

Esofago di Barrett

Definizione

L'esofago di Barrett è una complicanza del reflusso gastro-esofageo di lunga durata, che insorge in circa l'11% dei pazienti con MRGE sintomatica.

Nell'esofago di Barrett, l'epitelio squamoso distale viene rimpiazzato da epitelio colonnare metaplastico di tipo intestinale, in risposta al prolungato insulto portato dall'acidità di origine gastrica.

La prevalenza di questa patologia aumenta con l'età, è maggiore nel sesso maschile, nella razza caucasica e tra i soggetti con sintomi da reflusso gastro-esofageo cronico.

La patogenesi sarebbe la seguente: un reflusso gastro-esofageo prolungato determina infiammazione e alla fine ulcerazione dell'epitelio squamoso; la guarigione si verifica mediante riepitelializzazione da parte di cellule staminali pluripotenti, che, proliferando nel microambiente a basso pH dell'esofago distale, si differenziano a costituire un epitelio di tipo colonnare, come quello presente nello stomaco.

Aspetto endoscopico

L'esofago di Barrett si presenta come un'area di mucosa rossa-vellutata, localizzata tra la mucosa squamosa esofagea, liscia, di colore rosa pallido, e la mucosa gastrica, più spessa, di colore marrone chiaro. Esso si può manifestare come lingue che si estendono in alto a partenza dalla linea Z, o come bande circonferenziali irregolari che spostano cranialmente la giunzione squamocolumnare, oppure come chiazze isolate nell'esofago distale.

Aspetto istologico

L'epitelio pavimentoso pluristratificato esofageo è rimpiazzato da epitelio cilindrico semplice metaplastico di tipo intestinale (caratterizzato dalla presenza di cellule caliciformi mucipare). La mucosa di Barrett può essere focale e variabile da una zona all'altra, e può presentare solo aspetti di metaplasia gastrica, rendendo difficile la diagnosi differenziale con l'ernia iatale. La diagnosi è più facile quando sono presenti cellule caliciformi.

Fondamentale, nella valutazione patologica dei pazienti con mucosa di Barrett, è il riconoscimento della displasia a essa associata, lesione che è interpretata come precancerosa, cioè come potenzialmente in grado di evolvere in carcinoma. La displasia è caratterizzata dalla presenza di alterazioni citologiche e architetturali nell'epitelio ghiandolare, con nuclei ipercromici, ingranditi e pluristratificati, e dall'assenza di stroma tra le strutture ghiandolari adiacenti. La displasia è classificata a basso grado o ad alto grado, in base all'orientamento basale (displasia a basso grado) o apicale (displasia ad alto grado) di tutti i nuclei. Una displasia ad alto grado persistente richiede l'intervento chirurgico (esofagectomia), in quanto è interpretata come una spia della possibile presenza di un adenocarcinoma che si è già sviluppato in seno all'esofago di Barrett.

La comparsa di metaplasia intestinale e, soprattutto, di displasia si accompagna a diverse alterazioni genetiche, tra le quali la più nota e importante è quella che riguarda l'oncosoppressore p53 (sul braccio corto del cromosoma 17). Per dimostrare queste alterazioni ci si avvale di tecniche di immunohistochimica e di genetica molecolare (PCR). Un altro tipo di anomalie genetiche associate alla trasformazione dell'esofago di Barrett in senso neoplastico è rappresentato dalle alterazioni del contenuto del DNA cellulare, note come aneuploidia, le quali sono evidenziabili mediante citometria a flusso.

Implicazioni cliniche

Essendo una complicanza della MRGE, l'esofago di Barrett presenterà i sintomi tipici di questa patologia (pirosi e rigurgito acido, ed eventualmente disfagia). Inoltre, a lungo andare, si potranno avere complicanze legate alle ulcerazioni locali con emorragia e successive stenosi secondarie ai processi riparativi. La più grave complicanza dell'esofago di Barrett è l'adenocarcinoma esofageo.

Esofago di Barrett complicato da displasia e carcinoma

Come detto, l'adenocarcinoma esofageo rappresenta la più grave complicanza dell'esofago di Barrett: i pazienti che presentano quest'ultima patologia hanno un rischio 30-40 volte superiore alla popolazione generale di sviluppare un adenocarcinoma esofageo; la prevalenza di questa neoplasia tra i pazienti con esofago di Barrett è del 10%. L'adenocarcinoma associato a esofago di Barrett rappresenta il 5-10% di tutti i carcinomi esofagei.

Sono stati descritti 3 istotipi di mucosa di Barrett:

- intestinale (cellule caliciformi o goblet cells)
- gastrico ossintico o fundico (cellule parietali e principali)
- gastrico cardiale (ghiandole muco secernenti simili a quelle dell'antro gastrico)

Il rischio di degenerazione carcinomatosa è legato alla variante intestinale, l'unica quindi a cui va riservata propriamente la denominazione di “esofago di Barrett”.

