

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

Esofago di Barrett

L'esofago di Barrett (EB) è una complicanza del reflusso gastroesofageo cronico (RGE), in cui l'epitelio squamoso viene sostituito da un epitelio di tipo colonnare. Questo epitelio di tipo intestinale specializzato (SIM) è presente anche in soggetti asintomatici e costituisce un fattore di rischio per l'insorgenza dell'adenocarcinoma dell'esofago (AE) e della giunzione esofago gastrica (EGJAC) (1-3).

Esofago di Barrett: prevalenza e incidenza

Nel pazienti sottoposti ad endoscopia per sintomi da reflusso cronico la prevalenza dell'EB varia dal 5% al 15%, con percentuali maggiori in pazienti selezionati per presenza di RGE cronico ed età >50 anni (4-6). Dati incerti si hanno sulla frequenza delle varianti " long-segment" EB (LSBE) (>3 cm) e " short-segment" EB (SSBE) (≤3 cm), anche se non sembrano esserci differenze nell'insorgenza dei due tipi rispetto ad età, sesso e presenza di RGE (4,8).

Le stime di incidenza dell'EB nella popolazione generale variano da 23/100.000 persone-anno a 131/100.000 persone-anno (9-13).

Esofago di Barrett e trend temporale

L'incidenza dell'EB è aumentata nel tempo ed il trend non è associato all'aumento del numero di gastroscopie (13). Uno studio condotto in Spagna ha evidenziato un aumento da 0.73 a 9.73 casi/100.000 per l'incidenza e da 6.51 a 76.04 casi/10.000 per la prevalenza nel periodo 1985-2001 (14).

Esofago di Barrett in Italia

I dati italiani sulla frequenza dell'EB sono limitati ad alcune aree in cui esistono registri di patologia o a studi isolati. Uno studio di popolazione su circa 1000 abitanti in due aree in Romagna ha evidenziato una prevalenza di RGE del 44% (sintomi da RGE si manifestavano 2 volte/settimana nel 24% della popolazione) La prevalenza di esofagite e di EB erano dell'11.8% e dell'1.3%, rispettivamente (1.5% in soggetti con RGE e 1.0% negli asintomatici). Fra i soggetti con EB, il 46% circa era negativo per RGE, mentre il 77% aveva ernia iatale (15,16).

Nel nord-est dell'Italia, su 240 pazienti sottoposti ad endoscopia per dispepsia (età mediana 56 anni), il 2% presentava SIM a livello dell'esofago distale, l'8% nella giunzione esofagogastrica e il 4% circa nel cardia (17).

Nei primi 18 mesi di attività il Registro EBRA della regione Veneto ha arruolato 397 pazienti

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

(età mediana 66 anni). I pazienti con SSBE (75% del totale) erano di 5 anni più giovani rispetto ai pazienti con LSBE, il che potrebbe suggerire una progressione della lesione da SSBE a LSBE (18).

Esofago di Barrett: sesso ed età

La patologia è più frequente negli uomini, con un rapporto maschi/femmine di circa 2 negli adulti e di circa 4 nell'adolescenza (19). Risultati di una meta-analisi hanno evidenziato un rapporto maschi/femmine di 1.96:1 per l'EB e di 1.57:1 per l'esofagite erosiva (20).

In pazienti sottoposti ad endoscopia, la prevalenza dell'EB aumenta con l'età, dallo 0.1% nei bambini e giovani adulti, fino a raggiungere l'1% circa in età superiore ai 60 anni. E' possibile che la metaplasia insorga fra i 20 ed i 50 anni di età, con un'età media di insorgenza sui 40 anni. L'età alla diagnosi è di circa 60 anni, ma sembra essere diminuita nell'ultimo decennio (11). Attualmente circa il 25% dei pazienti con EB è al di sotto dei 50 anni (21,22).

