

Acalasia

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

DIAGNÓSTICO *pág. 52*

TRAT. ENDOSCÓPICO *pág. 59*

TRAT. QUIRÚRGICO *pág. 64*

FERMÍN MEARIN

Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos. Servicio de Aparato Digestivo. Centro Médico Teknon. Barcelona. España.

Etiología y fisiopatología

Puntos clave

Se desconoce el origen de la mayoría de casos de acalasia, aunque se ha relacionado con factores infecciosos, genéticos y autoinmunes.

Los pacientes con acalasia tienen concentraciones elevadas de anticuerpos para ciertos virus.

La mayoría de los casos de acalasia son esporádicos y no afectan a los familiares, pero se detecta que hay agregación familiar de la enfermedad en un 2% de los casos.

En la acalasia se produce una disminución del número de células ganglionares del plexo de Auerbach.

En los pacientes con acalasia se ha demostrado la ausencia de la sintasa del óxido nítrico en la unión gastroesofágica.

La acalasia continúa siendo una enfermedad misteriosa. No sabemos cuál es su etiología, desconocemos en gran parte su fisiopatología, ignoramos por qué afecta fundamentalmente al esófago y el motivo por el cual se presenta en determinados individuos. Sin embargo, estos aspectos se conocen mucho mejor, por ejemplo, en la enfermedad de Chagas o el síndrome de Allgrove. Si la similitud con estas entidades nos ayudará a conocer con mayor precisión la etiología y fisiopatología de la acalasia o si sólo sirve para desconcertarnos es también un enigma.

Etiología

La acalasia puede deberse a múltiples causas y se ha relacionado con diferentes enfermedades (tablas 1 y 2). No obstante, en la mayoría de los casos, su origen es desconocido, por lo que se denomina acalasia idiopática. Se ha relacionado con diversos agentes (infecciosos, genéticos y autoinmunes) en el inicio de la cascada de acontecimientos que conducen a la acalasia, pero su papel e importancia permanecen sin esclarecerse.

Agentes infecciosos

El *Trypanosoma cruzi* es un protozoo implicado en la etiopatogenia de la enfermedad de Chagas. Su infección produce la destrucción del plexo mientérico esofágico y produce alteraciones indistinguibles de la acalasia idiopática¹. En parte debido a este hecho, se han buscado otros agentes infecciosos que puedan implicarse en la génesis de la acalasia idiopática. Así, se ha comprobado que los pacientes con acalasia tienen valores elevados en suero de anticuerpos frente al virus de la varicela zoster (VZV) y concentraciones de ADN-

Tabla 1. Causas de la acalasia secundaria

Enfermedad de Chagas
Neoplasias
Sarcoidosis
Amiloidosis
Esofagitis eosinofílica
Acalasia posvagotomía
Enfermedad de Anderson-Fabry
Seudoobstrucción intestinal crónica idiopática

Tabla 2. Enfermedades relacionadas con la acalasia

Enfermedades genéticas
Disautonomía familiar
Insuficiencia glucocorticoidea
Síndrome de Allgrove
Síndrome de Rozycki
Enfermedades autoinmunes
Sarcoidosis
Amiloidosis
Síndrome de Sjögren
Enfermedades neurológicas
Ataxia cerebelosa hereditaria
Enfermedad de Parkinson
Trastornos depresivos
Neurofibromatosis
Otras
Síndrome de Down
Enfermedad de Hirschsprung
Fístula congénita traqueoesofágica
Esófago de Barrett
Osteoartropatía hipertrófica

Lectura rápida



En la mayoría de los casos, el origen de la acalasia es desconocido, aunque se ha relacionado con factores infecciosos, genéticos y autoinmunes.

Los pacientes con acalasia tienen concentraciones elevadas de anticuerpos en el suero para ciertos virus; el posible papel etiopatogénico de los virus se ve reforzado por la observación de casos clínicos con una relación temporal entre la infección viral y el desarrollo de la acalasia.

La mayoría de los casos de acalasia son esporádicos y no afectan a los familiares, pero se detecta que hay agregación familiar de la enfermedad en un 2% de los casos.

