

Pneumatic dilation and botulinum toxin: when and why?



Ann. Ital. Chir., 2013 84: 501-504
pii: S0003469X13019465

Rosamaria Bozzi, Vincenzo Di Martino, Antonio Inzirillo, Eugenio D'Avenia, Maurizio Inzirillo, Fabio Cattaneo, Domenico Cattaneo

UOC Chirurgia ed Endoscopia Digestiva, AORN "Ospedali dei Colli" Monaldi-Cotugno-C.T.O., Napoli

Pneumatic dilation and botulinum toxin: when and why?

The endoscopic treatment options of achalasia include botulinum toxin (BT) injection and pneumatic dilation (PD) of the lower esophageal sphincter (LES). BT can reduce the LES pressure by blocking the release of acetylcholine from presynaptic cholinergic nerve terminals in the myenteric plexus. Although the procedure is safe and good initial response is reported, there is a wide variability in the duration of the response and the effect tends to decrease over time. BT is usually recommended for elderly patients or patients with comorbid illnesses, who are poor candidates for more invasive procedures. PD aims at tearing the muscle fibers of the LES and is considered the most effective nonsurgical treatment for achalasia. Technical details of the procedure vary in different institutions and in many clinical settings the choice between PD or minimally invasive surgical myotomy depends upon local expertise in the procedures. Further endoscopic treatment options such as submucosal esophageal myotomy or self-expanding metallic stents are being studied.

KEY WORDS: Achalasia, Botulinum toxin, Pneumatic dilatation

Introduzione

L'endoscopia riveste un ruolo sia diagnostico che terapeutico nella gestione dell'acalasia. Da un punto di vista diagnostico, essa è generalmente raccomandata con lo scopo primario di escludere una patologia maligna della giunzione gastro-esofagea, che può mimare clinicamente, radiologicamente e manometricamente l'acalasia (condizione nota come "pseudoacalasia"). Dal punto di vista terapeutico, le procedure attualmente disponibili e validate includono l'iniezione intrasfinterica di tossina botulinica e la dilatazione pneumatica; ulteriori metodiche sono in fase di studio. Il ruolo terapeutico dell'endoscopia si esplica in caso di fallimento della terapia medica (cal-

cio antagonisti, nitrati, miorellassanti e procinetici) e come alternativa o trattamento complementare alla chirurgia. In diversi studi è riportato un tasso di successo comparabile a quello della terapia chirurgica, con una risoluzione della sintomatologia pari all'85% per 5-10 anni^{1,2}.

Iniezione di tossina botulinica

L'iniezione intrasfinterica di tossina botulinica (Botox, Allergan, Irvine, California) è ad oggi il trattamento endoscopico di scelta, ove possibile, per il trattamento non farmacologico dell'acalasia.

La tossina botulinica A è un potente inibitore del rilascio di acetilcolina dalle terminazioni presinaptiche del plesso mioenterico; tale mediatore ha un'azione eccitatoria sul tono dello sfintere esofageo inferiore. Pertanto l'iniezione della tossina nello sfintere esofageo inferiore migliora lo svuotamento esofageo "passivo", controbilanciando la perdita selettiva di neuroni inibitori nel plesso mioenterico, diminuendo la pressione dello sfintere e favorendone l'apertura quando confrontata con iniezione di placebo.

Correspondence to: Domenico Cattaneo MD, Rosamaria Bozzi MD, UOC Chirurgia ed Endoscopia Digestiva, AORN "Ospedali dei Colli" Monaldi-Cotugno-C.T.O., Via Leonardo Bianchi, 80131 Napoli, Italy (e-mail: nico.cattaneo@tin.it / chicca.bozzi@libero.it)

La durata media dell'effetto di una singola iniezione di la tossina botulinica A è di 10-12 mesi, con una grande variabilità che va da tre mesi a tre anni. La ragione di tale variabilità è sconosciuta, ma sembrerebbe essere legata all'effetto di un processo fibrotico peri-iniezione a carico del LES. L'inconveniente principale legato alla somministrazione della tossina botulinica, specie nei pazienti anziani, è un'anomala risposta autoimmunitaria con conseguente produzione di autoanticorpi che possono pregiudicare l'efficacia della procedura. Tale trattamento, sebbene con qualche perplessità, è indicato nei pazienti con comorbidità respiratoria ed in quelli con controindicazioni alla miotomia ed alla dilatazione endoscopica^{3,4}.

