

אכלזיה: חידושים באבחון ובטיפול בעשור האחרון

תקציר:

אכלזיה (Achalasia) היא מחלה אידיופטית נדירה, הגורמת לתחלואה ולפגיעה משמעותית באיכות החיים. המחלה מתאפיינת בפגיעה בתנועתיות של גוף הוושט ובמנגנון ההרפיה של סוגר הוושט התחתון. תסמיני המחלה הם קושי בבליעה, כאב בבית החזה, הקאות וירידה במשקל. אבחון המחלה מתבסס על בדיקת מנומטריה שמעידה על כישלון הרפיה בסוגר הוושט התחתון והפרעה או היעלמות של תנועתיות הוושט. בדיקת אנדוסקופיה שמראה וושט רחב עם תוכן נוזל או מזון בתוכו ובדיקת בליעת בריום שמדגימה וושט רחב והיצרות של נקודת מעבר ושט־קיבה, הן בדיקות עזר נוספות שיכולות לתמוך באבחנה. הופעת מנומטריה ברזולוציה גבוהה (High Resolution Manometry-HRM) בעשור האחרון איפשרה אבחון יותר מדויק של אכלזיה וחלוקה לשלוש קטגוריות שונות, בהתאם לסוג ההפרעה המוטורית בוושט, כפי שנקבע בסיווג על שם שיקגו (Chicago classification). מערכת הטיפול באכלזיה כוללת תרופות, טיפול אנדוסקופי באמצעות הזרקת בוטוליניום או הרחבת בלון לסוגר הוושט התחתון, וניתוח - קריעת שריר סוגר הוושט התחתון בנייתוח על שם הלר (Heller myotomy).
Per Oral Endoscopic Myotomy (POEM) הוא טיפול אנדוסקופי שפותח לאחרונה ומדמה את הניתוח שנועד לטיפול באכלזיה. יתרונותיו הם העובדה שהוא טיפול פחות פולשני בשיעורי הצלחה שמדמים את הניתוח הקלאסי. בשנים האחרונות זוכה POEM לדרשה בקרב מטפלים ומטופלים כאחד, בשל הוכחות במחקרים על יעילותו ובטיחותו. בסקירה זו נדון על האבחון של אכלזיה והטיפול בלוקים בה, בדגש על ההתקדמות המודרנית בתהליך האבחון HRM והטיפול החדש בשיטת POEM.

אמיר מרעי^{1,2}
פאדי אבו בכר¹
הנא אמארה²
מחמוד מחאמיד²

¹מכון גסטרו, בית חולים הלל יפה, מסונף לפקולטה לרפואה רפפורט, טכניון, חיפה
²מכון גסטרו, בית חולים אנגלי EMMS, נצרת, מסונף לפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בר אילן

מילות מפתח: אכלזיה; מנומטריה; טיפול אנדוסקופי.
KEY WORDS: POEM; Endoscopic treatment; HRM; Achalasia

הקדמה

אכלזיה היא מחלה נירודיגנרטיבית (Neurodegenerative) שגורמת לפגיעה בתנועתיות בגוף הוושט, וגורמת לחוסר הרפיה של סוגר הוושט התחתון. הפתוגנזה של המחלה אינה מובנת במלואה עד יום זה אך עדויות מהשנים האחרונות מעלות אפשרות של קיום מרכיב אוטואימוני המופעל על ידי זיהום מנגיף, כמו נגיף השלבקת (Herpes) באנשים עם נטייה גנטית. תהליך זה מוביל לתהליך דלקתי שגורם להרס של תאי עצב ב־Myenteric Plexus [1]. אכלזיה היא מחלה נדירה עם שיעור היארעות של 1.63/100,000 ושכיחות של 10.82/100,000 [2]. המחלה שכיחה בקרב גברים ונשים באותה מידה, מופיעה בעיקר בין הגילים 60-30 שנים, אך עלולה להופיע בכל גיל [3]. התסמין העיקרי באכלזיה הוא קושי בבליעה אך תסמינים אחרים כמו כאב בבית החזה, הקאות, צרבות וירידה במשקל, עלולים להופיע כתסמינים ראשוניים. לרוב קיים איחור בקביעת אבחנה של אכלזיה, ולכן יש צורך ברף חשד נמוך לקיום אבחנה זו בנוכחות תסמינים אופייניים. בעשור האחרון

