

**Διάγνωση πρωτοπαθών κινητικών διαταραχών οισοφάγου
Αχαλασία, Διάχυτος Οισοφαγικός Σπασμός, Οισοφάγος-καρυοθραύστης**

**Ηλίας Ν. Αθανασάκης
Χειρουργός**

Οι κινητικές διαταραχές του οισοφάγου (ΚΔΟ) είναι αποτέλεσμα είτε βλάβης των νευρικών μηχανισμών που ελέγχουν την κινητικότητα του φάρυγγα και του οισοφάγου, είτε βλάβης των γραμμωτών ή λείων μυϊκών ινών που οδηγεί σε απώλεια της συσπαστικής ικανότητά τους. Η καταστροφή των ανασταλτικών νευρώνων του τελικού οισοφάγου οδηγεί στην επικράτηση των διεγερτικών νευρώνων, με αποτέλεσμα να προκύπτει υπέρτονία του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ) και του ύψους των συσπάσεων, να καταργείται η περισταλτική ακολουθία και να διαταράσσεται η μετά κατάποση χάλαση του ΚΟΣ. Αντίθετα η βλάβη των διεγερτικών νευρώνων οδηγεί σε μείωση της ισχύος της κινητικής δραστηριότητας του σώματος του λείου οισοφάγου και σε υποτονία του ΚΟΣ.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΑΧΑΛΑΣΙΑ

Η αχαλασία είναι η πλέον μελετημένη ΠΚΔΟ, που έχει περιγραφεί πριν τρεις και πλέον αιώνες. Σε μελέτες στις ΗΠΑ, Μ.Βρετανία και Ισραήλ η συχνότητά της κυμαίνεται από 0,6-2 περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού/έτος και η επίπτωση από 8-12,6 περιπτώσεις /100.000 πληθυσμού, που αφορούν εξ ίσου άνδρες και γυναίκες και όλες τις ηλικίες με συχνότερη εκείνη μεταξύ 30 - 60 ετών¹.

Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία και η συχνότητά της είναι η ίδια και στα δύο φύλα. Τα συμπτώματα της νόσου εμφανίζονται συνήθως σε ηλικία μεταξύ 35-45 ετών. Παρά ταύτα έχει παρατηρηθεί εκδήλωση της νόσου τόσο στην βρεφική ηλικία όσο και σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών, που αποτελούν μάλιστα το 15% του συνόλου των ασθενών. Η επίπτωση της νόσου είναι σημαντικά μεγαλύτερη στον πληθυσμό ηλικίας άνω των 70 ετών σε σχέση με τα άτομα μικρότερα των 20 ετών².

Η νόσος χαρακτηρίζεται από την πλήρη κατάργηση των περισταλτικών συσπάσεων στο σώμα του οργάνου και από την απώλεια της ικανότητας του ΚΟΣ να χαλάει πλήρως μετά την κατάποση. Η νόσος πήρε το όνομά της από την αδυναμία χάλασης του ΚΟΣ, ενώ ο όρος “καρδιόσπασμος”, είναι μάλλον ακτινολογικός και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται γιατί δεν έχει παθοφυσιολογική βάση. Άλλωστε σε πολλές περιπτώσεις η πίεση του ΚΟΣ δεν είναι αυξημένη.

Αποτέλεσμα αυτών των κινητικών διαταραχών είναι η παθολογικά καθυστερημένη προώθηση της τροφής δια του οισοφάγου στον στόμαχο, που εκδηλώνεται κλινικά με δυσφαγία στα στερεά και στα υγρά. Η τροφή προωθείται μόνο με την επίδραση της βαρύτητας και την αύξηση της ενδοοισοφαγικής υδροστατικής πίεσης.

Διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με αχαλασία

Είναι χαρακτηριστική η καθυστέρηση στη διάγνωση της αχαλασίας (ΑΧ). Στις περισσότερες μελέτες η διάγνωση γίνεται κατά μέσο όρο μετά 5 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων³.

