită?; deglutiție dificilă?; dificultăți la sfârșitul mesei?; necesitatea băutului de apă între deglutiții de solide?; este necesară decojirea merelor pentru o deglutiție ușurată?), fiecare notată cu 1 punct în caz de răspuns pozitiv. Pacienți cu acalazie tratată (dilatare pneumatică sau miotomie Heller) au fost investigați prin tranzit baritat cronometrat și

manometrie esofagiană combinată cu impedanță și au completat cele două chestionare clinice (scor Eckardt, respectiv chestionar detaliat pentru disfagie). Concluzia autorilor a fost că acest chestionar specific pentru disfagie este mai sensibil decât scorul Eckardt în depistarea pacienților oligosimptomatici cu clearance esofagian incomplet. Deasemenea, manometria combinată cu impedanța intraesofagiană s-a corelat cu tranzitul baritat în decelarea anomaliilor de tranzit esofagian [36]. Corelația slabă dintre simptome și afectarea funcțională esofagiană este de așteptat, deoarece nici retenția de mici cantități de apă (în timpul manometriei combinată cu impedanța intraesofagiană), nici durata retenției bolusului de bariu (la momentul efectuării tranzitului baritat esofagian cronometrat), nu reproduc acumularea progresivă intraesofagiană a alimentelor din viața de zi cu zi a pacienților. Mai mult, în timp pacienții dezvoltă mecanisme adaptative pentru a contracara clearance-ul esofagian incomplet fără simptome debilitante. Totuși, doar pe baza identificării stazei esofagiene posttratament la pacienți asimptomatici (scor Eckardt  $\leq 3$ ) nu se poate recomanda reluarea tratamentului. Un studiu recent a demonstrat că acest tip de pacienți a rămas asimptomatic la interval de 2 ani, în ciuda progresiei diametrului esofagian în medie de la 2,5 cm la 3 cm [55]. În contrapartidă, există pacienți care continuă să prezinte simptome în ciuda unui IRP normal și a unui tranzit esofagian fără retenție sau cu retenție minimă, ceea ce este sugestiv pentru o componentă de hipersensitivitate esofagiană sau de reflux gastroesofagian.

În studiul lui Nicodeme și colaboratorii, efectuat pe 50 de pacienți, nu au fost identificate corelații pretratament între datele sau pattern-urile manometrice și severitatea simptomelor [49], însă posttratament pacienții cu IRP  $\geq 15$  mm Hg au prezentat scoruri simptomatice mai mari, fără să existe însă o corelație lineară puternică. Recomandarea de a efectua manometria posttratament pentru evaluarea succesului terapeutic este controversată; în unele studii presiunea la nivelul joncțiunii esofagogastrice  $< 10$  mm Hg a fost identificată ca factor predictiv de succes [56,57], în timp ce în alt studiu staza esofagiană a fost predictor mai bun de succes comparativ cu reducerea presiunii la nivelul SEI [58]. Presiunea integrată de relaxare (IRP) ridicată reprezintă în clasificarea Chicago un atribut obligatoriu pentru diagnosticul acalaziei. Totuși, există unele situații în care valoarea IRP este normală, corpul esofagian prezintă aperistaltism și acalazia trebuie luată în considerare. Această situație se poate întâlni în absența presurizării esofagiene, când IRP este dependentă doar de contractilitatea de la nivelul joncțiunii esofagogastrice, sau la unii pacienți la care presiunea de la nivelul SEI este foarte scăzută, aceștia având de obicei boală avansată [59]. Recomandarea grupului de la Chicago în acest context este de a lua în considerare