La asociación de ciertas formas de acalasia con otras enfermedades de transmisión autosómica recesiva (como la disautonomía familiar o la insuficiencia glucocorticoidea) y su transmisión horizontal, permiten sospechar una forma de transmisión autosómica recesiva del gen responsable.



VZV en el plexo mientérico esofágico superiores a las de los individuos libres de la enfermedad². El posible papel etiopatogénico de ciertos virus se ve reforzado por la observación de casos clínicos con una relación temporal entre la infección viral y el desarrollo de la acalasia. Se ha descrito el caso de un paciente que presentó acalasia meses después de un episodio de síndrome de Guillain-Barré³. Como es sabido, en la etiopatogenia del síndrome de Guillain-Barré también se han implicado, entre otros agentes virales, los virus de la familia *Herpesviridae*; además, ambas entidades se caracterizan por la presencia de lesiones degenerativas del tejido nervioso periférico⁴. También se ha descrito el caso de una paciente con poliomielitis que posteriormente desarrolló acalasia⁵. Quizá una lesión del núcleo motor dorsal del vago por el virus de la poliomielitis podría ser la causa de esta asociación. Posteriormente, se ha publicado el caso de una paciente que presentó acalasia 3 meses después de un cuadro de varicela⁶.

El posible papel de los virus de la familia *Herpesviridae* en el desarrollo de la acalasia se ve apoyado por la frecuente localización de las úlceras herpéticas en el esófago. Es posible que virus (o priones) esofagotropos permanecieran acantonados durante largos períodos en el plexo mientérico del esófago para luego inducir las lesiones⁷; sin embargo, no hay ninguna prueba concluyente hasta este momento que permita confirmar esta hipótesis.

Factores genéticos

La mayoría de los casos de acalasia son esporádicos y no afectan a los familiares⁸, aunque se detecta agregación familiar de la enfermedad en un 2% de los casos⁹. Esta forma de acalasia suele manifestarse en edades tempranas y se relaciona con la consanguinidad. La asociación de esta forma de acalasia con otras enfermedades de transmisión autosómica recesiva (como la disautonomía familiar o la insuficiencia glucocorticoidea), y su transmisión horizontal, permiten sospechar una forma de transmisión autosómica recesiva del gen responsable¹⁰. En el síndrome de Allgrove (caracterizado por acalasia, insuficiencia adrenal y alacrimia) se ha comprobado la ausencia de óxido nítrico en el cardias, herencia autosómica recesiva y una mutación genética en el cromosoma 12q13^{11,12}.

También se han descrito casos de transmisión vertical de la enfermedad, aunque con menor frecuencia. Curiosamente, la edad de presentación de los síntomas en este grupo de pacientes suele ser más tardía, probablemente

por la implicación de un mecanismo etiopatogénico distinto o bien por una acción menos virulenta del factor responsable que en los casos de transmisión horizontal¹³. Un hallazgo sorprendente es el notable riesgo de presentar una acalasia en los individuos con síndrome de Down^{14,15}.

A finales de los años ochenta, se publicó que los sujetos HLA DQW1 tenían un riesgo 4,2 veces superior al resto de la población general de desarrollar una acalasia¹⁶. Recientemente, se ha establecido una mayor frecuencia de los alelos DQA1*0103 y QQB1*0603¹⁷.

Factores autoinmunes

La importancia de la autoinmunidad en la génesis de la acalasia se apoya en la constatación de la presencia de infiltrados linfocitarios en el plexo mientérico del esófago en los estadios iniciales de la enfermedad¹⁸, así como en su asociación con otras entidades de etiología autoinmune, como el síndrome de Sjögren o la neuropatía autonómica. Por otra parte, se ha observado la existencia de concentraciones elevadas de anticuerpos antimientéricos en la sangre periférica de pacientes con acalasia^{17,19}. No obstante, la demostración de su presencia también en pacientes con reflujo gastroesofágico hacen pensar que se trata más de una consecuencia de la lesión esofágica que de su causa²⁰.

