

Oförmåga att rapa – retrograd övre esofagussfinkterdysfunktion

EN »NY« DIAGNOS SOM FÖRTJÄNAR UPPMÄRKSAMHET

Anders Lehmann, fil dr, forskningschef, Stayble Therapeutics, Göteborg; adjungerad professor i neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

• anders.lehmann@live.se

Rapreflexens fysiologi. Rapreflexen (Figur 1) har tilldragit sig stort intresse eftersom den är den huvudsakliga orsaken till gastroesofageal reflux och därmed gastroesofageal refluxsjukdom [1]. Den består väsentligen av två delar. Den första delen aktiveras vid distension av den proximala ventrikeln, vilket utlöser en markant relaxation av nedre esofagussfinktern, så kallad transitorisk nedre esofagussfinkterrelaxation (transient lower esophageal sphincter relaxation). Denna regleras av en vagovagal reflexbåge som initieras av mekanosensitiva afferenter i proximala ventrikeln. De efferenta fibrerna, som stimuleras via hjärnstammen, exciterar inhibitoriska nitrerga enteriska neuron som relaxerar sfinktern [2]. För att tryckbarriären mellan ventrikeln och esofagus ska försvinna inaktiveras samtidigt de frenikusefferenter som innerverar kruradiafragman, den »externa sfinktern« (för referenser, se [2]). Andra komponenter i reflexen innefattar relaxation av kardia och longitudinell esofaguskontraktion [3, 4].

Den andra delen av rapreflexen utgörs av relaxation av den övre esofagussfinktern, vars huvudsakliga muskulära komponent utgörs av den krikofaryngeala muskeln [4]. Eftersom de muskler som utgör övre esofagussfinktern är tvärstrimmiga och följaktligen inte har någon inhibitorisk innervation beror relaxation vid rapning på minskad aktivitet i de efferenta fibrerna [4]. Denna mekanism är således annorlunda än den för transitorisk nedre esofagussfinkterrelaxation, där en ökad avfyrning av de vagala efferenterna leder till relaxation via inhibitoriska enteriska neuron. Elimination av den esofagofaryngeala tryckbarriären vid rapning är väl så komplex som den som sker i den gastroesofageala övergången, både motoriskt och neurofysiologiskt [4]. Det finns betydande kunskap om reglering av relaxation av övre esofagussfinktern vid sväljning, men betydligt mindre om den relaxation som initieras av autonoma nervsystemet, vilket sker vid gasreflux och, som en konsekvens av detta, distension av esofagus.

Det har på senare tid blivit uppenbart att fler individer än man i förstone kan ana inte bara saknar förmåga att rapa, utan också lider avsevärt av detta.

Den första fallbeskrivningen

Den första rapporten om en patient med dysfunktionell rapreflex publicerades för 37 år sedan [5]. Det rörde sig om en ung kvinna som var symptomfri i början av dagen men därefter mätte sämre och sämre. Hon hade framför allt postprandialt episoder av svår bröstsmärta som åtföljdes av höga, gurglande ljud från bröstet. Hon upplevde också kvävningsskänslor

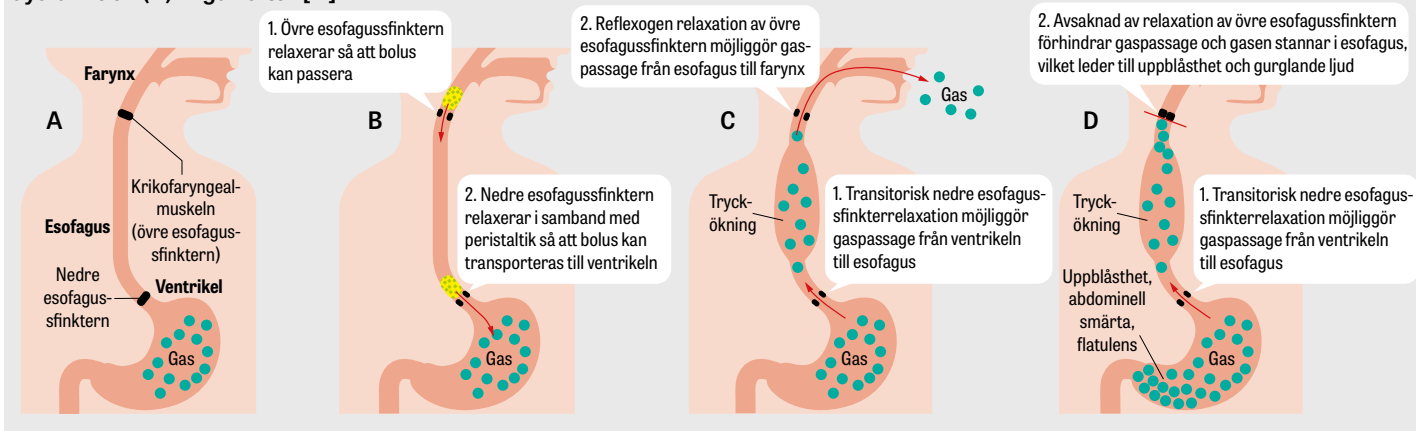
och hade en markant abdominell distension. Denna patient lindrade symtomen genom att ligga ned, vilket är logiskt, eftersom detta hämmar transitoriska nedre esofagussfinkterrelaxationer [6].

