



GESTIONE

3

di un Servizio di Endoscopia Digestiva

Profilassi antibiotica, problemi di coagulazione e biopsia in endoscopia digestiva

a cura di *Paolo Pizzetti*

Massimo Primignani e Armando Gabbrielli



RECORDATI



il libro bianco dell'endoscopista

PROGETTARE, REALIZZARE

ORGANIZZARE e

GESTIRE

**un Servizio
di Endoscopia Digestiva**

Felice Cosentino

Giorgio Battaglia

Enrico Ricci

Profilassi antibiotica, problemi di coagulazione e biopsia in endoscopia digestiva

a cura di *Paolo Pizzetti*

Massimo Primignani e Armando Gabrielli



in questo *fascicolo*
di **GESTIONE** 

La profilassi antibiotica in endoscopia digestiva	5
a cura di: Paolo Pizzetti, Giovanni Ballardini	
L'endoscopia in pazienti con problemi di coagulazione	11
a cura di: Massimo Primignani, Federica Fabris, Giovanna Petazzi, Marco Moia	
La biopsia nel tratto gastroenterico	19
a cura di: Armando Gabbrielli, F.M. Di Matteo	



© 2003 AREA QUALITÀ® S.r.l.
Via Comelico, 3 - 20135 MILANO
E-mail: info@areaqualita.it
Tutti i diritti riservati

Questo fascicolo è stato stampato dalla tipografia
Vigrafica di Monza nel mese di maggio 2003
Impaginazione: il Bozzetto - Milano

La profilassi antibiotica in endoscopia digestiva

Paolo Pizzetti, Giovanni Ballardini

U.O. di Diagnostica e Chirurgia Endoscopica, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano

INTRODUZIONE

È documentato che le manovre endoscopiche sia diagnostiche che terapeutiche comportano una batteriemia [1,2].

Essa è legata soprattutto ad alcuni interventi d'endoscopia operativa quali la dilatazione di stenosi esofagea, sclerosi delle varici, ERCP in pazienti con stasi biliare, posizionamento di gastrostomie endoscopiche percutanee.

D'altra parte anche semplici procedure mediche come l'esplorazione rettale o il clisma opaco, e addirittura atti della vita quotidiana come la pulizia dei denti (vedi TABELLA 1), possono provocare batteriemia [3].

La maggior parte di queste batteriemie sono asintomatiche e la grande diffusione delle tecniche endoscopiche, sia diagnostiche che operative non è stata seguita da un aumento di incidenza delle endocarditi che rappresentano la più temibile delle complicanze infettive [1].

Per questo motivo vi è la necessità di definire in modo preciso le indicazioni alla profilassi, allo scopo di ridurre il più possibile le complicanze degli atti endoscopici e al tempo stesso di evitare l'uso indiscriminato degli antibiotici.

L'USO INDISCRIMINATO DI ANTIBIOTICI

- può comportare dei rischi allergici al paziente
- aumenta le resistenze batteriche
- dilata la spesa sanitaria

TAB. 1: INCIDENZA DI BATTERIEMIA

Batteriemia in soggetti immunocompetenti a seguito di procedure coinvolgenti il tratto gastroenterico

Procedure	Incidenza di batteriemia %
Lavaggio dei denti	25
Esplorazione rettale	4
Clisma opaco	11
Proctoscopia	5
Sigmoidoscopia	6-9
Coloscopia	2-4
Esofagogastroduodenoscopia	4
Varici esofagee - legatura elastica - scleroterapia	6 10-50
Dilatazioni/protesi esofagee	34-54
Laserterapia esofagea	35
ERCP - senza occlusione delle VB - con occlusione delle VB	6 11

da: Mani V. e coll. *Endoscopy* 1997;29:114-119 [3]

GLI OBIETTIVI

Tra le complicanze infettive, l'endocardite è l'evento maggiormente studiato per la sua elevata mortalità [4].

Oltre alle endocarditi possono essere correlate alle procedure endoscopiche altre complicanze infettive.

La profilassi antibiotica è finalizzata alla riduzione della loro incidenza come indicato nella TABELLA 2 [2].

TAB. 2: OBIETTIVI DELLA PROFILASSI

Finalità della profilassi antibiotica in endoscopia digestiva

Prevenzione dell'endocardite

Prevenzione della batteriemia sintomatica

Prevenzione della colonizzazione di protesi non cardiache

Prevenzione della sepsi pancreato-biliare dopo ERCP

Prevenzione dell'infezione della ferita addominale dopo PEG

da: Rey J.R. et coll. *Endoscopy* 1998; 30:318-24 [2]

PROCEDURE E RISCHIO

La batteriemia è condizionata dalla flora batterica presente nel distretto attraversato dall'endoscopio e le procedure a maggior rischio di complicanze sono elencate nella TABELLA 3 [2].

La gravità delle manifestazioni cliniche della batteriemia dipende dalla carica batterica, dalla virulenza del germe in causa e dalla presenza di fattori di rischio nel soggetto sottoposto all'esame [5].

Tra questi si annoverano:

- deficit immunitari
- vizi valvolari cardiaci
- presenza di protesi valvolari
- presenza di protesi vascolari di recente impianto
- shunt sistemico polmonare

Per quanto riguarda i germi responsabili di endocardite su valvole non operate sono, nella maggior parte dei casi, lo *Streptococcus viridans* (50%) e lo *Staphylococcus aureus* (20%).

TAB. 3: PROCEDURE ASSOCIATE CON AUMENTATO RISCHIO DI COMPLICANZE INFETTIVE

Dilatazione di stenosi esofagee	Scleroterapia endoscopica delle varici esofagee	Laserterapia nel tratto gastroenterico superiore	Posizionamento di PEG	ERCP per ostruzione biliare nota e pseudocisti pancreatiche
---------------------------------	---	--	-----------------------	---

da: Rey J.R. et coll. *Endoscopy* 1998; 30:318-24 [2]

In presenza di protesi valvolari di recente impianto, il germe più frequentemente implicato è lo *Staphylococcus epidermis*.

Altri batteri come l'*Enterococco* possono essere responsabili di endocardite in pazienti neoplastici o sottoposti a trattamenti sull'apparato gastroenterico o urinario.

Inoltre, recentemente, è stata riconosciuta l'importanza del gruppo HACEK: *Hemophilus*,

Actinobacillus, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella species* [6].

Le condizioni di rischio per endocardite sono state divise in 3 gruppi dettagliati nella TABELLA 4 [7].

In letteratura sono stati segnalati solo alcuni casi di endocardite dopo procedure endoscopiche [2].

TAB. 4: CONDIZIONI ASSOCIATE CON UN RISCHIO DI ENDOCARDITE O DI BATTERIEMIA SINTOMATICA

RISCHIO ELEVATO	RISCHIO MODERATO BASSO O TEORICO	RISCHIO NON AUMENTATO
<ul style="list-style-type: none"> • Protesi valvolare cardiaca • Pregressa endocardite • Shunt chirurgico sistemico polmonare • Protesi vascolare entro un anno dall'impianto • Severa neutropenia (neutrofili $<100 \times 10^9/l$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolasso mitralico con insufficienza • Lesioni valvolari congenite o reumatiche • Cardiomiopatia ipertrofica • Shunt ventricolo peritoneale • Trapianto di cuore • Neutropenia moderata (neutrofili $100-500 \times 10^9/l$) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolasso mitralico senza insufficienza • Difetto interatriale non complicato • Pacemaker cardiaco • Bypass coronarico • Impianto di defibrillatore • Tutti gli altri pazienti

da: Mani V. et coll. *Endoscopy* 1997;29:114-119 [3]



Sulla base di quanto sopra esposto le principali società scientifiche sia cardiologiche che gastroenterologiche hanno codificato alcune linee di comportamento pratico per l'utilizzo della profilassi antibiotica, nonché le associazioni di antibiotici da utilizzarsi, come sintetizzato nelle TABELLE 5 e 6 [2].

