

GIPAD

Gruppo Italiano Patologi dell'Apparato Digerente

Esofagiti ed esofago di Barrett: criteri diagnostici minimi

Gabriella Lapertosa* & Anna Parenti^

*Istituto di Anatomia Patologica ,Universita' di Genova

^Istituto di Anatomia Patologica, III Cattedra, Universita' di Padova

Nota a Piè pagina: Il testo è stato revisionato dal seguente panel di Clinici: Ermanno Ancona, Universita' di Padova, Nicola Basso, Universita' di Roma, Fabrizio Bresadola, Universita' di Udine, Giuseppe Cucchiara, Fatebenefratelli Roma, Alberto Del Genio, Universita' di Napoli, Pietro Leo, Universita' di Palermo, Alberto Peracchia, Universita' di Milano.

Le precedenti pubblicazioni sui requisiti diagnostici minimi in patologia dell'apparato digerente, patrocinate dal G.I.P.A.D., sono reperibili su Pathologica 89: 592-597, 1997 (Caruso M.L., Fiocca R., Gastriti croniche) e 90:176-182, 1998 (Guido M., Faa G., Epatiti croniche)

Indirizzo per la corrispondenza:

Anna Parenti
Istituto di Anatomia Patologica
Universita' degli Studi
Via Gabelli n.61
35121 Padova
tel. 049 827 2290 - Fax 049 827 2263
e-mail: panna@ux1.unipd.it

ESOFAGITI/ ESOFAGO DI BARRETT

INTRODUZIONE

L'esame biotico perendoscopico dell'esofago trova indicazione in:

- diagnosi della malattia esofagea (es: esofagite da reflusso, esofago di Barrett)
- diagnosi di compatibilita' con malattia sistemica (es: sclerodermia, anemia perniciosa etc.)
- determinazione della gravita' ed estensione della malattia
- monitoraggio del decorso clinico-patologico della malattia
- monitoraggio degli effetti della terapia
- individuazione di complicanze

1 NOTIZIE CLINICHE “MINIME”

Essenziale: indicazione della sede dei prelievi espressa in centimetri dalla linea Z.

Utili: Quadro endoscopico (iperemia, erosione, ulcerazione, stenosi, mucosa di Barrett, ernia iatale).

Precedenti istologici e di terapia.

Motivo dell'esame biotico: sintomatologia esofagea (pirosi, dolore retrosternale, rigurgito) ed extraesofagea (asma non stagionale, senso di soffocamento notturno, raucedine cronica).

Facoltative: test pHmetrico compatibile con reflusso patologico e test manometrico per funzionalita' dello sfintere esofageo inferiore.

2 CAMPIONAMENTO

Dimensioni :

biopsia comprendente epitelio e lamina propria, (1,5-2 mm. di spessore) indispensabile per :

- 1 la valutazione del tipo di infiltrato
- 2 il rapporto lesione epiteliale-lesione della lamina propria.

Orientamento :

Indispensabile per la valutazione di alcuni parametri (iperplasia basale, allungamento delle papille): campione posto su adeguato supporto (carta o piastrina plexiglas - *modalità da concordare in sede locale*).

Minimo numero di prelievi - Esofagite da reflusso :

1-2 biopsie al di sopra della linea Z , in assenza di lesione endoscopicamente visibile (indispensabile riferire 1: la distanza in cm. dalla linea Z, 2: la distanza in cm. dall'arcata dentaria)

1 biopsia se vi e' evidenza endoscopica di lesione

Minimo numero di prelievi - Esofago di Barrett :

1 biopsia ogni 2 cm. di mucosa metaplasica, (sui 4 quadranti se l'EB e' circonferenziale),

2 biopsie operate rispettivamente a 1 e 2 cm al di sopra della mucosa metaplasica,

1 biopsia su mucosa gastrica cardiale o fundica.

Fissazione : modalita' da concordare in sede locale (formalina tamponata, liquido di Bouin, di Carnoy)

Allestimento del campione :

almeno 5 sezioni microtomiche di ogni biopsia.

Se nessuna lesione viene individuata nelle sezioni iniziali sono raccomandate sezioni semiseriate.

Colorazioni essenziali:

Ematossilina-eosina

Giemsa modificato (con esclusione dell'acido acetico) per evidenziazione Helicobacter Pylori.