Patienten hade utretts bland annat av en gastroenterolog, och de undersökningar som gjorts hade varit utan anmärkning. De inkluderade endoskopi av övre gastrointestinalkanalen samt konventionell videofluoroskopi av esofagus och ventrikel. Man hade därför dragit slutsatsen att hennes besvär var av psykologisk karaktär. Kahrilas och medarbetare [5] undersökte patienten bland annat med esofagogastrisk manometri, med det helt avgörande tillägget att man injicerade luft i esofagus. Alla manometriska observationer var normala, med ett undantag. Transitorisk nedre esofagusrelaxation och efterföljande gastroesofageal gasreflux gav inte upphov till en fullständig relaxation av övre esofagussfinktern, och sekundär peristaltik återförde luften till ventrikeln, varefter detta mönster repeterades flera gånger. Relaxation av övre esofagussfinktern var emellertid helt normal vid sväljning av vatten. En nyligen publicerad studie på 8 patienter där man använt sig av högupplöst manometri kombinerad med impedansmätning har med ett par undantag bekräftat den första studien [7]. Man fann däremot att övre esofagussfinktern kontraherade paradoxalt som svar på gasreflux och att 7 av patienterna hade ineffektiv eller ingen esofageal peristaltik. Detta kan förlänga den uttalade distensionen av esofagus vid gasreflux och kanske också förkla-

HUVUDBUDSKAP

- Individer som inte kan rapa har kraftigt nedsatt livskvalitet.
- De vanligaste symtomen är smärtor från epigastriet och bröstet, höga, socialt handikappande ljud från bröst och hals, abdominell distension och svår flatulens.
- Sjukdomen benämns retrograd övre esofagussfinkterdysfunktion, eftersom sfinktern inte relaxerar som respons på reflux av gastrisk gas men väl vid sväljning.
- Diagnos ställs med manometri, impedansmätning och videofluoroskopi efter stimulering av gastrisk gasbildning.
- En singelinjektion av botulinumtoxin tycks vara botande hos många patienter.
- Denna sjukdom är okänd för i stort sett alla läkare, men måste uppmärksammas på grund av det lidande den medför.

FIGUR 1. Esofagus i vilotillstånd (A), vid sväljning (B), normal rapning (C) och blockerad rapning vid retrograd övre esofagussfinkterdysfunktion (D). Figur efter [11].



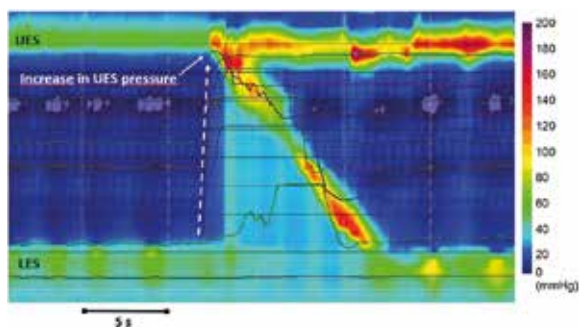
ra den dilatation av proximala esofagus som noterats vid endoskopi [8, 9].

I den första fallbeskrivningen myntades begreppet »dysfunktionell rapreflex» [5]. Eftersom den första fasen av rapreflexen fungerar normalt hos dessa patienter gavs syndromet senare ett mer passande namn: retrograd krikofaryngeal dysfunktion [8]. I denna översikt kommer dock begreppet »retrograd övre esofagussfinkterdysfunktion» användas, eftersom det inte är klarlagt att dysfunktionen enbart ligger i krikofaryngealmuskeln.

