

Classificazioni endoscopiche e impatto clinico

Le classificazioni endoscopiche delle lesioni del tratto digestivo superiore hanno assunto nel corso degli anni una crescente valenza diagnostica, prognostica e terapeutica. Le principali classificazioni esistenti riguardano l'esofagite da reflusso, l'esofago di Barrett, l'emorragia da ulcera peptica, le varici esofagee e gastriche. Le più usate sono: quella di Los Angeles per l'esofagite, quella di Praga per l'esofago di Barrett, la classificazione di Forrest per l'ulcera sanguinante, quella della Japanese Research Society for Portal Hypertension per le varici esofagee e quella di Sarin per le varici gastriche.

The endoscopic classifications of lesions in the upper GI tract have become of paramount importance for diagnostic, prognostic and therapeutic purposes. The most used existing classifications concern reflux esophagitis, Barrett's esophagus, bleeding peptic ulcers, esophageal and gastric varices. Practice guidelines recommend using the Los Angeles classification for esophagitis, the Prague classification for Barrett's esophagus, Forrest's classification for bleeding ulcers, that of the Japanese Research Society for Portal Hypertension for esophageal varices and that of Sarin for gastric varices.

Parole chiave: esofagite da reflusso, esofago di Barrett, ulcera peptica, varici esofagee, varici gastriche, classificazione di Los Angeles, classificazione di Praga, classificazione di Forrest, classificazione di Sarin

Key words: *reflux esophagitis, peptic ulcers, esophageal varices, gastric varices, Los Angeles classification, Prague classification, Forrest's classification, Sarin classification*

- Stefano Pallotta
 - Alessandra Dell'Era
 - Francesca Iannuzzi
 - Roberto de Franchis
- Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia
Ospedale Luigi Sacco
Polo Universitario di Milano
- Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche
Università di Milano

Introduzione

Il riconoscimento e la descrizione delle alterazioni patologiche dell'apparato digerente sono stati in passato le ragioni d'essere dell'esame endoscopico del tratto digestivo, ma al dato endoscopico ora si richiede sempre più una valenza prognostica e terapeutica. Tale valenza può però emergere scientificamente solo se le lesioni sono descritte in maniera riproducibile da osservatori diversi e dallo stesso osservatore in tempi diversi, se esiste cioè un'affidabilità della classificazione, e se la classificazione descrive aspetti realmente rilevanti delle lesioni osservate. Lo sviluppo dei diversi sistemi di classificazione delle lesioni endoscopiche è pertanto causa ed effetto della crescita delle nostre conoscenze fisiopatologiche delle cause delle lesioni stesse. Nel tempo sono state proposte diverse classificazioni endoscopiche delle lesioni del tratto digestivo superiore: queste classificazioni riguardano l'esofagite da reflusso, l'esofago di Barrett, il sanguinamento digestivo e le varici esofagee e gastriche. In questo articolo descriveremo brevemente le principali classificazioni attualmente in uso.

