

Cromoendoscopia digestivă clasică (reală)

Colorațiile intravitale sunt mult utilizate în medicina clinică și experimentală. Acestea au putut fi folosite și în gastroenterologie după introducerea endoscopiei digestive cu aparate flexibile în 1958. Utilizarea lor de rutină s-a făcut începând cu deceniul opt prin introducerea testului cu Lugol (împrumutat din ginecologie) pentru delimitarea joncțiunii eso-gastrice (Voegali), diagnosticul cancerului esofagian și esofagitelor.

Deși au un rol diagnostic incontestabil, sunt ieftine și accesibile din punct de vedere tehnic oricărui endoscopist, testele de colorare intravitală sunt încă puțin folosite ca investigații de rutină.

În literatură au fost utilizați diverși termeni care desemnează aceste tehnici: "chromoendoscopy", "chromoscopy", "vital staining", "in vivo dye staining", "in vivo dye scattering" etc.

Actual există mai multe metode cromoendoscopice, cele mai folosite în practică fiind testul cu Lugol pentru esofag, respectiv testul cu albastru de metilen și/sau roșu de Congo pentru stomac (Tab. I).

Tab. I: Colorații intravitale utilizate în endoscopia digestivă superioară

Metode contrast	Indigo carmin
	Albastru Evans
	Albastru de metilen
Metode de colorare	Albastru de toluidină
	Albastru de metilen
Metode de reacție	Soluție Lugol
	Roșu de Congo
Metoda combinată	Roșu de Congo + Albastru de metilen

Tehnică

Cromoendoscopia se bazează pe principiul evidențierii unor modificări morfo-funcționale, invizibile cu ochiul liber, datorită absorbției diferențiate a unor coloranți la nivelul suprafeței unui organ, pe baza diferitelor proprietăți fizico-chimice ale zonelor colorate.

Colorarea intravitală a mucoasei gastro-intestinale este posibilă printr-un proces de absorbție (difuziune) epitelială, sau printr-un proces de permeație a substanțelor la nivelul celulelor degenerate (necrozate).

Colorantul se administrează fie înaintea endoscopiei printr-un tub plasat în esofag ori stomac, după care pacientul este pus să-și schimbe de mai multe ori poziția pentru ca întreaga mucoasă să vină în contact cu substanța, fie este pulverizat în cursul endoscopiei printr-un cateter introdus prin canalul pensei de biopsie. A doua posibilitate este preferabilă deoarece necesită cantități mai mici de soluție (fiind astfel mai ieftină și însoțită mai rar de reacții adverse) și permite colorarea doar a unor arii mucoase bănuite patologice. De asemenea, această modalitate de administrare a colorantului permite investigarea prealabilă a tractului digestiv prin endoscopie clasică și identificarea unor zone cu modificări minime (de culoare, granularitate, relief) care vor fi apoi evidențiate mai bine prin cromoendoscopie.

Pentru îndepărtarea mucusului din zonele de examinat, se poate utiliza în prealabil apă, pronază, dimetilpolisiloxan ori bicarbonat de sodiu.

Rezultatele vor fi interpretate după 2–5 până la 15 minute de la pulverizarea soluțiilor. Ariile cu modificări de culoare vor fi apoi biopsiate.

Metode de contrast

Metodele de contrast folosesc coloranți neabsorbabili sau care nu reacționează cu epiteliul digestiv : indigo carmin, albastru Evans, și, în diferite zone, albastru de metilen. Această tehnică permite evidențierea arhitecturii mucoasei prin stocarea soluției în zonele subdenivelate (șanțuri sau depresiuni).

Cel mai utilizat colorant din această categorie este indigo carminul 0,5–1% care permite depistarea cancerului gastric precoce (tipurile supra- și subdenivelate: I, II_a, II_c, III). Metoda se poate de asemenea, folosi pentru depistarea unor stări precanceroase, evidențiind orice modificare de relief (atrofie a mucoasei gastrice, metaplazie intestinală, ulcer gastric, polipi și polipoză gastrică).

Metodele de contrast sunt folosite (cu aceleași indicații) și pentru explorarea altor segmente ale tubului digestiv : esofag, duoden, colon.

Testul cu Albastru de toluidină

Albastru de toluidină este o substanță cu mare afinitate pentru ADN-ul nuclear comparativ cu ARN-ul citoplasmatic, astfel încât celulele epiteliale plurinucleate sau cele cu raport nucleo–citoplasmatic inversat (în displazii sau atipii epiteliale) se colorează în albastru închis (aspect întunecat al imaginii), spre deosebire de mucoasa normală (aspect hipocrom).