Diagnos

Robert Bastian, den ledande forskaren i detta fält, förfäktar åsikten att konstellationen av symtom är så specifik att objektiva undersökningar är onödiga för att fastställa diagnosen. Bastian var den som först behandlade sjukdomen med injektion av botulinumtoxin (botox; se nedan), och han menar att behandlingen i sig är diagnostisk [8]. Många av symtomen är ospecifika, men de höga ljuden från bröstet och halsen upplever nära 100 procent av patienterna [7, 8, 10]. De beskrivs ofta i fantasifulla termer [8] och får närmast betraktas som patognomona. Andra menar att differentialdiagnoser och komorbiditeter måste uteslutas med objektiva undersökningar och rekommenderar att gastroskopi, videolaryngoskopi, högupplöst manometri och esofageal impedansmätning utförs [7]. Huruvida alla dessa undersökningar måste göras kan diskuteras, men som tidigare påpekats måste de fysiologiska undersökningarna ske under förhållanden som stimulerar rapning. Detta är ju skäligen enkelt att åstadkomma genom att låta patienten dricka något kolsyrat eller injicera luft i ventrikeln eller esofagus vid manometri. Botoxininjektionen är inte biverkningsfri, vilket ytterligare motiverar noggrann diagnostik. Dysfagi är den vanligaste biverkningen, men den försvinner oftast efter ett par veckor [7, 8, 11]. Det finns dock exempel på patienter som haft dysfagi i ett år [12] efter botoxininjektion, men som ändå inte svarat på behandlingen. Om dessa patienter utretts med relevanta fysiologiska metoder hade man förmodligen kunnat utesluta retrograd övre esofagussfinkterdysfunktion och därmed inte behandlat med botox.

Det tycks gå en skiljelinje mellan laryngologer [8, 9, 13] och gastroenterologer [7, 12, 14], där de senare förör-



Figur 2. Högupplöst manometri kombinerad med impedansmätning hos en patient med retrograd esofagussfinkterdysfunktion. Gastroesofageal gasreflux efter transitorisk nedre esofagussfinkterrelaxation indikeras av den vita streckade pilen. Övre esofagussfinktern kontraherar paradoxalt, vilket förhindrar esofagofaryngeal evakuering av gas, och distensionen av esofagus leder till en sekundärperistaltisk våg som transporterar ned gasen till ventrikeln. Figur med tillstånd från [7].

dar objektiva undersökningar, medan de förra tycker att det räcker med anamnesen för att ställa diagnosen.

Terapi

Förstahandsvalet vad gäller terapi är botoxininjektion. Bastian, pionjären vad gäller denna terapi, har i skrivande stund behandlat inte mindre än 1 654 patienter [9]. Efter de första behandlingarna spreds information om metodens effektivitet på sociala medier, vilket ledde till att ett stort antal patienter trädde fram. Dessa hade tidigare antingen lidit i tysthet eller blivit negligerade av de läkare de konsulterat. Diskussionsgrupper på Reddit, Facebook och Tiktok omfattar i dag mer än 45 000 medlemmar (varav inte alla nödvändigtvis är patienter eller unika medlemmar) och har betytt mycket för att få den medicinska professionen att inse inte bara att retrograd övre esofagussfinkterdysfunktion existerar, utan också att den både kan och ska behandlas. Detta i sin tur avspeglas i en snabbt växande litteratur om sjukdomen [11] och i att det numera finns ett flertal specialister som utför botoxininjektion för detta tillstånd, inte bara i USA utan även i flera europeiska länder och på andra kontinenter [11].

Även om botox i allmänhet ges under narkos kan det injiceras i vakna patienter [8]. Exempelvis har 218 konsekutiva patienter behandlats med en transcervikal, perkutan elektromyografieledd teknik [15]. Effekten och säkerheten med denna metod var jämförbar med laryngoskopisk injektion under anestesi. Samma slutsatser drogs i en annan studie på 18 patienter [16]. Experterna anser att den perkutana metoden på vakna patienter är att föredra, eftersom den är jämförbar med den laryngoskopiska vad gäller effekt och säker-

het men är snabbare och billigare [9, 16].

