

Interesting case (Esophageal achalasia)

A 7-month-old female infant with chronic vomiting

27 กันยายน 2556

พญ.อมรพรรณ แก่นสาร

สถาบันกุมารเวช

โรงพยาบาล สมิติเวช สุขุมวิท

ทารกเพศหญิง อายุ 7 เดือน สัญชาติ โอมาน

CC: อาเจียนทุกวันมา 4 เดือน

PI: ทารกเริ่มอาเจียนตั้งแต่อายุ 3 เดือน อาเจียนหลังกินนม 5-10 นาที มีอาการทุกวันและทุกครั้งที่ยังกิน ไอก่อนอาเจียน บางครั้งก็ไม่ไอ กินนมแม่อย่างเดียว ยังไม่ได้เริ่มให้อาหารตามวัย น้ำหนักลด 1 กิโลกรัม ใน 1 เดือน

ตั้งแต่อายุ 5 เดือน ต้องนอน รพ. ด้วยเรื่อง ปอดอักเสบ 3 ครั้ง ปัจจุบันต้องพ่นยา ventolin NB 2 ครั้งต่อวันทุกวัน ยังมีอาการอาเจียนอยู่ทุกวันและทุกมื้อหลังกินนม

PH: เกิดครบกำหนด น้ำหนักแรกเกิด 2.6 กิโลกรัม ไม่มีปัญหาหลังเกิด
ก่อนอายุ 3 เดือน กินนมได้ปกติ ไม่มีอาเจียน

FH: พ่อ เป็น หอบหืด

Physical examination:

Marasmic appearance, BW 5 kg (<P3), length 66 cm (P50), HC 39 cm, SpO₂ 97% in room air

Vital signs: BT 36.8°C, PR 100/min, RR 40/min, BP 90/60 mmHg

HEENT: no pallor, no icteric sclerae

Heart: normal S1 & S2, no murmur

Lungs: occasional rhonchi, no wheezing, no chest retraction

Abdomen: no distension, active bowel sound, soft, no hepatosplenomegaly

Extremities: no rash

Neurological exam: within normal limit

- Problem lists:**
1. Chronic vomiting
 2. Failure to thrive / PEM
 3. Recurrent pneumonia
 4. Chronic lung disease

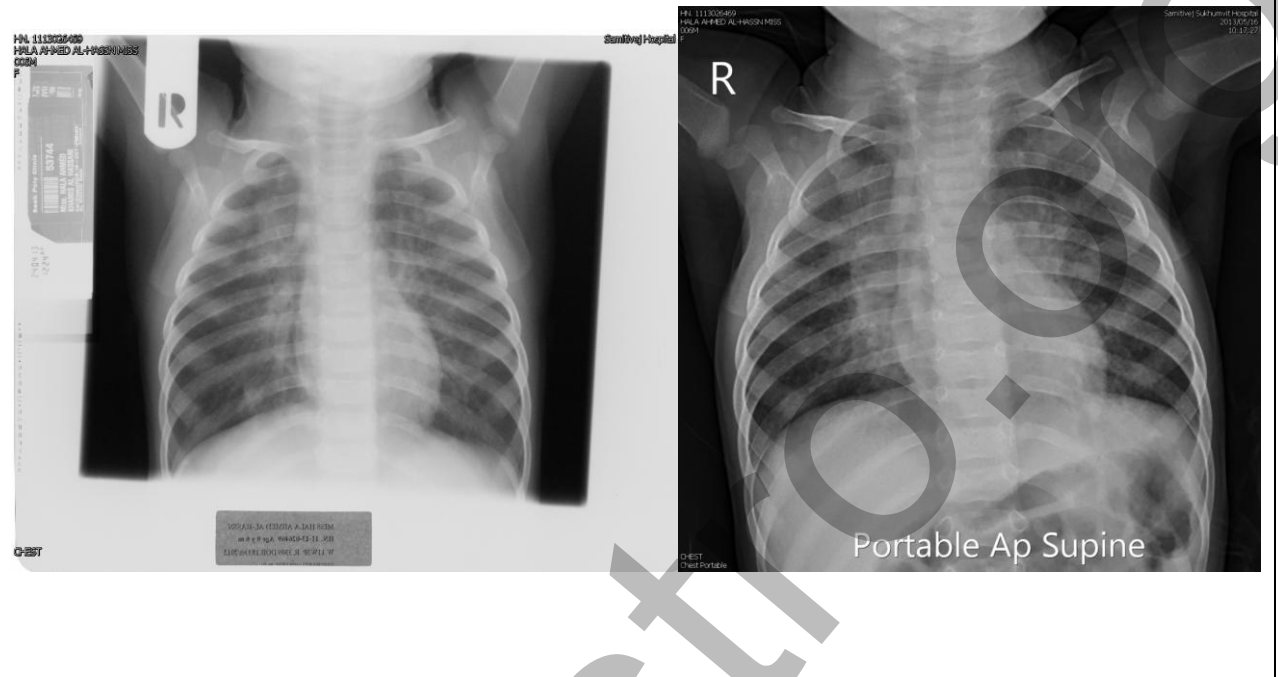
Differential diagnosis:

