

## TRATAMENTUL ACHALAZIEI CARDIEI PRIN INJECTAREA ENDOSCOPICĂ INTRASFINCTERIANĂ DE BOTULOTOXINĂ

Șcureac Andrei, Guțu Eugen, Cumpată Serghei

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

IMSP Spital Clinic Municipal "G. Paladi"

Autor corespondent: Șcureac Andrei, Tel.069405366; email. silicontree@mail.ru.

### Rezumat

Achalazia cardiei este o disfuncție primară de motilitate a esofagului de etiologie necunoscută. Opțiunile terapeutice în achalazia cardiei vizează scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior (SEI), îmbunătățirea evacuării din esofag, și cel mai important, ameliorarea simptomatologiei. Toxina botulinică (TXB) reprezintă o neurotoxină puternică, care duce la paralizia SEI, oferind astfel răspuns simptomatic pozitiv la pacienții cu achalazia cardiei. Au fost examinați și tratați cu toxină botulinică șase pacienți cu achalazie recent stabilită. Au fost injectate 100 unități de TXB imediat deasupra joncțiunii scuamocolumnare în 4 puncte. TXB a fost diluată cu soluție fiziologică și injectată în echivalent a 25 de unități per injecție. În perioada precoce, timp de 24-36 ore după injecție, s-a constatat diminuarea scorului simptomatic la toți pacienții tratați. În 3 cazuri nu s-a remarcat recidiva simptomelor pe parcursul perioadei de supraveghere 4-13 luni. Un pacient a necesitat repetarea injecției de TXB după o perioadă asimptomatică de 6 luni. Nu au fost înregistrate complicații majore. TXB reprezintă o modalitate de tratament sigură și eficientă, care poate fi efectuată în condiții de ambulator la pacienții cu manifestări clinice ale achalaziei cardiei.

**Cuvinte-cheie:** achalazia, botulotoxină, azzalure, acetilcolină, botox

### Summary

#### Treatment of achalasia cardia by endoscopic intrasphincterian injection of botulotoxin

Achalasia of the cardia is a primary motility dysfunction of the esophagus of unknown etiology. Therapeutic options in achalasia aim to decrease lower esophageal sphincter (LES) pressure, improve evacuation from the esophagus, and most importantly, improve symptoms. Botulinum toxin (TXB) is a potent neurotoxin that leads to LES paralysis, thus providing a positive symptomatic response to patients with achalasia of the cardia. Six patients with newly established achalasia were examined and treated with botulinum toxin. Totally, 100 units of botulinum toxin were injected immediately above the squamocolumnar junction in 4 points. TXB was diluted with saline and injected in the equivalent of 25 units per injection. In the early period, for 24-36 hours after the injection, a decrease in the symptomatic score was observed in all treated patients. In 5 cases, there was no recurrence of symptoms during the 4-13 month surveillance period. One patient required repeat TXB injections after 6 months of the asymptomatic period. No major complications were recorded. TXB represents a safe and efficient treatment modality, which can be performed in outpatient conditions in patients with clinical manifestations of achalasia of the cardia.

**Keywords:** achalasia, botulinum toxin, azzalure, acetylcholine, botox

### Резюме

#### Лечение ахалазии кардии эндоскопическим интрасфинктерным инъекцией ботулотоксина

Ахалазия кардии представляет собой первичную двигательную дисфункцию пищевода неизвестной этиологии. Варианты лечения ахалазии направлены на снижение давления в нижнем пищеводном сфинктере (НПС) и улучшении эвакуации из пищевода. Ботулинический токсин (TXB) является сильнодействующим нейротоксином, который приводит к параличу НПС, тем самым обеспечивая положительный симптоматический ответ у пациентов с ахалазией кардии. Обследовано 6 пациентов с впервые выявленной ахалазией, которым проводилось лечение ботулотоксином. Всего было введено 100 ЕД ботулотоксина непосредственно над границей многослойного плоскоклеточного и цилиндрического эпителия в 4 точках. TXB разбавляли физиологическим раствором и вводили в количестве, эквивалентном 25 единицам на инъекцию. В ранние сроки, в течение 24-36 часов после инъекций, у всех пролеченных больных наблюдалось снижение выраженности симптомов ахалазии. В 5 случаях рецидива симптомов не было в течение периода наблюдения 4-13 месяцев. Одному пациенту потребовались повторные инъекции TXB через 6 месяцев бессимптомного периода. Серьезных осложнений не зарегистрировано. TXB представляет собой безопасный и эффективный метод лечения, который может быть выполнен в амбулаторных условиях у пациентов с клиническими проявлениями ахалазии кардии.