Testul utilizează o soluție cu concentrația de 1–2% și se folosește pentru diagnosticarea metaplaziei esofagiene (Barrett), cancerului esofagian (carcinomul epidermoid dar nu și adenocarcinomul ori cancerului gastric. Diferențele tinctoriale dintre mucoasa normală și cea patologică apar după 10–15 minute, motiv pentru care pacientul va fi anesteziat în prealabil. De asemenea, în prealabil se va pulveriza o soluție de acid acetic pentru spălarea mucusului.

Deoarece este o metodă laborioasă, testul este puțin folosit, deși are câteva avantaje: permite depistarea cancerului esofagian și gastric , stabilește extensia tumorală (necesară pentru precizarea liniei de rezecție chirurgicală) și este util în monitorizarea pacienților după operație, radio- sau chimioterapie.

Testul cu Albastru de metilen

Albastrul de metilen 0,05–0,7 până la 2% evidențiază ariile bogate în mucus sau cele cu metaplazie (metaplazie intestinală în stomac și metaplazie gastrică în duoden). După 2–5 minute de la administrarea colorantului, zona investigată se spală cu apă pentru îndepărtarea substanței care va persista, însă, în regiunile patologice cu afinitate pentru albastrul de metilen, spre exemplu, în zona unde se va forma un ulcer. După vindecarea acestuia, aria respectivă revine la aspectul și afinitatea tinctorială normală. Cromoendoscopic, vindecarea completă a ulcerului se definește prin apariția unei cicatrici complet acoperite de țesut de granulație (pattern granular), iar vindecarea incompletă prin apariția unei cicatrici cu pattern granular doar la nivelul marginilor. Testul este deci indicat în monitorizarea ulcerului gastric , depistând bolnavii cu vindecare întârziată sau cei cu risc de recurență a ulcerului. Ariile hiperchrome care înconjoară craterul sau cicatricea ulceroasă (posibil zone de metaplazie intestinală) vor fi biopsiate și examinate histologic.

Testul Lugol

Spre deosebire de albastru de metilen care colorează epiteliul columnar, soluția Lugol are afinitate pentru epiteliul scuamos.

Colorația intravitală cu Lugol (iod în iodură de potasiu), introdusă în medicină în 1926 (testul Lham–Schiller) s-a utilizat în gastroenterologie începând cu deceniul opt pentru evidențierea joncțiunii (marginii) esofago–gastrice (Voegali), cancerului esofagian (Brodmerckel, 1971) și esofagitelor (Nothmann–1972).

Metoda permite diferențierea epiteliului pluristratificat normal, colorabil în maro închis cu soluție Lugol, de epiteliile atipice (metaplazice, displazice și mai ales neoplazice) care sunt sărace în glicogen (iod–negative).

Soluția utilizată pentru explorarea esofagului are o concentrație de 1–2 până la 5% și se pulverizează în cantitate de 10–20 ml, după inspecția prealabilă a esofagului, stomacului și duodenului. Iodul conținut în soluție reacționează cu glicogenul printr-un mecanism insuficient precizat, epiteliul esofagian pluristratificat luând un aspect brun–creponat, proporțional cu conținutul intracelular de glicogen, cu grosimea și numărul de straturi celulare care conțin glicogen. În mod normal mucoasa esofagiană conține glicogen în cele 3/4 superioare ale epiteliului, intra- și intercelular în stratul superior precum și intercelular în stratul epitelial mediu). Epiteliile anormale (Lugol–negative) nu conțin celule încărcate cu glicogen ori acestea sunt prezente doar în stratul superior .

Rezultatele vor fi interpretate în legătură cu două aspecte: intensitatea culorii și natura marginilor leziunilor mucoase (clar sau imprecis delimitate).

În funcție de afinitatea pentru iod, se descriu patru feluri de zone: hiperchrome (gradul I), normochrome (gradul II), hipochrome (gradul III) și acrome (gradul IV). Ariile hiperchrome se întâlnesc doar în *achantosis glicogenis*. De obicei gradul III caracterizează esofagitele, atrofia epitelială și mai ales metaplazia Barrett (epiteliu columnar cu conținut redus de glicogen) sau displazia epitelială ușoară sau moderată. Gradul IV corespunde în general displaziei epiteliale severe, carcinomului *in situ* sau cancerului esofagian avansat.

Modul de delimitare a leziunilor reflectă tranziția bruscă sau treptată spre epiteliul normal. Esofagitele, atrofia mucoasă, displaziile ușoare sau medii au margini imprecis delimitate, spre deosebire de displaziile severe, carcinom *in situ* și cancerului invaziv care au margini nete.

