Novinky v oblasti funkčních onemocnění jícnu

MUDr. Štefan Konečný, MUDr. Radek Kroupa, Ph.D., MUDr. Jiří Dolina, Ph.D.

Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF MU Brno

Funkční onemocnění gastrointestinálního traktu lze charakterizovat jako poruchu interakce mezi centrální nervovou soustavou a trávicím traktem bez zřetelné strukturální příčiny. Tento přehled je zaměřen na funkční onemocnění jícnu a jejich léčbu dle nejnovějších doporučení a klasifikace Rome IV.

Klíčová slova: funkční onemocnění jícnu, jícen, pyróza, dysfagie, globus.

Actualities in functional esophageal disorders

Functional Gastrointestinal Disorders, better defined as Disorders of Gut-Brain Interaction are clinical futures without a structural basis. This review is focused on Functional Esophageal Disorders and their treatment based on latest guidelines and Rome IV Classification.

Key words: functional esophageal disorders, esophagus, heartburn, dysphagia, globus.

Úvod

Funkční onemocnění gastrointestinálního traktu jsou skupinou onemocnění bez jasné strukturální podstaty a postihují velké množství pacientů, kteří vyžadují časté návštěvy v ordinaci lékaře a opakované laboratorní, endoskopické i radiologické vyšetření. Celkově je přístup k těmto pacientům limitován současným poznáním a naše terapeutické metody jsou značně omezené. Klasifikace a doporučené postupy k léčbě funkčních onemocnění se proměňují v pravidelných desetiletých intervalech a momentálně je aktuální klasifikace Rome IV (1), která nově charakterizuje funkční poruchy jako poruchy interakce mezi centrální nervovou soustavou a trávicím traktem (2). Hlavní klasifikace je založena na rozdělení dle anatomických regionů a tento přehled se zaměřuje na funkční poruchy jícnu a jejich léčbu (tabulka 1).

Funkční jícnové poruchy se prezentují jícnovou symptomatologií, jako je pyróza, bolest na hrudi, dysfagie a globus, které nejsou vysvětlitelné mechanickou obstrukcí (striktura, tumor, eosinofilní ezofagitida (EoE)), velkou poruchou

peristaltiky (achalázie, výtoková obstrukce ezofago-gastrické junkce, absence kontraktility, distální jícnový spasmus nebo kladivový (Jackhammer či hyperkontraktilní) jícen, nebo gastroezofageální refluxní nemoc (GERD). Mechanismus jejich vzniku zůstává nejasný, ale předpokládá se, že významnou roli hraje viscerální hypersenzitivita a hypervigilance. K potvrzení diagnózy je nutná prezentace symptomů po dobu minimálně tří měsíců v období posledních šesti měsíců, a u všech jednotek musí být před finálním stanovením diagnózy příslušné funkční poruchy vyloučeny známky refluxní nemoci jícnu, ezoinofilní ezofagitidy a velké poruchy peristaltiky jako příčiny potíží. Diagnostický algoritmus zahrnuje také primární vyloučení jiné organické příčiny včetně nádorového onemocnění.

V nové klasifikaci funkčních onemocnění jícnu Rome IV (3) se proti předešlé klasifikaci Rome III (4) již nevyskytuje pojem „na histopatologii založená porucha motility“ a nově je zařazena podskupina nemocí s názvem refluxní hypersenzitivita, čímž se počet podskupin funkčních poruch jícnu rozšířil na pět.

Funkční bolest na hrudi

Funkční bolest na hrudi je definována jako opakovaná, nevysvětlitelná bolest za sternem, s původem v jícnu, jiného charakteru než pyróza a dysfagie, kterou nelze vysvětlit refluxní nemocí, slizniční nebo motorickou poruchou. Potíže musí trvat minimálně po dobu tří měsíců v období posledních šesti měsíců s frekvencí alespoň jednou týdně. Je podskupinou nekardiální bolesti na hrudi a v úvodu vyžaduje vyloučení kardiální příčiny obtíží. Dále lze použít terapeutický test inhibitory protonové pumpy (PPI) k vyloučení GERD a endoskopické vyšetření s biopsií k vyloučení EoE. Pacienti bez odpovědi na PPI by měli mít provedenou pH-metrii bez medikace PPI. Dle dostupných dat není v tomto případě výhodnější 24hodinová impedance s pH-metrií před klasickou pH-metrií, i když může přinést komplexnější informace. Po vyloučení GERD je vhodné provést jícnovou manometrii k vyloučení velkých poruch peristaltiky. V neposlední řadě by měla být vyloučena vertebrogenní etiologie potíží.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Štefan Konečný, konecnystefan@fnbrno.cz