**Ключевые слова:** ахалазия, ботулотоксин, аzzалур, ацетилхолин, ботокс

**Introducere.** Achalazia cardiei este o patologie primară a aparatului motoric esofagian, care se caracterizează prin pierderea capacității de relaxare a sfincterului esofagian inferior (SEI) și peristaltismul insuficient (sau absent) a corpului esofagului. Deocamdată înțelegerea completă a etiopatogeniei rămâne neclară, tratamentul optimal este iluzoriu [1,4]. Cauzele presupuse ale patologiei includ degenerarea primară neuronală a plexului esofagian mienteric, infecția virală, predispoziția genetică (mutație genică de sintetază nitrică neuronală), maladie autoimună [1,2]. Factorul cauzal inițial provoacă inflamație și distrucție a ganglionilor plexului mienteric, servind drept cauză a lipsei relaxării SEI și a disfuncției ulterioare a peristaltismului esofagian [3,4].

Patologia a fost abordată pentru prima dată de Sir Th. Willis în anul 1674, teoriile de patogeneză fiind expuse mai larg de Von Mikulicz și Einhorn în 1888. Se întâlnește cu o rată de 1:100000, fără prevalență de gen. Este diagnosticată la orice vârstă, cu ușoară creștere în decada a șaptea a vieții.

**Material și metode.** A fost studiat efectul injectării intrasfincteriene a preparatului de botulotoxină pe un lot de 6 pacienți, 3 bărbați și 3 femei, vârsta medie fiind 46 de ani. Diagnosticul de achalazie a fost stabilit clinic, endoscopic și radiologic. La toți pacienții a fost depistată disfagie marcată la alimente solide și lichide, vome cu conținut alimentar nefermentat, dureri retrosternale spastice.

Radiografia baritată a descoperit îngustarea segmentului cardioesofagian cu prezența semnului "bird beak" la 4 bolnavi și întârzierea evacuării de contrast la 2 bolnavi, cu istoricul patologiei cel mai scurt. Deformarea în formă de "S" a fost prezentă la 2 pacienți, cu durata cea mai lungă a bolii - 36 luni.

Endoscopia diagnostică a evidențiat prezența lichidului de stază la toți bolnavii, precum și resturi alimentare (necâtind la lavaj și abținere mai îndelungată de alimentație) la 3 pacienți. A fost evidențiat grad diferit de esofagită, rezistență SEI la intubare gastrică, precum și exclusă achalazia secundară și alte patologii ale tractului digestiv superior.

Durata patologiei a constituit de la 6 luni până la 3 ani, tratamentul conservator aplicat fiind neeficient, cu progresarea treptată a semnelor clinice. A fost injectat preparatul de botulotoxină "Azzalure" (Galderma, UK Ltd.). Volumul total a constituit 250 (2 fiole a câte 125) de unități Speywood (specifice pentru "Azzalure", indexul de egalare fiind 1 unitate de "Botox" = 2,5 unități de „Azzalure”), care a fost dizolvat cu 4 ml de soluție NaCl 0,9% în condiții mecanice crușătoare. S-au efectuat injectări în 4 sectoare – la orele 9, 12, 15, 18 respectiv. Nivelul de introducere a botulotoxinei, conform recomandărilor din literatură,

a fost 1 cm proximal de jonctiunea scvamocolumnară. La o injectare a fost utilizat un volum de 1,0 ml. (62.5 unități Speywood). S-a utilizat injectorul "Injectra" (Medi-Globe GmbH, Germany), de unică folosință, diametru 1,9 mm, lungimea 180 cm, lungimea acului fiind 6,0 mm, diametrul acului 0,7 mm (22 Gauge).