Fisiopatología

Alteraciones de la innervación

Anomalías de la innervación esofágica intrínseca. En la acalasia existe una disminución del número de células ganglionares del plexo de Auerbach²¹. Esta reducción varía de unos pacientes a otros, e incluso en un mismo paciente, en los distintos tramos del esófago. La parte más proximal está prácticamente libre de lesiones y la mayor afectación se produce cerca de la unión gastroesofágica. Probablemente por eso, la recuperación de la peristalsis observada en algunos pacientes después del tratamiento es menos evidente en los tramos esofágicos más distales²². Además, la reducción de células ganglionares parece estar en relación directa con el tiempo de evolución de la enfermedad; así, los pacientes con una historia más larga de disfagia muestran un menor número de células ganglionares en el plexo mientérico²³. De hecho, la recuperación de la peristalsis después del tratamiento es más frecuente en los pacientes con una clínica menos evolucionada²⁴.

Más recientemente, se ha confirmado que el trastorno fisiopatológico fundamental en la acalasia consiste en la alteración de los meca-

Alteraciones de la innervación en la acalasia

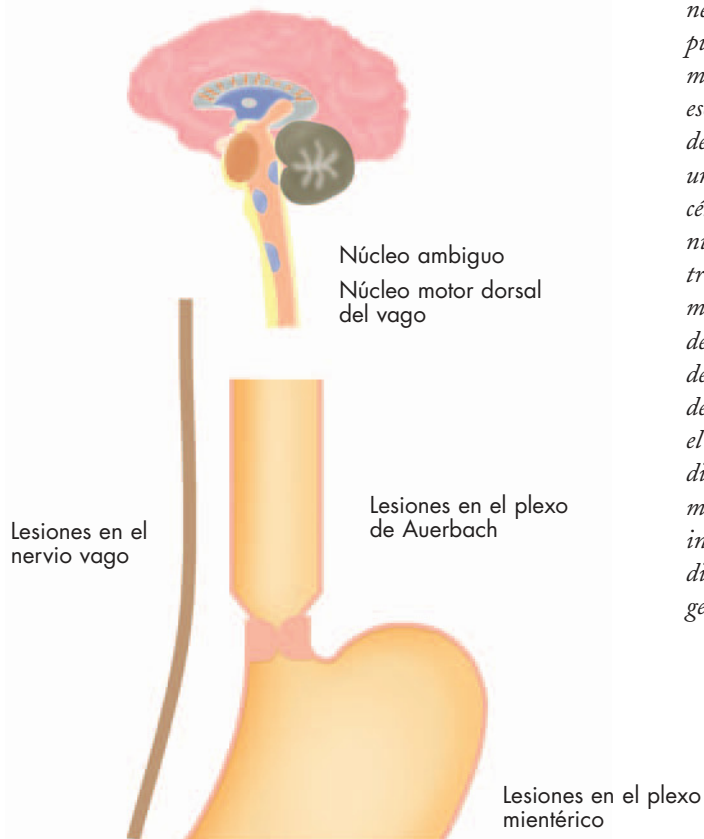


Figura 1. Las alteraciones neurológicas en la acalasia pueden no limitarse al plexo mientérico de Auerbach en el esófago. También se han descrito otras alteraciones, como una disminución del número de células nerviosas, tanto en el núcleo ambiguo del troncoencéfalo como en el núcleo motor dorsal del vago, degeneración walleriana con desestructuración de las células de Schwann y del axoplasma en el nervio vago, disminución y displasia neuronal en el plexo mientérico gástrico y del intestino delgado, o una disfunción autonómica generalizada.

nismos nerviosos inhibitorios, mientras que la actividad colinérgica posganglionar excitatoria permanece prácticamente indemne²⁵. La relación de estos trastornos fisiopatológicos con el engrosamiento subsecuente del esfínter esofágico inferior (EEI) no se ha establecido²⁶.

Alteración del nervio vago y del plexo mientérico extraesofágico. Las alteraciones del tejido nervioso en los pacientes con acalasia no se limitan a la innervación intrínseca del esófago (fig. 1). En algunos pacientes, el nervio vago muestra una degeneración walleriana, con desestructuración de las células de Schwann y del axoplasma²⁷. Quizá por este motivo, también pueden existir alteraciones de la motilidad gástrica, intestinal y de la vesícula biliar en pacientes con acalasia²⁸⁻³⁰.