diagnosticul de acalazie la pacienții cu IRP mediu la limita de 15 mm Hg și cu dovezi de presurizare esofagiană. Chiar și în această situație, există unii pacienți la care disfuncția sfincterului esofagian inferior nu poate fi demonstrată decât cu ajutorul impedanței planimetrice [60] și a tranzitului baritat. Dificultatea identificării disfuncției sfincteriene rezidă în faptul că nu există un parametru unic sau metodă de diagnostic cu sensibilitate și specificitate perfecte în detectarea anomaliilor funcționale ale acestuia. De aceea, în cazuri atipice sau marginale, trebuie luate în considerație informații de la mai multe metode diagnostice, ca de exemplu manometria de înaltă rezoluție [61], manometria combinată cu impedanța [62,63], tehnologia FLIP [64] sau examenul radiologic. În consecință, indicația de a efectua manometria posttratament cu scop de influențare a managementului rămâne controversată, valoarea IRP redusă nereprezentând obligatoriu relaxarea completă a joncțiunii esofagogastrice. În fond, determinarea presiunilor la nivel esofagian nu caracterizează per se funcționalitatea acestuia. Măsurarea impedanței planimetrice la nivelul joncțiunii esofagogastrice reprezintă o metodă promițătoare pentru diagnosticul relaxării incomplete a SEI, influențarea tratamentului [65], și monitorizarea posttratament [66]. Dezavantajul actual constă în protocoalele diferite folosite în studii până în prezent. O trecere în revistă a literaturii a propus utilizarea unui balon de 8 cm la un volum de 40 ml ca fiind cel mai relevant protocol pentru diagnosticul acalaziei [66]. Un studiu recent efectuat pe 54 de pacienți sugerează rolul determinării intraprocedurale a distensibilității joncțiunii esofagogastrice ca factor predictiv de succes și de influențare a terapiei [67]. Autorii au ajuns la concluzia că o creștere a distensibilității măsurată cu ajutorul tehnologiei FLIP este predictivă pentru răspunsul clinic imediat postdilatate. O creștere a distensibilității cu  $1,8 \text{ mm}^2 / \text{mm Hg}$  după o unică sesiune de dilatare a prezis răspunsul favorabil cu o acuratețe de 87%. Astfel, în opinia autorilor, această metodă ar putea în viitor influența intraprocedural tratamentul, în sensul folosirii în cadrul aceleiași sesiuni de dilatare a unui balon cu diametru superior în caz că nu se realizează creșterea semnificativă a distensibilității cu balonul folosit inițial.

În ceea ce privește esofagul tubular, valorile DCI nu au fost semnificativ diferite statistic funcție de severitatea scorului Eckardt ( $p = 0.976025$ ). Aceste rezultate vin să sublinieze relevanța redusă a acestei variabile manometrice în cazul pacienților cu acalazie, generatorul ei fiind, în special în cazurile avansate, în principal lichidul de stază intraesofagian și efectul de cavitate comună, mai puțin contracția esofagiană. Un studiu relativ recent în care a fost folosită impedanța planimetrică a identificat totuși activitate contractilă în toate cele trei tipuri

de acalazie [68]. Autorii studiului au observat la pacienții cu acalazie contracții repetitive anterograde și retrograde, ocluzive și neocluzive. Apariția contracțiilor repetitive retrograde, în opinia autorilor, ar putea fi secundare distensiei balonului de impedanță planimetrică. Concluzia studiului a fost că mecanismul panpresurizării esofagiene ar putea fi multifactorial, anume prin contracția musculaturii longitudinale, contracții non-ocluzive ale musculaturii circulare sau contracții ocluzive ale musculaturii circulare mascate de către contracția musculaturii longitudinale. Un studiu recent și-a propus să investigheze mecanismele de generare a presurizării esofagiene și a modelelor de curgere a bolusului intraesofagian la pacienții cu acalazie tip II și III [69]. Autorii au investigat concomitent pacienții prin manometrie de înaltă rezoluție combinată cu impedanță și prin ecografie intraluminală, comparând apoi datele obținute la 5 cm și 10 cm deasupra sfîncterului esofagian inferior. La pacienții cu tipul II de acalazie presurizarea esofagiană a fost asociată cu îngustarea lumenului și creșterea grosimii stratului muscular, dar nu și cu închiderea completă a lumenului (efect de cavitate comună). În schimb la pacienții cu acalazie tip III s-a înregistrat închiderea prematură luminală, asociată cu o reducere a grosimii stratului muscular și cu segmentarea mai frecventă a bolusului. Concluzia autorilor este că mecanismele de presurizare esofagiană și de migrare a bolusului sunt diferite în cele două tipuri de acalazie.

Din datele noastre reiese că DCI prezintă valori mai ridicate în tipul II comparativ cu tipul I, ceea ce pledează pentru persistența unui grad de contractilitate la nivelul corpului esofagian în tipul II, cel puțin fragmentar și explică parțial și răspunsul favorabil la tratament al tipului II de acalazie, comparativ cu tipul I. În studiul lui Carlson contractilitatea a fost decelată la 27% din pacienții cu tip I, 65% la tipul II și toți pacienții cu tip III [68]. Totuși, nu am putut identifica o valoare cut-off care să diferențieze cele două tipuri de acalazie. Nu există deasemenea în literatură date care să ateste corelații între valoarea DCI și gradul de dilatare esofagiană. Într-un studiu din 2013, grupul lui Pandolfino și colaboratorii nu au putut diferenția tipul I de tipul II de acalazie pe baza examenului radiologic [49]. Aceasta subliniază progresul major reprezentat de împărțirea acalaziei în cele trei tipuri prin manometria de înaltă rezoluție, conform clasificării Chicago, cu implicații semnificative asupra managementului afecțiunii.