Classificazioni endoscopica dell'esofagite da reflusso gastroesofageo

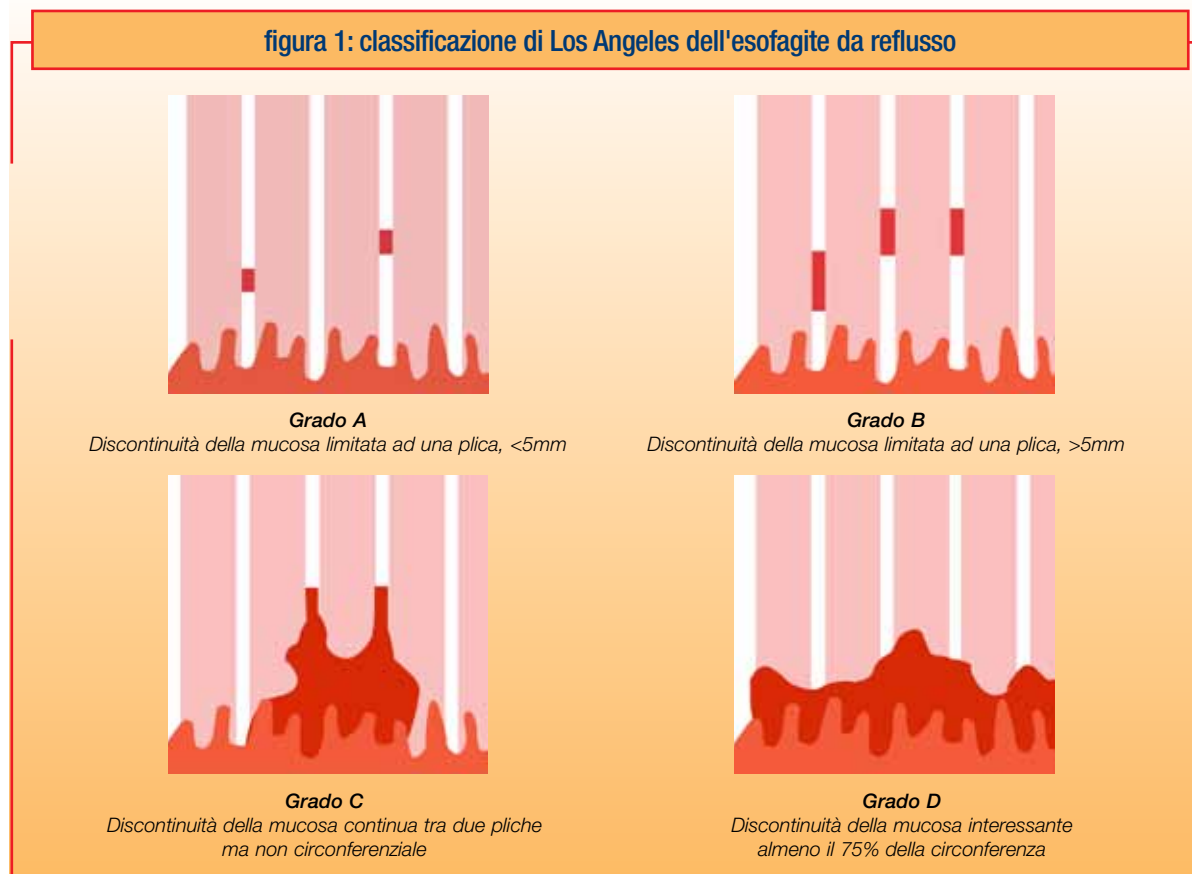
Fino all'inizio degli anni '90, la classificazione più usata dell'esofagite da reflusso era quella di *Savary e Miller* (1), basata sull'estensione circonferenziale delle erosioni o sulla presenza di ulcere come criterio di severità, sull'equivalenza classificativa di ulcera peptica esofagea, stenosi esofagea e Barrett e che includeva segni che oggi chiameremmo "minimi" di esofagite (edema ed iperemia). Questa classificazione tuttavia era basata sul parere degli esperti, senza un esplicito percorso logico-formale per la sua formulazione. Nel 1994, un gruppo di studio internazionale (IWGCO, www.iwgco.org), presentò al Congresso Mondiale di Gastroenterologia di Los Angeles una proposta di classificazione (2) elaborata attraverso la valutazione di video e fotografie di casi endoscopici.

Questa classificazione fu sviluppata applicando una metodologia scientificamente corretta, attraverso una valutazione formale dell'accordo interosservatori mediante statistica K, ed incorporava solo i parametri per i quali fosse dimostrata una $K \geq 0.4$. La classificazione di Los Angeles dimostrava la non riproducibilità della distinzione tra "ulcera" ed "erosione". Lo studio intro-

duceva quindi il concetto di "lesione di continuità della mucosa", "mucosal break", definita come una "area di disepitelizzazione o iperemia" (della mucosa esofagea in continuità con la linea Z) con una linea di demarcazione netta dalla mucosa circostante di aspetto più normale. La versione del 1996 della classificazione incorporava e distingueva tra le erosioni estese ad una sola plica quelle minori (**grado A**) o maggiori (**grado B**) di 5 mm e tra le erosioni estese a più pliche quelle completamente circonferenziali (**grado D**) o estese ad almeno due pliche ma non completamente circonferenziali (**grado C**).