Alteraciones del sistema nervioso central. Se ha descrito una disminución del número de células nerviosas, tanto en el núcleo ambiguo del troncoencéfalo, responsable del control de la actividad de la musculatura estriada del cuerpo esofágico, como en el núcleo motor dorsal del vago, del que depende la musculatura esofágica lisa²².

Signos de disautonomía generalizada. Se han obtenido resultados dispares en los estudios en

los que se ha valorado la existencia de una disfunción autonómica generalizada en los pacientes con acalasia. Algunos autores han objetivado diferencias significativas entre los pacientes y los controles sanos³¹; incluso, se han descrito casos de acalasia familiar en los que también se producían alteraciones del sistema nervioso autónomo en los familiares libres de la enfermedad³². Por el contrario, otros investigadores afirman que en los pacientes con acalasia no existe un deterioro significativo de la función vegetativa³³.

Lesiones inflamatorias en el esófago

Se han observado infiltrados inflamatorios de linfocitos a los que se ha atribuido un papel patogénico, aunque no se ha podido establecer ninguna relación entre el grado de destrucción mientérica y la magnitud del infiltrado. También se ha demostrado la presencia de infiltrados de eosinófilos y se ha observado que éstos liberaban una proteína (proteína eosinofílica catiónica, ECP) con propiedades citotóxicas y neurotóxicas^{34,35}. En la enfermedad de Chagas, la liberación de la ECP por los eosinófilos también podría estar implicada en las lesiones del plexo mientérico esofágico³⁶.

Alteración de los neurotransmisores

La pérdida de neuronas en el esófago tiene su traducción molecular.

Lectura rápida



Recientemente se ha establecido una mayor frecuencia de los alelos DQA1*0103 y QQB1*0603 en los pacientes con acalasia.

La importancia de la autoinmunidad en la génesis de la acalasia se apoya en la constatación de la presencia de infiltrados linfocitarios en el plexo mientérico del esófago en los estadios iniciales de la enfermedad, así como en su asociación con otras entidades de etiología autoinmune.

La existencia de concentraciones elevadas de anticuerpos antimientéricos en la sangre periférica de pacientes con acalasia parece ser la consecuencia, y no la causa, de la lesión esofágica.

El trastorno fisiopatológico fundamental de la acalasia consiste en la alteración de los mecanismos nerviosos inhibitorios, mientras que la actividad colinérgica posganglionar excitatoria permanece prácticamente indemne.



Lectura rápida



En algunos pacientes, el nervio vago muestra una degeneración walleriana, con desestructuración de las células de Schwann y del axoplasma.

En pacientes con acalasia también se producen alteraciones de la motilidad gástrica, intestinal o de la vesícula biliar, lo que indica una afectación en la neurorregulación que va más allá del esófago.

En la acalasia tiene lugar una disminución del número de células ganglionares del plexo de Auerbach, que varía de unos pacientes a otros e incluso en un mismo paciente, en los distintos tramos del esófago.

En los pacientes con acalasia se ha demostrado la ausencia de la sintasa del óxido nítrico en la unión gastroesofágica.