## CONCLUZII FINALE

Acalazia cardiei reprezintă o afecțiune motorie esofagiană primară, heterogenă, fără predilecție de vârstă sau sex, cu o incidență anuală medie de 1 / 100.000 persoane (foarte probabil subestimată). Cu toate că este cea mai bine studiată dintre tulburările motorii esofagiene primare, etiologia este încă necunoscută. Ipoteza acceptată în prezent este că anumiți pacienți cu susceptibilitate genetică (HLA clasa II, mutații genetice, polimorfism al nucleotidelor) dezvoltă în urma unei infecții virale (herpes simplex, varicello-zosterian, rujeolic) un răspuns inflamator agresiv care prin infiltratul de celule T și răspunsul umoral (anticorpi mienterici) determină apoptoza neuronilor ganglionari, cu apariția consecutivă a plexitei, fibrozei și pierderea funcției neuronale. Consecințele fiziopatologice ale distrucției neuronale sunt insuficiența relaxare a sfincterului și absența contractilității la nivelul corpului esofagian. Neidentificarea cauzei afecțiunii a dus la lipsa unui tratament etiologic, în prezent tratamentul fiind îndreptat exclusiv în direcția ruperii fibrelor musculare de la nivelul sfincterului și corpului esofagian distal.

Simptomatologia adesea subtilă și deseori confundată cu boala de reflux gastroesofagian determină în multe cazuri întârzierea diagnosticului, în studiul nostru durata medie până la diagnostic fiind de 40 de luni. Diagnosticul și stadializarea bolii se realizează pe baza simptomatologiei, endoscopiei digestive superioare, tranzitului baritat esofagian cronometrat și manometriei esofagiene, aceasta din urmă certificând diagnosticul în special în cazurile incerte și cele la debut. Manometria convențională a reprezentat mult timp standardul de aur în diagnosticul acalaziei, însă prezintă mai multe dezavantaje. Cel mai important este reprezentat de dificultatea măsurării cu precizie a presiunilor la nivelul sfincterului esofagian inferior datorită deplasării craniale a acestuia în timpul deglutiției (în unele studii de până la 9 cm) și a relaxărilor tranzitorii ale acestuia. În acest context, într-un număr semnificativ de cazuri, tipul II de acalazie ar fi fost subdiagnosticat și posibil confundat cu spasmul esofagian distal.

Manometria esofagiană de înaltă rezoluție cu plotare topografică a reprezentat un progres semnificativ în explorarea funcțională esofagiană prin dezvoltarea unor noi parametrii, care descriu mai bine funcționalitatea esofagiană atât la nivelul joncțiunii esofagogastrice cât și la nivelul esofagului tubular. Pe baza acestor parametrii a fost dezvoltată clasificarea Chicago a tulburărilor de motilitate, publicată inițial în 2008 și reactualizată periodic, ultima versiune datând din 2015. Această clasificare împarte acalazia în trei tipuri, funcție de pattern-ul

presional de la nivelul corpului esofagian. Deasemenea, această tehnică ușurează efectuarea procedurii de manometrie, scurtează durata procedurii și are un acord intra- și interobservator superior față de manometria convențională.

Conform cu datele din literatură și în studiul nostru acalazia a fost diagnosticată în proporție mai mare cu ajutorul manometriei de înaltă rezoluție (75% vs 65,4%,  $p < 0,05$ ). Dintre tipurile de acalazie, tipul II a fost diagnosticat cel mai frecvent (67%), corespunzător deasemenea datelor din literatură. Acalazia tip III pare să fie identificată cu o incidență rară, în cohorta noastră fiind diagnosticate doar trei cazuri. Nu am identificat diferențe între sexe în ceea ce privește incidența acalaziei și nici predilecție pentru o categorie de vârstă la momentul diagnosticului.