Colorazioni facoltative in presenza di metaplasia intestinale:

Alcian Blue pH2,5- Pas (per evidenziare le mucine neutre ed acide)

HID/ Alcian blue pH 2,5 (per differenziare sialo e solfomucine)

Metodica di complemento: **citologia per brushing** (2 vetrini di materiale strisciato e fissato in Citofix)

ESOFAGITE DA REFLUSSO

Il reflusso gastro-esofageo e' prospettato dalla sintomatologia clinica ed accertato dall'esame endoscopico (+/- pHmetria).

Spesso vi e' scarsa corrispondenza tra questi dati e quadro morfologico:

- a) pazienti con sintomatologia da reflusso G/E e quadro morfologico normale
- b) pazienti con scarsa sintomatologia e quadro morfologico diagnostico per esofagite.

Lesioni elementari per diagnosi di esofagite da reflusso (non raccomandata la graduazione ai fini diagnostici)

1 - Iperplasia basale = espansione della zona basale per piu' del 15% dello spessore dell'epitelio

2 - Allungamento delle papille della lamina propria per piu' del 50% dello spessore dell'epitelio

3 - Venule interpapillari dilatate

4 - Granulociti neutrofili ed eosinofili nella lamina propria

5 - Granulociti neutrofili, eosinofili e linfociti intraepiteliali (esocitosi)

6 - Erosione - ulcerazione dell'epitelio

7 - Tessuto di granulazione

8 - Atipie epiteliali (d.d. con lesioni displastiche e/o carcinoma in situ.)

Esofagite da reflusso **inattiva**

Coesistenza dei parametri 1,2,3.

Esofagite da reflusso a **basso grado di attivita'**

Presenza di almeno uno dei parametri 4 ,5 (anche associati a 1,2,3).

Esofagite da reflusso ad **alto grado di attivita'**

Presenza dei parametri 6,7 (anche associati a 1,2,3,4,5).

N.B.

- 1- La corretta valutazione di questi parametri esige un orientamento del frammento e dimensioni di almeno 1,5 mm. di spessore

- 2 - Iperplasia basale, allungamento delle papille e venule interpapillari dilatate, usati come parametri diagnostici di esofagite (inattiva), possono portare ad un'overstima se presenti in prelievi effettuati entro gli ultimi 2,5 cm. dalla linea Z (reflusso fisiologico)
- 3 - Il valore diagnostico degli eosinofili e' discusso. La loro specificita'/ sensibilita' diagnostica aumenta con l'aumentare del numero degli stessi ed e' rafforzata dalla coesistenza di altre lesioni elementari.
- 4 - La presenza di rari linfociti nella lamina propria non ha significato diagnostico perche' presenti normalmente; il loro numero cresce nelle esofagiti attive, proporzionalmente alla presenza di granulociti neutrofili, acquisendo valore diagnostico.

Diagnosi differenziale (vedi tabelle)

esofagite da compresse (anamnesi, lesione solitaria, con sede a livello dei restringimenti anatomici)
 esofagite in collagenopatie (storia clinica)

ESOFAGO DI BARRETT

Definizione: mucosa colonnare al di sopra della giunzione gastro-esofagea.(GE)

Long Barrett : aree di epitelio colonnare con estensione di almeno 3 cm dalla giunzione GE.

Short Barrett : aree di epitelio colonnare con estensione inferiore ai 3 cm dalla giunzione GE in cui l'esame istologico dimostri la presenza di epitelio di tipo intestinale (specializzato).

Tipi istologici

- 1 - **EB** con epitelio colonnare di tipo gastrico **cardiale** (giunzionale), caratterizzato da un'architettura similfoveolare gastrica con epitelio superficiale colonnare e ghiandole mucose di tipo cardiaco, talora dilatate. Vi possono essere rare, sparse cellule caliciformi.
n.b. L' esofago di Barrett di tipo cardiaco differisce di solito dalla mucosa gastrica cardiaca per la presenza di distorsione ghiandolare, edema ed infiltrati infiammatori cronici.
- 2 - **EB** con epitelio colonnare di tipo gastrico **fundico**, caratterizzato da architettura analoga alla mucosa ossintica, a superficie foveolare con epitelio superficiale mucosecerno e ghiandole costituite da cellule principali e parietali; sono presenti rare cellule endocrine. Le ghiandole sono separate da abbondante tessuto connettivo della lamina propria che conferisce un aspetto atrofico alla mucosa. Assenza di differenziazione intestinale (reperto di mucosa fundica, non atrofica è suggestivo di ernia iatale).
- 3 - **EB** con epitelio colonnare di tipo **intestinale** (specializzato) caratterizzato da una superficie villiforme con epitelio costituito da cellule caliciformi (goblet cells) e da cellule colonnari; in profondita' sono presenti ghiandole simili alle cripte rivestite da cellule cuboidali sieromucose,