Η καθυστερημένη διάγνωση της νόσου οδηγεί σε προσέλευση των ασθενών με σημαντικά διατεταμένο οισοφάγο. Η καθυστερημένη διάγνωση σχετίζεται θετικά με την οισοφαγική διάμετρο ($p < 0,0001$), δηλαδή όσο αυξημένη είναι η καθυστέρηση της διάγνωσης τόσο πιο διατεταμένος είναι ο οισοφάγος⁴.

Κατά την άποψη μερικών η καθυστερημένη προσέλευση των ασθενών οφείλεται στην άτυπη εκδήλωση της νόσου, στην παρατεταμένη περίοδο με μόνο σύμπτωμα τα επεισόδια του θωρακικού πόνου και στην παρατεταμένη διάρκεια της διαλείπουσας δυσφαγίας. Η συχνότερη λανθασμένη αρχική διάγνωση είναι αυτή της παλινδρομικής νόσου, ιδίως αν περιγράφονται αναγωγές και καύσος και δε τονίζεται ή δεν αναζητάται στο ιστορικό η δυσφαγία. Η πρώτη κλινική διάγνωση μέχρι και στο

25% των αμερικανών ασθενών με ΠΚΔΟ είναι η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ)⁵.

Μέθοδοι μελέτης

Ενδοσκόπηση

Η ενδοσκόπηση είναι φυσιολογική στο 44% των νεοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων ΑΧ. Μόνο στο 1/3 των ασθενών υπάρχουν ευρήματα ενδεικτικά της σωστής διάγνωσης. Σε μερικούς ασθενείς ο αυλός δεν ανοίγει με την εμφύσηση αέρα, παρά το γεγονός ότι το ενδοσκόπιο διέρχεται από τη γαστροοισοφαγική συμβολή με άσκηση ήπιας δύναμης προώθησης. Σε μερικούς ασθενείς υπάρχει οισοφαγικό περιεχόμενο με υπολείμματα τροφών, υγρών ή στοματικών εκκρίσεων, ενώ σε μερικούς υπερκεράτωση από στάση⁶.

Βασικός στόχος της ενδοσκόπησης είναι ο αποκλεισμός της δευτεροπαθούς αχαλασίας σε καρκίνωμα που αντιστοιχεί στο 5% των περιπτώσεων μανομετρικά διαγνωσμένης ΑΧ⁷.

Η ιστολογική εξέταση των ενδοσκοπικών βιοψιών δεν έχει διαγνωστική αξία ακόμη και όταν υπάρχει μακροσκοπικά οισοφαγίτιδα από στάση ή ο ασθενής έχει αίσθημα καύσου.

Βαριούχο γεύμα

Η ευαισθητοποιημένη ακτινολογική μελέτη του οισοφάγου είναι απόλυτα διαγνωστική για την ΑΧ. Η σύγκριση της ακτινολογικής μελέτης με την μανομετρία έδωσε παρόμοια διαγνωστικά αποτελέσματα⁸, ακόμη και στην διάγνωση της ατελούς και της πλήρους χάλασης του ΚΟΣ. Τα ευρήματα της μελέτης καθιστούν την μανομετρία περιττή εξέταση σε τυπική νόσο, αλλά εξακολουθεί να έχει ένδειξη για την τεκμηρίωση της νόσου σε άτυπες περιπτώσεις.

Η ακτινολογική μελέτη είναι επιπλέον απαραίτητη γιατί δίδει σημαντικές πληροφορίες που καθορίζουν και την επιλογή των θεραπευτικών χειρισμών, όπως, ο καθορισμός του σταδίου της νόσου, της ακτινομορφολογίας της γαστροοισοφαγικής συμβολής, η ποιοτική εκτίμηση της οισοφαγικής κένωσης πριν και μετά θεραπεία και η αναζήτηση ενδείξεων δευτεροπαθούς νόσου.