Compararea celor două tipuri de acalazie (I și II; tipul III nu a fost luat în calcul datorită numărului mic de cazuri) nu a identificat diferențe semnificative în ceea ce privește raportul pe sexe sau vârsta la momentul diagnosticului. În ceea ce privește simptomatologia, regurgitația a fost întâlnită mai frecvent în cazul tipului II ( $p = 0.07429$ ), pentru scăderea ponderală identificându-se o diferență marginală statistic ( $p = 0.07429$ ), tot în favoarea tipului II. Nu au fost identificate diferențe între cele două tipuri de acalazie în ceea ce privește prezența sau absența disfagiei, a durerii toracice, a piroziselor sau tusei nocturne. În literatură durerea toracică a fost raportată a fi întâlnită cel mai frecvent în tipul III, însă numărul mic de cazuri din lotul nostru nu a permis o analiză statistică relevantă. Scorul Eckardt însă a fost deasemenea în medie mai mare la pacienții cu tipul II de acalazie comparativ cu tipul I ( $p = 0.02275$ ). Compararea datelor manometrice între cele două tipuri de acalazie a identificat valori mai ridicate ale presiunii integrate de relaxare a sfîcterului esofagian inferior ( $p = 0.01282$ ) și a integralei contractilității distale ( $p = 0.009271$ ) pentru tipul II de acalazie. Nu s-au identificat diferențe semnificative pentru presiunea de repaus și de relaxare a sfîcterului esofagian inferior. Aceste rezultate sunt concordante cu cele din literatură, concluzia mai multor studii fiind că pe baza simptomatologiei nu se poate face diferențierea între tipurile de acalazie. Paradigma actuală este că cele trei tipuri de acalazie ar reprezenta stadii diferite ale afecțiunii, cu tipul III fiind cel inițial, iar tipul I cel final. Aceasta ar explica valorile mai scăzute ale IRP și DCI în tipul I, cărui îi corespunde o dilatare mai mare a lumenului esofagian și o presurizare inferioară. Date din literatură sugerează deasemenea că în stadii avansate IRP mediu are tendința de scădere, prin reducerea presurizării esofagiene precum și prin distrucția progresivă și a neuronilor excitatori, care contracarează efectul determinat de distrucția neuronilor inhibitori.

Scorul Eckardt reprezintă scorul clinic de severitate folosit în prezent în evaluarea pacienților cu acalazie, cu utilitate și ca metodă de evaluare a răspunsului la tratament. Acesta permite clasificarea acalaziei în patru stadii. O valoare a scorului  $> 6$  definește acalazia severă. În studiul nostru, am comparat pacienții cu scor Eckardt  $\leq 6$  cu cei cu scor  $> 6$  în ceea ce privește variabilele manometrice. Am identificat diferențe semnificative statistic pentru presiunea de repaus a sfincterului ( $p = 0,02912$ ), presiunea de relaxare a SEI ( $p = 0,00098$ ) și presiunea integrată de relaxare ( $p = 0,00398$ ). Analiza univariată a decelat corelații liniare între scorul Eckardt și IRP ( $p = 0.0047$ ;  $r^2 = 0.17$ ), LESRP ( $p = 0.0004$ ;  $r^2 = 0.26$ ) și în mai mică măsură cu LESP ( $p = 0.048$ ;  $r^2 = 0.08$ ). Analiza multivariată a corelațiilor între scorul Eckardt și variabilele manometrice de la nivelul SEI a decelat că LESP nu este predictor independent pentru scorul Eckardt ( $p = 0.08$ ), în timp ce IRP ( $p = 0.04$ ) și LESRP ( $p = 0.002$ ) reprezintă predictorii independenți ai scorului Eckardt. Trebuie observat că LESP a prezentat și în analiza univariată o corelație marginală ( $p = 0.0487$ ) cu scorul Eckardt, care nu s-a mai regăsit în analiza multivariată.

Integrala contractilității distale nu a avut valori diferite semnificativ funcție de scorul Eckardt ( $p = 0,976025$ ). Aceste rezultate sugerează că principalul determinant al simptomatologiei la pacienții cu acalazie este relaxarea insuficientă a SEI, cu importanță fiziopatologică superioară celei a aperistaltismului.

Din păcate, datorită numărului redus de pacienți reexaminați manometric după tratament, nu am putut face analize în ceea ce privește eficiența diferitelor metode terapeutice sau referitor la influențarea tratamentului funcție de rezultatele manometriei de control.

## **CONTRIBUȚII PERSONALE**

Din cunoștința noastră, studiile din această lucrare au fost realizate pentru prima dată în România cu această ocazie.

Dintre contribuțiile originale ale tezei enumerăm:

- Realizarea prospectivă a unei baze de date cu un număr semnificativ de pacienți consecutivi cu acalazie.
- În primul studiu am demonstrat că acalazia a fost mai frecvent diagnosticată cu ajutorul manometriei de înaltă rezoluție (75% versus 65,4%;  $p < 0.05$ ) comparativ cu

manometria convențională, în timp ce proporția de trasee fără modificări (normale) a scăzut (10,4% versus 17,1%;  $p < 0.05$ ) față de perioada în care am folosit manometria convențională.