TAB. 5: INDICAZIONI ALLA PROFILASSI IN RELAZIONE ALLE PROCEDURE

PROCEDURE	GRUPPO DI RISCHIO	PROFILASSI
PROCEDURE AD ALTO RISCHIO <ul style="list-style-type: none"> dilatazioni esofagee scleroterapia delle varici laserterapia del tratto gastroenterico superiore 	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti ad alto rischio Severa neutropenia Pazienti a rischio moderato Pazienti a basso o normale rischio 	<ul style="list-style-type: none"> Schema A o B Schema A o B più E Schema A o B (discrezionale) non necessaria
PROCEDURE A BASSO RISCHIO	<ul style="list-style-type: none"> Pazienti ad alto rischio Pazienti a rischio moderato o basso 	<ul style="list-style-type: none"> Schema A o B (discrezionale) non necessaria
ERCP	ERCP terapeutica Tutti i pazienti con <ul style="list-style-type: none"> occlusione biliare pseudocisti pancreatiche precedenti colangiti 	Schema C
PEG	Tutti i pazienti	Schema D

modificata da: Rey J.R. et coll. *Endoscopy* 1998;30:318-24 [2]

TAB. 6: SCHEMI DEGLI ANTIBIOTICI RACCOMANDATI

A Pazienti non allergici alla penicillina

Adulti

amoxicillina 1 g i.m. + gentamicina 120 mg i.m. subito prima dell'inizio della procedura, seguiti da amoxicillina 500 mg cp. per os 6 ore dopo

Bambini (sotto i 10 anni)

amoxicillina 500 mg i.m. + gentamicina 2 mg/kg i.m. seguita da amoxicillina per os 6 ore dopo;
bimbi 5-9 anni: 250 mg; bimbi 0-4 anni: 125mg

B Pazienti allergici alla penicillina o che l'hanno assunta più di una volta nel mese precedente

Adulti

vancomicina 1 g e.v. lenta in oltre 100 minuti + gentamicina 120 mg e.v. un quarto d'ora prima della procedura;
oppure teicoplanina 400 mg e.v. + gentamicina 120 mg e.v. un quarto d'ora prima della procedura

Bambini (sotto i 10 anni)

vancomicina 20 mg/kg e.v. lenta + gentamicina 2 mg/kg e.v.; oppure teicoplanina 6 mg/kg e.v. + gentamicina 2 mg/kg e.v.

C Procedure biliari

Ciprofloxacina 750 mg per os 60-90 minuti prima della procedura; oppure gentamicina 120 mg e.v. subito prima della procedura; oppure per via parenterale un chinolonico o cefalosporina o ureidopenicillina subito prima della procedura

D Gastrostomia endoscopica percutanea

Cefotaxime 2 g (o equivalente) per via parenterale 30 minuti prima della procedura; oppure piperacillina 4 g + tazobactam 0,5 g per via parenterale; oppure amoxicillina/ac. clavulanico 1 g e.v.

E Pazienti con severa neutropenia

Adulti

ad ogni schema precedente aggiungere metronidazolo 7,5 mg/kg e.v.

Bambini

ad ogni schema precedente aggiungere metronidazolo 7,5 mg/kg e.v.

da: Rey J.R. et coll. *Endoscopy* 1998; 30:318-24 [2]

CONCLUSIONI

In conclusione il rischio di infezioni dopo la maggior parte delle procedure endoscopiche è molto basso e non esistono dei trials controllati che abbiano dimostrato l'efficacia della profilassi antibiotica e quindi l'uso indiscriminato degli antibiotici è da scoraggiare.

Tuttavia esiste un sostanziale accordo da parte

delle società scientifiche nell'utilizzo della profilassi in situazioni selezionate.

Nelle situazioni a rischio intermedio l'indicazione della profilassi è discrezionale; la sua attuazione dovrà essere valutata sulle caratteristiche del paziente e sul grado d'esperienza dell'operatore [8].



BIBLIOGRAFIA

1. Antibiotic Prophylaxis in Gastrointestinal Endoscopy. BSG Guidelines in Gastroenterology 2001: 1-10
2. Rey JR, Axon A, Budzynska A, Krouse A, Novak A. Guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (E.S.G.E.) antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy. European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Endoscopy 1998; 30:318-24
3. Mani V, Cartwright K, Dooley J, Swarbrick E, Fairclough P, Oakley C. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy: a report by a Working Party for the British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Endoscopy 1997; 29:114-119
4. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. N Engl J Med 1995; 332: 38-44
5. Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED): Antibiotic Prophylaxis in Digestive Endoscopy. Endoscopy 1998; 30:873-875
6. Practice Parameters for Antibiotic Prophylaxis-Supporting Documentation. Dis Colon Rectum, 2000; 43:1193-1200
7. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 277 1794-801
8. Infection control during gastrointestinal endoscopy: guidelines for clinical application. From the ASGE. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Gastrointest Endosc. 1999; 49:836-41

L'endoscopia in pazienti con problemi di coagulazione

Massimo Primignani¹, Federica Fabris¹, Giovanna Petazzi¹,
Marco Moia²

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Servizio di Gastroenterologia, IRCCS Ospedale Maggiore di Milano

² Centro Emofilia e Trombosi "A. Bianchi Bonomi", IRCCS Ospedale Maggiore di Milano

INTRODUZIONE

L'utilizzo crescente della terapia anticoagulante orale o dei farmaci antiaggreganti piastrinici nella profilassi primaria e secondaria degli accidenti tromboembolici cardiovascolari e cerebrali e nella profilassi della flebotrombosi venosa pone problemi di gestione quando sia necessario eseguire delle procedure endoscopiche.

Questi problemi riguardano il rischio di complicanze emorragiche correlato alla procedura in corso di terapia anticoagulante, o il rischio di complicanze tromboemboliche correlato alla sospensione della terapia o, infine, il corretto uso delle risorse (eventuale ospedalizzazione, utilizzo degli esami di laboratorio per controllare e documentare la correzione della terapia anticoagulante).

Analogamente, è frequente l'indicazione ad eseguire procedure endoscopiche in pazienti con disturbi congeniti o acquisiti dell'emostasi, per i quali è necessario valutare correttamente il ri-

schio di complicanze emorragiche e l'indicazione all'utilizzo di terapie atte a correggere il difetto emostatico, sempre costose, spesso non necessarie e, se costituite da emoderivati, potenzialmente pericolose.

La Società Americana di Endoscopia Gastrointestinale (ASGE) ha prodotto linee guida per l'esecuzione delle procedure endoscopiche in pazienti in terapia anticoagulante, mentre non esistono linee guida ufficiali per il trattamento dei pazienti con altri disturbi emostatici.

In questa presentazione sono riassunte le linee guida ASGE per la gestione dei pazienti in terapia anticoagulante orale o con antiaggreganti piastrinici, basate sulla revisione critica dei dati della letteratura e sul consenso di esperti, e vengono proposte delle indicazioni per la gestione dei pazienti con disturbi congeniti o acquisiti dell'emostasi, basate su una revisione dei dati disponibili in letteratura e sulla esperienza clinica.

LINEE GUIDA PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE O ANTIAGGREGANTE PIASTRINICA DA SOTTOPORRE A PROCEDURE ENDOSCOPICHE

ENDOSCOPIA D'URGENZA

EMORRAGIA GASTROENTERICA NEL PAZIENTE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE

Il tratto gastrointestinale è la sede più comune di sanguinamento clinicamente significativo nel paziente in Terapia Anticoagulante Orale (TAO).

Una storia pregressa di emorragia gastrointestinale, ma non di ulcera non complicata, è associata con un aumentato rischio di emorragia in corso di TAO (30% a tre anni verso 5% dei pazienti con anamnesi negativa).

Il rischio è aumentato in caso di *International Normalized Ratio* (INR) superiore al range tera-

peutico e in caso di concomitante assunzione di aspirina.

La sede del sanguinamento è più frequentemente da un sito identificabile, solitamente da una ulcera duodenale o gastrica.

Raccomandazioni

- La decisione di interrompere la TAO, rischiando complicanze tromboemboliche, deve essere pesata contro il rischio di un persistere dell'emorragia in caso di mantenimento della TAO.
- Devono perciò essere considerati la gravità dell'emorragia, il valore di INR e l'entità del rischio tromboembolico.
- L'entità della riduzione della TAO deve essere individualizzata.
- In caso di INR superiore al range terapeutico si può ricorrere a infusioni di plasma fresco congelato. L'opzione alternativa, che consiste nella somministrazione di vitamina K, ha una efficacia ritardata e comporta un allungamento del tempo richiesto per riportare in range terapeutico la TAO.
- Dopo efficace gestione endoscopica della emorragia la TAO può essere ripresa dopo alcuni giorni.
- In caso di necessità di una più rapida ripresa della terapia anticoagulante è opportuno ricorrere alla eparina in infusione o alle eparine a basso peso molecolare.

PROCEDURE ENDOSCOPICHE ELETTIVE NEL PAZIENTE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE

Le procedure endoscopiche possono essere raggruppate in due categorie: a basso o ad alto rischio di sanguinamento.

Nel gruppo **a basso rischio** rientrano le gastroscopie e le colonscopie diagnostiche, le biopsie superficiali e le polipectomie di polipi con diametro inferiore a 5 mm (limitate pertanto alla mucosa e comprendenti solo il microcircolo), le ERCP con posizionamento di stent pancreatici o biliari senza sfinterotomia, l'ecoendoscopia e la push-enteroscopy.

Tutte le altre procedure endoscopiche sono classificabili come **ad alto rischio** emorragico.

Infatti, a seguito di polipectomia con asportazione di polipo con diametro maggiore di 5

mm, l'incidenza di sanguinamento riportata in letteratura è pari al 0.4-1.6% [1,2], mentre dopo sfinterotomia endoscopica varia dal 2.5 al 5% [3] (entro 7 giorni dalla procedura).