con cellule enterocromaffini. Rare le cellule endocrine, le cellule di Paneth e di tipo assorbente con orletto a spazzola.

n.b. Le ghiandole sono spesso contigue alla muscularis mucosae e poggiano su di essa con fibrocellule muscolari che sfioccano nella lamina propria. (reperto suggestivo di pregressa lesione ulcerativa con rigenerazione epiteliale sullo strato muscolare).

4 - **EB** di tipo **misto** (combinazione dei vari tipi fra di loro con i piu' vari mosaicismi (cardiale + fundico; cardiale + specializzato; fundico + specializzato; cardiale + fundico+ specializzato).

NB: in presenza di EB di tipo gastrico, in qualsiasi localizzazione, e' da segnalare la presenza eventuale di metaplasia intestinale.

NB: l'epitelio colonnare di tipo intestinale presenta le stesse caratteristiche strutturali della metaplasia intestinale (M.I.) dello stomaco con due possibili aspetti di secrezione mucosa : l'una riconducibile alla mucosa ileale (M.I. di tipo ileale sia completa che incompleta con secrezione di mucine neutre e sialomucine), l'altra alla mucosa del grosso intestino (M.I. di tipo colonico incompleta con secrezione prevalente di sialo e solfomucine).

In particolare l'esofago di Barrett di tipo intestinale puo' essere simile alla metaplasia intestinale incompleta dello stomaco, forma ritenuta a potenziale precanceroso.

LESIONI ELEMENTARI

1 - Lesioni degli epiteli ghiandolari

- Metaplasia intestinale
- Displasia di basso grado (LGD) (i.e. displasia di grado lieve)
- Displasia di alto grado (HGD) (i.e. displasia di grado moderato-grave). Quest'ultima categoria include anche il carcinoma intraghiandolare (i.e. intraepiteliale, i.e. in situ). La definizione di carcinoma intramucoso (senza superamento della muscularis mucosae), versus il carcinoma avanzato non è applicabile in biopsie endoscopiche.
- Indefinito per displasia = atipia citologica in presenza di infiammazione attiva o aspetti di crescita epiteliale di significato sconosciuto (come nella diagnosi di RCU).

2 - Lesioni della lamina propria suggestive ma non patognomiche di mucosa di Barrett

- Fibrosi della lamina propria
- Presenza di componente ghiandolare contigua o nella muscularis mucosae
- Congestione, edema
- Infiltrato infiammatorio acuto e cronico

N.B.

- 1 La **diagnosi di certezza** di EB, date le somiglianze istologiche con i corrispondenti tipi di mucosa gastrica, **deve essere posta** solo in presenza del dato endoscopico della sede del prelievo in cm dalla giunzione G.E.

In assenza di tale dato la **diagnosi** sarà **di compatibilità** (es: lembi di mucosa di tipo gastrico, cardiaco, fundico, specializzato, suggestivo per EB)

- 2 Elementi istologici che possono aumentare la accuratezza diagnostica di EB se presenti, sono:
- presenza di isole di epitelio squamoso
 - ghiandole esofagee sottomucose e/o dotti
 - spiccata fibrosi del corion**
 - presenza di ghiandole contigue e/o dislocate nella muscularis mucosae**

Diagnosi differenziale

- mucosa gastrica eterotopica (condizione congenita, più spesso localizzata nel terzo superiore dell'esofago, costituita da ghiandole di tipi fundico o cardiaco-antrale).
- residui embrionali (epitelio colonnare ciliato che riveste l'esofago embrionale fino al 7 mese di vita fetale, localizzati di solito al terzo superiore dell'esofago).
- residui tracheo-bronchiali (di tipo amartomatoso).