**Rezultate și discuții.** Achalazia cardiei trebuie să fie suspectată la persoane care acuză dureri retrosternale, disfagie la alimente solide și lichide și la cei, care suferă de regurgitații severe în condiții de tratament adecvat cu inhibitorii de pompă protonică [5]. Suspecția clinică poate fi confirmată prin intermediul următoarelor metodelor instrumentale:

1. Endoscopia digestivă superioară, care detectează dilatarea esofageană, salivă și alimente restante, lipsa vizuală a relaxării SEI, precum și exclude achalazia secundară. Se obțin și datele suplimentare - gradul de esofagită și deformare a esofagului, care influențează în final tactica de tratament.

2. Esofagografie și scopie baritată - elucidează deformarea esofagului, clearance-ul de contrast, forma SEI.

3. Manometria esofagiană este "standartul de aur" în examinarea pacienților suspecți. Datele-cheie pentru diagnostic pozitiv sunt esofagul distal aperistaltic, relaxarea insuficientă (sau absentă) a SEI, precum și hipertensie a SEI cu amplitudine peristaltică joasă a corpului esofagian [1,3,5].

4. Analiza topografică computerizată - permite vizualizarea bidimensională topică a hipokineziei și/sau hipertensiei.

Sunt utilizate mai multe metode de tratament, dar în practică se utilizează următoarele:

Dilatarea cu balon a SEI - constă în eruperea muschilor netezi cu balon montat fie extern pe endoscop, fie pe ghid hidrofil, plasat endoscopic sub control radiologic. Se utilizează balon cu diametrul 2,0-3,5 cm, lungimea 10 cm, cu presiunea 2 atm, timp de expoziție 3-5 minute. Rata succesului inițial este 70-80%, cu repetarea intervenției în 50% de cazuri pe parcurs de 8-10 luni [5, 6].

Introducerea intrasfincteriană a preparatelor de toxină botulinică - se utilizează injectarea în 4 (sau 8) puncte cu 1 cm proximal de jonctiunea scvamocolumnară a câte 25 (1 ml, sau 0,5 ml) unități de botox (sau doza echivalentă de alte botulotoxine). Rata succesului inițial este 75-100%, cu păstrarea relaxării durabile în 50-60% [7] pe parcurs de 2 ani.

Miotomie Heller - constă în transecția muschilor SEI, fie prin metodă deschisă (laparatomică), sau metodele miniinvazive - laparoscopică. Rata succesului inițial este 45-100% prin metoda deschisă, și 89% prin metoda miniinvazivă. Durata răspunsului pozitiv este 89% la 6 luni și 57% la 6 ani după intervenție [8].

Tratamentul farmacologic - este mai puțin eficient și constă în utilizarea perorală a nitraților de lungă durată sau blocaților a canalelor de calciu. Cel mai des se utilizează nifedipina, dozele fiind 10-30 mg sublingval, cu durată efectului 30-120 de minute, picul relaxării SEI fiind peste 40 de minute după administrare [5, 8].

Esofagectomia – se aplică în stadiul IV al patologiei, în condiții de esofag „sigmoid” și ineficiența metodelor de tratament sus enumerate. Rata de însănătoșire clinică este de 80%, mortalitatea 0-5,4% [5, 6, 7].

Miotomia perorală endoscopică (PerOral Endoscopic Myotomy - POEM). Constă în tunelizarea spațiului submucos a esofagului, cu prelungire până la subcardie (3 cm distal de jonctiunea esogastrică), se efectuează transecția mușchiului circular esofagian, începând cu 3 cm distal de acesta. Mortalitatea, morbiditatea și rata de succes inițial încă se studiază [9].