קיימים חידושים באבחנה של אכלזיה, הודות לפיתוח של מנומטריה ברזולוציה גבוהה עם עלייה משמעותית במספר החיישנים בצנתר מ־8 ל־30. בנוסף, האפשרות של הצגת הבליעות בצורה טופוגרפית גרמה להקלה בקריאה ובפענוח הבדיקה. האכלזיה מסווגת לשלוש קבוצות בהתאם להפרעת התנועתיות בוושט כפי שסווג ב־Chicago Classification, חלוקה זאת מאפשרת ריבוד לטיפולים השונים [4, 5].

אבחון

הגישה למטופל שמציג קושי בבליעה כתסמין עיקרי היא בשלב ראשון לשלול חסימה מכנית בוושט או במעבר וושט קיבה, בבדיקת גסטרוסקופיה. מטרת בדיקה זאת לשלול שאתות, היצריות, סימני דלקת או ממצאים אנטומיים אחרים העשויים לגרום לתסמינים [6]. בגסטרוסקופיה ניתן לזהות סימנים המחשידים לאכלזיה, כמו וושט רחב, תוכן נוזל או מזון בוושט למרות צום של שמונה שעות, וקושי בהחדרת האנדוסקופ דרך סוגר הוושט התחתון. בכמחצית

סיווג שיקגו (Chicago classification) מסווג את האכלזיה לשלוש קבוצות, בהתאם לסוג ההפרעה בתנועתיות בגוף הוושט. כל סוגי האכלזיה מתאפיינים בקיום חסימה במעבר ושט-קיבה בשל פגם ביכולת ההרפיה של סוגר הוושט התחתון, שמתאפיין בלחץ הרפיה משולב (Integrated Relaxation Pressure-IRP) מוגבר. אכלזיה סוג 1 מתאפיינת בהעדר פרסטלטיקה (failed peristalsis), סוג שני מתאפיין בהתכווצות סמיוולנטית של הוושט כסימן לחסימה והתנגדות לזרימה (resistance to flow) במעבר ושט-קיבה והסוג השלישי מתאפיין בהופעת לחצים גבוהים בגוף הוושט בזמן הבליעה (spastic contractions) [12-14] (תמונה 2). סיווג חדש זה, הוכח ככלי טוב לניבוי תגובה לטיפולים השונים בשלושת סוגי האכלזיה. מחקרים רבים נעשו בעניין זה קבעו שאכלזיה סוג 2 מגיבה בצורה הטובה ביותר לטיפולים הקיימים בהרחבת בלון או ניתוח על שם הלר באותה מידה. אכלזיה מסוג 3 היא העמידה ביותר, ובנוסף נמצא קשר בין סוג האכלזיה לתגובה לטיפולים השונים – ממצא עם חשיבות מעשית בקביעת טיפול מותאם לפי סוג האכלזיה. אכלזיה סוג 1 מגיבה לטיפולים השונים בהרחבת בלון, ניתוח קריעת שריר או POEM במידה טובה, אכלזיה סוג 2 מגיבה בצורה הטובה ביותר אך אכלזיה סוג 3 היא הסוג העמיד ביותר לטיפול בהרחבת בלון או ניתוח מיוטומיה, ודיווחים מקבוצות שונות מעלים תגובה טובה יותר לטיפול ב-POEM בסוג 3 [15, 16] (טבלה 1).

צילום ושט, קיבה ותריסריון עם בליעת בריום היא בדיקה שמדגימה בצורה אובייקטיבית את התרוקנות הנוזל דרך המעבר ושט-קיבה, בנוסף, יכולה לגלות סימנים שמכוונים לאכלזיה, כגון: ושט רחב או אזור רחיקני (דיסטלי) מוצר בצורת מקור הציפור. בדיקת צילום ושט, קיבה ותריסריון עם בליעת בריום היא בדיקה משלימה, ואין לקבוע אבחנת אכלזיה על סמך בדיקה זאת בלבד.