Progressione ad adenocarcinoma e mortalità nell'Esofago di Barrett

L'EB sembra essere responsabile della maggior parte degli AE e del 40% degli EGJAC. L'incidenza dell'AE è aumentata nelle ultime decadi nei paesi occidentali, parallelamente ad un aumento dell'adenocarcinoma del cardia che ha però avuto un plateau intorno al 1990 (23,24). In Italia l'incidenza dell'AE è aumentata in 10 anni (periodo 1977-1986) di almeno il 3% nei soggetti con più di 60 anni (25).

Al momento, il ruolo della sorveglianza endoscopica nei pazienti con EB è in discussione in relazione ai costi ed al basso tasso di progressione neoplastica riportato per questi soggetti (26). Infatti, il rischio annuo di AE fra i pazienti con EB varia dallo 0.2% al 2% (13,27-29).

Secondo una recente meta-analisi, un'attendibile stima dell'incidenza è di 6.3/1000 persone /anno di follow-up (30). Diversi studi hanno riportato una maggiore prevalenza di tumore e displasia negli LSBE (29,31,32), tuttavia la relazione fra lunghezza dell'EB e rischio di AE rimane incerta ed una meta-analisi ha evidenziato solo un trend relativo ad una diminuzione del rischio nello SSBE (33). Per contro, la maggioranza degli AE si sviluppa in soggetti senza una precedente diagnosi di EB (34-36).

In generale, alcuni autori ritengono che la sorveglianza endoscopica potrebbe essere consigliata solo negli uomini oltre i 60 anni con RGE settimanale (37).

Eziologia

Si ritiene che fattori ambientali ed abitudini individuali, associati ad una predisposizione genetica possano giocare un ruolo nell'insorgenza dell'EB, ma, al momento le conoscenze sull'eziologia della patologia sono ancora scarse (38-40).

L'EB insorge in circa il 60% dei soggetti con RGE cronico, definito come pirosi e/o rigurgito con frequenza almeno settimanale, che nel mondo occidentale è presente nel 10-20% della popolazione, con un'incidenza pari a circa 5/1000 persone anno (8,41). Secondo una recente meta-analisi, il rischio di EB è quasi triplo in soggetti con RGE (42). L'insorgenza sembra essere correlata alla frequenza ed alla cronicità dei sintomi piuttosto che alla loro severità (6).

Il ruolo di fattori ereditari nell'eziologia dell'EB è suggerita dal riscontro di famiglie con

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

2 o più consanguinei con EB, talvolta con AE. Familiari sintomatici di soggetti con EB hanno un rischio doppio di sviluppare EB rispetto ad altre persone con reflusso. Si ipotizza una predisposizione autosomica dominante alla malattia da reflusso e, quindi, di EB (39,43-48).

Fattori di rischio per l'EB sembrano essere anche l'obesità ed il fumo, mentre una dieta ricca di antiossidanti, fibre, frutta e verdura potrebbe aver effetto protettivo. Incerto è il ruolo dell'alcool (49,50-59).

Diagnosi

Nella diagnosi di EB è necessario che l'endoscopia riconosca una migrazione prossimale della giunzione squamocolumnare (Z-line) (60).

La valutazione endoscopica dell'EB deve essere effettuata utilizzando la classificazione di Praga (*Prague C & M Criteria*) che considera l'estensione circonferenziale della metaplasia (C) e la sua lunghezza complessiva (M) (61-64).

L'endoscopia svolge un ruolo fondamentale nella diagnosi dell'EB poiché permette di eseguire le biopsie. L'accordo fra i patologi per la diagnosi istologica resta modesto, in particolare per quanto riguarda la diagnosi di displasia.

Tecniche diagnostiche

Nel tentativo di migliorare le possibilità diagnostiche dell'endoscopia è stato proposto l'impiego della *cromoendoscopia* con coloranti vitali (blu di metilene o lugol), o altre soluzioni che evidenziano la superficie mucosa (acido acetico e indaco carminio). Questi metodi prolungano i tempi dell'esame ed i risultati riportati in letteratura sono controversi, in quanto alcuni autori hanno riportato una capacità diagnostica simile alle biopsie random (65,66).