Durata de supraveghere după tratamentul injectional a fost de la 3 luni și până la 18 luni. La 5 bărbați (termenul de supraveghere a variat de la 3 la 6 luni) semnele clinice de achalazie au dispărut peste 24-36 ore după injectare, fără recidivă pe perioada de supraveghere. S-a obținut reintegrarea profesională și publică a pacienților cu sporirea calității vieții. La o pacientă a fost constatată recidivă peste 6 luni după injectarea inițială de „Azzalure”. S-a efectuat reinjectarea de preparat „Neuronox”, dar fără efect pozitiv. S-a recurs la pneumodilatate în regim deschis, cu efect pozitiv imediat și fără recidivă a semnelor de achalazie pe parcursul perioadei de supraveghere. În 5 cazuri s-a efectuat injectare ambulatorie, într-un caz pacienta a fost spitalizată pentru compensare volemică și nutritivă. S-a înregistrat și sindromul algic moderat la 2 pacienți din lot, acesta a fost cupat cu AINS. Complicații nu au fost înregistrate.

### Concluzii:

1. Pacienții cu suspjecție la achalazia cardiacă necesită efectuarea esofagografiei baritate, endoscopiei digestive superioare, manometriei esofagiene pentru confirmarea diagnosticului [3, 5].
2. Farmacoterapia joacă un rol limitat în tratamentul patologiei și se poate utiliza în stadiile incipente (în rezolvarea temporară a simptomelor), fiind o etapă de pregătire pentru tratamentul definitiv; la pacienți, care nu sunt candidați pentru altă metodă de tratament [1, 5].
3. Injectarea de botulotoxină este o metodă eficientă și sigură de tratament a achalaziei de

cardie, cu efect pozitiv pe o durată medie 6-12 luni [7, 8].

4. Se suspectează mai multe cauze ale recidivei semnelor de achalazie după 12 luni, printre care: experiența limitată a endoscopistului, diferența dozei de calcul între produsele americane („Botox”), asiatice și britanice („Azzalure”) de botulotoxină [9].
5. Injectare de botulotoxină este recomandată ca tratament de primă linie la pacienții care nu sunt candidați pentru dilatarea pneumatică din cauza riscului crescut de complicații [8, 9].
6. După tratamentul cu botulotoxină este recomandată supravegherea clinică și radiologică și nu este recomandată supravegherea endoscopică [1, 3].
7. Injectarea botulotoxinei nu este o metodă ideală de tratament a achalaziei, POEM și miotomia laparoscopică cu fundoplicație parțială duc la dispariția semnelor clinice pe o perioadă mai lungă.

**Declarația de conflict de interese.** Declar lipsa conflictelor de interes.

### Bibliografia

1. Michael F Vaezi, MD., John E. Pandolfino and Marcelo F. Vela, MD. Diagnosis and management of achalasia. American College of Gastroenterology, 23.06.13.
2. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T et al. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. Gastroenterology 2008; 135:1526–1533.
3. Dent J. A new technique for continuous sphincter pressure measurement. Gastroenterology 1976; 71:263–267.
4. Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. Gut 2001; 49:145–151.
5. Hirano I, Tatum RP, Shi G et al. Manometric heterogeneity in patients with idiopathic achalasia. Gastroenterology 2001; 120:789–798.
6. Annese V, Bassotti G, Coccia G et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. GIMAD Achalasia Study Group. Gut 2000; 46:597–600.
7. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ et al. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. Gastroenterology 1996; 110:1410–1415.
8. Vela MF, Richter JE, Wachsberger D et al. Complexities of managing achalasia at a tertiary referral center: use of pneumatic dilatation, Heller myotomy, and botulinum toxin injection. Am J Gastroenterol 2004; 99:1029–1036.
9. R. S. H. Greaves, H. E. Mulcahy et al. Early experience with intrasphincteric botulinum toxin in the treatment of achalasia. DDRS, London, UK.