טיפול

מטרת הטיפול באכלזיה היא שיפור בתסמינים ובאיכות חייהם של המטופלים. אכלזיה היא מחלה בלתי הפיכה שאינה ניתנת לריפוי. עקרון הטיפול מתמקד בהשגת שחרור של הסוגר, על ידי קריעה חלקית של השריר החלק (muscle disruption) או הרפיה של סוגר הוושט התחתון, כדי לשפר את מעבר המזון דרכו. לא ניתן לשפר את התנועתיות בוושט בשל נזק בלתי הפיך שנגרם ל-myenteric plexus.

טבלה 1:

טיפולים מועדפים בסוגי האכלזיה השונים

סוג אכלזיה	טיפול מועדף
סוג 1	הרחבת בלון, ניתוח או POEM וכל טיפול אפשרי כקוו ראשון.* בהתאם למצב הבריאותי הבסיסי של המטופל, העדפתו, והנסיון הקיים אצל הצוות המטפל
סוג 2	הרחבת בלון, ניתוח או POEM וכל טיפול אפשרי כקוו ראשון.* בהתאם למצב הבריאותי הבסיסי של המטופל, העדפתו, והנסיון הקיים אצל הצוות המטפל
סוג 3	POEM - קוו ראשון ניתוח והרחבת בלון - קוו שני

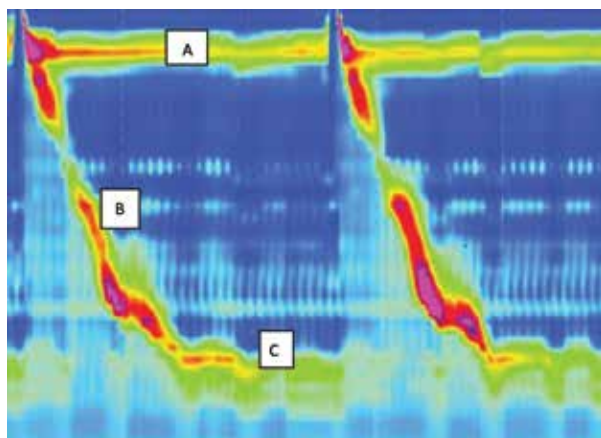
מהמטופלים עם אכלזיה לא יימצאו ממצאים אנדוסקופיים בגסטרוסקופיה המחשידים לקיום המחלה [7]. לאחר שלילת מקור אנטומי כסיבה לתסמינים יש להתקדם בבירור בשאלת הפרעת תנועתיות, בעיקר אכלזיה.

השחקן הישן-חדש באבחנה: High Resolution Manometry

בדיקת HRM נחשבת למדד הזהב (Gold standard) בקביעת אבחנה של אכלזיה והפרעות תנועתיות אחרות בוושט. HRM היא בדיקה מודרנית שהחליפה את המנומטריה הקונוונציונאלית הנמצאת בשימוש משנות החמישים של המאה הקודמת [8]. חיישני הלחץ בצנרו, שמוחדר לוושט בתחילת הבדיקה, נמצאים במרווחים של סנטימטר, על עלייה במספר החיישנים באזור סוגר הוושט התחתון (תמונה 1). יתרונות ה-HRM הם: מיקום של סוגר הוושט התחתון ברמת דיוק גבוהה, הצגת הלחצים בצורה טופוגרפית וצבעונית המאפשרת גילוי פגמים גם אם קטנים בגל הפרסטלטי, זמן בדיקה קצר ואחידות ברמה גבוהה בפענוח בין מפענחים שונים [9-11].