A loro volta le condizioni che richiedono una terapia anticoagulante possono essere classificate come a basso o ad alto rischio tromboembolico.

Le condizioni a basso rischio sono la trombosi venosa profonda degli arti inferiori (dopo che sia trascorso almeno un mese di TAO), la fibrillazione atriale cronica o parossistica non associata a valvulopatia, le protesi valvolari biologiche o le protesi valvolari meccaniche aortiche.

Il rischio assoluto di un evento embolico associato alla sospensione della TAO per 4-7 giorni in pazienti a basso rischio è intorno a 1-2 per 1000 pazienti.

Ad alto rischio sono invece la fibrillazione atriale associata a valvulopatia o alla presenza di protesi valvolari meccaniche, la presenza di protesi valvolare meccanica mitralica o la presenza di valvole meccaniche in pazienti con pregressi eventi tromboembolici.

Raccomandazioni

- Se l'assunzione di TAO è temporanea, ad esempio dopo trombosi venosa profonda o fibrillazione atriale da cardiovertire, le procedure endoscopiche, se non urgenti, dovrebbero essere rimandate al momento della sospensione della terapia.

Procedure a basso rischio di sanguinamento

- Se l'assunzione di TAO è cronica o comunque l'endoscopia è urgente, le procedure a basso rischio di sanguinamento possono essere eseguite senza modifiche terapeutiche, limitandosi a controllare che l'INR non sia al di sopra del range terapeutico.

Procedure ad alto rischio di sanguinamento in pazienti a basso rischio tromboembolico

- Per le procedure ad elevato rischio emorragico, nei pazienti a basso rischio tromboembolico è necessario sospendere l'assunzione di warfarin 3 giorni prima dell'esame, assicurandosi che il valore di INR il giorno prima della procedura sia inferiore a 1.8 e il giorno stesso della procedura sia inferiore a 1.5.

Procedure ad alto rischio di sanguinamento in pazienti ad elevato rischio tromboembolico

Consigliamo di procedere secondo il seguente protocollo:

- Sospendere TAO tre giorni prima e controllare l'INR il giorno prima: se $INR \geq 1.8$ somministrare vit. K 2.5 mg per os.
- 12 ore prima della procedura somministrare eparina a basso peso molecolare (LMWH) 4000 U
- Il giorno della procedura controllare l'INR che non deve essere superiore a 1.5
- Dopo 12 ore dalla procedura iniziare profilassi con LMWH 4000 U/die oppure eparina non frazionata in infusione continua, mantenendo un aPTT di 1.5-2 e riprendere la TAO in seconda giornata alla dose abituale del paziente
- Embricare i due farmaci (TAO secondo INR, LMWH come sopra) fino a raggiungere un $INR = 2$ per due giorni consecutivi e quindi sospendere LMWH o eparina non frazionata e continuare con la sola TAO

La decisione di ripristinare più precocemente la TAO deve tenere in conto sia il rischio tromboembolico che il rischio emorragico.

Dopo sfinterotomia, nei pazienti in cui la TAO sia stata ripristinata entro tre giorni dalla procedura, il rischio emorragico è tra il 10 e il 15%. In questi casi è pertanto consigliabile utilizzare la terapia con eparina a basso peso molecolare per più tempo.

Per procedure a minore rischio emorragico, come la polipectomia del colon, la TAO può solitamente essere ripresa la notte successiva alla procedura [12].

La terapia con eparina va comunque mantenuta fino al raggiungimento del target terapeutico della TAO.

TERAPIA ANTIAGGREGANTE

L'assunzione di aspirina o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) causa deficit dell'aggregazione piastrinica tramite inibizione (irreversibile per l'aspirina, reversibile per i FANS) della cicloossigenasi piastrinica e conseguente blocco della sintesi di trombano A_2 . I dati finora pubblicati, tuttavia, indicano che l'assunzione cronica, a dosaggi standard, di aspirina o FANS non incrementa il rischio di sanguinamento clinicamente significativo (necessità di ricovero o di trasfusioni) dopo qualsiasi tipo di procedura endoscopica [9,10,11].

Raccomandazioni

- Pertanto tutte le procedure endoscopiche possono essere eseguite nei pazienti che assumono aspirina o FANS a dosi standard, in assenza di altri disturbi emostatici [12].
- I dati relativi ad altri farmaci attivi sulla funzione piastrinica, quali ticlopidina, dipiridamolo, clopidogrel o indobufene sono insufficienti per offrire indicazioni affidabili.
- In attesa di indicazioni sostanziate da studi clinici consigliamo di interrompere la somministrazione di questi farmaci pochi giorni prima di una procedura ad alto rischio di sanguinamento.

INDICAZIONI PER L'ESECUZIONE DI PROCEDURE ENDOSCOPICHE IN PAZIENTI CON DISORDINI CONGENITI O ACQUISITI DELL'EMOSTASI

Prima di sottoporre un paziente ad esame endoscopico, è fondamentale riconoscere i soggetti che presentano alterazioni congenite o acquisite della coagulazione.

Una anamnesi positiva per sanguinamenti spontanei (epistassi, gengivorragie, ecchimosi, petecchie, emottisi, ematemesi, melena, proctorragia, ematuria, ematridi, ematomi, emorragie dopo estrazioni dentarie, menorragie, metrorragie etc.) o sanguinamenti eccessivi o difficilmente controllabili in corso di piccoli interventi chirurgici rappresenta il mezzo più sensibile e a basso costo per identificare pazienti con possibili disordini congeniti o acquisiti dell'emostasi [4].

Al tempo stesso, è improbabile che un paziente adulto che abbia subito interventi chirurgici o traumi significativi senza presentare sanguinamento anormale sia portatore di un'alterazione congenita dell'emostasi.

Viceversa, i test di screening utilizzabili per la valutazione dell'emostasi, tempo di protrombina (PT), tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), tempo di emorragia e conta piastrinica non sono in realtà più utili di una indagine anamnestica accurata e, sebbene utilizzati in molti centri, non sono accurati predittori del rischio di emorragia.

La normalità dei test non è garanzia di assenza di un difetto emostatico: pazienti con forme lievi di malattia di von Willebrand, Emofilia A o B o altri disordini emostatici più rari possono avere test di screening normali, ma presentare un sanguinamento eccessivo in corso di procedure endoscopiche.

È perciò necessario, invece che eseguire i test di screening in modo indiscriminato in tutti i pazienti, eseguire i test ed ulteriori più approfondite indagini sulla funzione emostatica, eventualmente facendo valutare il paziente in ambito specialistico ematologico, nei casi in cui l'anamnesi avvalori il sospetto di un disordine emostatico.

DISORDINI CONGENITI DELL'EMOSTASI

I pazienti con disordini congeniti dell'emostasi sufficientemente gravi da richiedere il trattamento con fattori sostitutivi, in caso di indica-

zione a procedure endoscopiche dovrebbero essere gestiti in cooperazione con l'ematologo o, preferibilmente, presso centri di riferimento terziari dotati delle risorse necessarie.

Malattia di Von Willebrand

La malattia di Von Willebrand (vWD) è l'alterazione congenita più frequente della coagulazione; si manifesta con emorragie dalle mucose, menorragie, ecchimosi ed ematomi.

È a trasmissione autosomica dominante ed è caratterizzata da un'inefficiente interazione tra piastrine e parete dei vasi sanguigni secondaria a carenza parziale (tipo I) o completa (tipo III) o a disfunzione (tipo II) del fattore von Willebrand (vWF).

Poiché il vWF è il carrier del FVIII nella circolazione, bassi livelli di vWF determinano anche una riduzione della coagulabilità, per deficit di FVIII.

Le tre forme di vWD sono diverse per gravità ed approccio terapeutico.

Raccomandazioni

- Nei pazienti con vWD di tipo I, la più comune e meno grave, in caso di endoscopia a basso rischio di sanguinamento, è indicata terapia profilattica con desmopressina (DDAVP), da somministrare un'ora prima della procedura e successivamente quotidianamente, se sono state eseguite biopsie, per altri 2-3 giorni.
- La dose di DDAVP (Emosint) è di 0.3 mg/kg sottocute ogni 24 ore.
- La DDAVP, che è un analogo sintetico della vasopressina, stimola la liberazione dall'endotelio di FVIII e vWF e ne determina un incremento di 3-5 volte dei livelli circolanti; può

causare vasospasmo (va perciò considerata la coesistenza di cardiopatia ischemica) e, per somministrazioni ripetute, iponatriemia, causata dalla riduzione della escrezione renale di acqua libera.

- Se, invece, l'endoscopia è ad alto rischio di sanguinamento, o in ogni caso nei pazienti con vWD tipo II e tipo III [5,6], in cui la DDAVP è spesso inefficace, è necessaria la terapia sostitutiva con infusione di fattore VIII, utilizzando preparazioni contenenti alte concentrazioni di vWF alle dosi indicate per l'Emofilia A grave (vedi oltre).
- Va ricordato che le preparazioni più purificate di Fattore VIII non contengono vWF in quantità sufficiente, mentre i preparati ricombinanti non ne contengono affatto. I concentrati trattati con metodi di inattivazione dei virus sono da preferirsi perché più sicuri rispetto al crioprecipitato.