- În al doilea studiu (24 pacienți; 9 pacienți cu tipul I, 14 cu tipul II), scorul de disfagie ( $3 \pm 0,4$  vs  $2,2 \pm 0,36$ ;  $p = 0,016$ ) și cel de durere toracică ( $0,75 \pm 0,8$  vs  $0,2 \pm 0,3$ ;  $p = 0,02$ ) au fost mai severe la pacienții cu acalazie tip II, însă nu au fost diferențe semnificative statistic în ceea ce privește scorul de regurgitație, cel de scădere ponderală și scorul total Eckardt între cele două tipuri. Au fost identificate diferențe semnificative între cele două tipuri de acalazie în ceea ce privește presiunea integrată medie de relaxare ( $38,57$  vs  $23,55$  mm Hg;  $p = 0,011$ ) și presiunea distală ( $34,21$  vs  $15,88$  mm Hg;  $p = 0,03$ ), ambele fiind mai ridicate în tipul II de acalazie. Dintre variabilele manometrice doar presiunea integrată de relaxare a fost corelată pozitiv cu scorurile de disfagie, durere retrosternală și regurgitație pentru toți pacienții cu acalazie, precum și cu scorul de durere toracică în ambele subtipuri de acalazie.
- În al treilea studiu am demonstrat că, în comparație cu pacienții cu peristaltică normală, pacienții cu acalazie prezintă valori semnificativ mai reduse ale impedanței înainte de deglutiții ( $736,5 \pm 74,4 \Omega$  vs  $1693 \pm 85,7 \Omega$ ;  $p < 0.001$ ), după deglutiții lichide ( $505,5 \pm 58,1 \Omega$  vs  $1829 \pm 104,4 \Omega$ ;  $p < 0.001$ ) și după deglutiții semisolide ( $421,7 \pm 38,5 \Omega$  vs  $1950 \pm 106,7 \Omega$ ;  $p < 0.001$ ). Majoritatea pacienților cu acalazie au prezentat o impedanță bazală  $< 1000$  ohm înainte de deglutiții (74% față de 21% în lotul control), precum și după deglutițiile lichide (90% versus 16%) și după cele semisolide (95% versus 16%).
- Am demonstrat că acalazia este cea mai frecventă tulburare de motilitate esofagiană (61 cazuri din 132 pacienți care au efectuat manometrie de înaltă rezoluție), că pentru aceasta nu există predilecție de sex (50,8% femei; 31/61) sau vârstă (interval 22 – 80 ani) și că tipul II este cel mai frecvent (67% ; 41/61 cazuri, urmat de tipul I (27,8%; 17/61) și tipul III (3/61; 4,9%)
- Compararea a două loturi de pacienți cu acalazie în dinamică (pacienții din primul an cu cei din cohorta finală, adică pacienții examinați pe o perioadă de 2 ani).
- Compararea tipurilor cele mai frecvente de acalazie (I și II) în ceea ce privește datele demografice, clinice și manometrice.

- Analiza defalcată pe sexe a celor două tipuri de acalazie privitor la corelații între datele demografice, clinice și manometrice. La pacienții de sex masculin cu acalazie tip I s-a decelat o corelație de 100% între durata simptomatologiei și presiunea de repaus (LESP) și relaxare (LESRP) a SEI, precum și cu presiunea integrată de relaxare (IRP).
- Decelarea de diferențe între cele două tipuri de acalazie în ceea ce privește simptomatologia [regurgitația s-a dovedit semnificativ mai frecventă în tipul II ( $p = 0.05$ ); scăderea ponderală marginal semnificativ mai frecventă de asemenea în tipul II ( $p = 0.07$ ); scorul mediu de severitate Eckardt mai ridicat în tipul II ( $p = 0.02$ )] și anumite date manometrice [presiunea integrată de relaxare (IRP) ( $p = 0.01$ ) și integrala contractilității distale (DCI) ( $p = 0.009$ ) în medie mai mari de asemenea la tipul II de acalazie].
- Identificarea de diferențe statistice ale variabilelor manometrice de la nivelul joncțiunii esofagogastrice funcție de valoarea cut-off de 6 a scorului de severitate Eckardt [pacienții cu boală severă, corespunzând scorului  $> 6$ , au prezentat valori medii mai ridicate ale presiunii de repaus ( $p = 0.02$ ) și de relaxare ( $p = 0.0009$ ) a sfincterului, precum și ale presiunii integrate de relaxare ( $p = 0.003$ )].
- Analiza univariată a decelat corelații liniare între scorul Eckardt și IRP ( $p = 0.0047$ ;  $r^2 = 0.17$ ), LESRP ( $p = 0.0004$ ;  $r^2 = 0.26$ ) și în mai mică măsură cu LESP ( $p = 0.048$ ;  $r^2 = 0.08$ ). Analiza multivariată a corelațiilor între scorul Eckardt și variabilele manometrice de la nivelul SEI s-a efectuat prin regresie multiplă și a decelat că LESP nu este predictor independent pentru scorul Eckardt (coeficient de regresie  $-0.03$ ;  $p = 0.08$ ), în timp ce IRP (coeficient regresie  $0.04$ ;  $p = 0.04$ ) și LESRP (coeficient regresie  $0.09$ ;  $p = 0.002$ ) reprezintă predictorii independenți ai scorului Eckardt. Ar fi de observat că LESP a prezentat și în analiza univariată o corelație marginală ( $p = 0.0487$ ) cu scorul Eckardt, care nu s-a mai regăsit în analiza multivariată.