- Gastroesophageal reflux disease with stricture
- Pharyngeal incoordination / TE fistula
- Eosinophilic gastroenteritis
- Esophageal / gastric obstruction
- Hypertrophic pyloric stenosis (very unlikely, onset is too late)
- Gastric malrotation
- Cow milk protein allergy / food allergy
- Motility disorder: achalasia, esophageal dysmotility, pseudo-achalasia
- Neurological disorder
- Metabolic disorder

Investigations:

- CBC: Hct 36%, WBC 10,580/ cu mm (N 23, L 66, E 3%), Plt 335,000/ cu mm
- Na 138, K 4.5, Cl 101, CO₂ 21 mEq/L
- Blood sugar 85 mg/dL; AST 30, ALT 26 IU/L
- TB/DB 0.6/0.2 mg/dL, serum albumin 4.3 g/dL
- Calcium 10, phosphorus 5.8 mg/dL
- Amylase 48 U/L; BUN 8, Cr 0.3 mg/dL
- IgE for cow milk : class II (0.70-3.50 kU/I)
- Abdominal ultrasound : normal

Chest x-ray: Bilateral bronchopneumonia



Upper GI study: diffuse dilatation of esophagus with bird-beak appearance of lower esophagus.

Marked narrowing of EG junction is observed. Delayed passing of contrast media in esophagus.



จากผล work up เพิ่มเติม เหลือ differential diagnosis:

- Achalasia
- GERD with stricture
- Eosinophilic esophagitis
- Pseudo-achalsia

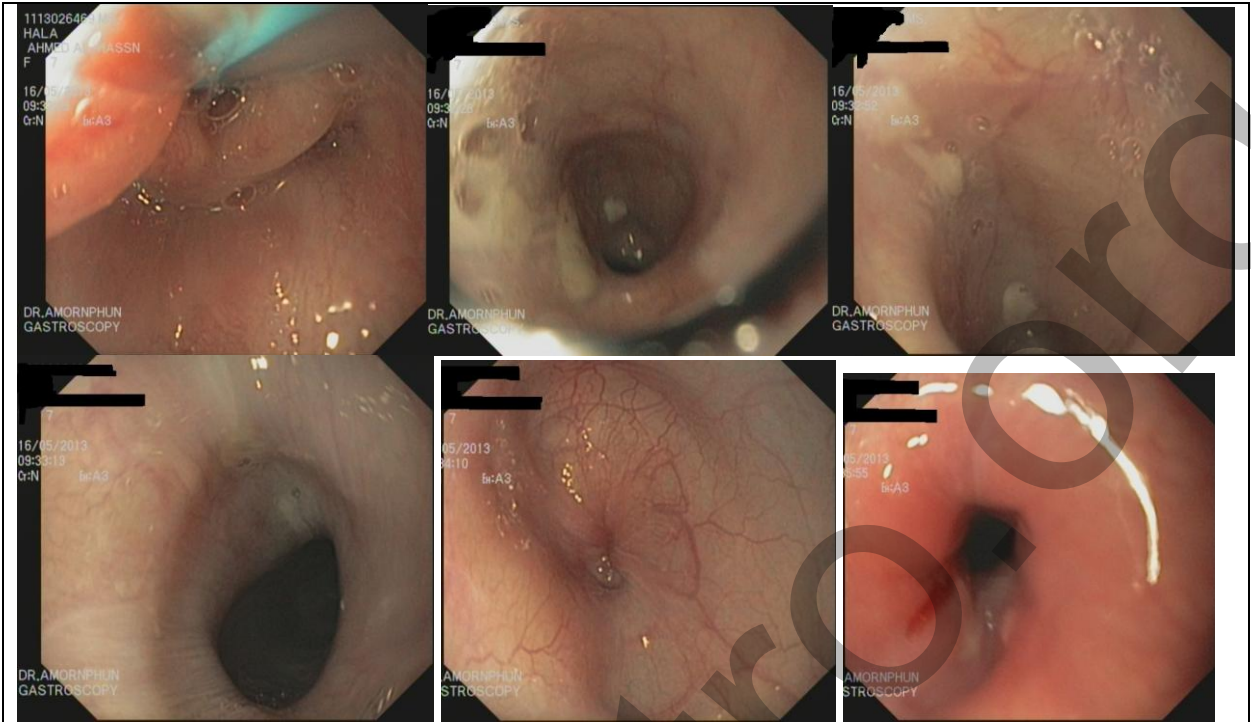
Diseases associated with achalasia-like motility:

- Malignancy
- Chagas disease
- Amyloidosis
- Sarcoidosis
- Neurofibromatosis
- Eosinophilic gastroenteritis
- Multiple endocrine neoplasia, type 2B
- Juvenile Sjögren syndrome with achalasia and gastric hypersecretion
- Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction
- Anderson-Fabry disease

Gastroscopy:

Esophagus : moderate retained white fluid (milk) from upper to lower esophagus, no fistula

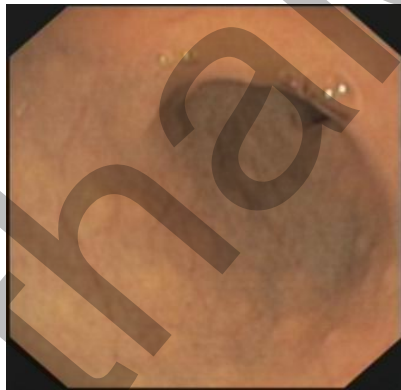
EG-junction : mild dilatation of distal esophagus, endoscope (8.8 mm) can be passed with a little bit force and minimal tear, but no active bleeding



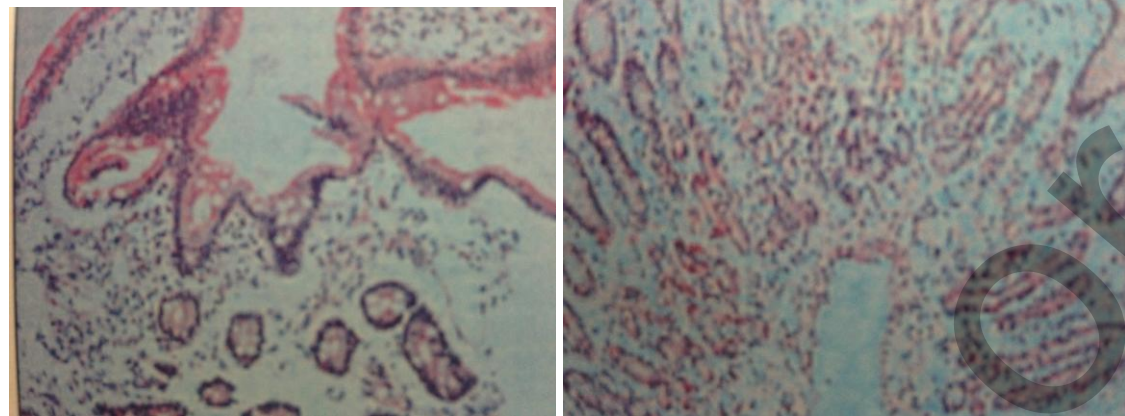
Stomach : normal mucosa



Duodenal bulb : multiple small lymphoid hyperplasia



Pathology result: Glycogenic acanthosis, no organism or inflammatory cell infiltration seen



Final diagnosis is Achalasia

หลังจากส่องกล้อง ผู้ป่วยไม่อาเจียนอีก คุณนมได้ดี อาจเป็นจากที่ตอนส่องกล้องมี partial dilatation ได้
ปรึกษาศัลยกรรมเด็กเรื่องการผ่าตัด Heller myotomy แต่มารดาปฏิเสธเพราะเห็นว่าทารกไม่อาเจียนแล้ว
ได้แนะนำมารดาว่า มีโอกาสที่จะมีอาการกลับมาเป็นซ้ำอีก ถ้ามีอาการมาอีกแนะนำให้ผ่าตัด หรือทำ
esophageal dilatation

ส่วนอาการทางปอดได้ปรึกษากุมารแพทย์โรคทางเดินหายใจ ให้พ่นยา รักษาแบบ chronic lung
disease