Emofilia A e B

I pazienti con deficit di fattore VIII (emofilia A) o di fattore IX (emofilia B), malattie geneticamente determinate, X-linked, oltre ad avere un'anamnesi familiare suggestiva, presentano manifestazioni cliniche caratteristiche: massivi e spontanei sanguinamenti localizzati alle grosse articolazioni (emartri), ai tessuti molli e alle mucose.

- Nel caso in cui un paziente con emofilia A o B grave (FVIII o FIX < 1%) o moderata (FVIII o FIX < 5%) già diagnosticata debba essere sottoposto a procedura endoscopica, con la possibilità che sia terapeutica, è necessario somministrare, un'ora prima della manovra, concentrati di fattore VIII o fattore IX in dose sufficiente a garantire un'attività del fattore pari a 0.8-1.2 U/ml.

- È necessario misurare il livello basale e post-infusione per determinare la risposta (è possibile infatti che il paziente presenti anticorpi contro il fattore carente).
- Se l'endoscopia eseguita è stata solo diagnostica e senza comparsa di complicanze, non sono necessarie ulteriori infusioni.
- Se è stata eseguita una biopsia della mucosa, è necessario somministrare l'equivalente del 75% della dose iniziale ogni giorno, nei successivi 2-3 giorni.
- Se invece la procedura endoscopica è stata di tipo terapeutico, occorre mantenere l'attività del fattore a 0.3-0.5 U/ml con infusioni di concentrati per circa 14 giorni, controllando quotidianamente i livelli plasmatici del fattore carente. Le infusioni di Fattore VIII vanno eseguite ogni 8-12 ore. Nei pazienti con Emofilia B, poiché l'emivita del Fattore IX è di 18-24 ore, è sufficiente una infusione giornaliera.

Indicazioni per la posologia

È sicuramente preferibile ottenere un consulto ematologico.

Qualora non sia possibile o, comunque si desideri comprendere i principi della terapia sostitutiva con fattori della coagulazione, occorre considerare i seguenti punti.

Per definizione, 1 U di fattore è la quantità presente in 1 ml di di plasma (100%).

I pazienti con Emofilia A o B in forma grave hanno, rispettivamente, attività di Fattore VIII o IX inferiori a 1% (0.01 U/ml).

La dose richiesta può essere calcolata considerando le seguenti variabili:

- la attività basale del fattore carente
- la attività che si vuole ottenere (in funzione del rischio emorragico della procedura)
- il volume plasmatico stimato del paziente
- il volume di distribuzione del fattore carente.

Ad esempio, in un uomo di 70 kg con Emofilia A grave (Fattore VIII <1%), con volume plasmatico di 40 ml/kg in cui si vuole ottenere una attività normale del fattore VIII, la dose calcolata sarà di 2800 U (1U per 2800 ml).

Poiché il volume di distribuzione del fattore VIII è maggiore del volume plasmatico, la posologia andrà incrementata di circa il 20%.

Per un paziente con Emofilia B, poiché il volume di distribuzione del Fattore IX è ancora maggiore, la dose calcolata sulla base del volume plasmatico dovrà essere circa raddoppiata.

Emofilia A lieve

La DDAVP può essere utilizzata nei pazienti con Emofilia A lieve (con livelli di Fattore VIII >5%) per le procedure endoscopiche a basso rischio.

Piastrinopatie e piastrinopenie

Le alterazioni funzionali delle piastrine costituiscono un raro gruppo di malattie congenite che determinano emorragie prolungate nel tempo.

Possono riguardare l'adesione delle piastrine (sindrome di Bernard-Soulier), l'aggregazione piastrinica (trombo-astenia di Glanzmann), l'attività secretiva (deficit di alfa granuli, deficit di granuli densi) o procoagulante.

Poiché in queste condizioni le piastrine non sono funzionanti, sono indicate trasfusioni piastriniche secondo le modalità riportate per le piastrinopenie.

Molteplici sono, invece, le condizioni determinanti una alterazione quantitativa delle piastrine, mediante una riduzione della sintesi, un'aumentata distruzione o per sequestro.

L'approccio terapeutico o profilattico è correlato al valore della conta piastrinica.

Non esistono linee guida accettate a livello internazionale, ma ciascun centro si regola secondo criteri propri.

Secondo alcuni autori inglesi e americani la trasfusione profilattica di concentrati piastrinici è sempre indicata quando la conta piastrinica è inferiore a 10.000/ μ l.

Raccomandazioni

- In presenza di fattori di rischio addizionali (quali l'esecuzione di endoscopia a basso rischio emorragico con conta piastrinica inferiore a 20.000/ml, oppure endoscopia ad alto rischio emorragico con conta piastrinica compresa tra 20.000 e 50.000/ml) la trasfusione è comunque raccomandata [6,7].

PIASTRINOPENIA AUTOIMMUNE

La gestione dei pazienti con piastrinopenia autoimmune (malattia di Werlhof) presenta delle problematiche differenti: le procedure elettive dovrebbero essere posposte per il tempo sufficiente a consentire alla terapia medica (corticosteroidi, immunosoppressori, splenectomia) una possibilità di successo (conta piastrinica di almeno 20.000-30.000/ μ l).

Raccomandazioni

- Quando la procedura endoscopica è di urgenza immediata è indicata la trasfusione piastrinica (6-8 U) e altre piastrine dovrebbero essere infuse successivamente in caso di sanguinamento. In questi pazienti, il controllo della conta piastrinica dopo trasfusione non offre risultati attendibili e non è quindi necessario.
- Se invece la procedura endoscopica può essere rinviata di almeno 48-72 ore si possono praticare boli endovenosi di 60 mg di metilprednisolone ogni 6 ore e successivamente valutare la conta piastrinica.
- Alternativamente, la somministrazione endovenosa di gammaglobuline (1 g/kg/die per due giorni), agendo attraverso il blocco dei recettori piastrinici per le cellule endoteliali, ottiene incrementi della conta piastrinica, tuttavia di breve durata. Questa terapia è, inoltre, particolarmente costosa.

Cirrosi epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica le anomalie emostatiche sono complesse e multifattoriali; infatti sono implicate diverse alterazioni, tra cui una ridotta sintesi dei fattori procoagulanti e degli inibitori della fibrinolisi e un deficit di piastrine dovuto a ridotta sintesi e a sequestro splenico.

Prima di sottoporre un paziente epatopatico grave a manovra endoscopica è pertanto necessario prendere alcuni provvedimenti per correggere la piastrinopenia (indicazioni profilattiche sopra discusse) e ridurre il valore del tempo di protrombina.

Raccomandazioni

- Se viene eseguita una procedura a basso rischio emorragico è sufficiente che il PT ratio sia inferiore a 2.5, mentre per le manovre ad alto rischio è necessario che il PT ratio sia minore di 1.5.
- Per tali correzioni coagulative viene correntemente utilizzata la vitamina K; se inefficace, il plasma fresco congelato [6,8].

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale è presente una coagulopatia complessa dovuta, almeno in parte, ad un difetto qualitativo piastrinico acquisito.

Raccomandazioni

- È consigliabile eseguire la dialisi poco prima di una procedura endoscopica ad alto rischio emorragico sia perché la seduta dialitica è in grado di correggere tale alterazione sia perché è meglio evitare che l'infusione di eparina, necessaria durante la dialisi, sia successiva alla procedura endoscopica.
- Anche la DDAVP è in grado di correggere parzialmente il difetto emostatico del paziente uremico.

BIBLIOGRAFIA

1. Waye JD, Kahn O, Auerbach ME. Complication of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6: 343-77
2. Rosen L, Bub DS, Reed JF, Nastasee SA. Hemorrhage following colonoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1126-31
3. Aliperti G. Complications related to diagnostic and therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6 : 379-407
4. Colon-Otero G., Cockerill KJ, Bowie EJW. How to diagnosi bleeding disorders. *Postgrad Med* 1991; 90: 145-50
5. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97(7): 1915-9
6. Van Os EC, Kamath PS, Gostout CJ, Heit JA. Gastroenterological procedures among patients with disorders of hemostasis: evaluation and management recommendations. *Gastrointest Endosc* 1999; 50 (4): 536-43
7. Callow CR, Swindell R, Randall W, Chopra R. The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Haematol* 2002; 118(2): 677-82

8. Parravicini A, Marconi M, Morelati F, Rebulli P, Riccardi D, Silvani C. Manuale di terapia trasfusionale. Centro Trasfusionale Ospedale Maggiore Policlinico di Milano Editore. Milano. 1995
9. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC et al. : Endoscopic sphincterotomy complications and their management: An attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-93
10. Freeman M, Nelson D, Sherman S, Haber GB, herman ME, Dorsher PJ, et al. Complication of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl Med* 1996; 335: 909-18.
11. Shiffman ML, Farrell MT, Yee YS. Risk of bleeding after biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDS. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 458-62.
12. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF, Mallory JS, Raddawi HM, Vargo JJ 2nd, Waring JP, Fanelli RD, Wheeler-Harbourgh J. Guideline on the management of anti-coagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(7): 775-9
13. Choudari CP, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in patients treated with anticoagulant drugs. *Gut* 1995; 36: 483-4

La biopsia nel tratto gastroenterico

Armando Gabbrielli, F.M. Di Matteo

Dipartimento di Malattie dell'Apparato Digerente, Servizio di Endoscopia Digestiva dell'Università "Campus Bio-Medico" di Roma

INTRODUZIONE

In corso di un esame endoscopico, al fine di incrementare le informazioni diagnostiche oltre l'aspetto macroscopico, una varietà di accessori possono essere impiegati attraverso il canale operativo dello strumento.