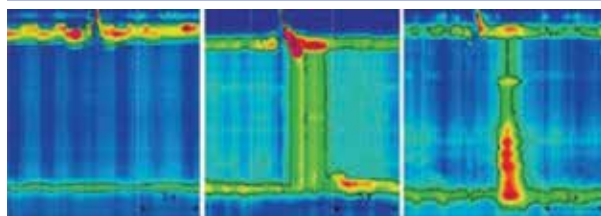
תמונה 1:

שתי בליעות תקינות כפי שמוצגות בצורה טופוגרפית, רציפה וצבעונית ב-HRM. A: סוגר הוושט העליון, B: התקדמות הבליעה, C: סוגר הוושט התחתון (LES)



תמונה 2:

סוגי האכלזיה השונים כפי שמוצגים ב-HRM. העדר גל פרסטלטי, B: בניית עמודות לחץ, C: בליעות ספסטיות



Source: Seng Keeh-Chauah (current status for the treatment options for esophageal Achalasia), WJG 2013; 19(33): 5421-5429

וכירורגים. בעשור האחרון בוצעו בעולם אלפי פעולות POEM, ומגיעים דיווחים רבים ממרכזים מובילים התומכים ביעילות ובטיחות טיפול זה. במהלך הפעולה מבצעים חתך דרך הרירית, ומייצרים תעלה בשכבת התת רירית (sub mucosa), דרכה ניתן להגיע לשריר החלק בסוגר הוושט התחתון ולבצע מיוטומיה בהסתכלות ישירה; לאחר מכן הרירית נסגרת בקליפסים [27]. תוצאות לטווח קצר מעידות על יעילות ה-POEM בשיפור תסמינים ובאיכות חיים וגם על פרופיל בטיחותי גבוה מאוד [28].

קיימים טיפולים הכוללים תרופות, גישה אנדוסקופיה או הפניה לניתוח. ההחלטה לגבי בחירת הטיפול המיטבי נקבעת בהתאם לתסמיני המטופל, גילו, העדפתו, מצבו הבריאותי, סוג האכלזיה והניסיון המקצועי של הצוות המטפל במרכז הרפואי [17].

● **טיפול בתרופות:** לטיפול בתרופות שגורמות להרפיה בשריר החלק כמו (Calcium Channel Blockers, Nitric Oxide, Sildenafil) יש השפעה זמנית, יעילותו מוגבלת והוא מלווה בהשפעות לוואי. תרופות הן אפשרות טיפול המתאימה לחלק מהנבדקים, כגון כאלה שאינם מועמדים לטיפולים אחרים או כטיפול גשר לפני טיפול בגישה אנדוסקופיה או ניתוח [18].

● **הזרקת בוטוליניום (Botulinum toxin injection):** הזרקת רעלן הבוטוליניום לאזור סוגר הוושט התחתון גורמת להרפייתו. טיפול זה קיים הרבה שנים, עם יעילות של 75% לטווח קצר ופרופיל בטיחות גבוה [19]. חסרונות הטיפול בהזרקת בוטוקס הם יעילות נמוכה לאחר שנה. גישה זו ננקטת כיום כטיפול מגשר לפני טיפולים אחרים או עבור מטופלים שאינם מועמדים לטיפולים פולשניים יותר.

● **הרחבת בלון פנאומטית (Pneumatic balloon dilation):** הרחבת בלון פנאומטית היא טיפול אנדוסקופי יעיל ובטוח לאכלזיה. הפעולה מתבצעת תחת שיקוף, ובמהלכה מועבר בלון לאזור סוגר הוושט התחתון. מטרת הפעולה לגרום לקרע בשריר הסוגר באמצעות ניפוח של הבלון. הרחבה מדורגת (graded dilation) מתחילים בהרחבה של 30 מ"מ ועולים בהדרגה עד 40 מ"מ לאחר 6 שבועות, בהתאם לתגובה הקלינית), הוכחה כשיטה בטוחה יותר עם פחות סיבוכים, בעיקר התנקבות (פרפורציה) בוושט [20]. הטיפול הוכח כיעיל באותה מידה בהשוואה לניתוח לאחר מעקב שנתיים [21]. הסיבוך המשמעותי בהרחבת בלון הוא התנקבות בוושט, המתרחש ב-2%-4% מהחולים, אך לרוב ניתן לטפל שמרנית בצום, באנטיביוטיקה לתוך הווריד ובתרופות סותרות הפרשת חומצה. הפרוגנוזה קצרת הטווח וארוכת הטווח בקרב המקבלים טיפול שמרני היא טובה, עם זמן אשפוז ממוצע של ארבעה ימים [22].