นอกจากนี้ได้ปรึกษากุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อ เนื่องจาก โรค achalasia ในเด็กอาจจะพบร่วมกับ

Allgrove syndrome (4 “A” syndrome) ได้แก่ 1. achalasia 2. alacrima (ร้องไห้ไม่มีน้ำตา)

3. autonomic disturbance และ 4. ACTH (corticotropin) insensitivity ซึ่งทำให้เกิด adrenal insufficiency จะมี
hyperpigmentation และ low serum cortisol แต่จะมี normal serum electrolytes เพราะไม่มีผลกับ aldosterone
ซึ่งผู้ป่วยรายนี้มีผล serum electrolytes ปกติ กุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อแนะนำว่า ผู้ป่วยร้องไห้ไม่มีน้ำตา คงนึกถึง
Allgrove syndrome น้อย ยังไม่ต้อง ตรวจ ACTH stimulation test ให้ติดตามดูอาการ

Progression

ช่วง 1 เดือน (อายุ 7 เดือน) หลังจากส่องกล้อง ทารกกินได้ ไม่อาเจียนเลย น้ำหนักเริ่มขึ้น เมื่ออายุ 8
เดือน เริ่มมีอาการอาเจียนอีก เกือบทุกมื้อ ได้แนะนำมารดาว่า การทำ esophageal dilatation ไม่ได้หายขาด
อาจจะมีอาการกลับมาใหม่ได้อีก ต้องทำหลายครั้ง มารดาจึงตัดสินใจให้ผ่าตัด Heller myotomy หลังผ่าตัด
ไม่มีภาวะแทรกซ้อน ไม่มีอาเจียน กินได้ น้ำหนักขึ้นดี

Achalasia

คำว่า achalasia มาจากภาษากรีกที่แปลว่า ไม่คลายตัว เป็น primary motor disorder ที่มี absence of peristalsis in distal esophagus จาก smooth muscle และมี incomplete relaxation of the lower esophageal sphincter (LES) ทำให้มีอาการเหมือน esophageal obstruction จัดเป็น functional obstruction โดยมีการรายงานผู้ป่วยรายแรกในปี ค.ศ.1674 โดย Sir Thomas Willis และได้มีการตั้งชื่อโรคว่า "achalasia" ในปี ค.ศ. 1927 โดย Hurst การศึกษาจากต่างประเทศพบอุบัติการณ์ของโรค ประมาณ 0.1:100,000 คน (England . Wales study) ความชุก 10.8 : 100,000 คน ส่วนใหญ่จะวินิจฉัยขณะอายุ 7-15 ปี พบในเด็กอายุน้อยกว่า 15ปี ประมาณ 3-5% พบน้อยมากในทารก

Pathophysiology:

- มี degeneration of Auerbach's myenteric plexus
- จำนวน myenteric ganglion cells ลดลง หรือ อาจมีจำนวนปกติ แต่มี myenteric fibrosis
- loss of intrinsic inhibitory enteric neurons
- ผลทำให้มีการไม่สมดุลระหว่าง excitatory and inhibitory input → ทำให้มี ineffective esophageal peristalsis และ incomplete LES relaxation

Etiology:

- Primary (idiopathic) → ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน
- Secondary → Chagas disease สาเหตุจากเชื้อ *Trypanosoma cruzi* (พบบ่อยใน South และ Central America) เบาหวาน มะเร็งบางชนิด

Many hypotheses:

- โรคติดเชื้อมาก่อน เช่น measles, HSV-1, VZV
- สาเหตุทางพันธุกรรม เช่น อาจพบร่วมกับโรคทางพันธุกรรมบางโรค เช่น Trisomy 21, Hirschsprung disease, Allgrove syndrome, familial dysautonomia
- สาเหตุจาก autoimmunity

จากการสำรวจผู้ป่วย 175 รายในปี 1994 พบว่า มีอาการขณะเป็นทารกประมาณ 18% แต่สามารถวินิจฉัยขณะเป็นทารกได้เพียง 6%

Clinical manifestations in infant:

- Vomiting (62.5%)
- Failure to thrive (75%)
- Recurrent aspiration pneumonia (50%)

Clinical manifestations in children:

- Vomiting (80%)
- Dysphagia (75%)
- Weight loss (64%)
- Chest pain and odynophagia (45%)
- Respiratory symptoms (44%)
- Failure to thrive (31%)
- Choking and food regurgitation (21%)