Interní gastroenterologická klinika FN Brno a LF MU Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(5): 263–266

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2018

Článek přijat k publikaci: 24. 9. 2018

Tab. 1. Klasifikace funkčních poruch dle Rome klasifikace IV (26)

A. Ezofageální poruchy
A1. Funkční bolest na hrudi
A2. Funkční pyróza
A3. Refluxní hypersenzitivita
A4. Globus
A5. Funkční dysfagie
B. Gastroduodenální poruchy
B1. Funkční dyspepsie
■ B1a. Postprandiální dystress syndrom
■ B1b. Syndrom epigastrické bolesti
B2. Poruchy říhání
■ B2a. Excesivní supragastrické říhání
■ B2b. Excesivní gastrické říhání
B3. Poruchy nauzey a zvracení
■ B3a. Chronický syndrom nauzey a zvracení
■ B3b. Syndrom cyklického zvracení
■ B3c. Syndrom cannabinoidní hyperemese
B4. Syndrom ruminace
C. Střevní poruchy
C1. Syndrom dráždivého tračníku (Irritable Bowel Syndrome – IBS)
■ IBS s predominancí zácpy (IBS-C)
■ IBS s predominancí průjmu (IBS-D)
■ IBS smíšený (IBS-M)
■ IBS neklasifikovaný (IBS-U)
C2. Funkční zácpa
C3. Funkční průjem
C4. Funkční abdominální nadýmání / distenze
C5. Nespecifikovaná funkční střevní porucha
C6. Opioidy indukovaná zácpa
D. Centrálně mediované poruchy gastrointestinální bolesti
D1. Syndrom centrálně mediované abdominální bolesti
D2. Narkotický střevní syndrom / Opioidy indukovaná gastrointestinální hyperalgie
E. Poruchy žlučníku a Oddiho svěrače
E1. Biliární bolest
■ E1a. Funkční poruchy žlučníku
■ E1b. Funkční biliární poruchy Oddiho svěrače
E2. Funkční pankreatické poruchy Oddiho svěrače
F. Anorektální poruchy
F1. Fekální inkontinence
F2. Funkční anorektální bolest
■ F2a. Syndrom levatoru ani
■ F2b. Nespecifikovaná funkční anorektální bolest
■ F2c. Proctalgia fugax
F3. Funkční poruchy defekace
■ F3a. Inadekvátní defekační propulze
■ F3b. Dyssynergická defekace
G. Funkční gastrointestinální poruchy v dětství: novorozenci/batolata
G1. Kojenecká regurgitace
G2. Syndrom ruminace
G3. Syndrom cyklického zvracení
G4. Kojenecká kolika
G5. Funkční průjem
G6. Kojenecká dyschezie
G7. Funkční zácpa

H. Funkční gastrointestinální poruchy v dětství: děti/adolescenti

H1. Funkční poruchy nauzey a zvracení
■ H1a. Syndrom cyklického zvracení
■ H1b. Funkční nauzea a funkční zvracení
■ H1b1. Funkční nauzea
■ H1b2. Funkční zvracení
■ H1c. Syndrom ruminace
■ H1d. Aerofagie
H2. Funkční poruchy spojené s abdominální bolestí
■ H2a. Funkční dyspepsie
■ H2a1. Postprandiální dystress syndrom
■ H2a2. Syndrom epigastrické bolesti
■ H2b. Syndrom dráždivého tračníku (Irritable Bowel Syndrome – IBS)
■ H2c. Abdominální migréna
■ H2d. Funkční abdominální bolest
H3. Funkční poruchy defekace
■ H3a. Funkční zácpa
■ H3b. Neretenční fekální inkontinence

Tab. 2. Léčiva užívaná k modulaci viscerální hypersenzitivity a bolesti při léčbě funkčních poruch jícnu (3)

Název léku	Dávkování
Tricyklická antidepresiva TCAs	
Imipramin	50 mg/den
Amitriptylin	10–20 mg/den
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRIs)	
Sertralin	50–200 mg/den
Paroxetin	50–75 mg/den
Citalopram	20 mg/den
Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRIs)	
Venlafaxin	75 mg/den
Trazodon	
s Clomipraminem	50/25 mg/den
samostatný Trazodon	100–150 mg/den
Další	
Theophyllin	200 mg 2x denně
Gabapentin	300 mg 3x denně

Léčba je zaměřena na medikaci ovlivňující neuromodulaci bolesti (5). Jako první linie léčby by měly být zvažovány antidepresiva, které modulují jak periferní, tak centrální hyperalgezi. Lze použít tricyklická antidepresiva (TCAs) (Imipramin 50 mg/den, Amitriptylin 10–20 mg/den), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRIs) (Sertralin 50–200 mg/den, Paroxetin 50–75 mg/den, Citalopram 20 mg/den), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRIs) (Venlafaxin 75 mg/den) a Trazodon 100–150 mg/den s efektivitou až 50 % (tabulka 2). Přínosná je také psychologická intervence s použitím kognitivně behaviorální terapie a hypnózy (6).