Σε μια αμερικανική ακτινολογική μελέτη ο μέσος χρόνος διάγνωσης με βαριούχο γεύμα ήταν 48 μήνες (2-360)⁹. Παρά ταύτα η διάγνωση της ΑΧ είναι ενδεικτική στο 64% των ασθενών.

Οισοφαγική μανομετρία

Η μανομετρία (MAN) είναι η εξέταση με τη μεγαλύτερη ευαισθησία στη διάγνωση της ΑΧ. Σε μερικές περιπτώσεις η διάγνωση στηρίζεται μόνο στη MAN, όπως στα πρώιμα στάδια της νόσου όταν δεν υπάρχει διάταση στην ακτινολογική μελέτη.

Τα βασικά μανομετρικά διαγνωστικά κριτήρια είναι η απερίσταλη και η απουσία ή η ατελής χάλαση του ΚΟΣ μετά υγρές καταπόσεις. Οι όμοιες ταυτόχρονες συσπάσεις είναι χαμηλού ύψους και αποδίδονται στο φαινόμενο της κλειστής κοιλότητας (ισοβαρικές συσπάσεις) λόγω της περιφερικής λειτουργικής «στένωσης» του οισοφάγου¹⁰.

Παρά την απουσία σε μερικές περιπτώσεις όλων των τυπικών μανομετρικών κριτηρίων για τη διάγνωση της ΑΧ, η MAN έχει υψηλή ευαισθησία στη διάγνωση της νόσου. Η απερίσταλη σε τμήμα >15cm έχει ευαισθησία 93%, η ατελής χάλαση του ΚΟΣ (υπολειπόμενη πίεση>10mmHg) 97% και η συνύπαρξη των δύο κριτηρίων 90%. Παρά ταύτα ΑΧ μπορεί να υπάρχει ακόμη και με διατήρηση της σφικτηριακής χάλασης σε απερισταλτικό ΚΟΣ και καταγραφή φαινομένου κλειστής κοιλότητας¹¹.

Η αύξηση της λειτουργικής απόφραξης, συνεπεία αύξησης της πΚΟΣ, θεωρείται η πιθανότερη εξήγηση της αύξησης της ενδοοισοφαγικής πίεσης ηρεμίας¹².

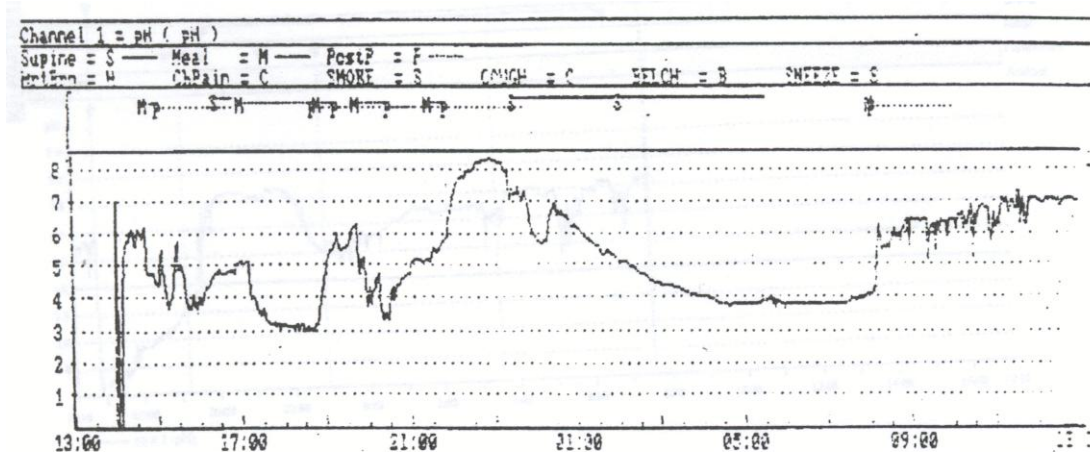
Τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη και χρησιμοποίηση της υψηλής ανάλυσης μανομετρίας με χρήση της τοπογραφίας πιέσεων (HREPT), έχει καταστήσει δυνατό τον πληρέστερο και ακριβέστερο έλεγχο της κινητικής συμπεριφοράς του οισοφάγου, τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες, όσο και υπό την παρουσία κινητικών διαταραχών¹³. Με τη χρήση της παραπάνω διαγνωστικής μεθόδου, η ΑΧ κατηγοριοποιείται σε τρεις