Diagnosis of achalasia

- **History:** มีประวัติและอาการที่ทำให้คิดถึงโรค achalasia เช่น อาเจียน กลืนลำบาก เป็นปอดอักเสบบ่อยๆ เลี้ยงไม่โต สำลักอาหาร
- **Chest x-ray :** มี widening of mediastinum , air- fluid level in lower chest, double mediastinal stripe
- **Barium swallowing :** diagnostic accuracy 95%; dilated distal esophagus, bird's beak-like, sigmoid shape, fluoroscope: absent / delayed peristalsis
- Gastroscopy ดังจะกล่าวต่อไป
- Esophageal manometry

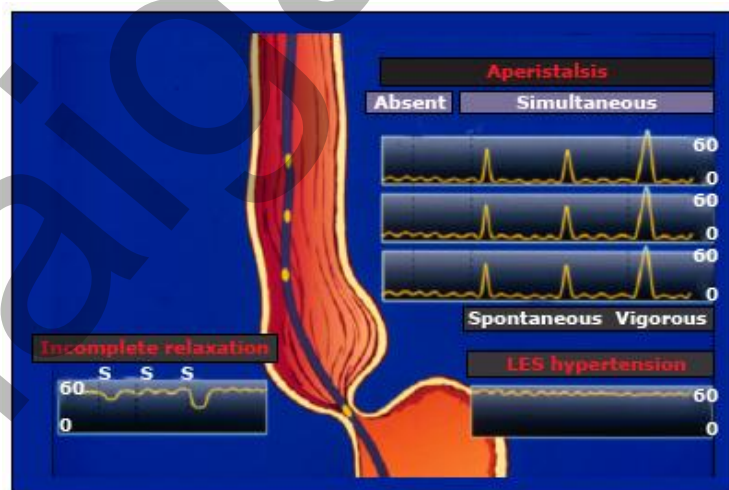
Endoscopic findings in achalasia:

- Retained food in dilated esophagus without mechanical obstruction
- Tight EG junction (difficult to distend with air insufflation) but can pass scope to stomach with little force
- Esophageal mucosa : normal
- Inflammation, ulceration : irritation caused by retained food or pills
- Esophageal stasis predisposed to candida infection (adherent whitish plaques on the mucosa surface)
- Normal endoscopic finding dose not rule out achlasia

Conventional esophageal manometry: PPV 96%, specificity 98%, sensitivity 100%

จะพบลักษณะดังนี้

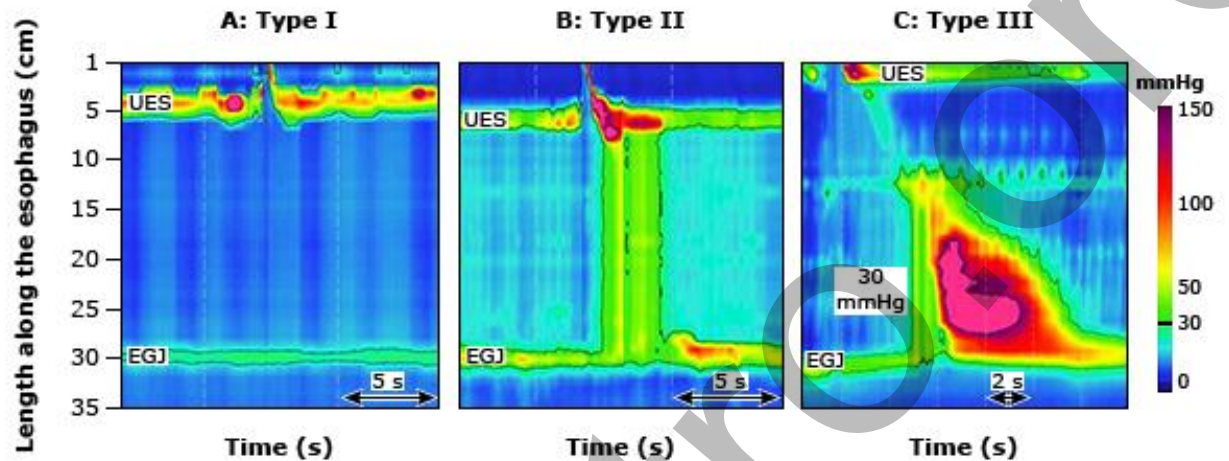
1. Elevated resting LES (> 45 mmHg)
2. Incomplete LES relaxation after a swallow
3. Aperistalsis in the smooth muscle portion of the body of the esophagus