En botoxdos på 50 enheter brukar vara effektiv, men en del patienter behöver få en andra injektion. Högre doser har också använts, och det är angeläget att prospektiva studier utförs för att fastställa optimal dos [11]. Ett anmärkningsvärt och mycket vanligt fynd är att effektdurationen hos de flesta patienter vida överstiger durationen hos botox (3–4 månader), vilket tyder på att botox på något vis »tränar« den krikofaryngeala muskeln att relaxera som svar på esofageal distension [8, 13]. Detta är i linje med idén att en del patienter skulle kunna uppnå permanent förbättring genom biofeedback (se nedan).

Alternativa behandlingar

Behandling med myotomi vid retrograd övre esofagussfinkterdysfunktion har beskrivits i ett fall [17]. Denna patient svarade på botox men recidiverade. Han genomgick därför en partiell krikofaryngeal myotomi och var 7 månader efter ingreppet fortfarande symptomfri. Ett tänkbart alternativ är biofeedbackterapi, vilken kan vara mycket effektiv vid orofaryngeal dysfagi [18]. Det finns dock inga publicerade studier om biofeedbackterapi för retrograd övre esofagussfinkterdysfunktion [11]. Modulering av övre esofagussfinkterns tonus genom biofeedback med stöd av högupplöst manometri har visat sig vara effektiv med avseende på kontraktion, men inte relaxation [19], så det föreligger ett behov att utveckla andra metoder som hjälper patienten att viljemässigt relaxera övre esofagussfinktern [11]. Ett sista alternativ är behandling med baklofen, som inhiberar transitoriska nedre esofagussfinkterrelaxationer [20, 21] och minskar rapningar med 50 procent [22]. Med tanke på effektiviteten, effektdurationen och säkerheten hos botox finns det knappast någon anledning att behandla dessa patienter med baklofen på grund av läkemedlets biverkningsprofil. Teoretiskt sett kan baklofen hämma de symtom som härrör från esofagus (höga generande ljud, smärtor i hals och bröst), men man kan inte förvänta sig några effekter på symtom som beror på gas distalt om esofagus, såsom abdominell distension och flatulens. Möjligtvis kan man överväga baklofenterapi om botoxbehandling av någon anledning inte är tillgänglig eller om patienten vägrar genomgå botoxinjektion eller myotomi. I länder där botoxbehandling och myotomi inte täcks av sjukförsäkringen

måste en del patienter avstå av ekonomiska skäl, och då kan baklofenterapi vara aktuell.

Etiologi

Patogenesen för retrograd övre esofagussfinkterdysfunktion är helt okänd. Bastian har behandlat 5 monozygota tvillingpar och även 4 av 8 syskon i en familj [9], vilket tydligt pekar på genetiska faktorer hos vissa patienter. Övre esofagussfinktern består till stor del av tvärstrimmig muskulatur, men står inte under direkt viljemässig kontroll på samma sätt som andra tvärstrimmiga muskler. Trots detta kan man medvetet påverka evakuering av gas från esofagus genom exempelvis krystning. Det har därför spekulerats om att en del patienter inte lärt sig detta beteende i unga år [9].

Det faktum att esofageal distension inte initierar relaxation i övre esofagussfinktern kan indikera att problemet ligger hos de esofageala vagala afferenterna, men eftersom sfinktern för det mesta kontraherar snarare än relaxerar [7] är det mer sannolikt att problemet ligger på centralnervös nivå. Det är kanske mindre troligt att dysfunktion i den efferenta innervationen är av betydelse, eftersom relaxation vid sväljning är normal.

Slutord

Retrograd övre esofagussfinkterdysfunktion är sällsynt men relativt enkel att diagnostisera och behandla. Sjukdomen medför ett stort lidande [8, 10] och kan i svåra fall kan leda till suicidtankar [13]. En enkätundersökning visade att 90 procent av de tillfrågade patienterna upplevde att de inte fått adekvat hjälp av primärvården [10]. Konstellationen av symtom, och framför allt oförmåga att rapa samt höga gurglande och socialt besvärande ljud från bröst och hals, gör att en preliminär diagnos lätt kan ställas i primärvården. Denna bör bekräftas i specialistvården med högupplöst manometri kombinerad med impedansmätning under förhållanden som stimulerar rapreflexen. Den bäst dokumenterade terapin består av injektion av botox i sfinktern, vilket inte bara är säkert och effektivt utan också har en förvånansvärt långvarig effekt, i många fall flera år. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2024;121:24030