κατηγορίες, οι οποίες δεν διαφέρουν μόνο στα μανομετρικά ευρήματα αλλά και στην πρόγνωση μετά θεραπεία. Ο τύπος I της ΑΧ, αφορά την κλασική μορφή ΑΧ με ατελή χάλαση του ΚΟΣ και απουσία πιέσεων εντός του σώματος του οισοφάγου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία κυμαίνεται μεταξύ 50 και 60% για τον τύπο αυτόν της ΑΧ. Ο τύπος II της ΑΧ αφορά στην ταχεία εμφάνιση ταυτόχρονων πιέσεων σε όλο το σώμα του οισοφάγου (τύπος αχαλασίας με συμπίεση – compression), γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε κένωση δια του ΚΟΣ, λόγω της επικράτησης υπερβολικά υψηλών ενδοαυλικών πιέσεων στο σώμα του οισοφάγου. Η ανταπόκριση στη θεραπεία κυμαίνεται μεταξύ 70 και 100% για τον τύπο αυτόν της ΑΧ. Τέλος, ο τύπος III της ΑΧ αφορά στην εμφάνιση σύσπασης στον περιφερικό οισοφάγο (“σπαστική αχαλασία”), η οποία, λόγω της απουσίας περισταλτικού χαρακτήρα, οδηγεί σε λειτουργική απόφραξη του περιφερικού οισοφάγου, η οποία προστίθεται σε αυτήν που προκαλεί η ατελής χάλαση του ΚΟΣ. Η ανταπόκριση στη θεραπεία κυμαίνεται γύρω στο 30% για τον τύπο αυτόν της ΑΧ¹⁴.

ΓΟΠ στην αχαλασία

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι σε μια μικρή υποομάδα ασθενών με ΑΧ συνυπάρχει διαφραγματοκήλη ή/και παθολογική όξινη ΓΟΠ.

Όπως είναι γνωστό η εξέταση εκλογής για την τεκμηρίωση της ΓΟΠ είναι η 24ωρη φορητή πεχαμετρία. Η ανάλυση της καταγραφής του ενδοοισοφαγικού pH στην ΑΧ έχει ιδιαιτερότητες. Η καταγραφή βαθμολογείται από τα λογισμικά των συσκευών πεχαμετρίας με υπολογιστικούς αλγόριθμους, οι οποίοι αναγνωρίζουν τον αριθμό και τη διάρκεια των επεισοδίων πτώσης του ενδοοισοφαγικού pH <4. Τα υπάρχοντα προγράμματα δεν μπορούν να διαφοροποιήσουν την μορφολογία των πτώσεων του pH, στις απότομες πτώσεις με βραδεία επάνοδο στο φυσιολογικό, που είναι χαρακτηριστικές της ΓΟΠ, από τις βραδείες πτώσεις συνήθως κατά τη διάρκεια του ύπνου με ταχεία επάνοδο στην βάδιση και με λήψη τροφής, που οφείλονται στην οξινποίηση του ενδοοισοφαγικού pH συνεπεία ζύμωσης του παραμένουτος περιεχομένου¹⁵ (εικόνα).