La procedura consiste nell'iniettare nello sfintere esofageo inferiore 80-100 U di tossina botulinica, con aliquote di 20-25 U ripartite nei quattro quadranti del LES e necessita di ottima manualità ed esperienza endoscopica; in mani esperte è molto ben tollerata, fatta eccezione per isolate e transitorie toracoalgie.

In genere, si registra un miglioramento dei sintomi dopo 1-3 giorni dalla procedura, anche se questo può essere ritardato in rapporto alla gravità dell'acalasia. Dopo un singolo trattamento con la tossina botulinica A, si osserva un miglioramento della sintomatologia in quasi l'80% dei pazienti. Dopo sei mesi, il 50% dei pazienti può rimanere in remissione, mentre altri avranno bisogno di iniezioni ripetute o di altre opzioni terapeutiche, come la dilatazione pneumatica o la miotomia chirurgica. Annese et al. in un recente trial hanno riportato un tasso di successo del 68% a 24 mesi dopo somministrazione ripetuta di tossina botulinica A, mentre Pasricha et al. hanno riportato un tasso di efficacia del 30% dopo una media di due anni di follow-up^{5,6}. Inoltre la metodica, in entrambi gli studi effettuata su popolazione anziana, non avrebbe documentato alcun tipo di complicanza, perforazione in primis. Valutazioni manometriche pre-trattamento quali pressione del LES, ampiezza delle contrazioni esofagee e durata della malattia non sembrerebbero influenzare l'esito della metodica, a differenza della giovane età e del sesso maschile che risultano essere prognosticamente negativi.

Nei pazienti comunque bisognevoli di trattamento chirurgico, recenti evidenze cliniche hanno dimostrato come trattamenti ripetuti con Botox possano precludere l'efficacia di una successiva miotomia rispetto ai pazienti sottoposti a miotomia sec. Heller naive per Botox, con un incremento delle complicanze (perforazione esofagea) dal 2 al 7%³.

Dilatazione endoscopica

Storicamente, la dilatazione pneumatica è stato il primo tentativo di terapia per la cardioacalasia ed è stata descritta nel 1674 da Sir Thomas Willis grazie all'applicazione di una spugna all'estremità di un osso di balena, nel tentativo di dilatare lo sfintere esofageo inferiore.

Fortunatamente il progresso tecnologico e lo sviluppo di nuovi device endoscopici consentono oggi l'impiego di dilatatori a palloncino di polietilene per il trattamento endoscopico dell'acalasia esofagea, rappresentando l'alternativa "non chirurgica" più efficace⁷.

La procedura viene effettuata sotto diretta visione endoscopica (Fig. 1) e consiste nel posizionamento di un dilatatore a palloncino del diametro di 3-4 cm attraverso il LES (Fig. 2), ad una pressione di 300 mmHg e per un tempo variabile di 1-3 minuti, determinando in questo modo uno sfiancamento permanente delle fibre muscolari a livello dello sfintere (Fig. 3). La metodica