Campionamento nel Barrett con displasia

La displasia impone atteggiamenti diversi a seconda che si tratti di displasia di basso o di alto grado. In presenza di displasia di basso grado l'indicazione corrente è di effettuare prelievi biotici multipli dopo 3 mesi di terapia antireflusso e dopo eradicazione di HP (ove presente nel campionamento gastrico e/o esofageo); il numero dei campioni, prelevati lungo tutta la circonferenza dell'esofago, non dovrebbe essere inferiore a 4 ogni 2 cm. di epitelio metaplasico. Successivamente in assenza di displasia nel controllo dopo terapia medica, è consigliabile effettuare l'esame endoscopico con prelievi biotici dopo 12-24 mesi a seconda che il tipo istologico di base sia intestinale o gastrico, rispettivamente.

Nei pazienti con esofago di Barrett in cui sia stata ripetutamente confermata, a controlli ravvicinati, la presenza di displasia di alto grado, nei casi in buone condizioni generali, si può prospettare una chirurgia resettiva dell'esofago; nei pazienti in cui non è proponibile l'intervento chirurgico, è consigliabile una sorveglianza endoscopica ad intervalli semestrali; per questi casi attualmente è in fase di valutazione l'impiego della terapia fotodinamica.

LESIONI EPITELIALI NELL'ESOFAGITE.

A- EPITELIO PAVIMENTOSO NORMALE: Nel contesto dell'epitelio piatto pluristratificato le mitosi sono limitate allo strato basale (compartimento proliferativo)

B- ESOFAGITE INATTIVA: Iperplasia papillare dell'epitelio esofageo (allungamento delle papille). Il compartimento proliferativo appare espanso con comparsa di figure mitotiche anche al di sopra dello strato basale.

C- ESOFAGITE A BASSO GRADO DI ATTIVITÀ: Il quadro dell' esofagite inattiva si arricchisce della presenza di elementi infiammatori intraepiteliali (esocitosi).

D- ESOFAGITE AD ALTO GRADO DI ATTIVITÀ: gli strati superficiali dell'epitelio pavimentoso mostrano soluzioni di continuità associate ad infiltrato infiammatorio intraepiteliale (esofagite erosiva o ulcerativa, in presenza di completa scomparsa del rivestimento epiteliale).

BIBLIOGRAFIA

Baracchini P, Fulcheri E, Lapertosa G: Patterns of intestinal metaplasia in gastric biopsies. A comparison of different histochemical classifications. *Histochem.J.*23(1):1-9,1991.

Behar J, Sheahan DC: Histologic abnormalities in reflux esophagitis. *Arch. Pathol.* 99 :387-391,1975

Filipe MI, Jass JR : Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk. In: Filipe MI, Jass JR, eds.: *Gastric carcinoma*. Edinburgh Churchill Livingstone, 1986, pp. 87-115.

Goldman H, Hayek J, Federman M: *Gastrointestinal mucosal biopsy*. New York Churchill Livingstone, 1996, pp. 11-49.

Gottfried MR.: Dysplasia in Barrett's esophagus: possible tools for diagnosis. In: Fenoglio-Preiser CM, Wolff M, Rilke F, eds.: *Progress in Surgical Pathology* vol XI, Berlin Springer-Verlag, 1990, pp. 1-18.

Haggitt RC.: "Barrett's esophagus, dysplasia and adenocarcinoma". *Hum. Pathol.* 25:982-993,1994.

Hamilton SR : Esophagitis. In: Ming SC, Goldman H, eds.: *Pathology of the Gastrointestinal tract*. Philadelphia WB Saunders Co. 1992, pp.383-458.

Hamilton SR: Reflux esophagitis and Barrett Esophagus. In: Goldman H, Appelman HD, Kaufman N, eds.: *Gastrointestinal Pathology*. Baltimore Williams & Wilkins, 1990, pp. 11-68.

Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE: Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 58: 163-174,1970.

Lapertosa G, Baracchini P, Fulcheri E. and GOSPE (Gruppo Operativo per lo Studio delle Precancerosi Esofagee): Mucin histochemistry in the interpretation of Barrett's esophagus : results of a multicentric study. *Am. J. Clin. Pathol.* 98: 61-66,1992.