La classificazione di Los Angeles fu rivisitata nel 1999, con un nuovo panel di endoscopisti di diversa esperienza, tramite schede raccolta dati standardizzate e video del tratto digestivo superiore (3). La statistica K confermò che gli endoscopisti valutavano in maniera affidabile la presenza/assenza d'erosioni sulle pliche mucose dell'esofago distale, le loro dimensioni (< o > 5 mm), la presenza o meno di estensione "a ponte" tra due pliche e/o di estensione circonferenziale completa delle erosioni. La capacità di distinguere le erosioni comprese tra il 25% ed il 50% da quelle comprese tra il 50% ed il 75% della circonferenza si rivelò invece insufficiente. Pertanto, la II versione della classificazione definitiva in 4 gradi (Los Angeles A-B-C-D) (**figura 1**), e distingueva:

figura 1: classificazione di Los Angeles dell'esofagite da reflusso



- **Erosioni estese ad una sola plica**
 < 5 mm (grado A)
 > 5 mm (grado B)
- **Erosioni estese a più pliche**
 < 75% della circonferenza (grado C)
 > 75% della circonferenza (grado D).

Tale classificazione correla bene con i risultati della pH-metria esofagea delle 24 ore ($p < 0.001$), con la severità della pirosi ($p < 0.01$), con la guarigione endoscopica dopo un ciclo di terapia con omeprazolo 10 mg/die per 4 settimane ($p < 0.01$) e con il rischio di recidiva sintomatica entro 6 mesi dalla sospensione della terapia ($p < 0.05$).

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:

- profondità d'inserzione dell'endoscopio relativa allo iato diaframmatico (indentatura sull'esofago in inspirazione forzata)
- giunzione esofagogastrica (immediatamente prossimale all'estremo superiore delle pliche gastriche)
- limite prossimale dell'estensione circonferenziale del segmento di Barrett
- limite prossimale massimo, anche se solo parziale, del segmento di Barrett.

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.

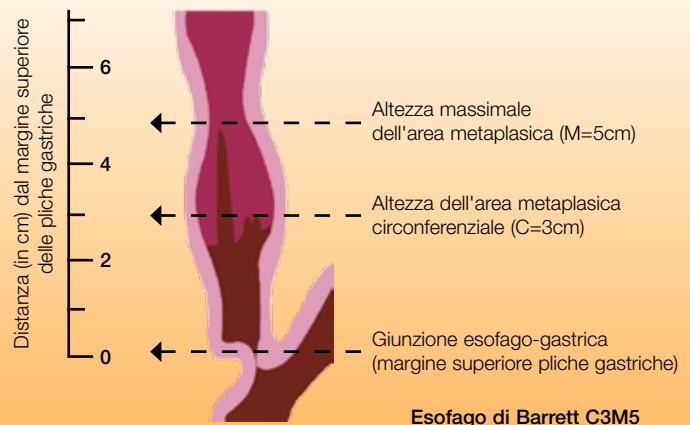
Classificazione e score endoscopici nel sanguinamento digestivo superiore

Il sanguinamento acuto del tratto digestivo superiore ha un'incidenza di circa 50-150 casi l'anno per 100.000 abitanti (5). La malattia ulcerosa peptica rappresenta la causa più frequente e importante di emorragia digestiva acuta, essendo responsabile dal 35 al 60% circa dei casi. Nonostante il largo impiego di tecniche di emostasi endoscopica e l'uso di potenti antisecretori, la mortalità per sanguinamento digestivo superiore rimane alta, con valori oscillanti tra il 3 e il 14,6% (6). In Italia la mortalità è del 4,5% (7). L'esecuzione tempestiva di un'endoscopia permette di valutare il rischio di persistenza dell'emorragia o di risanguinamento e di definire l'urgenza del trattamento. Inoltre, il quadro endoscopico, unitamente ai parametri clinici del paziente, permette di valutare il rischio di mortalità ed è utile nel decidere il livello di assistenza (ricovero in terapia intensiva, ricovero ordinario o gestione ambulatoriale) necessario.

