



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Policlinico “Umberto I”

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia della Acalasia

Medico responsabile: Dott. Enrico Corazziari - tel. 06/49978305 - enrico.corazziari@uniroma1.it

Viale del Policlinico, 155 - Roma (Edificio II Clinica Medica, piano 2 stanza F)

ACALASIA

(elaborato nel mese di luglio 2013)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Diagnosi	3
3. Terapia	3
4. Implementazione del PDTA	4
4.1 Accesso al percorso	4
4.2 Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale	4
Bibliografia	6

1. Inquadramento della malattia

L'Acalasia Esofagea (AE) è un raro disordine motorio esofageo (prevalenza di 1 paziente per 100.000 individui), ad eziologia sconosciuta, caratterizzato da assenza di peristalsi a livello del corpo esofageo e da un'insufficiente o totale perdita del rilasciamento dello Sfintere Esofageo Inferiore (SEI) in risposta alla deglutizione. Questo comporta una sintomatologia ingravescente caratterizzata da disfagia per solidi e per liquidi, rigurgito, dolore toracico e calo ponderale. Almeno tre fattori, genetico, auto-immunitario e virale, sembrano svolgere un ruolo patogenetico importante. Il quadro clinico è giustificato sul piano fisiopatologico da una perdita di neuroni motori inibitori del plesso mioenterico e di alcune fibre afferenti vagali. Il meccanismo eziopatogenetico dell'acalasia è a tutt'oggi ancora sconosciuto e diversi sembrerebbero i meccanismi coinvolti nello sviluppo della patologia.

In seguito all'azione di una *noxa* non identificata si verifica un danno a carico dei neuroni mioenterici inibitori esofagei determinando un deficit della funzione sfinteriale dello SEI e una scomparsa delle contrazioni peristaltiche del corpo esofageo. Un altro reperto riscontrato è la presenza di infiltrati infiammatori nel plesso mioenterico. Queste due alterazioni, unite alla recente osservazione di una possibile associazione tra l'AE e alcuni specifici HLA, fanno ipotizzare la possibilità che un agente infettivo possa attivare una reazione autoimmune. Infatti in pazienti acalasi sono stati rilevati autoanticorpi anti plesso mioenterico circolanti che potrebbero causare una progressiva degenerazione neuronale. Il coinvolgimento predominante dei neuroni inibitori spiegherebbe l'alterazione del rilasciamento dello SEI mediato da diverse molecole tra cui l'ossido nitrico (NO) e il peptide vasoattivo intestinale (VIP) che sembra avere un ruolo chiave nello sviluppo della malattia. Il VIP è un neuropeptide rilasciato da neuroni inibitori che innervano e determinano il rilasciamento della parete esofagea distale e dello SEI; il VIP, però, svolge anche un importantissimo ruolo come citochina antinfiammatoria regolato da speciali recettori (VIPR) localizzati su cellule mediatrici dell'infiammazione (mastociti). A quanto risulta dagli ultimi studi, specifici polimorfismi genetici associati al gene che codifica per il recettore del VIP (VIPR1) sembrerebbero essere coinvolti nella patogenesi dell'acalasia predisponendo alla sua comparsa, in particolare nel picco tardivo di incidenza. È stata infatti dimostrata, per alcuni polimorfismi, una *down modulation* del recettore VIPR1 nelle cellule del sistema immune che sarebbe quindi responsabile dell'aumentata attività infiammatoria. Il più precoce cambiamento patologico presente nell'acalasia è infatti proprio una infiammazione mioenterica, principalmente sostenuta da linfociti T, che evolve progressivamente da un danno limitato al plesso mioenterico a un danno diffuso con estesa perdita di cellule ganglionari e fibrosi neuronale. Questa stessa *down modulation* potrebbe avvenire inoltre nelle cellule del muscolo liscio del LES contribuendo quindi alla perdita del meccanismo di rilasciamento mediato da questo neurotrasmettitore oltre a quella dell'effetto trofico del VIP sul neurone stesso.

Tra le ipotesi patogenetiche esistono inoltre alcune teorie basate su una possibile origine ereditaria e infettiva specifica della malattia.

L'ipotesi ereditaria è supportata dall'evidenza di alcuni casi familiari, ma solamente per la sindrome di Allgrove è stato identificato uno specifico gene.

È noto che alcuni agenti infettivi possono causare la malattia. Una ben definita sindrome acalasi secondaria è quella provocata dall'infezione del parassita *Tripanosoma Cruzi*, frequente in Sudamerica. Questo ha permesso di ipotizzare che alcuni agenti infettivi possono essere anche co-responsabili dell'acalasia primaria. Particolare attenzione è stata posta verso gli agenti infettivi virali in merito all'osservazione della natura principalmente linfocitaria dell'infiltrato infiammatorio.