Lewin KJ, Appelman HD: Barrett's esophagus columnar dysplasia and adenocarcinoma of the esophagus. *Atlas of Tumor Pathology Third series Fasc. 18*. Washington DC Armed Forces Institute of Pathology. 1996, pp. 99-144.

Riddell RH: Dysplasia and regression in Barrett's epithelium. In: Spechler SJ, Goyal RK, eds. *Barrett's esophagus: Pathophysiology. Diagnosis and Management*. New York Elsevier Sci. 1985, pp. 143-152.

Riddell RH : The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, "carditis", and Barrett's esophagus, and sequelae of therapy. *Am. J. Surg. Pathol.* 20 (suppl.1): 531-550, 1996.

Thompson H, Whitehead R, Day DW, Gimour HM: The oesophagus. In: Whitehead R: Gastrointestinal and Oesophageal Pathology. Edinburgh Churchill Livingstone, 1995, pp. 441-460.

Whitehead R : Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract: Major Problems in Pathology Series, vol.3, fifth Ed. Philadelphia W.B. Saunders, 1996, pp.3-44.

ESOFAGITI INFETTIVE (Goldman 1996)

Le esofagiti infettive sono associate a necrosi della mucosa (dall'erosione all'ulcerazione) con flogosi acuta particolarmente spiccata. Tessuto di granulazione si accompagna alle ulcerazioni piu' profonde. Questi aspetti non sono specifici e possono essere ritrovati in altri tipi di esofagite. La diagnosi deve essere posta sull' identificazione di inclusioni virali, di microorganismi (con l'ausilio di colorazioni speciali , metodiche immunoistochimiche, ibridazione in situ) o sulla base di lesioni guida. Vengono descritte quelle di riscontro piu' frequente.

ESOFAGITI INFETTIVE						
ETIOLOGIA	NOTIZIE CLINICHE	CAMPIONAMENTO	LESIONI GUIDA	LESIONI ASPECIFICHE	TECNICHE	
					routine	consigliate
HERPES SIMPLEX	Stato immunologico, sede, aspetto endoscopico della lesione (vescicole, piccole ulcere)	Mucosa e sottomucosa Brush	Cellule squamose multinucleate, inclusioni nucleari.	Erosione e/o ulcera della mucosa. Infiltrato flogistico misto	E.E. H.I.C.	PCR Ibridazione in situ.
CYTOMEGALOVIRUS	Stato immunologico, sede, aspetto endoscopico della lesione (ulcera)	Mucosa e sottomucosa	Inclusioni citoplasmatiche e nucleari (cellule mesenchimali)	Ulcera della mucosa. Infiltrato flogistico misto	E.E. H.I.C.	PCR Ibridazione in situ.
HPV	Associazione con papilloma squamoso e/o carcinoma squamoso	Mucosa (campionamento multiplo) Brush	Coilocitosi		E.E. H.I.C.	PCR Ibridazione in situ.
CANDIDA	Stato immunologico, sede (spesso multipla), aspetto endoscopico (erosioni, ulcere, pseudomembrane)	Mucosa e sottomucosa Brush	Ife e spore	Erosione e/o ulcera della mucosa, flogosi acuta, detriti cellulari, fibrina	E.E. PAS.	
HIV	HIV positività	Mucosa e sottomucosa	esclusione di infezione da CMV, Herpes, funghi	Ulcere, tessuto di granulazione	E.E.	

ESOFAGITI NON INFETTIVE

La diagnosi di esofagite non infettiva (da agenti chimici, fisici, da farmaci ed in corso di malattie coinvolgenti altri apparati) viene fornita essenzialmente dalla storia clinica non essendoci spesso lesioni patognomoniche