Senza dubbio quello di più frequente uso è la pinza bioptica.

Sebbene le pinze bioptiche siano simili, esse variano in diametro, in morfologia (se hanno o meno tra le valve l'ago al fine di ancorarsi al tessuto bersaglio di biopsia, e se le valve sono chiuse o fenestrate) e sulla possibilità di eseguire prelievi multipli con un solo passaggio.

LE PINZE BIOPTICHE

La più comune pinza bioptica è quella da 2.2 mm di diametro esterno delle valve chiuse, per una lunghezza del "cup" variabile dai 3-4 mm a seconda dei modelli ed una apertura completa delle due valve di 6 mm; questo modello è utilizzabile attraverso un canale operatore standard da 2.8 mm.

Il grado di profondità del morso, come successivamente vedremo, è in relazione a diversi fattori inerenti al tipo di pinza utilizzata, tecnica impiegata ed al tipo di organo da biopsiare (es. il maggiore spessore delle pliche del corpo gastrico).

LE PINZE "TWO-BITE" E "MULTIBITE"

Le pinze "Two-bite" e "Multibite" consentono multipli prelievi con un singolo passaggio.

Per il primo tipo di pinza non sono state rilevate differenze statisticamente significative con la pinza "single-bite" riguardo all'adeguatezza,

integrità e profondità del prelievo, ma esiste un rischio significativo di perdita del campione (il primo in particolare) e questo incrementa la probabilità di errore di campionamento [1].

La qualità dei prelievi bioptici ottenuti con pinze "Multibite" è comparabile a quella ottenuta con prelievi con pinze tradizionali.

L'impiego di questo tipo di pinza consente un esame più rapido poiché 4 campioni possono essere prelevati con un singolo passaggio e ciò è utile nelle situazioni dove sono necessari campionamenti bioptici multipli (es. mappaggio dell'intero colon nelle pancoliti in rettocolite ulcerosa RCU) o nei casi in cui è necessario ridurre il rischio di trasmissione di infezioni [2].

LA PINZA JUMBO

La pinza Jumbo è esclusivamente impiegata con canali operativi da 3.6 mm.

L'apertura delle due valve è di 7-9 mm.

Le biopsie ottenute sono di superficie maggiore della pinza standard ma generalmente non più profonde [3].

Il loro impiego sembra essere sicuro al pari di ogni altra pinza bioptica [4], e garantisce una migliore qualità bioptica che consente al patologo un più agevole orientamento e sezione.

LE PINZE PEDIATRICHE

Le pinze pediatriche (1.8 mm) d'impiego nei centri di Endoscopia che usano correntemente l'endoscopia trans-nasale sembrano garantire un'adeguatezza diagnostica paragonabile alle pinze standard da 2.2 mm per la verifica di displasia nell'esofago di Barrett [5] e per l'eradicazione da *H. pylori* [6] effettuata anche con Test-rapido all'ureasi.

LA PINZA PER HOT-BIOPSY

La pinza per hot-biopsy viene impiegata per la rimozione di piccoli polipi (generalmente delle dimensioni <6 mm) e coagulazione della loro base, attraverso il passaggio di corrente di coagulazione attraverso la gabbia formata dalle valve della pinza.

L'azione dell'elettrocauterio rende spesso i prelievi biotipici non interpretabili dal patologo. L'impiego dell'hot biopsy è sicuro secondo alcuni autori (7-8), ma deve essere posta cautela nel caso dell'uso nel colon dx (9).

LE PINZE MONOUSO

Negli anni recenti vi è stato un incremento costante nell'impiego di materiale monouso.

Le pinze monouso hanno il vantaggio di essere più sicure, per ciò che concerne la possibilità di trasmissione d'infezioni da un paziente all'altro, e consentono un risparmio sia di materiale umano che di consumo, utilizzato nella loro pulizia e sterilizzazione.

Per contro l'ampio uso di componenti monouso impone un carico di lavoro nell'incenerimento dei materiali.

Studi effettuati per stabilire la qualità del campionamento biotipico con pinze monouso o pluriuso sono abbastanza contrastanti.

Alcuni studi hanno rilevato una differenza statisticamente significativa riguardo la grandezza del campione [10] senza però inficiare l'adeguatezza dello stesso per una corretta diagnosi istologica.

Per contro altri gruppi hanno evidenziato un maggiore volume e profondità della biopsia con pinza monouso comparata con una pluriuso di pari dimensioni e tipo [11-12], sia in corso di esame endoscopico condotto attraverso il tratto digestivo superiore che inferiore.

Riguardo ai costi, le pinze pluriuso sembrano avere un preciso vantaggio, secondo uno studio diventano costo-efficaci già dopo appena 7 prelievi [13].

MODALITÀ DI MIGLIORAMENTO DELLA TECNICA DI BIOPSIA [14]

COME PROCEDERE

a

Desufflare e non spingere. In alcuni tratti del tubo gastroenterico al fine di ottenere biopsie profonde è necessario desufflare aria dal lume intestinale per fare sì che le valve della pinza prendano il più profondamente possibile la mucosa [15].

b

Posizionamento dell'endoscopio con tecnica di rotazione.

Nelle sedi anatomiche dove la pinza biotipica esce in maniera tangente alla superficie da biotipizzare (esofago), la pinza viene retratta sino all'estremo dell'endoscopio, la punta dell'endoscopio viene flessa contro la parete così da ottenere con una leggera spinta, il posizionamento delle valve della pinza a ridosso della mucosa. Una leggera suzione è applicata durante la chiusura della pinza.

c

Il trasferimento del campione dalla pinza alla formalina. Il sistema migliore è quello della rimozione del pezzo con ago; l'agitamento della pinza nella provetta compromette la qualità del campione. Questo è valido soprattutto nelle lesioni essudative e dove è sospetta una genesi infettiva. Non da tutti è condiviso l'orientamento del campione in particolare se non effettuato da personale allenato, poiché l'istologo lo farà meglio durante il fissaggio.

d

Non contaminare con altro materiale la provetta che contiene il fissativo.

e

Non più di 4 biopsie a provetta. Salvo eccezioni non conviene fissare più di 4 biopsie in un blocchetto per poterle sezionare correttamente con un preciso orientamento per consentirne una buona lettura.

BIOPSIA DELL'ESOFAGO

Una condizione nella quale la biopsia ha importanza sia nella diagnosi che nella sorveglianza è l'esofago di Barrett (EB).

In tale affezione il normale epitelio squamoso dell'esofago distale, è sostituito da epitelio colonnare di tipo gastrico e/o intestinale.

La componente intestinale può inoltre andare incontro a modificazioni displastiche e/o neoplastiche.

La tradizionale definizione di EB è la presenza di epitelio colonnare che dalla giunzione esofago-gastrica si estende per più di 3 cm prossimalmente con aree o lingue di mucosa più o meno confluenti.

Crescente interesse è rivolto a quelle condizioni in cui l'estensione dell'epitelio colonnare è < 3 cm (EB corto).

Recentemente l'utilizzazione di colorazioni vitali (Lugol ed Blu di Metilene) ha permesso l'esecuzione di prelievi biotipici mirati.

L'EB e la possibile presenza di metaplasia intestinale e displasia è verificabile solo biotipicamente e mediante la biopsia se ne può definire l'estensione.

Le sedi su cui effettuare biopsie sono [16]:

- **Biopsie ad intervallo di 1 cm per il EB corto o per la displasia; ad intervallo di 2 cm per l'EB lungo (da 2 a 4 per livello sui quattro quadranti, 4 per la displasia), iniziando 1 cm al disotto della giunzione gastro-esofagea (2 biopsie), ed estendendosi per 1 cm al di sopra della giunzione squamo-colonnare (da 2 a 4 biopsie).**

Le biopsie dovrebbero essere inviate al patologo separatamente indicandone il livello dall'arcata dentaria, le lingue di mucosa e la lesione sospetta [17].

Per la sorveglianza le linee guida dell'ASGE raccomandano che gli intervalli siano determinati dalla presenza e grado di displasia come indicato nella TABELLA 1 [18].