In pazienti acalasi sono stati osservati prodotti virali nel plesso mioenterico ed elevati livelli anticorpali anti virus del morbillo e della varicella. Tuttavia non è ancora possibile stabilire una relazione causale tra infezione e insorgenza di acalasia.

Non esiste al momento alcuna terapia per rallentare il processo degenerativo neuronale né per la sua rigenerazione, per tale motivo si utilizzano terapie che mirano a ridurre la sintomatologia migliorando lo svuotamento esofageo. Attualmente le terapie con maggior successo terapeutico a breve ed a lungo termine sono la Dilatazione pneumatica endoscopica e la miotomia secondo Heller con plastica antireflusso secondo Dor.

2. Diagnosi

Il sospetto diagnostico di AE viene posto nei soggetti che all'anamnesi riferiscono disfagia; questa nelle fasi iniziali può essere intermittente e paradossalmente presentarsi più frequentemente per i liquidi che non per i solidi. Nelle fasi successive la disfagia può divenire continua e ingravescente, tanto da compromettere lo stato nutrizionale del paziente. Inoltre gli alimenti possono ristagnare nel lume esofageo causando flogosi e reflussi esofago-faringei.

La diagnosi di AE può essere suggerita da uno studio radiografico che può rilevare la perdita di onde di contrazione peristaltica nei 2/3 inferiori dell'esofago associata alla mancata apertura post-deglutitoria della giunzione gastro-esofagea, che assume il caratteristico aspetto a coda di topo. Nelle fasi avanzate di malattia l'esofago può risultare dilatato e ripieno di ingesti.

L'esame dirimente, considerato *gold-standard*, è la manometria esofagea che permette la registrazione dell'attività motoria dell'esofago con la dimostrazione dell'assenza di peristalsi e della mancata apertura dello SEI dopo deglutizione.

Una esofagogastrosopia è utile per escludere i casi di pseudoacalasia dovuta a flogosi peptica da reflusso gastro-esofageo o a patologia neoplastica; quando eseguito come primo esame per disfagia, l'acalasia può essere sospettata se si trovano alimenti in assenza di stenosi o se l'operatore trova una lieve resistenza nel passare il cardias (passaggio a scatto).

Recentemente, presso il Policlinico "Umberto I", è stata proposta la RNM dinamica dell'esofago, che permette una valutazione funzionale e strutturale dell'esofago e di organi vicini. Questo esame risulta utile nella fase diagnostica per escludere patologie mediastiniche che possano causare forme pseudo-acalasiche e nel follow-up per valutare il risultato terapeutico e la necessità di eventuali ulteriori procedure.

3. Terapia

La terapia dell'AE non è conservativa ed è indirizzata ad abbattere la resistenza dello SEI per facilitare il passaggio degli alimenti dall'esofago allo stomaco. Tali procedure predispongono però a reflusso acido gastro-esofageo con possibilità di sviluppo di esofagite e stenosi.

Terapia medica

In attesa di procedere al trattamento invasivo si possono somministrare nitroderivati o calcioantagonisti (nifedipina, 20 mg/die) da somministrare alcuni minuti prima dei pasti. Nel 50 – 80 % dei casi hanno un effetto sullo SEI, ma non sono in grado di risolvere la disfagia e quindi vanno considerati come *trattamento ponte*. Questi farmaci sono inoltre gravati da frequenti effetti indesiderati: ipotensione e cefalea.

Tossina botulinica (Botox)

In pazienti con elevato rischio per manovre invasive, soprattutto se anziani, si può ricorrere all'iniezione intrasfinterica endoscopica della tossina botulinica. Il limite di questa procedura è che la risposta terapeutica permane stabile a 1 anno in ~65% dei pazienti, e quindi l'iniezione va ripetuta con perdita progressiva di efficacia. A volte la recidiva della disfagia avviene nei primi sei mesi. Alcuni pazienti vanno incontro a reflusso gastroesofageo patologico.

Protocollo terapeutico "Trial Europeo" (Boeckxstaens GE et al)

Dilatazione Pneumatica Endoscopica.

Viene utilizzato un Pallone Rigidflex (30 mm) posizionato a livello della giunzione esofago gastrica che viene dilatato ad una pressione di 5 PSI per un minuto, e quindi con pressione di 8 PSI per 1 minuto. Tra la prima settimana e la terza settimana dopo tale manovra il paziente viene sottoposto a nuova dilatazione utilizzando un pallone da 35 mm. In caso di risposta non soddisfacente, valutata mediante Eckardt Score, si procede a una terza dilatazione con un pallone da 40mm. Pazienti con una recidiva sintomatologica possono ripetere una serie di dilatazioni con un pallone da 35mm seguita da una con pallone da 40 per un massimo di 2 volte.