La classificazione endoscopica dell'emorragia da ulcera peptica più usata in Europa è quella di Forrest (8), che distingue tre gradi di gravità:

- il grado I comprende il sanguinamento attivo (a getto: Ia, o a nappo: Ib)
- il grado II comprende i segni di sanguinamento recen-

figura 2: classificazione di Praga dell'esofago di Barrett



te (vaso visibile: IIa, coagulo adeso alla lesione: IIb e chiazza ematinica sul fondo dell'ulcera: IIc)

- il grado III indica l'assenza di segni di sanguinamento e la presenza di un'ulcera a fondo deterso.

La classificazione di Forrest è utile perché le differenti lesioni hanno un diverso rischio di risanguinamento a breve termine, di ricorso alla chirurgia e di morte. (**tabella 1**), come riportato da *Laine et al* (9). La classificazione di Forrest è divenuta parte integrante dello score di *Rockall* (10), usato per predire il rischio di risanguinamento e di morte. Il *Rockall* score è composto da una parte che riguarda la valutazione pre-endoscopica del paziente (età, presenza di shock comorbidità,) e da una parte che riguarda la valutazione endoscopica (eziologia del sanguinamento, presenza di sanguinamento attivo). Lo score di *Rockall* assegna punteggi che vanno da 0 a 13 punti: al crescere del punteggio cresce il rischio di risanguinamento e di morte; in particolare, l'assenza di segni di sanguinamento (Forrest III) vale 0 punti, mentre la presenza di lesioni di classe di Forrest 1a, 1b, 2a o 2b comporta l'assegnazione di 2 punti.

tabella 1: score di Forrest - rischio di risanguinamento, di ricorso alla chirurgia e di morte (10)

Grado	Tipo di lesione	Risanguinamento entro 72 ore	Chirurgia	Mortalità
Sanguinamento attivo				
Ia	Emorragia a getto	90-100%	35%	11%
Ib	Emorragia a nappo	80%	35%	11%
Segni di emorragia recente				
IIa	Vaso visibile	40-60%	34%	11%
IIb	Coagulo adeso	20-25%	10%	7%
IIc	Chiazza di ematina	13%	6%	3%
Nessun segno di emorragia				
III	Ulcera a fondo deterso	5%	0.5%	2%

Classificazione delle varici esofagee e gastriche

Le varici esofagee e gastriche sono vene sottomucose che si sviluppano a seguito dell'incremento della pressione nel sistema portale dovuto sia alla presenza di cirrosi epatica che di altre condizioni denominate complessivamente "**ipertensione portale non cirrotica**", più frequenti nei paesi in via di sviluppo. La comparsa di varici esofago-gastriche indica una progressione della malattia epatica ed è indicativa di peggioramento della prognosi nel paziente compensato (11), inoltre il loro sanguinamento è la complicanza più severa dell'iper-

tensione portale ed è gravato da un tasso di mortalità dell'11-20% a 6 settimane dall'evento emorragico. Le varici esofagee sono presenti nel 60% dei cirrotici scompensati e nel 30% dei pazienti compensati mentre le varici gastriche hanno una prevalenza del 20% (12).

Varici esofagee

Diagnosticare la presenza di varici esofagee è importante perché esistono trattamenti efficaci (farmacologici e/o endoscopici) per la prevenzione del sanguinamento. Le attuali linee guida raccomandano di eseguire una EGDS a tutti i pazienti con nuova diagnosi di cirrosi (13). Se non vi sono varici, l'EGDS va ripetuta a 2-3 anni; se vi sono piccole varici, l'EGDS va ripetuta dopo 1-2 anni nei pazienti compensati, o più precocemente se compaiono segni di scompenso. Nei pazienti cirrotici l'EGDS deve essere condotta con accuratezza non solo per identificare la presenza delle varici ma anche per valutarne correttamente le dimensioni e la presenza di segni di rischio. Pertanto la valutazione delle varici va fatta durante la retrazione dell'endoscopio, mantenendo l'esofago ben disteso dopo aver svuotato lo stomaco dall'aria.