## LISTĂ PUBLICAȚII

- 1. MANOMETRIA ESOFAGIANĂ DE ÎNALTĂ REZOLUȚIE ESTE SUPERIOARĂ MANOMETRIEI CONVENȚIONALE ÎN DIAGNOSTICUL PACIENȚILOR CU DISFAGIE NEOBSTRUCTIVĂ ȘI ÎN SPECIAL AL ACALAZIEI**
- 2. CORELAȚII ÎNTRE SIMPTOME ȘI VARIABILELE DE MANOMETRIE DE ÎNALTĂ REZOLUȚIE ÎN DIFERITELE TIPURI DE ACALAZIE**

1. și 2.: Volumul de Proceedings al Congresului Societății Române de Neurogastroenterologie 2017 (Proceedings of **NEUROGASTRO 2017 – MEETING OF THE ROMANIAN SOCIETY OF NEUROGASTROENTEROLOGY, with Rome IV Regional Central East European Meeting**), indexat ISI Thomson Reuters:

[http://www.filodirittoeditore.com/index.php?route=product/product&path=78&product\\_id=140](http://www.filodirittoeditore.com/index.php?route=product/product&path=78&product_id=140)

3. [Heller myotomy and endoscopic balloon dilation may be equally effective in the short- and long-term.](#) J Gastrointest Liver Dis. 2017 Sep;26(3):321. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.263.hll. PMID: 28922448

## BIBLIOGRAFIE

1. Richter JE. Esophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358(9284): 823-828
2. Kahrilas PJ, Boeckxstaens GE. The spectrum of achalasia: lessons learned from studies of pathophysiology and high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2013;145:954-965
3. Minami H, Isomoto H, Miuma S. New endoscopic indicator of esophageal achalasia: "pinstripe pattern". *PLoSone* Feb 9;10(2):e0101833
4. Krishnan K, Lin CY, Keswani R, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Komanduri S. Endoscopic ultrasound as an adjunctive evaluation in patients with esophageal motor disorders subtyped by high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1172–1178
5. Minami H, Inoue H, Isomoto H et al. Clinical application of endoscopic ultrasonography for esophageal achalasia. *Dig Endosc.* 2015;27(Suppl 1):11–16
6. de Oliveira JM, Birgisson S, Doinoff C et al. Timed barium swallow: a simple technique for evaluating esophageal emptying in patients with achalasia. *Am J Roentgenol.* 1997; 169: 473–479
7. 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 (2):196-203
8. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal Motility Disorders in Terms of Pressure Topography: The Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol.* 2008 ; 42(5): 627–635
9. Bredenoord AJ, Tutuian R, Smout AJ, Castell DO. Technology review: esophageal impedance. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jan;102(1):187-94
10. Carlson DA, Lin Z, Kahrilas PJ et al. The functional lumen imaging probe detects esophageal contractility not observed with manometry in patients with achalasia. *Gastroenterology* 2015 December;149(7):1742 – 1751
11. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001 Jul;49(1):145-51