Εικόνα: διάγραμμα 24ωρης φορητής πεχαμετρίας σε ασθενή με ΑΧ. Καταγράφεται οξινποίηση του οισοφαγικού αυλού, συνεπεία ζύμωσης του περιεχομένου, στην νυκτερινή κατάκλιση. Σημειώνεται η προοδευτική πτώση του pH και η απότομη επαναφορά του στο φυσιολογικό με την έγερση.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΙΑΧΥΤΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟΣ ΣΠΑΣΜΟΣ (ΔΟΣ)

Ο ΔΟΣ είναι σχετικά σπάνια ΠΚΔΟ, που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Osgood το 1889. Η βασική κινητική διαταραχή στην πάθηση αυτή είναι η αυξημένη συχνότητα μη περισταλτικών, συνήθως ταυτόχρονων, συσπάσεων μετά κατάποση στα περιφερικά 2/3 του σώματος του οισοφάγου, αλλά με απαραίτητη την ύπαρξη ενδιάμεσων περισταλτικών συσπάσεων.

Διάγνωση

Τα αποτελέσματα της ακτινολογικής μελέτης με βάριο ποικίλλουν, γι' αυτό η διάγνωση του ΔΟΣ θα στηριχθεί σε συνολική αξιολόγηση των ευρημάτων ακτινολογικής μελέτης και μανομετρίας. Πολλές εξετάσεις είναι φυσιολογικές, ενώ άλλες δείχνουν διακοπτόμενο περισταλισμό και τριτογενείς συσπάσεις που δημιουργούν πριονωτή παρυφή ή διακόπτουν τη στήλη βαρίου προκαλώντας την εικόνα του κομβολογιοειδούς ή ψευδοεκκολπωματικού οισοφάγου. Η εικόνα μπορεί να μεταβάλλεται από μέρα σε μέρα, ενώ η συσπαστική δραστηριότητα δεν σχετίζεται με το θωρακικό πόνο¹⁶.

Η διάγνωση του ΔΟΣ τεκμηριώνεται με τη μανομετρία με την αυξημένη συχνότητα μη περισταλτικών, ταυτόχρονων συσπάσεων σε $\geq 20\%$ των υγρών καταπόσεων στα περιφερικά 2/3 του σώματος του οισοφάγου, αλλά με απαραίτητη την ύπαρξη ενδιάμεσων περισταλτικών συσπάσεων¹⁷.

Αν όλες οι συσπάσεις είναι ταυτόχρονες τότε τίθεται η διάγνωση της ΑΧ. Έχει περιγραφεί η ύπαρξη δύο υποομάδων ασθενών με ΔΟΣ, ανάλογα με το ύψος των καταγραφόμενων συσπάσεων στον περιφερικό οισοφάγο: αυτοί με θωρακικό πόνο και αυξημένο ύψος συσπάσεων και αυτοί με δυσφαγία που έχουν χαμηλότερου ύψους συσπάσεις¹⁸.

Οι συσπάσεις αυτές πρέπει να έχουν ύψος τουλάχιστον 30mmHg. Άλλα μανομετρία ευρήματα είναι η μεγάλης διάρκειας συσπάσεις, τα επαναλαμβανόμενα κύματα πίεσης (≥ 3), οι αυτόματες συσπάσεις (όταν δεν προηγείται κατάποση) και οι διαταραχές της πίεσης και της χάλασης του ΚΟΣ.

Ο ΚΟΣ στο 1/3 των περιπτώσεων ΔΟΣ είναι υπέρτονος ή χαλάει ατελώς.

Η πιθανότητα μετάπτωσης του ΔΟΣ σε ΑΧ είναι σπάνια¹⁹.

Για τη συσχέτιση ΔΟΣ και θωρακικού πόνου συχνά απαιτούνται δοκιμασίες πρόκλησης όπως η δοκιμασία εδροφωνίου και διάτασης ενδοοισοφαγικού μπαλονιού. Σε όλες τις ασαφείς περιπτώσεις απαιτείται 24ωρη πεχαμετρία για αποκλεισμό της ΓΟΠ, στην οποία συχνά συνυπάρχει (20-50%) αυξημένη συχνότητα μη περισταλτικών συσπάσεων και καθυστερημένος οισοφαγικός χρόνος διόδου²⁰.