Funkční pyróza

Funkční pyróza je definovaná jako retrosternální pálení či bolest refrakterní na optimální

antisekreční terapii v nepřítomnosti GERD, histopatologických slizničních abnormalit, velkých poruch peristaltiky nebo strukturálních změn.

Diagnóza funkční pyrózy je založená na důkladném odebrání anamnézy s dominantními symptomy pálivé bolesti či dyskomfortu retrosternálně minimálně po dobu tří měsíců v období posledních šesti měsíců s frekvencí alespoň dvakrát týdně.

Základním diagnostickým krokem je neúčinná antisekreční léčba, kdy je PPI podáváno 2x denně v plné dávce po dobu minimálně 3 měsíců. Obvykle následuje endoskopické vyšetření k vyloučení makroskopických známek GERD, ezofagitidy, dlouhého segmentu Barrettova jícnu a EoE, a poté 24hodinová pH-metrie s či bez impedance bez užívání PPI medikace. Vyšetření pomocí pH-metrie a impedance může přinést více informací, podobně jako prodloužená monitorace nad 24 hodin může odhalit denní variabilitu. Pacienti jsou při pozitivní pH-metrii a normálním endoskopickým nálezu diagnostikovani jako *neerosivní refluxní nemoc (NERD)*, při normálním výsledku pH-metrie, ale pozitivní asociaci symptomů s kyselým (pH < 4) a slabě kyselým refluxem (pH 4–7) se jedná o *refluxní hypersenzitivitu* a při nepřítomnosti ani jedné z těchto podmínek mluvíme o *funkční pyróze* (7). Je zapotřebí doplnit také jícnovou manometrii k vyloučení velkých poruch peristaltiky.

Měli bychom se vyvarovat opakovaného vyšetřování a eskalaci antirefluxní terapie či dokonce antirefluxní operaci pro chabé výsledky této léčby bez efektu na ústup symptomů. V terapii lze užít antidepresiva jako potencionální modulatory bolesti (tabulka 2). Přínosná může být také hypnóza, behaviorální terapie, akupunktura či relaxační terapie.

Refluxní hypersenzitivita

Refluxní hypersenzitivita je charakterizována ezofageální symptomatologií jako je pyróza nebo bolest za hrudní kosti trvající minimálně po dobu tří měsíců v období posledních šesti měsíců s frekvencí alespoň dvakrát týdně bez známek refluxní nemoci při endoskopii a pH-metrii, ale se spouštěním symptomů fyziologickým refluxem. Mezi refluxní hypersenzitivitou a GERD existuje určité překrývání, které se manifestuje u pacientů s normální pH-metrií na medikaci PPI, ale se symptomy v korelaci s refluxními epizodami.

Klinická prezentace refluxní hypersenzitivity je těžko odlišitelná od funkční pyrózy a NERD. Podobně jako při funkční bolesti na hrudi a funkční pyróze začíná klinické vyšetřování empirickým testem PPI. Určitá refrakternost k PPI je důvodem k podezření na funkční pyrózu a refluxní hypersenzitivitu. Dalším krokem je provedení endoskopie k vyloučení ezofagitidy, Barrettova jícnu či EoE. Podobně jako u všech funkčních poruch jícnu musí být vyloučené velké poruchy peristaltiky pomocí jícnové manometrie. Diagnostika refluxní hypersenzitivity je založená na identifikaci senzitivity k refluxním epizodám, které spouští symptomy při jinak normální pH-metrii (8). Všeobecně se považuje za hraniční pro diagnostiku GERD hodnota času expozice kyselinou (acid exposure time) na úrovni 3,9–4,2 % při pH-metrii bez PPI terapie (9).

Odpověď na antisekreční léčbu bývá lepší než u ostatních funkčních poruch jícnu a někteří pacienti s jícnem senzitivním na kyselinu dobře reagují na standardní dávky PPI jednou či dvakrát denně (10). Nicméně pacienti se slabě kyselým a nekyselým refluxem jsou obvykle k PPI refrakterní (11). Existuje malé množství důkazů, že tito pacienti mohou odpovídat na antirefluxní procedury (12), ale pro potvrzení této hypotézy je zapotřebí větší množství klinických studií a tento postup není standardně doporučován. Základem léčby je modulace bolesti antidepresivy (tabulka 2), i když tato léčba je empirická bez dostatečného účinku potvrzeného klinickými studiemi (13).