Inervación intrínseca del esfínter esofágico inferior

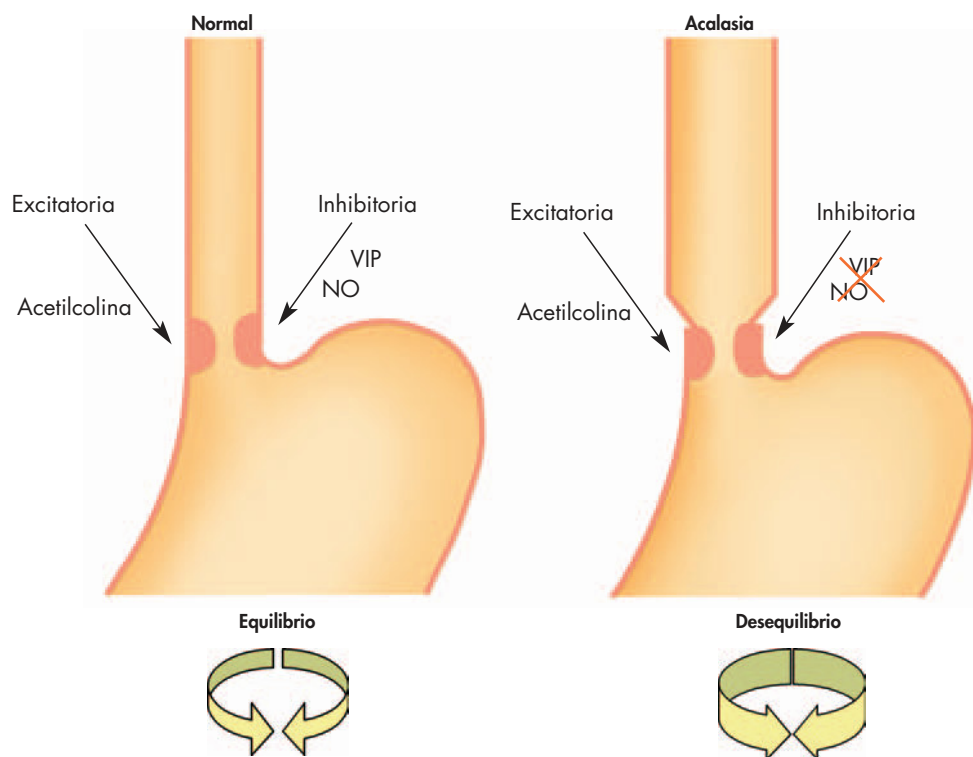


Figura 2. La hipertonía del esfínter esofágico inferior presente en los pacientes con acalasia se debe al desequilibrio entre los neurotransmisores excitatorios (acetilcolina) y los inhibitorios. VIP: péptido intestinal vasoactivo; NO: óxido nítrico.

La dopamina actúa en el EEI sobre dos tipos de receptores (D_1 y D_2) con efectos opuestos: la unión a los receptores D_2 induce la relajación del EEI, mientras que la unión a los receptores D_1 se sigue de la contracción de la unión gastroesofágica. En los pacientes con acalasia, se ha descrito una alteración de este sistema dopaminérgico con desensibilización de los receptores D_2 e integridad de los D_1 , y el resultado neto es un aumento del tono de la unión gastroesofágica³⁷.

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es liberado por las fibras no adrenérgicas-no colinérgicas (NA-NC) e induce la relajación del EEI a través de la activación de la adenilato ciclasa y la elevación de los valores de AMPc en el músculo liso. En los pacientes con acalasia no sólo están reducidas las concentraciones de VIP y el número de fibras nerviosas que contienen VIP, sino también la actividad de los receptores VIP³⁸; todos estos factores contribuyen a la hipertonía del EEI (fig. 2).

El óxido nítrico (NO) se considera actualmente como el neurotransmisor inhibitorio NA-NC de mayor trascendencia funcional. En los pacientes con acalasia se ha demostrado la ausencia de la sintasa del óxido nítrico en la unión gastroesofágica; sin embargo, la administración exógena de donantes de NO induce una disminución de la presión en el

EEI, lo que sugiere la integridad de los receptores de NO en el EEI³⁹.

Curiosamente, hemos tenido la oportunidad de atender un caso que, aunque sólo de forma anecdótica, refuerza la importancia del NO en la patogenia de la acalasia: la coexistencia, en un mismo paciente, de acalasia y estenosis hipertrófica de píloro, otro síndrome también relacionado con la ausencia de NO sintasa⁴⁰.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Dantas RO, Codoy RA, Ohveiro RB, Meneghelli UG, Troncon LE. Lower esophageal sphincter pressure in Chagas' disease. *Dig Dis Sci* 1990;35:508-12.
2. ● Robertson CS, Martín BAB, Atkinson M. Varicella-zoster virus DNA in the oesophageal myenteric plexus in achalasia. *Gut* 1993;34:299-302.
3. Firouzi M, Keshavarzian A. Guillain-Barré syndrome and achalasia: two manifestations of a viral disease or coincidental association? *Am J Gastroenterol* 1994;89:1585-6.
4. Popper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1130-6.
5. Dantas RO, Meneghelli UG. Achalasia occurring years after acute poliomyelitis. *Arq Gastroenterol* 1993;30:58-61.
6. Castex F, Guillemot F, Talbodec N, Colombel JF, Paris JC, Cortot A. Association of an attack of varicella and achalasia. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1188-9.