ΥΠΕΡΣΥΣΠΩΜΕΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ (Hypercontracting esophagus)

Οισοφάγος καρυοθραύστης (ΟΚ) ή συμπτωματικός περισταλτισμός (ΣΠ)

Το σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1979 με την καταγραφή μεγάλου ύψους ή/και διάρκειας αποκλειστικά περισταλτικών συσπάσεων στον περιφερικό οισοφάγο ασθενών με θωρακικό πόνο μη καρδιακής αιτιολογίας.

Ο ΟΚ αναγνωρίστηκε ως πρωτοπαθής κινητική διαταραχή όταν στην μανομετρική μελέτη ασθενών με επεισόδια θωρακικού πόνου ηρεμίας, παρατηρήθηκε θετική συσχέτισή του με τις παθολογικές συσπάσεις. Πρόκειται δηλαδή για μια "μανομετρική" πάθηση²¹.

Πρόσφατα έχει προταθεί η ύπαρξη και «τμηματικού ΟΚ» όταν οι αυξημένου ύψους συσπάσεις καταγράφονται σε μήκος $< 8\text{cm}$ του περιφερικού οισοφάγου.

Διάγνωση

Εξ ορισμού όλοι οι ασθενείς με υπερσυσπώμενο οισοφάγο, έχουν περισταλτικές συσπάσεις κι έτσι η ακτινολογική μελέτη με βάριο είναι φυσιολογική.

Υπήρξε έντονη συζήτηση για τα μανομετρικά κριτήρια διάγνωσης του ΟΚ. Οι τιμές ύψους και διάρκειας των παθολογικών συσπάσεων πρέπει να είναι μεγαλύτερες της μέσης τιμής+δύο σταθερών αποκλίσεων, σύμφωνα με μελέτες μεγάλου αριθμού φυσιολογικών ατόμων.

Σύμφωνα με τα ευρύτερα αποδεκτά κριτήρια ο ΟΚ χαρακτηρίζεται από μέσο ύψος συσπάσεων μετά δέκα διαδοχικές καταπώσεις σε δύο θέσεις καταγραφής (3 και 8 cm πάνω από το άνω όριο του ΚΟΣ) >180 mmHg ή/ και διάρκεια >6 sec²¹. Το διαγνωστικό κριτήριο είναι μόνο το παθολογικό ύψος των συσπάσεων, ενώ μπορεί να υπάρχει και αυξημένη διάρκεια, αλλά αυτή δεν αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο²². Σε μερικούς ασθενείς συνυπάρχει και αυξημένη πΚΟΣ, οπότε χαρακτηρίζονται ως έχοντες “σύνδρομο του υπερσυσπώμενου οισοφάγου”.

Η διάγνωση του ΟΚ μπορεί να τεθεί σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με θωρακικό πόνο, αν δεχθεί κανείς την ύπαρξη και «τμηματικού ΟΚ» (αυξημένου ύψους συσπάσεις σε μήκος <8cm του περιφερικού οισοφάγου), αλλά η συχνότητα του πόνου είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με το «διάχυτο ΟΚ» σύμφωνα με τα παραπάνω αναφερόμενα κριτήρια.

Είναι βέβαιο ότι το θέμα χρειάζεται περαιτέρω μελέτη, αλλά θα πρέπει κανείς να έχει κατά νου την πιθανότητα συσχέτισης θωρακικού πόνου και μη τυπικού ΟΚ, ώστε να αντιμετωπίσει κατάλληλα τους ασθενείς αυτούς.