Milner-Fenwick, Inc. at AGA.1-800-432-8433

การทำ esophageal manometry ไม่สามารถแยก primary (idiopathic) achalasia จาก pseudo-achalasia ดังนั้นถึงแม้ว่าผล esophageal manometry จะเข้าได้กับ achalasia ก็ควรที่จะทำ gastroscopy เพื่อการวินิจฉัยแยกจาก pseudo-achalasia

High resolution esophageal manometry: สามารถใช้แยก subtype ของ esophageal achalasia ได้ การแยก subtype จะช่วยบอก prognosis ของโรคได้ โดยการรักษาจะได้ผลดีที่สุด ใน type II และจะได้ผลน้อยที่สุดใน type III



Original figure modified from this publication. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, et al.

Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2008; 135:1526.

ตารางการเปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัย achalasia โดยใช้ conventional หรือ high resolution manometry

Table 2. Comparison of manometric abnormalities in conventional and high-resolution manometry

Manometric features of achalasia	Conventional manometry Line tracing format	High-resolution manometry Esophageal pressure topography
LES	<p><i>Impaired LES relaxation^a</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean swallow induced fall in resting LES pressure to a nadir value of >8 mm Hg above gastric pressure • Complete relaxation to gastric baseline with a short duration (<6s)^b <p><i>Basal pressure^a</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • >45 mmHg 	<p><i>Impaired EGJ relaxation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean 4s IRP \geq10 mmHg over test swallows^a
Esophageal peristalsis	<p><i>Aperistalsis in distal 2/3 of the esophagus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • No apparent contractions • Simultaneous contractions with amplitudes <40 mmHg 	<p><i>Aperistalsis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absent peristalsis (type I) • Pan-esophageal pressurization (type II)
Atypical variants	<p><i>Vigorous</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preserved peristalsis with esophageal contractions >40 mmHg • Simultaneous contractions >40 mmHg <ul style="list-style-type: none"> -Isobaric -Nonisobaric 	<ul style="list-style-type: none"> • Spastic achalasia (type III)

EGJ, esophagogastric junction; IRP, integrated relaxation pressure; LES, lower esophageal sphincter.

^aRequired for diagnosis.

^bSupportive for the diagnosis.

Treatment of achalasia:

- Chronic condition without cure
- Current treatment aim → decreasing the resting pressure in LES

Goals of treatment:

- Relieve patients' symptoms
- Improve esophageal emptying
- Prevent further dilation of the esophagus

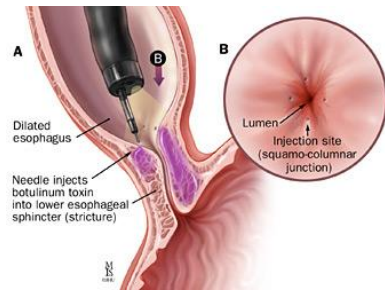
Treatment of choice is still debated:

- Pharmacological therapy
- Botulinum toxin injection
- Pneumatic dilatation
- Temporary self-expanding metallic stent (case report of a 12-year-old patient)
- Peroral endoscopic myotomy (POEM)
- Surgical myotomy

Pharmacological Therapy:

- ยากลุ่มที่ใช้ ได้แก่ nitrates, calcium channel blockers และ phosphodiesterase inhibitors ทำให้เกิด relaxation of smooth muscle of LES เช่น isosorbide dinitrate patch, nifedipine
- ผลการรักษา variable success 53-87%
- ผลข้างเคียงจากการรักษา 30% เช่น nitrate ทำให้เกิด headache, hypotension และ Ca channel blocker ทำให้เกิด peripheral edema และ frequently associated with tachyphylaxis
- มักใช้เป็นการรักษาชั่วคราวก่อนที่จะทำ definitive therapy