TAB. 1: SORVEGLIANZA NELL'E.B.

Grado di displasia	Follow-up endoscopico
Nessuna	Dopo due risultati negativi, ogni 2-3 anni
Lieve	Ogni 6 mesi x 2 anni, poi ogni anno
Severa	Conferma di un operatore più esperto; mucosetomia o endoscopia ogni 3 mesi

Le più comuni infezioni esofagee sono da *Candida Albicans*, *Herpes Simplex virus* e *Citomegalovirus*.

Sebbene le prime due siano fattori causali di esofagite in pazienti immunocompetenti, tutti e tre gli agenti sono comuni in soggetti immunocompromessi, con AIDS, in stati di immunodeficienza acquisita (trapiantati ed in chemioterapia).

Gli aspetti endoscopici mimano l'esofagite erosiva con caratteristiche morfologiche differenti nelle tre forme.

Nell'esofagite da *Candida* le lesioni sono costituite da un essudato biancastro, intervallato da mucosa di aspetto normale o eritematoso, che nelle fasi avanzate può rivestire completamente il lume esofageo con presenza di ulcerazioni.

Nell'esofagite erpetica le lesioni dapprima vescicolari, poi ben demarcate depresse al centro con margini rilevati, nelle fasi avanzate tendono a confluire.

Le alterazioni citopatologiche sono più evidenti sui margini ed in tale sede devono essere effettuate le biopsie.

Nell'esofagite da *Citomegalovirus* si rilevano lesioni più superficiali (in genere erosioni) con aspetto centrale reticolato e con margini non rilevati [19].

La diagnosi biotipica del carcinoma esofageo è estremamente accurata, nel 96% dei casi due biopsie documentano la presenza di carcinoma raggiungendo il 100% di accuratezza diagnostica con 6 biopsie [20].

Appare quindi superfluo l'impiego di colorazioni eccezione fatta nel rilevare la metaplasia intestinale, la displasia e l'early cancer esofageo.

BIOPSIA DELLO STOMACO

Più che mai in questa sede è importante definire al Patologo la descrizione della sede in cui vengono effettuate le biopsie dal momento che tre sono le diverse aree morfo-funzionali: mucosa delle ghiandole sottocardiali, mucosa oxintica, mucosa delle ghiandole antrali.

Utili informazioni per il Patologo sono la descrizione della lesione, la terapia farmacologica in atto o pregressa (pregressa terapia eradicante, uso di FANS, uso di IPP).

Nel corso di un esame routinario, due sono le biopsie prese nell'antro e due nel corpo gastrico, indipendentemente dalla patologia.

Le biopsie nel fondo sono in genere effettuate con strumento in posizione d'inversione con un discreto grado d'insufflazione [21].

Le biopsie dell'antro gastrico dovrebbero essere fatte nell'area prepilorica poiché il terzo prossimale dell'antro potrebbe essere costituito quasi interamente da mucosa oxintica.

Le biopsie dell'area oxintica (corpo gastrico) effettuate con il quesito di atrofia dovrebbero essere effettuate nel corpo lungo la grande curva dove le pliche gastriche sono maggiormente rappresentate e spesse.

Alcuni autori consigliano come sede di biopsia la porzione di corpo distante almeno 10 cm dal LES [22], anche se in certi pazienti (ad es. quelli con ernia jatale) tale distanza potrebbe essere eccessiva e ciò potrebbe comportare una sovrastima dell'atrofia proprio per la presenza di ghiandole miste della zona di transizione antro-corpo.

Ci sono alcune patologie per le quali è necessario un mappaggio dello stomaco:

- in presenza di un adenoma o di displasia
- definizione istologica del margine prossimale di una lesione neoplastica
- verifica del moncone gastrico residuo
- MALT pre e post-terapia
- Ci sono altre **due condizioni** in cui un possibile ruolo della sorveglianza endoscopica è risultato contraddittorio nelle conclusioni: la gastroresezione per patologia benigna (23) e l'anemia perniciosa (24,25) in pazienti giovani o in soggetti con familiarità per cancro gastrico.

Le sedi in cui effettuare le *biopsie per un mappaggio* sono [26]:

- Due biopsie effettuate nel fondo, da sei a otto lungo la grande curva del corpo, da quattro a cinque lungo la piccola curva del corpo, da tre a quattro lungo la grande e piccola curva dell'antro.

Le biopsie da ciascuna delle suddette zone vanno poste in provette con fissativo, separate e non in numero maggiore di quattro per ciascuna provetta [26].

QUANDO BIOPSIARE PER STABILIRE L'ESISTENZA DI UNA NEOPLASIA

ULCERA GASTRICA

Circa il 5% delle ulcere gastriche di aspetto benigno è in realtà maligno.

Da quattro a sei biopsie, se bene condotte, sono sufficienti per la diagnosi di malignità.

Il miglior sito per effettuare una biopsia è il bordo del cratere ulceroso [27] ed in minor misura la base del cratere ulceroso.

POLIFI GASTRICI

La maggior parte dei polipi gastrici (70-90%) sono iperplastici o di tipo fundico [28].

Solo i polipi adenomatosi hanno il rischio di degenerazione maligna; questo rischio è direttamente proporzionale alla grandezza [29].

Dal momento che i polipi possono essere la combinazione di una quota iperplastica e adenomatosa le biopsie endoscopiche possono misinterpretare la natura di una formazione, possono quindi mancare focolai di carcinoma in un polipo adenomatoso [30], di qui la necessità di procedere quanto più possibile a polipectomia.

Alcuni studi mostrano un rischio incrementato di sviluppare un cancro gastrico nella mucosa gastrica distinta da quella del polipo gastrico [31].

Questa associazione sembra essere più stretta per i polipi adenomatosi e sembra incrementare con l'età.

Corretto è effettuare biopsie sia nel corpo lungo la grande curva per indagare una concomitante atrofia gastrica, sia in regione prepilorica e per stabilire una infezione da *Hp*.

PLICHE GASTRICHE GIGANTI

Sotto questa forma è necessario escludere un carcinoma o un linfoma, di qui la necessità di effettuare un generoso campionamento biptico o un citologico con ago sottile, quest'ultimo preferibilmente nel corso di esame endosonografico.

Attualmente l'impiego di pinze jumbo per canale da 3.6 mm sembra il sistema di più largo uso, anche con la tecnica di morsi successivi nella stessa sede.

MALT: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma

Nel sospetto clinico o endoscopico di tale forma è necessario un campionamento biptico (>10 biopsie) in antro e corpo gastrico per vedere se il processo è esteso a più porzioni dello stomaco.

Dopo il programma terapeutico (eradicazione dell'*Hp* per il MALToma a basso-grado) deve essere effettuato un esteso mappaggio gastrico essendo la caratterizzazione della lesione prettamente istologica [32,33,34].

In questo caso, l'ausilio dell'Ecoendoscopia ha permesso di identificare i soggetti con lesioni più profonde o quelli con interessamento linfonodale perigastrico per i quali è più difficile un successo con terapia medica.

Il follow-up endoscopico e biptico dopo l'eradicazione dell'*Hp* nei pazienti con MALToma è mandatorio, ma il timing varia a seconda delle scuole. Alcuni autori suggeriscono un controllo semestrale ad eradicazione avvenuta per 1-2 aa, previa scomparsa delle alterazioni istologiche maggiori [26].

BIOPSIE GASTRICHE NELLA PATOLOGIA BENIGNA DELLO STOMACO

Scarsa è la correlazione tra l'aspetto cromatico della mucosa e le alterazioni istologiche. L'eritema dello stomaco correla assai poco con i rilievi istologici [35].

Una severa gastrite atrofica del corpo gastrico può essere presente anche con un normale aspetto endoscopico.

L'aspetto discromico con salienza del reticolo vasale sottomucoso tipico dell'atrofia oxintica severa è presente solo in una minoranza dei casi.

Nei pazienti con dispepsia non-ulcerosa con quadro endoscopico macroscopicamente negativo, contraddittori sono i risultati circa il ruolo eziopatogenetico del germe nella genesi dei sintomi [36,37].

Quando il sintomo cardine è la dispepsia per la quale non è sufficiente un'inibizione della secrezione acida per il controllo della sintomatologia, alcuni autori richiedono la ricerca del *Hp* al fine di eradicarlo.

Le biopsie in tale caso vanno effettuate in numero di due in antro (2 cm dal piloro) e corpo (lungo la grande curva).

BIOPSIA DEL DUODENO

Sebbene un ampio spettro di patologie sia causa di un appiattimento della superficie villare, per necessità di sintesi la nostra esposizione verterà sulla più frequente causa di diarrea e malassorbimento: la malattia celiaca (MC).

Attualmente la moderna manifestazione clinica della MC non è più così conclamata ma assume forme di presentazione molto più sottili (es. anemia sideropenica o riscontro di test di screening EMA o TGA positivi).