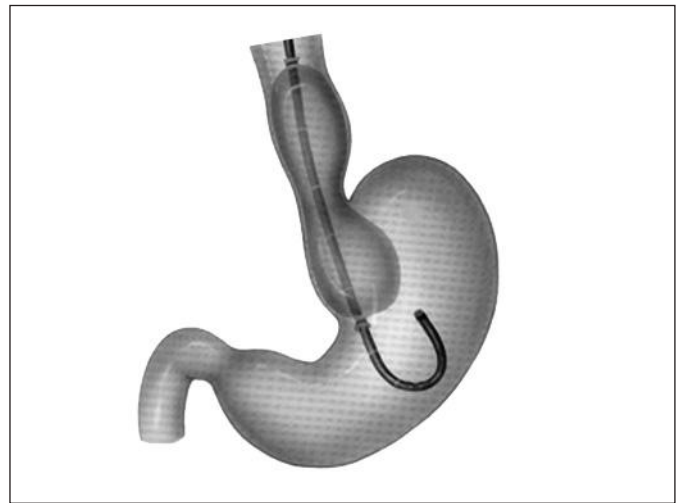


Fig. 1: Il palloncino viene fissato all'endoscopio, cosicchè il trattamento possa essere eseguito sotto visione endoscopica (in retroversione) senza controllo radioscopico

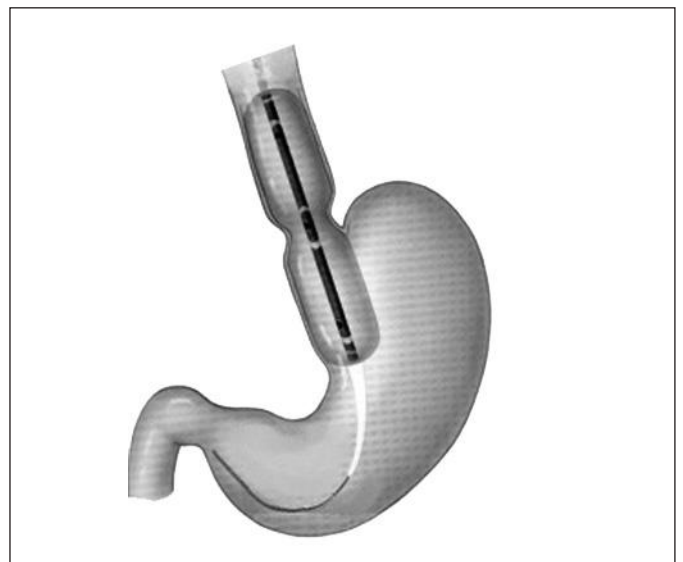


Fig. 2: Dopo insufflazione si demarca nella porzione centrale del palloncino un'impronta determinata dal restringimento del LES

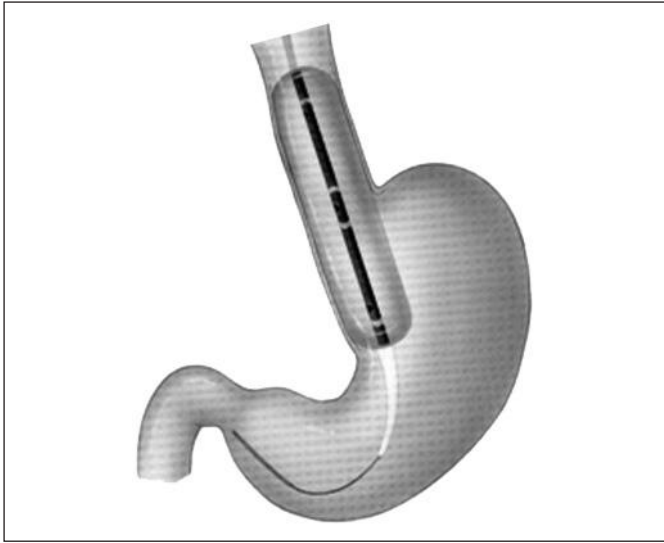


Fig. 3: Dopo qualche minuto scompare l'impronta sul palloncino: la dilatazione è avvenuta in modo efficace.

permette di ottenere un effetto duraturo nell'ordine del 60% ad un anno e del 26% a 5 anni; per tale motivo, in genere, è necessario nel 53% dei pazienti effettuare 1-2 sedute al fine di ottenere un effetto duraturo sulla clinica e sulla sintomatologia nel 90% dei casi.