Cromoendoscopia cu Lugol este indicată în prezent pentru diagnosticul precoce al cancerului esofagian. Larga utilizare a colorațiilor intravitale (cu Lugol, albastru de toluidină sau indigo carmin) în diagnosticul precoce al cancerului a determinat introducerea în terminologia standard a Organizației Mondiale de Endoscopie Digestivă (OMED) a patru tipuri de cancer esofagian incipient (Tab. II):

Tab. II: Clasificarea OMED a cancerului esofagian incipient

Tip conform OMED*	Tip conform SJED†
Alb	Protruziv
Roșu	Eroziv
Mixt	Protruziv și eroziv
Ocult (vizibil doar prin cromoscoapie).	

* OMED–Organizația Mondială de Endoscopie Digestivă

† SJED–Societatea Japoneză de Endoscopie Digestivă

www.gastroenterologie.ro
0735.165.500

www.video-capsula.ro
0735.165.499

www.psihiatrie.net
0735.165.498

Datorită sensibilității mari, testul cu Lugol se poate folosi ca metodă screening pentru depistarea cancerului esofagian la pacienții simptomatici sau la persoanele cu risc oncogen.

Esofagocromoscopia cu Lugol se folosește de asemenea, pentru screening populațional în regiunile cu incidență mare a cancerului de esofag (China, Iran, Africa de Sud).

Colorația cu Lugol se va efectua ori de câte ori endoscopia digestivă superioară indicată pentru investigarea altor afecțiuni digestive, va depista modificări minore ale suprafeței esofagului (modificări de culoare, granularitate, distensibilitate/elasticitate ale mucoasei, zone neregulate circumscrise etc).

Testul permite diagnosticul cancerelor esofagiene sincrone sau metacrone la cei cu neoplasme oro-faringo-esofagiene.

Tehnica mai este utilă în stabilirea preoperatorie a extensiei tumorale. O altă aplicație posibilă a metodei este monitorizarea postoperatorie sau postradioterapie a pacienților cu cancer esofagian.

Testul cu Lugol nu este o metodă diagnostică pentru ulcerul esofagian deoarece dă artefacte –colorantul bălțește la nivelul bazei care ia aspect întunecat (posibil că un rol important îl joacă hemoragia precum și expunerea directă a stratului muscular la acțiunea colorantului), în timp ce marginile sunt decolorate. Cu toate acestea, testul permite monitorizarea procesului de cicatrizare.

Deși ieftină și ușor de realizat, colorația intravitală cu Lugol are câteva inconveniente, cel mai mare fiind reprezentat de apariția unor reacții adverse la iod. Pentru prevenirea acestui incident va trebui ca bolnavii alergici să fie excluși.

Cromoendoscopia cu Lugol, ca de altfel toate celelalte metode, este un test laborios, ceea ce presupune o premedicație corectă și o bună tehnică endoscopică. Folosirea soluției Lugol poate induce artefacte histologice în celulele epiteliale, mai ales în celulele displazice, ceea ce poate crea posibilități de interpretare eronată, motiv pentru care morfopatologul va fi avizat în legătură cu aplicarea testului în vederea diferențierii artefactelor (scăderea taliei celulei, eozinofilia și vacuolizări intracitoplasmice, lărgirea spațiilor intercelulare, pignoză nucleară) de aspectele histopatologice reale.

Testul cu Roșu de Congo

Roșul de Congo este un indicator de pH care-și schimbă culoarea proporțional cu concentrația ionilor H^+ din mediu (**Error! Reference source not found.**):

Tab. III: Modificările de culoare ale Roșului de Congo în funcție de pH

pH	Culoare
>5	Roz-palid
≤5	Roșu strălucitor
≤3	Albastru închis până la negru

Ariile acido-secretoare sunt evidențiate prin virarea culorii indicatorului spre albastru-negru. Modificarea de culoare apare fie spontan după un timp (proporțional cu debitul acid bazal), fie după stimularea secreției gastrice prin mecanism vagal (după administrarea de insulină) sau prin mecanism hormonal (după administrarea de histamină, penta-, sau tetragastrină).

Testul cu roșu de Congo este indicat pentru evidențierea zonelor acido–secretoare de mucoasă oxintică, inclusiv la nivelul esofagului, antrului piloric și bulbului duodenal.

Metoda este utilă și pentru evaluarea eficacității unor mijloace terapeutice antisecretoare precum vagotomia, antagoniștii receptorilor H₂, inhibitorii pompei de protoni etc.

Stabilirea raportului dintre mucoasa oxintică și cea non–oxintică permite depistarea persoanelor predispușe la ulcer duodenal precum și a ulcerelor cu evoluție nefavorabilă (răspuns absent sau întârziat la medicamente antiulceroase) sau risc mare de recurență a ulcerului.

Gastroduodenoscopia cu roșu de Congo permite diagnosticul gastritei atrofice la nivelul fornixului și corpului gastric precum și a predispoziției pentru cancer a pacienților cu gastrită, al căror risc este proporțional cu extensia ariilor de atrofie mucoasă.