La dilatazione pneumatica risolve la sintomatologia disfagica a lungo termine nel 60% dei casi a 1 anno e nel 25% a 5 anni con una mortalità dello 0 - 0,4%; Il 53% dei pazienti richiede successive dilatazioni e il 2 - 15% un trattamento chirurgico per la persistenza della sintomatologia o per le complicanze. Queste ultime comprendono il sanguinamento, la perforazione (2-7%) e l'aspirazione di ingestis nel polmone (<1%); il reflusso gastroesofageo patologico compare nel 15% dei casi.

La necessità del ricovero è dovuta al fatto che parte dei pazienti provengono da altre città, non solo della provincia di Roma, e anche coloro che abitano a Roma, in caso di complicanza potrebbero rivolgersi a un presidio ospedaliero vicino alla propria abitazione venendo meno la continuità assistenziale.

() Per i pazienti candidati alla miotomia secondo Heller:**

Per i pazienti candidati alla miotomia secondo Heller e emifunduplicatio anteriore sec Dor :

- pre-ospedalizzazione: Ecg+ videat cardiologico con rischio operatorio, Rx torace + Rx Esofagogramma spirometria Es. ematochimici di routine
- giorno 1: ricovero con visita ed esami di routine
- giorno 2: intervento chirurgico
- giorni 2-6: NPT o NPP
- giorno 7 (V giornata postoperatoria): RX Esofagogramma di controllo, se regolare transito inizia alimentazione semiliquida a T ambiente, dimissione il giorno successivo.

Follow-up

- Visita Specialistica Gastroenterologica e/o Chirurgica a 1 mese dalla procedura
- Visita Specialistica Gastroenterologica a 6 - 12 mesi dalla procedura e successivamente 1 ogni anno
- Manometria Esofagea a 6 mesi dalla procedura per valutare la funzione esofagea in termini di pressione dello SEI e dell'attività motoria del corpo esofageo.
- Impedenziometria esofagea a 6 mesi per valutare la presenza e il grado di reflusso gastroesofageo e indicare eventuali trattamenti complementari al fine di prevenire complicanze (esofagite peptica e stenosi).
- RM dinamica dell'esofago a 6 mesi dalla procedura per valutare lo svuotamento dell'esofago e il grado di dilatazione rispetto alle condizioni basali anche al fine di valutare la necessità di una nuova di procedura.

Associazioni

Non esiste una associazione specifica italiana dei pazienti con AE. Presso il centro di riferimento sono previsti incontri nei quali i pazienti hanno modo di porre i propri quesiti, le richieste di assistenza e possono essere aggiornati sulle novità della letteratura rispetto alla loro patologia. Obiettivo di questi incontri è mettere i pazienti in condizioni di fare domande per meglio illustrare i meccanismi della malattia da cui originano i sintomi che in parte possono permanere condizionando la vita di relazione in uno dei momenti di maggiore interazione sociale che è quello dei pasti.

Bibliografia

1. Katzka DA et al. Review article: an analysis of the efficacy, perforation rates and methods used in pneumatic dilation for achalasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(8):832-9
2. Eckardt VF, Gockel I et al Pneumatic dilation for achalasia: late results of a prospective follow up investigation. *Gut* 2004; 53: 629–33.
3. Vela MF et al. The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:580-587
4. Boeckxstaens GE et al Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med.* 2011 May 12;364(19):1807-16.
5. Covotta F, Piretta L et al. Functional magnetic resonance in the evaluation of oesophageal motility disorders. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:367639 2011 Aug 29
6. Kraichely RE, Farrugia G. Achalasia: physiology and etiopathogenesis. *Dis Esophagus* 2006; 19: 213-23
7. Farrokhi F, Vaezi MF. Idiopathic (primary) achalasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 38
8. Latiano A, De Giorgio R, Volta U et al. HLA and enteric antineuronal antibodies in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 520-5.
9. Ruiz-de-Leon A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci* 2002, 47: 15-19.
10. Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, Tichter JE et al The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1153-8.
11. Paladini F, Cocco E, Cascino I et al. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil.* 2009 Feb 27.
12. Kimber J, McLean B N, Prevett M et al. Allgrove or 4 'A' syndrome: an autosomal recessive syndrome causing multisystem neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 654–7.
13. Robertson CS, Martin BA, Atkinson M. Varicella-zoster virus DNA in the oesophageal myenteric plexus in achalasia. *Gut* 1993, 34:299-302
14. Baldi F, Longanesi A, Ferranini F. *Disordini primari della motilità esofagea*, Cortina International, Verona, 1995, pp 193-218.
15. Mikaeli J, Farrokhi F, Bishehsari F et al. Gender effect on clinical features of achalasia: a prospective study. *BMC Gastroenterol* 2006, 1:12-12.
16. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G: Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 1992, 103:1732-1738.