REFERENSER

- Dent J, Holloway RH, Toouli J, et al. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastrooesophageal reflux. *Gut*. 1988;29(8):1020-8.
- Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 1995;109(2):601-10.
- Kessing BF, Conchillo JM, Bredenoord AJ, et al. Review article: the clinical relevance of transient lower oesophageal sphincter relaxations in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(6):650-61.
- Lang IM. The physiology of eructation. *Dysphagia*. 2016;31(2):121-33.
- Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Dysfunction of the belch reflex. A cause of incapacitating chest pain. *Gastroenterology*. 1987;93(4):818-22.
- Little AF, Cox MR, Martin CJ, et al. Influence of posture on transient lower oesophageal sphincter relaxation and gastro-oesophageal reflux in the dog. *J Gastroenterol Hepatol*. 1989;4(1):49-54.
- Oude Nijhuis RAB, Snelleman JA, Oors JM, et al. The inability to belch syndrome: a study using concurrent high-resolution manometry and impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(5):e14250.
- Bastian RW, Smithson ML. Inability to belch and associated symptoms due to retrograde cricopharyngeus dysfunction: diagnosis and treatment. *OTO Open*. 2019;3(1):2473974X19834553.
- Laryngopedia. Can't burp? You've come to the right place [citerat 12 mar 2024]. <https://laryngopedia.com/cant-burp-you-may-have-r-cpd-the-inability-to-burp/>
- Chen JN, Evans J, Fakhreddine AB, et al. Retrograde cricopharyngeus dysfunction: how does the inability to burp affect daily life? *Neurogastroenterol Motil*. 2024;36(2):e14721.
- Miller ME, Lina I, Akst LM. Retrograde cricopharyngeal dysfunction: a review. *J Clin Med*. 2024;13(2):413.
- Kahrilas PJ. Retrograde upper esophageal sphincter function ... and dysfunction. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(5):e14328.
- Karagama Y. Abellchia: inability to belch/burp – a new disorder? Retrograde cricopharyngeal dysfunction (RCPD). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(12):5087-91.
- Sato H, Ikarashi S, Terai S. A rare case involving the inability to belch. *Intern Med*. 2019;58(7):929-31.
- Hicklin H, Yeung W. Review of safety and efficacy for in-office treatment of cricopharyngeal dysfunction: a case series of 218 patients. *Toxins* 2024 (7th International conference), Berlin, 17-20 jan 2024. *Toxicol*. 2024;237(Suppl 1):107412.
- Wajsborg B, Hoesli RC, Wingo ML, et al. Efficacy and safety of electromyography-guided injection of botulinum toxin to treat retrograde cricopharyngeus dysfunction. *OTO Open*. 2021;5(1):2473974X21989587.
- Bastian RW, Hoesli RC. Partial cricopharyngeal myotomy for treatment of retrograde cricopharyngeal dysfunction. *OTO Open*. 2020;4(2):2473974X20917644.
- McCullough GH, Kamarunas E, Mann GC, et al. Effects of Mendelsohn maneuver on measures of swallowing duration post stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2012;19(3):234-43.
- Nativ-Zeltzer N, Belafsky PC, Bayoumi A, et al. Volitional control of the upper esophageal sphincter with high-resolution manometry driven bio-feedback. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2019;4(2):264-8.
- Lehmann A, Antonsson M, Bremner-Danielsen M, et al. Activation of the GABA(B) receptor inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations in dogs. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1147-54.
- Lidums I, Lehmann A, Checklin H, et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology*. 2000;118(1):7-13.
- Cange L, Johnsson E, Rydholm H, et al. Baclofen-mediated gastro-oesophageal acid reflux control in patients with established reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(5):869-73.

SUMMARY

Retrograde cricopharyngeal dysfunction (inability to belch) – a »new« diagnosis that deserves attention

The belching reflex involves transient lower oesophageal sphincter relaxation and relaxation of the cricopharyngeus (CP). In some individuals, the latter stage fails, leading to return of gas to the stomach. This pattern is then repeated, which is accompanied by chest pain and loud, gurgling noises. Abdominal distension, epigastric pain and excessive flatulence are other common symptoms. Since CP relaxation is normal during deglutition, the syndrome is called retrograde CP dysfunction (RCPD). The anamnesis should be supported by e.g. manometry under conditions stimulating belching to validate the diagnosis. First-line treatment is injection of botulinum toxin (botox) into the CP. The prevalence is unknown and although RCPD is rare, a large number of confirmed and self-diagnosed RCPD patients have emerged in social media after dissemination of the efficacy of botox. RCPD patients suffer considerably, and awareness of the disease must therefore increase in the medical community.