12. International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 February ; 27(2): 160–174
13. Roman S, Huot L, Zerbib F et al. High-Resolution Manometry Improves the Diagnosis of Esophageal Motility Disorders in Patients With Dysphagia: A Randomized Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:372–380
14. Laing P, Bress AP, Fang J et al. Trends in diagnoses after implementation of the Chicago classification for esophageal motility disorders (V3.0) for high-resolution manometry studies. *Dis Esophagus* 2017 Dec 1;30(12):1-6
15. Wang YT, Yazaki E, Sifrim D. HRM: esophageal disorders not addressed by the ‘Chicago classification’. *J Neurogastroenterol Motil* 2012 Oct;18 (4):365-72
16. Eckardt VF. Clinical presentations and complications of achalasia. (vi.)*Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001; 11: 281–292
17. Lazarescu A , Karamanolis G , Aprile L et al. Perception of dysphagia: lack of correlation with objective measurements of esophageal function. *Neurogastroenterol Motil* 2010 ;22: 1292 – 7
18. Xiao Z, Kahrilas PJ, Nicodeme F et al. Lack of correlation between HRM metrics and symptoms during the manometric protocol. *Am J Gastroenterol* 2014;109(4): 521-6
19. Niebisch S, Hadzijusufovic E, Mehdorn M et al. Achalasia-an unnecessary long way to diagnosis *Dis Esophagus.* 2017 May 1;30(5):1-6
20. Eckardt VF, Stauf B, Bernhard G et al. Chest pain in achalasia: patient characteristics and clinical course. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1300-4
21. Yurong T, Chen X, Meifeng W et al. Association of High-Resolution Manometry Metrics with the Symptoms of Achalasia and the Symptomatic Outcomes of Peroral Esophageal Myotomy. *PLOS ONE.*September 30, 2015
22. Yaghoobi M, Mikaeli J, Montazeri G et al. *Am J Gastroenterol.* 2003 Feb;98(2):278-83.
23. Agrawal A, Hila A, Tutuian R, Castell DO. Manometry and Impedance Characteristics. Facts and myths. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:266–270
24. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991;3:151-62

25. Blom D, Mason R, Balaji S, et al. Esophageal bolus transit identified by simultaneous multichannel intraluminal impedance and manofluoroscopy. *Gastroenterology* 2001; 120 : A-103
26. Tutuian R, Vela M, Balaji N et al. Esophageal function testing using combined multichannel intraluminal impedance and manometry. Multicenter study of healthy volunteers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1:174-82
27. Tutuian R, Castell DO. Combined MII and manometry clarifies esophageal function abnormalities: study in 350 patients. *Am J Gastroenterol* 2004
28. Nguyen NH, Domingues GR, Winograd R et al. Impedance characteristics of esophageal motor function in achalasia. *Dis Esoph* 2004, 17 (1):44-50
29. Fuller I, Huprich JE, Theisen J et al. Abnormal esophageal body function: Radiographic-manometric correlation. *Am Surg* 1999;65:911-4
30. Richter JE, Wu WC, Johns DN et al. Esophageal manometry in 95 healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 1987; 32:583-592
31. Richter JE, Blackwell JN, Wu WC et al. Relationship of radionuclide liquid bolus transport and esophageal manometry. *J Lab Clin Med* 1987;109:217-224
32. Sifrim DA, Zhang X, Emerenziani S et al. Patients with severe esophagitis and Barrett's esophagus have a distinctive low intraluminal impedance. A screening test? *Gut* 2004;53 (Suppl VI) A 111
33. Domingues GR, Winograd R, Lemme M et al. Characteristics of oesophageal bolus transport in patients with mild oesophagitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Mar;17(3):323-32
34. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2009; 249: 45–57
35. Vela MF, Richter JE, Khandwala F et al. The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 580–587
36. Krieger-Grübel C, Tutuian R, Borovicka J. Correlation of esophageal clearance and dysphagia symptom assessment after treatment for achalasia. *United European*
37. Imam H, Marrero F, Shay S. Impedance nadir values correlate with barium bolus amount. *Dis Esophagus* 2012;25: 600–607
38. Imam H, Shay S, Ali A et al. Bolus transit patterns in healthy subjects: a study using simultaneous impedance monitoring, videoesophagram, and esophageal manometry. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005 May;288(5):G1000-6