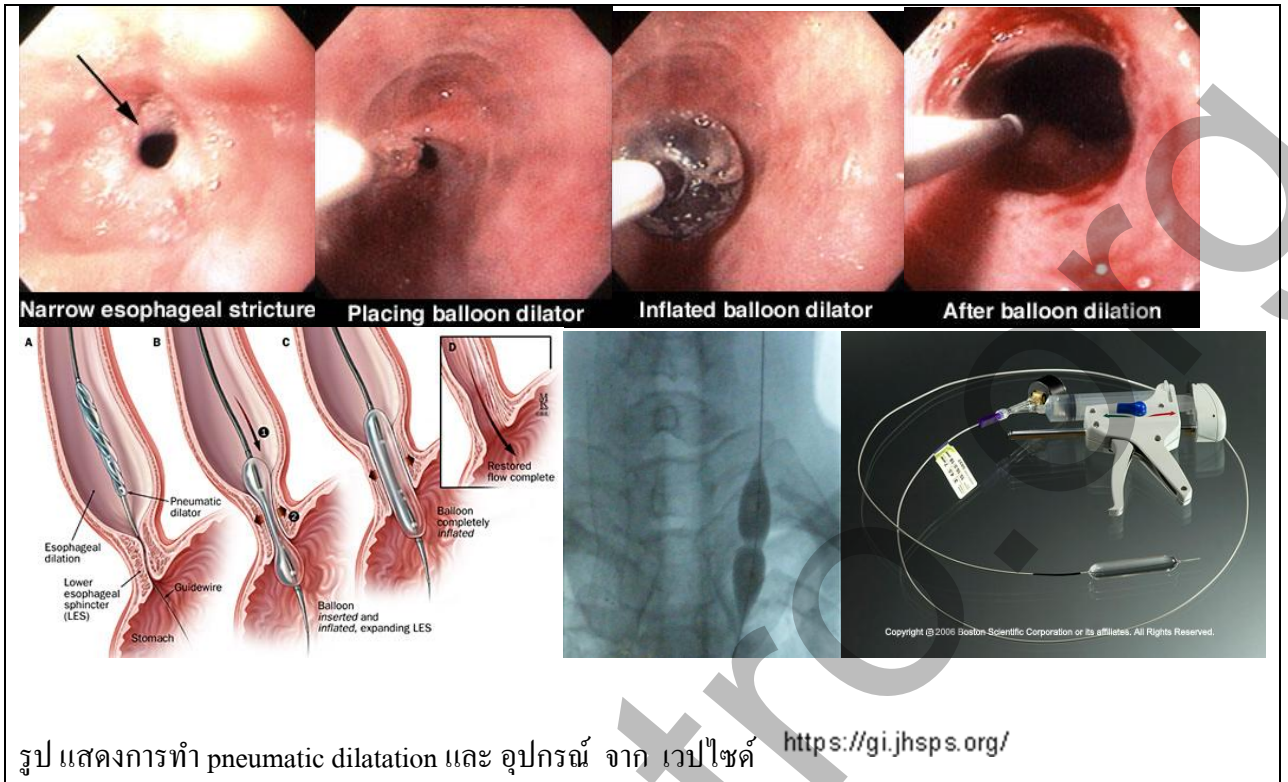
Botulinum toxin injection:



- ใช้ botulinum toxin ซึ่งเป็น potent pre-synaptic inhibitor of acetylcholine release from nerve endings
- ฉีดที่ LES → จะทำให้เพิ่ม LES smooth muscle tone → ผลรวมทำให้มีการลดลงของ LES pressure
- ตำแหน่งที่ฉีด → ฉีดเหนือ squamo-columnar junction อย่างน้อย 4 quadrants
- ผลของการรักษา 80%
- ผลการรักษาจะลดลงตามเวลา ได้ผล 70% ที่ 3 เดือน 53% ที่ 6 เดือน และ ลดเหลือ 41% เมื่อเวลาผ่านไปมากกว่า 12 เดือน

Pneumatic dilatation:

- การทำ graded pneumatic dilatation เพื่อให้มีการฉีกขาดของ muscle fiber
- ขนาด balloon size 18-35 mm (ถ้าไม่มีอาจใช้ CRE balloon ขนาด 18, 19, 20 mm หรือใช้ pneumatic balloon ขนาด 30, 35 mm)
- ผลการรักษา 1 เดือนแรก และยังคงได้ผลใน 2 ปีแรก เท่ากับ 85%
- ผลการรักษาจะลดลงตามเวลา ได้ผล 74% ที่ 6 เดือน 68% ที่ 12 เดือน และ 58% ที่ 3 ปี โดย 1/3 จะมีอาการกลับเป็นซ้ำและต้องการการรักษาอีกใน 4-6 ปี
- ผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ perforation (1.6%), heart burn (15-35%)
- ถ้าทำการ dilatation > 3 ครั้งแล้วยังมีอาการอยู่ แนะนำให้ผ่าตัด