Pe baza modificărilor de culoare, după pulverizarea colorantului se pot deosebi polipii glandulari oxintici de cei non–oxintici și, de asemenea, se poate diferenția ulcerul gastric benign (înconjurat, de regulă, de mucoasă cu modificări gastritice) de cel malign.

Testul cu roșu de Congo mai poate fi utilizat pentru depistarea ariilor acido–secretoare ectopice la nivelul esofagului la cei cu epiteliu Barrett de tip fundic, la nivelul duodenului la cei predispuși la ulcer și la nivelul antrului piloric la cei cu adenocarcinoame gastrice ulcerate (zone cu pH >5) care sunt mărginite ori înconjurate de arii acido–secretoare situate în plină mucoasă non–oxintică antrală.

Testul cu Roșu de Congo și Albastru de metilen

Metoda combinată a fost introdusă deoarece testul simplu cu roșu de Congo permite doar evidențierea adenocarcinoamelor gastrice ulcerate sau nediferențiate care sunt de obicei situate lângă o zonă acido–secretoare. În cazul cancerelor polipoide și a celor bine diferențiate această colorație nu permite diferențierea precoce a leziunilor neoplazice de mucoasa nesecretoare normală. Aceste forme de cancer apar însă în zone cu metaplazie intestinală severă care pot fi depistate cu ajutorul testului cu albastru de metilen.

Înainte de aplicarea soluțiilor, bolnavii vor fi pregătiți prin administrarea premedicației standard (anticolinergic + benzodiazepină) la care se adaugă proteinază (20000 u), bicarbonat de sodiu (50 ml soluție 0,2 M) și dimetilpolisiloxan pentru a îndepărta mucusul aderent și a permite contactul maxim al coloranților cu suprafața mucoasei gastrice. Toate aceste substanțe se administrează oral cu 30 minute anterior endoscopiei după care pacientul este rugat să-și schimbe succesiv poziția astfel încât toată mucoasa gastrică să fie "spălată" de acest amestec.

După introducerea fibroscopului, aspirarea sucului gastric și examinarea de rutină a stomacului, se trece la cromoscopia propriu–zisă prin pulverizarea întregii suprafețe gastrice cu albastru de metilen 0,05%.

După aprecierea microstructurii gastrice, se introduce un amestec de roșu de Congo 0,3% și bicarbonat de sodiu 0,2 M (pentru neutralizarea acidului clorhidric preexistent). Ariile albastre rezultate după aplicarea albastrului de metilen se vor decolora. După aceasta se administrează o doză maximă de histamină sau gastrină și se urmăresc modificările de culoare în următoarele 5–15 minute. Zonele afectate de cancer se vor albi printr-un mecanism necunoscut, în contrast cu mucoasa gastrică normală care se va colora în roșu sau albastru–roșu.

Metoda combinată este indicată în diagnosticul cancerului gastric precoce, în evaluarea preoperatorie a extensiei tumorale și în depistarea cancerelor sincrone. Decolorarea până la alb este mai rapidă și mai intensă în cazul formelor polipoide (Tip I) și superficiale

(Tip II) de cancer precoce. Modificările tinctoriale sunt, de asemenea, mai accentuate în formele diferențiate comparativ cu cele nediferențiate de cancer.

Tab. IV: Aspecte evidențiable la nivelul stomacului prin folosirea testului combinat cu roșu de Congo și albastru de metilen

Metoda	Aspecte evidențiate de test	Modificări patologice
Roșu de Congo	Arii acido–secretorii colorate în albastru închis	Adenocarcinom ulcerat sau nediferențiat
	Arii non–acido–secretorii colorate în roșu sau roz–palid	Gastrită superficială severă sau gastrită atrofică sub forma unor insule nesecretorii la nivelul fornixului și corpului gastric
Albastru de metilen	Arii de inflamație sau metaplazie intestinală colorate în albastru mai intens (colorație vitală)	Gastrită atrofică Metaplazie intestinală
	Modificări de relief (colorantul se acumulează în regiunile subdenvelate) sau dezorganizarea arhitecturii gastrice (cromoendoscopie de contrast)	Ulcer gastric Polipi gastrici Polipoză gastrică Cancer gastric
Metoda combinată (roșu de Congo + albastru de metilen)	Zone decolorate sau albe	Cancer gastric

Așa cum se observă în **Error! Reference source not found.**, testul combinat permite în plus depistarea simultană a altor leziuni mucoase (gastrită erozivă, gastrită atrofică, metaplazie intestinală) cu o acuratețe superioară endoscopiei clasice. Ariile patologice vor fi biopsiate obligatoriu.