● **ניתוח מיוטומיה (Laparoscopic heller myotomy):** טיפול זה קיים יותר ממאה שנים, הגישה הלפרוסקופית גורמת לפחות תחלואה ולכן היא המועדפת היום. במהלך הניתוח מבוצעת קריעה לשריר (myotomy), באורך כשלושה סנטימטרים בחלק הקיבתי ושישה סנטימטרים בחלק הוושטי, על מנת למנוע הישנות של דספגיה [23]. פונדופלקציה (fundoplication) קדמית או אחורית מבוצעת במהלך הניתוח כדי למנוע החזר קיבה-ושט בעקבות הניתוח [24]. שיעורי ההצלחה של הניתוח כעבור חמש שנים הם כ-85% [25].

● **POEM:** פיתוח ה-POEM בשנת 2008 על ידי Inoue וחב' [26] הוא חלופה טיפולית נוספת לאכלזיה ושינה את הגישה הטיפולית בחלק מהמטופלים. הפעולה מתבצעת לרוב על ידי רופאים גסטרואנטרולוגים בחדר פעולות אנדוסקופי או על ידי צוות משולב של גסטרואנטרולוגים

■ **קושי בבליעה וכאבים בבית החזה הם תסמינים אופייניים לאכלזיה. הקאות, ירידה במשקל וצרבת יכולות להופיע כתסמינים לא אופייניים למחלה.**

■ **אבחנה של אכלזיה מתבססת על הסתמנות קלינית, בדיקה אנדוסקופית, בדיקת דימות - בליעת בריום, ומנומטריה ברזולוציה גבוה (מדד הזהב - gold standard).**

■ **טיפולים אנדוסקופיים או ניתוחים הם הפיתרונות העיקריים ללוקים באכלזיה. POEM הופך לטיפול הבחירה כקו טיפול ראשון. לטיפול בתרופות יעילות נמוכה ושיעור גבוה של השפעות לוואי.**

זמין בישראל בשנים האחרונות, אך אין עדיין נתונים שפורסמו בספרות בנוגע למספר הפעולות שנעשו, בטיחות ותוצאות לטווח הקצר.

לסיכום

אכלזיה היא מחלה נדירה הגורמת לירידה משמעותית באיכות החיים. רף נמוך של חשד בקיום המחלה מתבקש בנוכחות תסמינים אופייניים. האבחנה מתבססת על HRM, ומטרת האנדוסקופיה היא לשלול חסימה אנטומית. המשען העיקרי בטיפול הוא מיוטומיה של השריר החלק בסוגר הוושט התחתון. הרחבת בלון וניתוח מיוטומיה הן שתי גישות אוניברסאליות מקובלות כטיפול. POEM מצטרף למערך הטיפול כאפשרות נוספת, עם תוצאות חיוביות ומעודדות בטווח הקצר. יחד עם זאת, נדרשות עבודות מבוקרות שתשווה בהן יעילות ובטיחות טיפול זה לטיפולים ארוכי טווח אחרים. ●