È opportuno valutare le seguenti caratteristiche:

- **numero dei tronchi varicosi**
- **decorso:** lineare o tortuoso
- **colore:** blu o bianco. (Le varici piccole sono più spesso bianche, quelle grandi blu, ma il colore delle varici non sembra avere valore prognostico per il sanguinamento)
- **sede:** nella maggior parte di casi le varici si trovano nell'esofago medio-distale (dai 25-30 cm dagli incisivi); raramente possono essere osservate nell'esofago prossimale
- **dimensioni:** la valutazione delle dimensioni delle varici è fondamentale poiché è universalmente noto che le dimensioni delle varici correlano con il rischio di emorragia (14), e le varici di grosse dimensioni impongono di iniziare un trattamento profilattico per il sanguinamento.

Tra le molte classificazioni proposte per codificare le dimensioni delle varici esofagee, la più utilizzata quella della Japanese Research Society for Portal Hypertension (15).

Questa classificazione distingue:

- **varici F1** (piccole e lineari)
- **F2** (dilatate e tortuose)
- **F3** (larghe e nodulari) Questa classificazione prevede anche la descrizione della sede, del colore e della presenza di segni rossi.

È stato però dimostrato che questa classificazione ha una scarsa riproducibilità e pertanto, nel consensus workshop di *Baveno I* (16) si adottò la raccomandazione di graduare le varici come piccole (<5 mm) e grandi

(>5 mm) rilevando anche le altre caratteristiche endoscopiche quali il colore, la sede, il numero e la presenza di segni rossi.

- **presenza di segni rossi sulle varici:** esistono quattro tipi di segni rossi. "Red wale marks" che appaiono come strie rosse sulla superficie della varice e rappresentano venule dilatate sulla parete varicosa; "cherry red spot" che sono piccoli lesioni circolari di diametro inferiore a 2 mm; "ematocisti" che è una lesione circolare in genere singola; "rossore diffuso" che consiste in un'area rossa al di sopra di una o più varici. Oltre alla presenza/assenza dei segni rossi è importante anche la loro numerosità. Tra i parametri sopra descritti, quelli fondamentali da rilevare nella descrizione delle varici esofagee sono le dimensioni, la presenza e la numerosità dei segni rossi e la loro localizzazione nell'esofago.

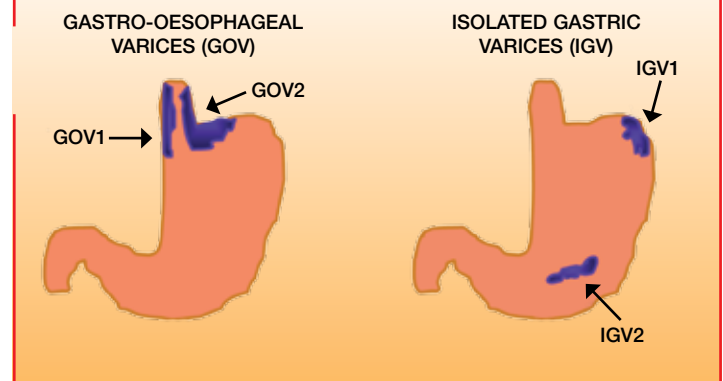
Le dimensioni delle varici, la presenza di segni rossi e la gravità dell'epatopatia valutata con la classificazione di *Child-Pugh* sono le variabili che costituiscono l'*indice NIEC* (North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal varices) (14). L'indice NIEC permette di stratificare i pazienti in classi di rischio crescente di prima emorragia da varici esofagee, ed è stato validato in serie di pazienti indipendenti. Tuttavia, solo circa il 40% dei pazienti che sanguinano rientra tra quelli identificati come ad alto rischio dall'indice, mentre circa il 20% dei pazienti sanguinanti appartengono alle classi definite "a basso rischio". Inoltre, l'indice NIEC è stato creato come indice prognostico per pazienti non in terapia con beta-bloccanti non cardioselettivi e non è stato validato in pazienti trattati. Esso ha comunque il merito di aver riconosciuto che la prognosi del sanguinamento è correlata alla gravità dell'epatopatia di base. In conclusione, anche se le dimensioni delle varici sono il più rilevante fattore prognostico di rischio di sanguinamento, la presenza di segni rossi e la gravità dell'epatopatia sono fattori di rischio addizionali da prendere in considerazione nella stima del rischio di primo sanguinamento. Per tale ragione, viene raccomandato che i pazienti in classe C di *Child-Pugh* con piccole varici con segni rossi dovrebbero essere sottoposti a profilassi dell'emorragia (17).