Il campionamento biptico endoscopico è più largamente diffuso del campionamento per suzione per la più semplice esecuzione.

Sebbene il materiale biptico sia di dimensioni inferiori e più difficilmente orientabile, studi clinici hanno ormai dimostrato essere perfettamente adeguato per una valutazione istologica [38,39]. Attualmente sono sufficienti almeno tre biopsie con pinze biptiche standard [40] o con la Jumbo [41,42] nella seconda o terza porzione duodenale.

Numerose classificazioni sono state impiegate per descrivere le modificazioni patologiche della mucosa del piccolo intestino.

L'appiattimento (lesione severa) è definito come la scomparsa dei villi.

Endoscopicamente talvolta è possibile apprezzare tale modificazione come appunto descritto per la MC: scomparsa delle pliche di Kerckring, aspetto tubuliforme del digiuno, aspetto scalloped, e seghettato delle pliche [43,44].

Relativamente frequente è il riscontro accidentale di MC in corso di esame endoscopico con biopsie su mucosa normale. Un recente studio l'iniziale diagnosi di MC era "inattesa" in un 10% dei casi [39].

Un aspetto endoscopico normale non è sufficiente per escludere una malattia della mucosa duodenale, tantomeno per la MC.

Le alterazioni istologiche della mucosa intestinale in corso di MC includono: un aumento degli elementi linfoidi nella lamina propria, un aumento del numero dei linfociti intraepiteliali, aspetto cuboide (piuttosto che colonnare) dell'epitelio superficiale, iperplasia cellulare dell'epitelio delle cripte o un incremento dell'indice mitotico dell'epitelio delle cripte (numero di mitosi cellulari per cripta).

Nella MC queste alterazioni biotiche si normalizzano con la dieta aglutinata con ricomparsa dei villi e normalizzazione dell'indice mitotico delle cripte, ricomparsa dell'epitelio colonnare e diminuzione della cellularità della lamina propria ed intraepiteliale [40].

Le alterazioni si sviluppano inoltre per la lunghezza dell'intestino, l'estensione e la severità di queste correlano con la clinica del paziente; dal digiuno all'ileo le alterazioni istologiche possono anche avere, più raramente, una distribuzione a zone [43].

BIOPSIA DEL COLON

Le biopsie del colon sono di cruciale importanza nella diagnostica della diarrea, nel distinguere le varie forme di colite, nello stabilirne l'estensione, nel monitorizzare l'insorgenza di neoplasie nelle forme di malattia infiammatoria cronica, nella patologia neoplastica e nella localizzazione colica di malattie sistemiche quali l'amiloidosi.

Nella valutazione del paziente con diarrea, una volta che siano stati effettuati i più accurati test di laboratorio per le feci, l'uso dell'esame endoscopico è divenuto routinario [48-51].

In struttura di terzo livello nella valutazione retrospettiva di pazienti con diarrea cronica

non-ematica, l'esame endoscopico ed il campionamento biotico hanno condotto ad una diagnosi specifica in 1/5 dei casi [52].

Non esiste una convergenza sul numero e sedi di biopsie necessarie nella valutazione di una diarrea con quadro endoscopico negativo. Nello studio pocanzi citato due erano le sedi coliche biopsiate con una media di cinque prelievi ad esame endoscopico. Alcuni autori raccomandano un minimo di due biopsie per colon discendente, sigma e retto nel caso di sigmoidoscopia, in caso di pancoloscopia in aggiunta cieco, ascendente e trasverso [53,54]. Non esiste piena convergenza nell'eseguire biopsie in corso di esame coloscopico negativo effettuato nella valutazione di diarrea non-ematica. Mancano a tutt'oggi studi prospettici a riguardo [52,55-57].

Minori dubbi insorgono nel caso di una valutazione di un paziente con diarrea ed esame endoscopico positivo.

La natura dell'infiltrato infiammatorio la distribuzione più o meno superficiale, la preponderanza dei polimorfonucleati vs linfociti nella lamina propria spingono a distinguere una forma self-limiting (acuta infettiva) da una forma di colite cronica. La modificazione dell'architettura delle cripte depone più verso un processo cronico [56].

Nel discriminare le varie forme di colite cronica l'esame endoscopico con biopsie riveste un ruolo cruciale.

L'accuratezza diagnostica della coloscopia è del 90% nel distinguere la RCU dal m. di Crohn (CD), con un 10% dei casi di diagnosi dubbia soprattutto nelle forme severe rispetto alle forme lievi-moderate [57]. La RCU è generalmente determinata da un'infiammazione limitata alla mucosa (in rari casi alla sottomucosa).

Alcuni autori hanno cercato di determinare la probabilità in un campionamento biotico di distinguere una RCU da CD.

Le tre caratteristiche biotiche del CD con più alto valore predittivo erano:

- l'eccesso degli istiociti
- la superficie mucosa con aspetto villosa
- la presenza di granulomi

Impiegando però queste tre caratteristiche, venivano identificati solo il 70% dei pazienti con CD e il 75% di quelli con RCU [58].

La diagnosi di RCU richiede l'estensione di una flogosi che interessa invariabilmente il retto e si estende prossimalmente in maniera continua sia sotto il profilo endoscopico che istologico. Il rilievo della distribuzione a segmenti, sia endoscopici che istologici orienta più verso il CD.

Recentemente comunque, i criteri di continuità dell'estensione della lesione e l'invariabile interessamento del retto sono stati da più studi sconfessati [59-60].

Alcuni autori hanno segnalato in RCU trattate, l'esclusione del retto e la distribuzione segmentaria delle lesioni nel colon [61-63]. A favore di queste osservazioni un gruppo di patologi ha riportato un 46% di biopsie rettali negativizzate in corso di follow-up endoscopico in pazienti con RCU long-standing [64].

Sebbene classicamente la RCU si estenda prossimalmente durante le recidive è pur vero che le remissioni endoscopiche ed istologiche possono essere pressoché totali.

Recentemente alcuni autori hanno riportato dopo 1 anno dalla diagnosi, su una popolazione

di 384 pazienti, il 68% un'estensione prossimale e distale della malattia [65].

Secondo alcuni questo comportamento condiziona l'impostazione della sorveglianza endoscopica (più precoce sorveglianza nei casi di pancolite).

Sia il CD che la RCU sono associate ad un aumentato rischio di sviluppare un cancro coloretale, in maggior misura nella RCU.

Dall'ottavo anno di malattia il rischio va aumentando e quindi è generalmente accettato l'inizio della sorveglianza endoscopica.

Se una buona concordanza inter-observer esiste per la displasia di grado severo (70%), non altrettanto si può dire per la displasia di basso-grado o per l'epitelio indefinito per displasia (40-50%).

Ci sono ampie variazioni nell'attuare la sorveglianza endoscopica, dalle 2 alle 6 biopsie per le sei-dieci sedi coliche [66], alle 2 biopsie ogni 10 cm [67] come schematizzato nella TABELLA 2.

Particolare attenzione deve essere posta nel rilevare lesioni displastiche associate a lesioni rilevate della mucosa colica (DALM: dysplasia associated lesion or mass).

TAB. 2: BIOPSIE IN PAZIENTI CON DIARREA O COLITE

Condizione morbosa	Colonoscopia
Diarrea con endoscopia normale	2 biopsie per cieco, ascendente, trasverso medio, discendente prossimale, sigma e retto
Sospetta IBD	2 biopsie per cieco, ascendente, trasverso medio, discendente prossimale, sigma e retto
Mucosa diffusamente infiammata	2 biopsie per cieco, ascendente, trasverso medio, discendente prossimale, sigma e retto
Infiammazione rettale solo all'endoscopia	Due serie di biopsie a due diversi livelli del retto. Assicurarsi un set di biopsie a 15-18 cm per determinare se c'è infiltrato microscopico prossimale al retto. Un set di biopsie del sigma
Lesioni focali	Biopsie da mucosa affetta e sana in provette separate. Biopsie del retto. 2 biopsie per provetta
Sorveglianza displasia in RCU	Se l'aspetto macroscopico conservato: 4 biopsie (una su ogni quadrante) nel cieco, ascendente, trasverso prossimale e distale, discendente prossimale, sigma prossimale e distale, retto prossimale e distale. Se l'aspetto macroscopico non è preservato: biopsie ogni 10 cm, ogni 5 cm negli ultimi 25 cm. In caso di RCU lato sn, 2 biopsie nel colon prossimale per restaging dell'estensione.