7. Niwamoto H, Okamoto E, Fujimoto J, Takeuchi M, Furuyama JJ, Yamamoto Y. Are human herpes viruses or measles virus associated with esophageal achalasia. *Dig Dis Sci* 1995;40:859-64.
8. Mayberry JF, Atkinson M. A study of swallowing difficulties in first degree relatives of patients with achalasia. *Thorax* 1985;40:391-3.
9. Kaar TK, Waldron R, Ashraf MS, Watson JBG, O'Neill M, Kirwan WO. Familial infantile oesophageal achalasia. *Arch Dis Child* 1991;66:1353-4.
10. Westley CR, Herbst JJ, Goldman S, Wiser WC. Infantile achalasia. Inherited as an autosomal recessive disorder. *J Pediatr* 1975;87:243-6.
11. Khelif K, De Late MH, Chaouachi B, Segers V, Vanderwinden JM. Achalasia of the cardia in Allgrove's Triple A) syndrome: histopathologic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:667-72.
12. Huebner A, Kaindl AM, Braun R, Handschug K. New insights into the molecular basis of the triple A syndrome. *Endocr Res* 2002;28:733-9.
13. O'Brien CJ, Smart HL. Familial coexistence of achalasia and non-achalasia oesophageal dysmotility: evidence for a common pathogenesis. *Gut* 1992;33:1421-3.
14. Zárte N, Mearin F, Gil-Vernet JM, Camarasa F, Malagelada JR. Achalasia and Down's syndrome: coincidental association or something else? *Am J Gastroenterol* 1999;94:1674-7.
15. Zárte N, Mearin F, Hidalgo A, Malagelada JR. Prospective evaluation of esophageal motor dysfunction in Down's syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1718-24.
16. Wong RKH, Maydonovitch CL, Metz SJ, Baker JR. Significant DQW1 association in achalasia. *Dig Dis Sci* 1989;34:349-52.
17. Ruiz de León A, Mendoza J, Sevilla C, Fernández AM, Pérez de la Serna J, González VA, et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci* 2002;47:15-9.
18. Goldblum JR, White RI, Orringer MB, Appelman HD. Achalasia: a morphologic study of forty-two resected specimens. *Am J Surg Pathol* 1994;18:327-37.
19. Verne GN, Sallustio JE, Eaker EY. Anti-myenteric neuronal antibodies in patients with achalasia: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108:A705.
20. ● Moses PL, Ellis LM, Anees MR, Ho W, Rothstein RI, Meddings JB, et al. Antineural antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003;52:629-36.
21. Stuart RC, Walsh TN. Esophageal peristalsis and achalasia. *Am J Gastroenterol* 1995;90:691-2.
22. Casella RR, Brown AL, Sayre GP, Ellis FH. Achalasia of the esophagus: pathologic and etiologic considerations. *Ann Surg* 1964;160:474-86.
23. Parrilla PP, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Morales G, Garay V, Aguilar J. Factors involved in the return of peristalsis in patients with achalasia of the cardia after Heller's myotomy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:713-7.
24. Smith B. The neurological lesion in achalasia of the cardia. *Gut* 1970;11:388-91.
25. Tottrup A, Forman A, Funch-Jensen P, Raundahl U, Andersson KE. Effects of postganglionic nerve stimulation in oesophageal achalasia: an in vitro study. *Gut* 1990;31:17-20.
26. Mittal RK, Kassab G, Puckett JL, Liu J. Hypertrophy of the muscularis propria of the lower esophageal sphincter and the body of the esophagus in patients with primary motility disorders of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1705-12.
27. Casella RR, Ellis FH Jr, Brown AL. Fine structure changes in achalasia of the esophagus: I. vagus nerves. *Am J Pathol* 1965;46:279.
28. Annese V, Caruso N, Accadia L, Gabrielli A, Modoni S, Frusciantè V, et al. Gallbladder function and gastric liquid emptying in achalasia. *Dig Dis Sci* 1991;36:1116-20.