Varici gastriche

Anche le varici gastriche vengono diagnosticate endoscopicamente: se vi è difficoltà a differenziare le varici

dalle pliche gastriche si può utilizzare l'ecoendoscopia. La classificazione più utilizzata è quella di Sarin et al. (18) (**figura 3**), che classifica le varici gastriche in base alla loro localizzazione e al rapporto con le varici esofagee.

figura 3: classificazione di Sarin delle varici gastriche (20)



Le varici gastriche in continuità con le varici esofagee vengono classificate come GOV, quelle isolate come IGV. Pertanto si distinguono i seguenti tipi di varici gastriche:

- **GOV1:** varici gastroesofagee che si prolungano verso la piccola curva
- **GOV2:** varici gastroesofagee che si prolungano in direzione del fondo
- **IGV1:** varici isolate del fondo gastrico
- **IGV2:** varici isolate in altre sedi. L'utilizzo della classificazione di Sarin è consigliato in numerose linee guida (19) perché è semplice, ha una buona correlazione con la fisiopatologia ed è di supporto nella scelta terapeutica. La localizzazione delle varici correla strettamente col rischio di sanguinamento: l'incidenza a 2 anni di sanguinamento è pari al 78% per le IGV1, al 54% per le GOV2, al 28% per le GOV1 e al 9% per le IGV2 (18).

È interessante notare che, anche per le varici gastriche, le variabili predittive del sanguinamento sono le dimensioni delle varici, la presenza di segni rossi e il grado di compromissione della funzione epatica (classificazione di *Child-Pugh* (20). Per il sanguinamento acuto da varici IGV1 e IGV2 e GOV2 è raccomandata la terapia endoscopica con adesivi tissutali (es. N-butil-2-cianoacrilato), mentre le varici GOV1 possono essere trattate sia con legatura endoscopica che con adesivi tissutali (19).

Corrispondenza

Roberto de Franchis
Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche
Università di Milano
Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia
Ospedale Luigi Sacco, Polo Universitario
Via G. B. Grassi, 74 - 20157 Milano
Tel. + 39 02 39043300
Fax + 39 02 50319838
e-mail: roberto.defranchis@unimi.it

Bibliografia

1. Savary M, Miller G. The esophagus Handbook and atlas of endoscopy Solothorn Switzerland: Gassman Ag, 1978.
2. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL et al. The endoscopic assesment of oesophagitis: a progress report on observer agreement Gastroenterology 1996;111:85-92.
3. Lundell LR, Dent J, Bennett JR et al Endoscopic assesment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut 1999;45:172-180.
4. Sharma P, Dent J, Armstrong D et al The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C&M criteria Gastroenterology 2006;131:1392-399.
5. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. BMJ 1995;311:222-26.
6. Thomopoulos KC, Vagenas KA, Vagianos CE et al. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:177-82.
7. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. Gastrointest Endosc 2009;70:212-224.
8. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet 1974;2(7877): 394-97.
9. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1994 Sep 15;331(11):717-27.
10. Rockall TA Logan RF, Devlin HB et al. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Lancet 1996;347:1138-140.
11. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44:217-315.
12. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatology 1992;16:1343-349.
13. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Hepatology 2007;46:922-386.
14. **North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicentre study. N Engl J Med 1988;319:983-89.**
15. Japanese Research Society for Portal Hypertension. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. Jpn J Surg 1980;10:84-87.
16. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. J Hepatol 1992;15:256-61.
17. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2005;43:167-76.
18. **Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatology 1992;16:1343-349.**
19. de Franchis R, Baveno V. Faculty. Revising consensus in portal hypertension. Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2010 Oct;53(4):762-8.
20. Kim T, Shijo H, Kokawa H et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. Hepatology. 1997;25:307-12.