BIBLIOGRAFIA

1. Padda S, Shah I, Ramirez F. Adequacy of mucosal sampling with the "two-bite" forceps technique: a prospective, randomized, blinded study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:170-173
2. Fantin A, Neuweiler J, Binek J, Suter W et al. Diagnostic quality of biopsy specimens: comparison between a conventional biopsy forceps and Multibite forceps. *Gastrointest Endosc* 2001;54:600-603
3. Dandalides SM, Carey WD, Petras R, et al. Endoscopic small bowel mucosal biopsy: A controlled trial evaluating forceps size and biopsy location in the diagnosis of normal and abnormal mucosal architecture. *Gastrointest Endosc* 1989;35:197-200
4. Bernstein DE, Barkin JS, Reiner DK, et al. Standard biopsy forceps versus large-capacity forceps with and without needle [see comments]. *Gastrointest Endosc* 1995;41: 573-576
5. Saeian K, Staff D, Vasilopoulos S, et al. Barrett's metaplasia, dysplasia: detection by unsedated transnasal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:474-8
6. Saeian K, Townsend WF, Rochling FA, et al. Unsedated transnasal esophagogastroduodenoscopy (T-EGDS): an alternative approach to conventional EGD for documenting *Helicobacter Pylori* eradication. *Gastrointest Endosc* 1999;49:297-301
7. Mann NS, Mann SK, Alam I. The safety of hot biopsy forceps in the removal of small colonic polyps. *Digestion* 1999;60:74-76
8. Gilbert DA, DiMarino AJ, Jensen DM, et al. Status evaluation: Hot biopsy forceps. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Technology Assessment Committee. *Gastrointest Endosc* 1992;38: 753-756
9. Williams CB. Small polyps: The virtues and dangers of hot biopsy. *Gastrointest Endosc* 1991;37:394-395
10. Turk DJ, Kozarek RA, Botoman VA, et al. Disposable endoscopic biopsy forceps: comparison with standard forceps of sample size and adequacy of specimens. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:76-8
11. Yang R, Naritoku W, Laine L. Prospective, randomized comparison of disposable and reusable biopsy forceps in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1994;40:671-4
12. Woods K, Anand B, Cole R. et al. Influence of endoscopic biopsy forceps characteristics in tissue specimens. *Gastrointest Endosc* 1999;49:177-183
13. Kozarek RA, Raltz SL, Merriam LD, et al. Disposable versus reusable biopsy forceps : a prospective evaluation of costs. *Gastrointest Endosc* 1996;43:10-3
14. Weinstein WM. Mucosal biopsy techniques and interaction with the pathologist. *Gastrointest Endosc Clin North America* 2000;4:555-573
15. Casale V, Assisi D, Tomaselli G, et al. Comparison between plunging and traditional endoscopic techniques for esophageal biopsies: histological data. *Endoscopy* 2000;32(9):S56
16. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al. An endoscopic biopsy protocol con differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993;105:40-50
17. Ippoliti AF. Esophageal biopsy. *Gastrointest Clin Endosc North America* 2000;4:713-721
18. ASGE Guidelines. The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1998;48:663-668.
19. Silverstein FE, Tytgat GNJ. *Gastrointestinal Endoscopy*. 3.15-18. Gower Medical Publishing Ltd. 1987
20. Lal N, Bhasin D, Malik A, et al. Optimal number of biopsy specimens in the diagnosis of carcinoma of the esophagus. *Gut* 1992;33:724
21. Lembo T, Ippoliti AF, Ramers C, et al. Inflammation of gastro-oesophageal junction (carditis) in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: a prospective study. *Gut* 1999; 45:484-488
22. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter Pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplicatio. *N Engl J Med* 1996;334:1028-1022
23. Ross AHM, Smith MA, Anderson JR, et al. Late mortality after surgery for peptic ulcer. *N Engl J Med* 1982;307:519-22

24. Sjoblom SM, Sipponem P, Jarvinen H. Gastroscopic follow-up for pernicious anemia patients. *Gut* 1993;34:28-32
25. Schafer LW, Larson DE, Melton LJ III, et al. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1985;60: 444-448
26. Lunn JA, Weinstein WM. Gastric biopsy. *Gastrointest Endosc Clin North America* 2000;4:723-738
27. Hatfield AR, Slavin G, Segal AW, et al. Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach. *Gut* 1975;16:884-886
28. Nakamura T, Nakano G. Histopathological classification and malignant change in gastric polyps. *J Clin Pathol* 1985;38:754-64
29. Tomasula J. Gastric polyps: histologic types and their relationship to gastric carcinoma. *Cancer* 1971;27:1346-1355
30. Seifert E, Gail K, Weisenmuller J. Gastric polypectomy. *Endoscopy* 1985;15:8-11.
31. Harju E. Gastric polyposis and malignancy. *Br J Surg* 1986;73:632-33
32. Crump M, Gospodarowicz M, Shepherd FA. Lymphoma of gastrointestinal tract. *Semin Oncol* 1999;26:324-337
33. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types. *Mod Pathol* 1999;12:151-158
34. Isaacson PG. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Semin Hematol* 1999;36:139-147
35. Laine L, Cohen H, Sloane R, et al. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc* 1995;42:420-23
36. Friedman LS. *H. pylori* and non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1928-1930.
37. Kalantar J, Eslick GD, Talley NJ. Chronic gastritis and non-ulcer dyspepsia. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999;241:31-45
38. Thomson M, Kitching P, Jones A, et al. Are endoscopic biopsies of small bowel as good as suction biopsies for diagnosis of enteropathy? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:438-441
39. Mee AS, Burke M, Vallon AG, et al. Small bowel biopsy for malabsorption: comparison of the diagnostic adequacy of endoscopic forceps and capsule biopsy specimens. *BMJ* 1985;291:769-772
40. Freeman HJ. Small intestinal mucosal biopsy for investigation of diarrhea and malabsorption in adults. *Gastrointest Endosc Clin North America* 2000;4:739-753
41. American Gastroenterology Association medical position statement: Celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1522-1525
42. Ciclitira PJ. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1526-1540
43. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, et al. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of coeliac disease. *N Engl J Med* 1988;319:741-744
44. Jabbari M, Wild G, Goresky CA, et al. Scalloped valvulae conniventes: An endoscopic marker of celiac sprue. *Gastroenterology* 1988;98:310-315
45. Freeman HJ. Survey of gastroenterologists on the diagnosis and treatment of adult patients with celiac disease in British Columbia. *Can J Gastroenterol* 1998; 12:149-152
46. McDonald WC, Brandborg LL, Flock AL, et al. Studies on celiac sprue. IV. The response of the whole length of the small bowel to a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1964;46:573-589
47. Lewin KJ, Riddel RH, Weinstein WM. *Gastrointestinal Pathology and Its Clinical Implications*. Tokyo, Igaku-Shoin, 1992
48. Afzalpurkar R, Schiller L, Little K, et al. Self-limited nature of chronic idiopathic diarrhea. *N Engl J Med* 1992;327:1849-1852
49. Donowitz M, Kokke FT, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med* 1995;332:725-729
50. Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS. Diarrhea. In Sleisenger MH, Fordtran JS (eds). *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, ed 5, vol.2. Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp1043-1072
51. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464-1486

52. Patel Y, Pettigrew NP, Grahame GR, et al. The outcome of endoscopy plus biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 1997;46:338-343
53. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddel RH. Distribution of collagenous colitis: Utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992;22:65-70.
54. Marshall JB, Singh R, Diaz-Arias AA. Chronic, unexplained diarrhea: are biopsies necessary if colonoscopy is normal? *Am J Gastroenterol* 1995;90:372-376
55. Prior A, Lessels AM, Whorwell PJ. Is biopsy necessary if colonoscopy is normal? *Dig Dis Sci* 1987;32:673-676
56. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, et al. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: Acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;107:755-763
57. Pera A, Bellando P, Caldera D, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology* 1987;92:181-185
58. Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SGM, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: Diagnostic implications. *Gut* 1991;32:1514-1520
59. Waye JD. Endoscopy in inflammatory bowel disease. In Kirsner JB, Shorter RG (eds): *Inflammatory Bowel Disease*, ed 4. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995;pp 555-582.
60. Bernstein CN, Riddel RH. Colonoscopy plus biopsy in the inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin North America* 2000;4:755-774
61. Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, et al. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: A prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:232-237
62. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, et al. Patchy inflammation associated with distal ulcerative colitis: A prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1275-1279
63. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, et al. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3258-3262
64. Levine TS, Tzardi M, Mitchell S, et al. Diagnostic difficulty arising from rectal recovery in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 1996;49:319-323
65. Moum B, Ekbohm A, Vatn MH, et al. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564-1569
66. Bernstein CN. Challenges in designing a randomized trial of surveillance colonoscopy in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:132-141
67. Bernstein CN, Weinstein WM, Levine DS, et al. Physicians' perceptions of dysplasia and approaches to surveillance colonoscopy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2106-2114

Note

A series of horizontal dotted lines for taking notes, spanning most of the page width.



Note



A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.



nei prossimi *fascicoli*

di **GESTIONE**

*saranno trattati
i seguenti argomenti:*



Ruoli, mansioni,
responsabilità del personale



La gestione degli acquisti
e delle apparecchiature
endoscopiche



LA REALIZZAZIONE DI QUESTO PROGETTO EDUCAZIONALE È RESA POSSIBILE GRAZIE AL CONTRIBUTO DI