Globus

Globus je setrvalý nebo intermitentní nebolestivý pocit knedlíku nebo cizího tělesa v krku přítomný minimálně po dobu tří měsíců v období posledních šesti měsíců s frekvencí alespoň jednou týdně. Symptom je nebolestivý, obvykle epizodický, lokalizovaný ve střední čáře mezi štítnou chrupavkou a jugulem s příznaky mezi jídly. Není asociovaný s dysfagií nebo odynofagií a většinou se zlepšuje s jídlem a polykáním. Diagnostika vyžaduje vyloučení strukturálních abnormalit, heterotopické žaludeční sliznice v horním jícnu (gastric inlet patch), GERD a velkých poruch peristaltiky.

Diagnostika je založená na pečlivém odebrání anamnézy a vyloučení identifikovatelných příčin jako jsou strukturální a zánětlivé abnormality, GERD, velké poruchy peristaltiky a další

funkční poruchy. Základem je fyzikální a ultrazvukové vyšetření krku a štítné žlázy a laryngoskopie. Následuje empirický test PPI v trvání 4–8 týdnů. V případě že pacient dobře reaguje na tuto léčbu, je další léčba zaměřena na refluxní nemoc. V případě, že pacient na tuto terapii nereaguje, je vhodné provést endoskopické vyšetření k vyloučení heterotopické žaludeční sliznice v horním jícnu či jiné slizniční příčiny potíží. Jícnová manometrie může vyloučit velké poruchy peristaltiky, i když tyto se většinou na globu nepodílí. Pacienti bez odpovědi na PPI a bez identifikovatelné příčiny v orofaryngu a jícnu jsou diagnostikováni jako funkční globus.

V současné době chybí kontrolované studie pro léčbu globu antidepresivy či behaviorální terapií a existují pouze omezené důkazy o jejich účinnosti (14, 15).

Funkční dysfagie

Funkční dysfagie je definovaná jako pocit nalepení, uvíznutí nebo abnormálního průchodu tuhé nebo tekuté potravy jícnem přítomný minimálně po dobu tří měsíců v období posledních šesti měsíců s frekvencí alespoň jednou týdně při absenci strukturálních, slizničních či motorických abnormalit, které by vysvětlovaly symptomy.

Základem diagnostiky je podrobná anamnéza k vyloučení orofaryngeální dysfagie. Dále vyšetření k vyloučení situací napodobujících nebo přispívajících k dysfagii jako je globus, xerostomie nebo odynofagie. Dále je nutné vyloučit GERD a EoE, typicky pomocí terapeutického testu PPI a horní endoskopie s biopsií. Vhodné je RTG vyšetření s baryovou kontrastní látkou používající bolusy tuhé potravy (tablety, sušenky, marshmallows), které dokáže odhalit drobné striktury často přehlížené při endoskopii nebo další obturující procesy jako je paraezofageální nebo axiální hiátová hernie (16). Při absenci strukturální léze se provádí jícnová manometrie k vyloučení velkých poruch peristaltiky. Hraniční nebo malé poruchy peristaltiky jsou kompatibilní s diagnózou funkční dysfagie, protože je můžeme vidět i u asymptomatických kontrol a pacientů bez dysfagie (17), i když tyto poruchy bývají častější u neobstrukční dysfagie. Provokační testy s vícečetnými rychlými polknutími, volným pitím tekutiny či příjmem potravy během manometrie mohou odhalit obstrukční motorický mechanismus, který vysvětluje dysfagii (18, 19).

Nové vyšetřovací metody jako je endoskopické luminální funkční zobrazení (EndoFLIP) a vysokofrekvenční ultrazvuk mohou prokázat abnormální distenzibilitu a nedostatečnou koordinaci mezi kontrakcí cirkulární a longitudinální svalové vrstvy (20, 21). Nové vyšetřovací metody mohou odhalit další strukturální nebo motorické mechanismy neobstrukční dysfagie, které jsou přehlíženy při běžném vyšetření, ale neočekáváme výrazný pokles prevalence funkční dysfagie.