Σε ασθενείς με ΟΚ με θωρακικό πόνο ή/και δυσφαγία, ιδίως όταν δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με χαλαρωτικά των λείων μυϊκών ινών συνιστάται 24ωρη φορητή πεχαμετρία, με εναλλακτική τη δοκιμασία PPI, για την αυξημένη πιθανότητα να υπόκειται ή να συνυπάρχει ΓΟΠΝ, ακόμη και όταν δεν υπάρχουν τυπικά παλινδρομικά συμπτώματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Arber N, Grossman A, Lurie B, et al. Epidemiology of achalasia in Central Israel. Rarity of esophageal cancer. *Dig Dis Sci* 1993;38:1920.
2. Barrett NR. Achalasia of the cardia: Reflections upon a clinical study of over 100 cases. *Br Med J* 1964;1:1135.
3. Eckardt VF, Kohne U, Junginger T, Westermeier T. Risk factors for diagnostic delay in achalasia. *Dig Dis Sci* 1997;42:580-5.
4. d'Alteroche L, Oung C, Fourquet F, et al. Evolution of clinical and radiological features at diagnosis of achalasia during a 19-year period in central France. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;13:121-6.
5. Patti MG, Gorodner MV, Galvani C, et al. Spectrum of esophageal motility disorders: implications for diagnosis and treatment. *Arch Surg* 2005;140:442-8.
6. Sandler R, Frankenberger U. the use of endoscopy in patients with gastrointestinal motility problems. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:185-90.
7. Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987;82:439-44.
8. Amaravadi R, Levine MS, Rubesin SE, et al. Achalasia with complete relaxation of lower esophageal sphincter: radiographic-manometric correlation. *Radiology* 2005;235:886-91.
9. Blam ME, Delfuett W, Levine MS, et al. Achalasia: a disease of varied and subtle symptoms that do not correlate with radiographic finding. *Am J Gastroenterol* 2003;97:1916-23.
10. Vaezi MF, Richter JE. Diagnosis and management of achalasia. American College of Gastroenterology Practice Parameter Committee. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3406-12.
11. Hirano I, Tatum RP, Shi G, et al. Manometric heterogeneity in patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 2001;120:789-98.
12. Kamberoglou DK, Zampeloh EP, Triantafyllopoulos PA, et al. Elevated intraesophageal pressure in patients with achalasia: a common and important manometric finding. *Dig Dis Sci* 2003;48:2241-6.
13. Kahrilas PJ. Esophageal motor disorders in terms of a high-resolution esophageal pressure topography: what has changed? *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 981-987.
14. Chuah SK, Hsu PI, Wu KL, et al. 2011 update on esophageal achalasia. *World J Gastroenterol* 2012 ; 14 : 1573-1578.
15. Crookes PF, Corkill S, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux in achalasia. When is reflux really reflux. *Dig Dis Sci* 1997;42:1354-61.

16. Hewson EG, Ott DJ, Dalton CB, et al. Manometry and radiology. Complimentary studies in the assessment of esophageal motility studies. *Gastroenterology* 1990;98:326-32.
17. Clouse RE, Hallert JA. What degree of impaired peristalsis is important for the diagnosis of diffuse esophageal spasm. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1246A.
18. Srinivasan R, Peghini p, Katz P, et al. Diffuse esophageal spasm includes two distinct subgroup of patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1604-8.
19. Khatami SS, Khandwala F, Shay SS, Vaezi MF. Does diffuse esophageal spasm progress to achalasia? A prospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2005;50:1605-10.
20. Hayashi H, Mine K, Hosoi M, et al. Comparison of the esophageal manometric characteristics of idiopathic and reflux-associated esophageal spasm: evaluation by 24-hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Dig Dis Sci* 2003;48:2124-31.
21. Pilhall M, Borjesson M, Rolny P, Mannheimer C. Diagnosis of nutcracker esophagus, segmental or diffuse hypertensive patterns, and clinical characteristics. *Dig Dis Sci* 2002;47:1381-8.
22. Achem SR, Benjamin SB. Esophageal dysmotility (spastic dysmotility). In: Castell DO, Ed. *The esophagus*. 2nd edn. Boston: Little, Brown and Company, 1995:247-68.