29. Mearin F, Papo M, Malagelada JR. Impaired gastric relaxation in patients with achalasia. *Gut* 1995;36:363-8.
30. Mearin F, Vasconez C, Zárte N, Malagelada JR. Esophageal tone in patients with total aperistalsis: gastroesophageal reflux disease versus achalasia. *Am J Physiol* 2000;279:G374-9.
31. Von Herbay A, Heyer T, Auer P, Lubke HJ, Haussinger D, Frieling T. Autonomic neuropathy in achalasia: postprandial decrease of pulsatility index (PI) is augmented and increase of blood velocity is impaired in superior mesenteric artery. *Gastroenterology* 1995;108:A707.
32. Chelimsky G, Chelimsky TC, Boyle JT. The role of autonomic testing in determining the inheritance pattern and pathogenesis of familial achalasia. *Gastroenterology* 1995;108:A581.
33. Trudgill N, Hussain F, Smith L, Harris S, Cook D, Riley S. Autonomic function in patients with achalasia and nutcracker oesophagus. *Gastroenterology* 1995;108:A244.
34. Tottrup A, Fredens K, Funch-Jensen P, Aggestrup S, Dahl R. Eosinophil infiltration in primary esophageal achalasia. *Dig Dis Sci* 1989;34:1894-9.
35. Fredens K, Dahl R, Verge P. Eosinophils and cellular injury. The Gordon phenomenon as a model. *NER Allergy Proc* 1985;6:346-50.
36. Kierszenbaum F, Villalta F, Tai PC. Role of inflammatory cells in Chagas' disease. Kinetics of human eosinophil activation upon interaction with parasites (*Trypanosoma cruzi*). *J Immunol* 1986;136:662-6.
37. Sigala S, Missale G, Missale C, Villanocci V, Cestari R, Grigolato PG, et al. Different neurotransmitter systems are involved in the development of esophageal achalasia. *Life Sci* 1995;56:1311-20.
38. Aggestrup S, Uddman R, Sundler F, Fehrenkrug J, Hakanson R, Sorensen R, et al. Lack of vasoactive intestinal peptide nerves in esophageal achalasia. *Gastroenterology* 1983;84:924-7.
39. ● Mearin F, Mourelle M, Guarner F, Salas A, Riveros Moreno V, Moncada S, et al. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastroesophageal junction. *Eur J Clin Inv* 1993;23:724-8.
40. Castro A, Mearin F, Gil-Vernet JM, Malagelada JR. Infantile hypertrophic stenosis and achalasia: no-related or non-related conditions? *Digestion* 1997;58:596-8.

Bibliografía recomendada

Mearin F. Trastornos motores esofágicos. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna. Barcelona: Mosby/Doyma, 2000.

Revisión práctica de los principales trastornos motores del esófago, con énfasis en los aspectos prácticos del diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento.

Richter JE. Oesophageal motility disorders. Lancet 2001;358:823-8.

Se trata de una revisión en profundidad de los trastornos motores esofágicos. Los autores indican que todos estos trastornos tienen manifestaciones clínicas similares, en forma de dolor torácico y disfagia. Entre estos procesos, la acalasia tiene un sustrato patológico conocido, alteraciones manométricas características y una buena respuesta a los tratamientos que corrigen las anomalías fisiopatológicas. En contraste otros trastornos como el espasmo esofágico, son menos conocidos en cuanto a su sustrato patológico, y podrían representar cambios asociados a alteraciones neuropáticas, reflujo o estados de ansiedad

Zárte N, Mearin F. Acalasia: nuevos conceptos de una antigua enfermedad. Gastroenterol Hepatol 1998;21:16-25.

Interesante revisión de los aspectos fisiopatológicos de la acalasia, donde se consideran los diversos mecanismos que pueden participar en la génesis de este trastorno y, a su vez, pueden constituir la base para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.