מחבר מכותב: אמיר מרעי

טלפון: 09-8781587

דוא"ל: Amir.mari@hotmail.com

ביבליוגרפיה

1. Gockel I, Becker J, Wouters M *et al*, Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nature Genetics*, 2014;46(8):901-904.
2. Sadowski D, Ackah F, Jiang B *et al*, Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterology & Motility*, 2010;22(9):e256-e261.
3. Francis D *et Katzka D*, Achalasia: Update on the Disease and Its Treatment. *Gastroenterology*, 2010;139(2):369-374.e2.
4. Pohl D *et Tutuiian R*, Achalasia: an overview of diagnosis and treatment. *J Gastrointest Liver Dis*, 2007;16(3):297-303. 22.
5. Pandolfino J, Ghosh S, Rice J *et al*, Classifying Esophageal Motility by Pressure Topography Characteristics: A Study of 400 Patients and 75 Controls. *The American Journal of Gastroenterology*, 2008;103(1):27-37.
6. Pandolfino J *et Gawron A*, Achalasia. *JAMA*, 2015;313(18):1841.
7. Howard P, Maher L, Pryde A *et al*, Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut*, 1992; 33(8): 1011-1015.
8. Butin JW, Olsen AM, Moersch HJ *et al*, A study of esophageal pressures in normal persons and patients with cardiospasm. *Gastroenterology*, 1953;(23): 278-293.
9. Fox M, Hebbard G, Janiak P *et al*, High-resolution manometry predicts the success of oesophageal bolus transport and identifies clinically important abnormalities not detected by conventional manometry. *Neurogastroenterology and Motility*, 2004;16(5):533-542.
10. Grübel C, Hiscock R *et Hebbard G*, W1900 Value of Spatiotemporal Representation of Manometric Data. *Gastroenterology*, 2008;134(4):A-729.
11. Bogte A, Bredenoord A, Oors J *et al*, Reproducibility of esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterology & Motility*, 2011;23(7):e271-e276.
12. Pandolfino J, Kwiatek M, Nealis T *et al*, Achalasia: A New Clinically Relevant Classification by High-Resolution Manometry. *Gastroenterology*, 2008;135(5):1526-1533.
13. Kahrilas P, Bredenoord A, Fox M *et al*, The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterology & Motility*, 2014;27(2):160-174.
14. Bogte A, Bredenoord A, Oors J *et al*, Normal values for esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterology & Motility*, 2013;25(9):762-e579.
15. Lee J, Kim N, Kim S *et al*, Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of 3 Subtypes of Achalasia According to the Chicago Classification in a Tertiary Institute in Korea. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2013;19(4):485-494.
16. Rohof W, Salvador R, Annese V *et al*, Outcomes of Treatment for Achalasia Depend on Manometric Subtype. *Gastroenterology*, 2013;144(4):718-725.
17. O'Neill O, Achalasia: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*, 2013;19(35):5806.
18. Vela M, Management strategies for achalasia. *Neurogastroenterology & Motility*, 2014;26(9):1215-1221.
19. Vaezi M, Pandolfino J *et Vela M*, ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Achalasia. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013;108(8):1238-1249.
20. Lynch K, Pandolfino J, Howden C *et al*, Major Complications of Pneumatic Dilation and Heller Myotomy for Achalasia: Single-Center Experience and Systematic Review of the Literature. *The American Journal of Gastroenterology*, 2012;107(12):1817-1825.
21. Boeckxstaens G, Annese V, Varannes S *et al*, Pneumatic Dilation versus Laparoscopic Heller's Myotomy for Idiopathic Achalasia. *New England Journal of Medicine*, 2011;364(19):1807-1816.
22. Vanuytsel T, Lerut T, Coosemans W *et al*, Conservative Management of Esophageal Perforations During Pneumatic Dilation for Idiopathic Esophageal Achalasia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2012;10(2):142-149.
23. Gaisser H, Lin N, Wain J *et al*, Transthoracic Heller Myotomy for Esophageal Achalasia: Analysis of Long-Term Results. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2006;81(6):2044-2049.
24. Rawlings A, Soper N, Oelschläger B *et al*, Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. *Surgical Endoscopy*, 2011;26(1):18-26.
25. Kilic A, Schuchert M, Pennathur A *et al*, Long-term outcomes of laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *Surgery*, 2009;146(4):826-833.
26. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y *et al*, Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*, 2010;42(04):265-271.
27. Bechara R, Onimaru M, Ikeda H *et al*, Per-oral endoscopic myotomy, 1000 cases later: pearls, pitfalls, and practical considerations. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2016;84(2):330-338.
28. Von Renteln D, Inoue H, Minami H *et al*, Peroral Endoscopic Myotomy for the Treatment of Achalasia: A Prospective Single Center Study. *The American Journal of Gastroenterology*, 2011;107(3):411-417.
29. Marano L, Pallabazzer G, Solito B *et al*, Surgery or Peroral Esophageal Myotomy for Achalasia. *Medicine*, 2016;95(10):e3001.