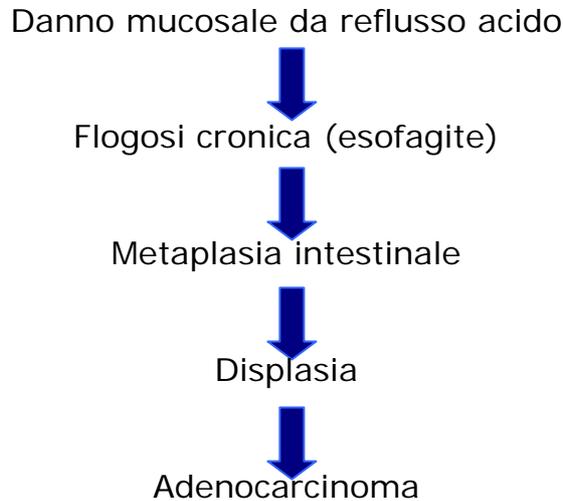
La metaplasia di tipo intestinale, considerato il rischio statisticamente significativo di adenocarcinoma, è considerata una lesione precancerosa indipendentemente dalla sua estensione.

A seconda dell'estensione topografica, è possibile distinguere tra esofago di Barrett *a lungo segmento* (che si estende per almeno 3 cm dalla linea Z, cioè dal confine tra la mucosa gastrica e quella esofagea) ed esofago di Barrett *a corto segmento* (esteso meno di 3 cm). La forma a segmento corto presenta una più bassa incidenza di evoluzione in displasia e quindi in neoplasia rispetto a quella più estesa.

Patogenesi dell'adenocarcinoma dell'esofago

È un processo sequenziale scatenato da un danno della mucosa, che dalla flogosi cronica può evolvere in metaplasia intestinale e, da questa, attraverso

la comparsa di displasia (prima di basso e poi di alto grado), alla degenerazione maligna. La displasia di alto grado è da alcuni considerata una spia o un marker della presenza di adenocarcinoma, già sviluppato in seno all'esofago di Barrett.



Screening e sorveglianza endoscopica:

Considerando che l'adenocarcinoma esofageo decorre in modo insidioso e tende a dare segni evidenti solo quando si trova in uno stadio già avanzato, è importante controllare periodicamente i pazienti con esofago di Barrett. In altre parole, si deve prevenire, perché non è possibile curare.

L'indagine di scelta è l'EGDS, perché permette una visione diretta delle lesioni e consente l'esecuzione di biopsie per l'esame istologico.

Il rapporto costo/efficacia di tale screening è favorevole: infatti, i pazienti sottoposti a regolari controlli hanno una percentuale di sopravvivenza maggiore, perché le lesioni sono tenute sotto sorveglianza e l'eventuale insorgenza di displasia è identificata precocemente.

Linee guida dell'American College of Gastroenterology, 1998:

- nei pazienti senza evidenza di displasia sono sufficienti controlli endoscopici ogni 2-3 anni;
- nei pazienti con displasia di basso grado, ogni 6 mesi per il primo anno, quindi annualmente;
- nei pazienti con displasia di alto grado, la diagnosi deve essere necessariamente confermata da un anatomopatologo, quindi sono possibili 2 alternative:
 - sorveglianza intensiva (ad es., ogni 3 mesi)
 - resezione chirurgica

Metodi alternativi per la sorveglianza

Tecniche endoscopiche:

- cromoendoscopia
- endoscopia a magnificazione d'immagine con coloranti vitali

- ultrasonografia endoscopica
- tomografia a coerenza ottica
- endoscopia a fluorescenza indotta da luce laser

Biomarkers alternativi:

- geni oncosoppressori (p53)
- ornitina decarbossilasi
- oncogeni
- aneuploidia

Tuttavia queste sono metodiche che hanno importanza nella sperimentazione piuttosto che nella clinica.

Terapia dell'esofago di Barrett

La terapia dell'esofago di Barrett consta di due tipi di approcci complementari:

- Trattamento di ablazione ⇒ asportazione delle aree di epitelio metaplastico, cui segue la sostituzione riparativa con il normale epitelio squamoso. Gli interventi possibili sono:
 - *Fotoablazione*
 - *Termoablazione*
 - *Ablazione meccanica*
- Terapia anti-reflusso ⇒ se al trattamento di ablazione si associa la terapia anti-reflusso, i risultati migliorano (tuttavia tale approccio non è ancora entrato nella routine). Gli interventi possibili sono:
 - *Trattamento chirurgico*
 - *Terapia farmacologia* ⇒ inibitori della pompa protonica (PPI) ad alto dosaggio