Funkční dysfagie může časem spontánně ustoupit. V terapii lehkých případů mohou pomoci nefarmakologická opatření jako příjem potravy ve vzpřímené pozici, vyhýbání se precipitujícím potravinám, důkladné žvýkání a zapíjení potravy (22). Krátký test PPI může být prospěšný, protože dysfagie může být součástí refluxního spektra obtíží. Lze zkusit i antidepresiva, a to zejména TCAs. Byl popsán účinek empirické dilatace buziemi u pacientů s intermitentní dysfagií způsobenou potravou s efektem u 68–85 % pacientů (23, 24), tento účinek nebyl pozorován při cílené endoskopické balónkové dilataci ezofagogastrické junkce (25). Dilataci buziemi na 50–54 F lze zvážit, protože může mít dopad na subtilní prstence striktur, které mohou být přehlédnuty při rutinním vyšetření.

Závěr

Funkční onemocnění jícnu jsou častou diagnózou v ordinacích gastroenterologů a praktických lékařů, a to u pacientů s jícnovou symptomatologií po vyloučení refluxní nemoci a jejích extraezofageálních příznaků, EoE, poruchy motility či jiné organické příčiny potíží. V terapii jsou kromě inhibitorů protonové pumpy další možnosti antidepresiva k modulaci viscerální hypersenzitivity a bolesti, která jsou ale u pacientů vnímána značně stigmatizována a často odmítána. Prokinetika v aktuálních doporučeních nefiguruje vůbec a neměla by být v terapii využívána. Jako alternativa se nabízí psychoterapie, hypnóza či akupunktura, které mají ale pouze omezenou účinnost. Lze také využít dietetických a režimových opatření podobných jako při refluxní nemoci jícnu, a při funkční dysfagii lze doporučit dysfagickou dietu s dodržováním správné polohy těla při polykání. Obecně je ale diagnostika a terapie funkčních onemocnění zdoluhavá a neuspokojivá, a proto pacienti opakovaně vyhledávají různé specialisty stejné odbornosti a nechávají se opětovně vyšetřovat, což vede k nad-

bytečnému opakování různých i invazivních vyšetřovacích metod bez kyženého efektu. Proto

by léčbě měl předcházet terapeutický pohovor s pacientem a vysvětlením povahy onemocnění,

který zvyšuje compliance k léčbě i celkovou spokojenost pacientů.

LITERATURA

1. Drossman DA, et al. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders – Disorders of Gut-Brain Interaction, Raleigh: The Rome Foundation, 2016: 1743 s.
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1257–1261.
3. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1368–1379.
4. Galmiche JP, Clouse RE, Bálint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2006; 130(5): 1459–1465.
5. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders – no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26(5): 603–610.
6. Kisely SR, Campbell LA, Skeritt P, et al. Psychological interventions for symptomatic management of non-specific chest pain in patients with normal coronary anatomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 20(1): CD004101.
7. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017; 29(10): 1–15.
8. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(9): 1956–1963.
9. Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69(4): 917–930.
10. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10(6): 371–380.
11. Weijenberg PW, Cremonini F, Smout AJ, et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24(8): 747–757.
12. Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, et al. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut*. 2011; 60(4): 435–441.
13. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(11): 1662–1667.
14. Brown SR, Schwartz JM, Summergrad P, et al. Globus hystericus syndrome responsive to antidepressants. *Am J Psychiatry*. 1986; 143(7): 917–918.
15. Kiebles JL, Kwiatak MA, Pandolfino JE, et al. Do patients with globus sensation respond to hypnotically assisted relaxation therapy? A case series report. *Dis Esophagus*. 2010; 23(7): 545–553.
16. van Westen D, Ekberg O. Solid bolus swallowing in the radiologic evaluation of dysphagia. *Acta Radiol*. 1993; 34(4): 372–375.
17. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27(2): 160–174.
18. Fox M, Sweis R. Future directions in esophageal motility and function – new technology and methodology. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24(Suppl 1): 48–56.
19. Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, et al. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(11): 1706–1712.
20. Nicodème F, Hirano I, Chen J, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(9): 1101–1107.
21. Jung HY, Puckett JL, Bhalla V, et al. Asynchrony between the circular and the longitudinal muscle contraction in patients with nutcracker esophagus. *Gastroenterology*. 2005; 128(5): 1179–1186.
22. Smout A, Fox M. Weak and absent peristalsis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24(Suppl 1): 40–47.
23. Colon VJ, Young MA, Ramirez FC. The short- and long-term efficacy of empirical esophageal dilation in patients with nonobstructive dysphagia: a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 910–913.
24. Naini P, Dutta SK, Karhadkar AS, et al. Critical evaluation of esophageal dilation in nonobstructive dysphagia with and without esophageal rings. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41: 362–365.
25. Scolapio JS, Gostout CJ, Schroeder KW, et al. Dysphagia without endoscopically evident disease: to dilate or not? *Am J Gastroenterol*. 2001; 96(2): 327–330.
26. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1262–1279.