Surgical myotomy

- ผ่าตัดทำ Heller myotomy with partial fundoplication
- การทำแบบ laparoscopic ดีกว่า transabdominal และ trans abdominal ดีกว่าแบบ transthoracic
- ได้ผลดีใน achalasia type I มากกว่า type II
- ผลการรักษา 1 เดือนแรก และยังคงได้ผลใน 2 ปีแรก เท่ากับ 90%
- ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ GERD (9%), perforation, pneumothorax, bleeding, phrenic nerve paralysis, infection, herniation of stomach
- ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ในระยะยาว ได้แก่ persistent dysphagia, GERD

แนวทางในการรักษา (เอกสารอ้างอิง 1)

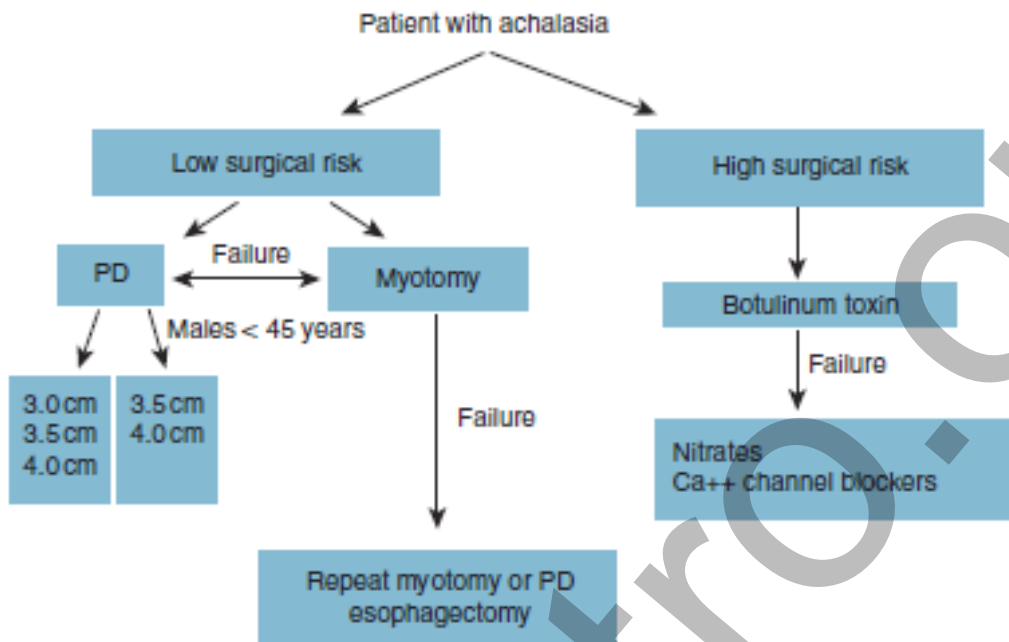


Figure 2. Recommended treatment algorithm for patients with achalasia. PD, pneumatic dilation.

โรค achalasia เพิ่มอัตราเสี่ยงในการเป็นมะเร็งหลอดอาหารชนิด squamous cell CA, adenocarcinoma ประมาณ 1.8% อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน ยังไม่มีคำแนะนำให้ทำ endoscopic surveillance แนะนำตรวจเมื่อมีอาการที่สงสัยเท่านั้น

เอกสารอ้างอิง

1. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(8): 1238.
2. Reynolds JC, Parkman HP. Achalasia. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 223-55.
3. Sadowski DC, et al. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(9): 256-61.
4. Mayberry JF, Mayell MJ. Epidemiological study of achalasia in children. *Gut* 1988; 29(1): 90-3.
5. Holloway RH, Dodds WJ, Helm JF, et al. Integrity of cholinergic innervation to the lower esophageal sphincter in achalasia. *Gastroenterology* 1986; 90: 924-9
6. Campos GM, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2009 Jan; 249(1): 45-57.
7. Boeckstaens GE, Annese V, des Varannes SB et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med* 2011; 364(19):1807
8. Zendejdel K, Nyrén O, Edberg A, Ye W. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(1): 57.
9. Yaşar NAZLIGÜL, Mehmet ASLAN², Ramazan ESEN, et al. Benign glycogenic acanthosis lesions of the esophagus. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23 (3): 199-202
10. Hamza AF, Awad HA, Hussein O. Achalasia in Children. Dilatation or Surgery? *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9(5): 299-302
11. Upadhyaya VD, Gangopadhyaya AN, Gupta DK, et al. Esophageal achalasia of unknown etiology in infants. *World J Pediatr* 2008; 4(1): 63-5.