La complicanza più frequente correlata alla dilatazione endoscopica è la perforazione dell'esofago distale che avviene nel 2% circa dei pazienti; particolarmente esposti sono quelli che presentano all'esofagogastroduodenoscopia un'ernia iatale concomitante con diametro > 7 cm e la presenza di diverticolo epifrenico. Basso è il tasso di mortalità che è nell'ordine dello 0-0.4%. Ulteriori complicanze sono l'aspirazione di ingesti nel polmone (0.76%), il sanguinamento (2%) e il reflusso gastroesofageo (15%), che rappresenta la complicanza più frequente nei pazienti sottoposti a più dilatazioni del LES per acalasia; in tal senso lo studio manometrico ed impedenziometrico nelle 24 ore consente di definire qualitativamente e quantitativamente il tipo di reflusso, nonché il regime analisi di 105 lavori per un totale di 761 pazienti sottoposti ipotensivo a cui è sottoposto il LES in corso di malattia⁴⁻⁷.

Discordanti al momento sono le evidenze cliniche sul trattamento di prima scelta tra iniezione di botulino e dilatazione pneumatica. Una recente revisione della letteratura (Cochrane) che ha preso in considerazione sei studi randomizzati per un totale di 176 pazienti, ha valutato la percentuale di recidiva della sintomatologia dopo dilatazione pneumatica ed iniezione con botulino, rispettivamente ad 1, 6 e 12 mesi dopo il trattamento, con un 30% di recidiva dopo dilatazione contro il 74% dei pazienti che avevano ricevuto la tossina botulinica⁸. Viceversa, in una meta-a dilatazione endoscopica versus iniezione di tossina botulinica, la dilatazione ha mostra-

to un livello di significatività maggiore in termini di riduzione della sintomatologia e di non necessità di ulteriore trattamento terapeutico⁹.

Attualmente non esistono delle linee guida riguardanti il corretto "timing" del trattamento endoscopico, prima e/o in alternativa al trattamento chirurgico; il più delle volte la scelta dipende dalla sintomatologia e dalle preferenze del paziente, dall'"expertise" dell'endoscopista e del chirurgo, nonché dalle disponibilità delle strutture afferenti.

Possibili terapie future

Pochissime sono le evidenze cliniche circa l'impiego di stent metallici autoespandibili nella gestione dell'acalasia. Esiste un unico studio in letteratura che ha valutato prospetticamente ed in un unico centro 75 pazienti per un periodo di 13 anni, riscontrando una percentuale di successo clinico dopo la rimozione dello stent pari all'85% a 10 anni di follow-up e senza osservare complicanze quali perforazioni o mortalità associate con il trattamento; si era osservata invece la migrazione dello stent nel 5% dei pazienti, reflusso gastroesofageo nel 20% e dolore toracico nel 38.7%¹⁰.

Pasricha ha riferito in un modello sperimentale una miotomia sottomucosa per via endoscopica senza incisione cutanea, con risultati abbastanza soddisfacenti ma non riscontrabili nella pratica clinica e, più recentemente, nel 2010 Inoue ha descritto un'ulteriore applicazione endoscopica al trattamento precedentemente descritto da Pasricha, però per via orale ("Peroral endoscopic myotomy", POEM), per fornire un trattamento meno invasivo e permanente nei pazienti affetti da acalasia, con una risoluzione della disfagia e della toracoalgia e contestuale caduta della pressione media del LES a riposo già dopo il primo trattamento, senza evidenziare alcuna grave complicanza¹¹⁻¹³. A tal proposito sono stati effettuati 3 trials multicentrici, asiatici ed europei, che sembrerebbero confermare l'efficace di tale metodica da effettuarsi in centri qualificati tanto da far aprire nuovi scenari in termini di trattamento endoscopico della cardioacalasia, sono necessari ulteriori studi in termini di efficacia, tollerabilità e guadagno diagnostico.