La "*narrow-band imaging*" (NBI) consente di esaminare l'intera superficie mucosa per identificarne le irregolarità e la struttura vascolare (67). Uno studio ha riportato che sia la NBI che la cromoendoscopia non hanno migliorato la diagnosi di displasia rispetto all'endoscopia standard (68).

La *microscopia laser confocale* consente di ingrandire la mucosa fino a 1000 volte, permettendo la visualizzazione delle strutture cellulari. È stata riportata una accuratezza del 97.4% nell'identificazione di neoplasie (69).

Trattamento

L'evoluzione ad AE avviene attraverso un processo sequenziale che comprende la displasia di basso grado (LGD), alto grado (HGD), carcinoma intramucoso (IMC) e neoplasia invasiva. La distinzione tra HGD ed IMC è talvolta difficile e può essere causa di variazione della concordanza tra i patologi (70).

Il trattamento endoscopico si impone in caso di diagnosi di HGD/IMC. La storia naturale della LGD non è chiara, e anche in questo caso per la variabilità di diagnosi tra patologi. È stata riportata una progressione nel 2%-6% dei casi. Altri studi hanno riportato un tasso di progressione compreso tra il 30% e l'80% (62,71,72, 73).

Varie tecniche endoscopiche sono state progressivamente proposte per trattare l'EB displastico: la terapia fotodinamica (PDT), la laserterapia, la coagulazione con gas Argon (APC), la coagulazione multipolare (MPEC), la resezione mucosa endoscopica (74-82) e la radiofrequenza (83-84).

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONE UMANA
Insegnamento: Il ruolo dell'apparato digerente nella nutrizione umana

Classificazione endoscopica dell'esofago di Barrett

L'esofago di Barrett è una lesione preneoplastica che predispone allo sviluppo di adenocarcinomi dell'esofago e della giunzione esofagogastrica, ed è associato a reflusso gastroesofago cronico. Esso è caratterizzato da metaplasia colonnare della mucosa: in questi pazienti la giunzione squamocolumnare (linea Z) migra in senso orale rispetto alla giunzione esofagogastrica, cosicché parte dell'esofago distale è ricoperta da mucosa colonnare e non squamosa. L'aspetto dell'area metaplastica è variabile: il confine tra mucosa squamosa e colonnare può essere lineare con andamento circonferenziale o frastagliato con "lingue" mucose che si estendono in senso craniale, e vi possono essere anche isole di mucosa colonnare circondate da mucosa squamosa. La mucosa colonnare esofagea, o sospetto Barrett endoscopico, appare rosa salmone con endoscopia a luce bianca e quindi su di essa si possono eseguire biopsie mirate all'identificazione della metaplasia intestinale, indispensabile per la diagnosi definitiva d'esofago di Barrett. All'UEGW di Praga del 2004, il gruppo di studio internazionale per la classificazione dell'esofagite presentò un sistema di descrizione endoscopica dell'esofago di Barrett (4) con il nome di "Criteri di Praga C & M". La classificazione di Praga fu sviluppata usando lo stesso metodo usato per la classificazione di Los Angeles dell'esofagite, mirando alla massima semplicità della diagnosi e affidabilità della descrizione. La classificazione di Praga prevede l'identificazione e la misurazione di:

La differenza tra i valori di 2 e 3 costituisce il valore della C di Praga, mentre la differenza i valori di 2 e 4 costituisce il criterio M di Praga (figura 2). Si decise di utilizzare per la misurazione di M solo segmenti di mucosa colonnare in continuità con la giunzione esofagogastrica, escludendo le isole ectopiche di mucosa colonnare. Questi criteri hanno un'ottima riproducibilità per segmenti con C o M > di 1cm, mentre la riproducibilità è scarsa se C o M sono < 1cm.