39. Tatum RP, Wong JA, Figueredo EJ et al. Return of esophageal function after treatment for achalasia as determined by impedance-manometry. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1403–9
40. Conchillo JM, Smout AJ. Review article: intra-oesophageal impedance monitoring for the assessment of bolus transit and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:3-14
41. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ et al. Chicago Classification Criteria of Esophageal Motility Disorders Defined in High Resolution Esophageal Pressure Topography (EPT). *Neurogastroenterol Motil.* 2012 March ; 24(Suppl 1): 57–65
42. Salvador R, Costantini M, Zaninotto G et al. The preoperative manometric pattern predicts the outcome of surgical treatment for esophageal achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14: 1635–1645
43. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T et al. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1526–33
44. Patel DA, Naik R, Slaughter JC et al. Weight loss in achalasia is determined by its phenotype. *Dis Esophagus* 2018, May 18
45. Salvador L, Voltarel G, Savarino E et al. The natural history of achalasia: Evidence of a continuum - "The evolutive pattern theory". *Dig Liver Dis* 2018 Apr; 50(4):342-347
46. Sodikoff JB, Lo AA, Shetuni BB et al. Histopathologic patterns among achalasia subtypes. *Neurogastroenterol. Motil.*2016, 28, 139–145
47. Roman S, Kahrilas PJ, Mion F et al. Partial recovery of peristalsis after myotomy for achalasia: more the rule than the exception. *JAMA Surg* 2013;Feb 148(2): 157-64
48. Huh CW, Youn YH, Chung H et al. Functional restoration of the esophagus after peroral endoscopic myotomy for achalasia. *PloS One* 2017 May 23;12(5)
49. Nicodeme F, De Ruigh A, Xiao Y et al. A comparison of symptom severity and bolus retention with Chicago Classification esophageal pressure topography metrics in patients with achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:131–137
50. Adams CWM, Brain RHF, Ellis FG et al. Achalasia of the cardia. *Guys Hosp Rep* 1961;110:191-236
51. Vantrappen G, Hellemans J. Treatment of achalasia and related motor disorders. *Gastroenterology* 1980; 79: 144-54
52. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 1992;103:1732 – 8
53. Gockel I, Junginger T. The value of scoring achalasia: a comparison of current systems and the impact on treatment – the surgeon’s viewpoint. *Am Surg.* 2007 Apr;73(4):327-31

54. Vaezi MF, Baker ME, Achkar E et al. Timed barium oesophagram: better predictor of long term success after pneumatic dilation in achalasia than symptom assessment. *Gut*. 2002; 50: 765–770
55. van Hoeij FB, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Esophageal stasis in achalasia patients without symptoms after treatment does not predict symptom recurrence. *Neurogastroenterol Motil* 2017 Aug;(29)8
56. Farhoomand K, Connor JT, Richter JE, Achkar E, Vaezi MF. Predictors of outcome of pneumatic dilation in achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 389-94
57. Eckardt VF, Gockel I, Bernhard G. Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut*. 2004; 53: 629-33
58. Rohof WO, Salvador R, Annese V et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology*. 2013; 144: 718–725
59. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M et al. Advances in the management of oesophageal motility disorders in the era of high-resolution manometry: a focus on achalasia syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 Nov;14(11):677-688
60. Ponds FA, Bredenoord AJ, Kessing BF, et al. Esophagogastric junction distensibility identifies achalasia subgroup with manometrically normal esophagogastric junction relaxation. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Jan;29(1)
61. Ang D, Hollenstein M, Misselwitz B et al. Rapid Drink Challenge in high-resolution manometry: an adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2017 Jan;29(1)
62. Lin Z, Imam H, Nicodeme F 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*. 2014;307, G158–G163
63. Lin Z, Carlson DA, Dykstra A et al. High-resolution impedance manometry measurement of bolus flow time in achalasia and its correlation with dysphagia. *Neurogastroenterol. Motil*.2015; 27, 1232–1238
64. Pandolfino JE, de Ruigh A, Nicodeme F et al. Distensibility of the esophagogastric junction assessed with the functional lumen imaging probe (FLIP<sup>TM</sup>) in achalasia patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Jun;25(6): 496–501
65. Teitelbaum EN, Soper NJ, Pandolfino JE, Kahrilas PJ et al. An extended proximal esophageal myotomy is necessary to normalize EGJ distensibility during Heller myotomy for achalasia, but not POEM. *Surg Endosc* 2014; 28: 2840-2847

66. Chen JW, Rubenstein JH. Esophagogastric junction distensibility assessed using the functional lumen imaging probe. *World J Gastroenterol* 2017 February 21; 23(7): 1289-1297
67. Wu PI, Szczeniak MM, Craig PI et al. Novel Intra-Procedural Distensibility Measurement Accurately Predicts Immediate Outcome of Pneumatic Dilatation for Idiopathic Achalasia. *Am J Gastroenterol* 2018;Feb113(2):205-212
68. Carlson DA, Lin Z, Kahrilas PJ et al. The functional lumen imaging probe detects esophageal contractility not observed with manometry in patients with achalasia. *Gastroenterology* 2015 December;149(7):1742 – 1751
69. Park S, Zifan S, Kumar D, Mittal RK. Genesis of Esophageal Pressurization and Bolus Flow Patterns in Patients with Achalasia Esophagus. *Gastroenterology* 2018 May 4