ESOFAGITI NON INFETTIVE					
ETIOLOGIA	NOTIZIE CLINICHE	CAMPIONAMENTO	LESIONI GUIDA	LESIONI ASPECIFICHE	TECNICHE
ESOFAGITE DA "COMPRESSE"	Assunzione farmaci (FANS, Antibiotici, AZT, cloruro di potassio ecc.. Sede lesione: spesso a livello dei restringimenti anatomici Aspetto lesione : ulcera	biopsia (mucosa e sottomucosa)		Erosione, ulcera, flogosi acuta, tessuto di granulazione	E.E.
ESOFAGITE DA RADIOTERAPIA	Storia clinica di terapia oncologica	biopsia (mucosa e sottomucosa)	`Capillari ectasici, fibroblasti "atipici", cellule squamose con atipie (d.d. con cellule neoplastiche)	Ulcera, edema, fibrosi .	E.E.
ESOFAGITE DA CHEMIOTERAPIA	Storia clinica di terapia oncologica	biopsia (mucosa e sottomucosa)		Epitelio con atipie nucleari(d.d. con cellule neoplastiche), necrosi, tessuto di granulazione.	E.E.
ESOFAGITE EOSINOFILA (ALLERGICA)	Soggetti giovani, con eosinofilia periferica, enteropatia proteino-disperdente, anemia ferro priva, coinvolgimento gastroenterico	biopsia (mucosa e sottomucosa).	Spiccato infiltrato eosinofilo (+++) della sottomucosa ed intraepiteliale.	Lesioni simili a quelle dell'esofagite da reflusso.	E.E.
ESOFAGITE IN MORBO DI CROHN	Sintomatologia enterica, aspetto della lesione (ulcere focali)	biopsia (mucosa e sottomucosa)	granulomi, fissurazioni	ulcera con fissurazione della mucosa, marcata flogosi.	E.E.
ESOFAGITE DA SCLEROTERAPIA	Terapia sclerosante	biopsia (mucosa e sottomucosa)		Ulcera, fibrosi	E.E.
ESOFAGITE IN COLLAGENOPATIE	Storia clinica	biopsia (mucosa e sottomucosa)		Lesioni simil-esofagite da reflusso	E.E.

MALATTIE CUTANEE	Pemfigo volgare	biopsia (mucosa e sottomucosa)	bolle intaepiteliali, acantolisi		IgG e C3 in cellule squamose Immunofluorescenza
	Malattia di Hailey-Hailey	biopsia (mucosa e sottomucosa)	bolla soprabasale		
	Pemfigoide bolloso	biopsia (mucosa e sottomucosa)	bolla subepiteliale, flogosi minima.		IgG in membrana basale Immunofluorescenza
	Lichen planus	biopsia (mucosa e sottomucosa)	vacuolizzazione zona basale, infiltrato linfocitario		

ESOFAGITE DA REFLUSSO	ESOFAGO DI BARRETT
<p style="text-align: center;">SCHEMA DI DIAGNOSI (Check List)</p> <p>1. Reperto Macroscopico e Caratterizzazione del Campione:</p> <p>2. Notizie Cliniche:</p> <p>3. Reperto Istologico:</p> <p>4. Conclusione / Diagnosi:</p>	<p style="text-align: center;">SCHEMA DI DIAGNOSI (Check List)</p> <p>1. Reperto Macroscopico e Caratterizzazione del Campione:</p> <p>2. Notizie Cliniche:</p> <p>3. Reperto Istologico:</p> <p>4. Conclusione / Diagnosi:</p>

Esempio:		Esempio:	
<i>1. Reperto Macroscopico e Caratterizzazione del Campione:</i>	n.2 biopsie (diametro 0,2 cm.) inviate come della mucosa esofagea, prelievi operati a cm 4 dalla giunzione G/E	<i>1. Reperto Macroscopico e Caratterizzazione del Campione:</i>	n.2 biopsie (diametro 0,2 cm) inviate come mucosa di Barrett campionamento operato a cm 4 e 6 dalla giunzione G/E
<i>2. Notizie Cliniche:</i>	Pirosi	<i>2. Notizie Cliniche:</i>	Evidenza endoscopica di esofago di Barrett
<i>3. Reperto Istologico:</i>	Lembi di mucosa esofagea con spiccata flogosi granulocitaria e linfoplasmocitaria della lamina propria ed esocitosi granulocitaria	<i>3. Reperto Istologico:</i>	Lembi di mucosa colonnare di tipo intestinale, con spiccata fibrosi e flogosi linfoplasmocitaria e granulocitaria neutrofila della lamina propria
<i>4. Conclusione / Diagnosi:</i>	Esofagite a basso grado di attività coerente con eziologia da reflusso	<i>4. Conclusione / Diagnosi:</i>	Esofago di Barrett di tipo intestinale