Conclusioni

Laddove la terapia medica non ha prodotto la risoluzione della sintomatologia acalastica ed anzi si assiste ad un progressivo peggioramento della stessa, supportata dalle indagini radiologiche, fisiopatologiche ed endoscopiche, in considerazione anche della storia clinica della malattia, gli autori raccomandano che i pazienti che soddisfano i criteri diagnostici per acalasia (manometrico, endoscopico, radiografico), in presenza di un centro chirurgico di riferimento, siano i potenziali candidati per un

trattamento miotomico sec. Heller. I pazienti che invece non sono candidabili alla chirurgia, quelli ad alto rischio o che rifiutano l'intervento chirurgico possono essere trattati con single-shot o ripetute iniezioni di tossina botulinica A; in caso di indisponibilità, la dilatazione pneumatica rimane una valida alternativa, con costi minori ma maggior rischio di complicanze. Ulteriori metodiche endoscopiche sono in fase di sperimentazione ed al momento non sono applicabili nella pratica clinica.

Riassunto

Il trattamento endoscopico dell'acalasia include l'iniezione intrasfinterica di tossina botulinica e la dilatazione pneumatica. L'iniezione di tossina botulinica riduce la pressione del LES bloccando il rilascio di acetilcolina dalle terminazioni presinaptiche del plesso mienterico. La tecnica è sicura ed efficace, ma il suo effetto è di durata estremamente variabile e tende a ridursi nel tempo. Per le sue caratteristiche, tale trattamento è generalmente raccomandato nei pazienti anziani o con significative comorbidità, che non sono idonei a procedure più invasive. La dilatazione pneumatica mira a produrre una lacerazione delle fibre muscolari del LES e rappresenta il trattamento non chirurgico di maggiore efficacia. I dettagli tecnici sono variabili nelle diverse istituzioni e in molti scenari clinici la scelta tra la dilatazione endoscopica e la terapia chirurgica dipende dall'esperienza locale nell'una o nell'altra procedura. Ulteriori metodiche endoscopiche quali la miotomia sottomucosa o l'impiego di stent metallici sono in fase di studio.

References

1. Park W, Vaezi MF: *Etiology and pathogenesis of achalasia: The current understanding*. Am J Gastroenterol, 2005; 100:1404-404.
2. Willis T: *Pharmaceutice rationale sive diatribe de medicamentorum hoperationibus in humano corpore*. Haege corporis, London, 1674.
3. Culliere C, Ducrotte P, Zerbib F, Metman EH, De Looze D,Guillermot E, Hudziack, Hamouillat H, Grimauld JC, Ropert A, Dapoigny M, Bost R, Leman M, Bigard MA, Denis P, Auget JL, Galmiche JP, Bruley des Varannes: *Achalasia: outcome of patient treated with intrasphincteric injection of botulinum toxin*. Gut, 1997; 41:87-92.
4. Eckardt VF, Aigherr C, Bernhard G: *Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilatation*. Gastroenterology, 1992; 103:1732-738.
5. Annese V, Bassotti G: *Non-surgical treatment of esophageal achalasia*. World J Gastroenterol, 2006; 12:5763-766.
6. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN: *Botulinum toxin for achalasia: Long-term outcome and predictors of response*. Gastroenterology, 1996; 110:1410-415.
7. Gockel I, Bernhard G: *Pneumatic dilatation for achalasia: Late results of a prospective follow up investigation*. Gut, 2004; 53:629-33.
8. Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P: *Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia*. Cochrane Database Syst Rev, 2006.
9. Wang L, Li YM, Li L: *Meta-analysis of randomized and controlled treatment trials for achalasia*. Dig Dis Sci, 2009; 54:2303-301.
10. Zhao JG, Li YD, Cheng YS, et al.: *Long-term safety and outcome of a temporary self-expanding metallic stent for achalasia: A prospective study with a 13-year single-center experience*. Eur Radiol, 2009; 19:1973-980.
11. Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, et al.: *Submucosal endoscopic esophageal myotomy: A novel experimental approach for the treatment of achalasia*. Endoscopy, 2007; 39:761-64.
12. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al.: *Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia*. Endoscopy, 2009; 42:265-71.
13. Minami H, Inoue H, Hosoya T, et al.: *Per-oral endoscopic myotomy: POEM – 35 cases clinical experiences – noble endoscopic treatment against esophageal achalasia*. Gut 2010; 59 Suppl III:A2.