

## ESTUDO HISTOLÓGICO DO ESÔFAGO DISTAL E DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA EM PACIENTES COM REFLUXO GASTROESOFÁGICO

HISTOLOGICAL STUDY OF THE DISTAL ESOPHAGUS AND GASTRO-ESOPHAGEAL JUNCTION IN PATIENTS WITH GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

MARCOS VAZ DE OLIVEIRA MORAES; FREDERICO HENRIQUE CORRÊA DE MELO; MÁRIO FÉLIX RICHARD DE LIMA; NIVALDO HARTUNG TOPPA; LÚCIA PORTO FONSECA DE CASTRO; EDUARDO PAULINO JÚNIOR; ANA MARGARIDA MIGUEL FERREIRA NOGUEIRA

### RESUMO

**Introdução:** O diagnóstico de esôfago de Barrett (EB), única lesão de risco reconhecida para o adenocarcinoma do esôfago distal, tem merecido crescente importância. O objetivo foi avaliar morfológica e histoquimicamente o esôfago distal e a junção esôfago-gástrica numa série consecutiva de pacientes com refluxo gastroesofágico (RGE). **Método:** Estudaram-se 255 pacientes com RGE submetidos consecutivamente à endoscopia com biópsias, que foram processadas rotineiramente para diagnóstico em lâminas coradas por HE e PAS-Azul de Alciano. Classificou-se a metaplasia intestinal (MI) em tipos completo e incompleto. A presença de MI e de “células azuis” e calciformes isoladas foi topografada e correlacionada com características demográficas e endoscópicas dos pacientes. **Resultados:** Identificou-se MI em 63 casos (25%), 57% localizados no esôfago e 9,5% na cárdia; em 35% dos casos a topografia não pôde ser definida em bases puramente morfológicas. Diagnosticou-se MI de tipo incompleto em 56 casos e de tipo completo em sete, seis dos quais localizados na cárdia. EB foi diagnosticado em 57 pacientes, predominantemente homens ( $p=0,003$ ) e significativamente mais velhos que aqueles sem EB ( $p=0,001$ ). Células Azul de Alciano positivas não calciformes (“células azuis”) estavam presentes em 87% dos casos, sem relação com EB. **Conclusões:** O EB foi freqüente na série estudada, caracterizando-se por MI de tipo incompleto, enquanto a MI da cárdia foi predominantemente de tipo completo. As “células azuis” são alterações indefinidas quanto ao seu papel na gênese do EB. A utilização de protocolos endoscópico-histológicos pode contribuir para a acuidade diagnóstica do EB.

**Palavras-chave:** Esôfago de Barrett/Patologia; Refluxo Gastroesofágico/Patologia; Junção Esofagogastrica/Patologia.

### INTRODUÇÃO

O esôfago de Barrett (EB) é definido, atualmente, como área ou segmento de mucosa de cor rosa-salmão no terço distal do esôfago, a que corresponde a metaplasia intestinal (MI) substituindo a mucosa escamosa “normal” em resposta ao refluxo gastroesofágico crônico (RGE).<sup>1,2</sup> O perfil epidemiológico clássico do portador do EB é o paciente do sexo masculino, leucodérmico, com mais de 50 anos, obeso e com sintomas de RGE por mais de cinco anos.<sup>1</sup> Estudos indicam que 6 a 14% dos pacientes com sintomas de RGE submetidos à endoscopia são portadores de EB.<sup>1,3</sup> Entretanto, suspeita-se que o EB ocorra em indivíduos assintomáticos, como demonstrado em estudo de pacientes acima de 50 anos submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA), dos quais 25% apresentavam EB.<sup>4</sup> Como a incidência de EB vem crescendo proporcionalmente ao uso da EDA e ao reconhecimento, nos últimos anos, de lesões pequenas do tipo “segmento curto”, supõe-se que, no passado, havia

subdiagnóstico da doença.<sup>3,5-8</sup> Por outro lado, é importante ressaltar que diversos critérios de diagnóstico foram utilizados nos numerosos estudos sobre frequência de EB.<sup>1,5,9</sup>

A importância do EB está no fato de ser a única lesão pré-neoplásica reconhecida para o adenocarcinoma do terço distal do esôfago<sup>1,10-14</sup>, cuja incidência vem aumentando progressivamente.<sup>15-18</sup> Embora a lesão esteja estabelecida e o seu conceito seja preciso, na prática há dificuldades diagnósticas. Os endoscopistas têm dificuldade em reconhecer e biopsiar a lesão e os patologistas dificuldades em diagnosticar e topografar a MI.<sup>1,2,7,19,20</sup> Assim, o EB é assunto controverso e os dados disponíveis no momento são conflitantes em quase todos os aspectos, do diagnóstico ao tratamento e acompanhamento.<sup>1,2,7,19-21</sup> A primeira dificuldade no diagnóstico de EB está em se estabelecer se a MI está presente no esôfago distal, junção esôfago-gástrica (JEG) ou na cárdia.<sup>19,20,22-25</sup> Isto se deve à proximidade das duas regiões, associada a dificuldades técnicas de visualização da linha Z, sobretudo em portadores de hérnia de hiato. Outro aspecto a considerar é o diagnóstico e o significado de uma série de lesões que estariam entre o esôfago normal e o EB, particularmente células colunares não calciformes secretoras de mucinas ácidas, que se coram pelo Azul de Alciano pH 2,5 e por isso chamadas de “células azuis”, e células calciformes isoladas. Não se sabe se tais lesões teriam relação com RGE e seriam iniciais no processo ou se seriam lesões independentes ou até mesmo variantes da normalidade.<sup>19,20,24</sup>

No Brasil, pouco se sabe sobre a prevalência e as características epidemiológicas do EB. O presente estudo tem como objetivo a avaliação histopatológica do esôfago distal e da JEG numa série consecutiva de pacientes com RGE e suspeita endoscópica de EB.

### MÉTODO

Estudaram-se 255 pacientes com RGE, encaminhados consecutivamente para EDA seguida de biópsia. Re-

Trabalho realizado no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, UFMG

Endereço para correspondência:  
Ana Margarida Miguel Ferreira Nogueira  
Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, UFMG, Av. Alfredo Balena, 190, 5º andar, Belo Horizonte, 30130-100, Minas Gerais,  
e-mail: anog@medicina.ufmg.br

gistraram-se os dados clínicos e endoscópicos, tais como idade, gênero, suspeita endoscópica de EB, hérnia hiatal e esofagite.

As amostras sofreram processamento histológico de rotina com inclusão em parafina e realização de cortes histológicos de 5µm de espessura, que foram corados por Hematoxilina Eosina (HE) e por Azul de Alciano pH 2,5 e PAS-Azul de Alciano para detecção e caracterização de MI, “células azuis” e células calciformes isoladas. A MI foi classificada em tipos completo e incompleto.<sup>26</sup> Analisou-se o quadro histológico desses pacientes quanto à presença de MI, “células azuis” e células calciformes isoladas, que foi topografada em relação à JEG e cárdia.

As alterações histológicas foram correlacionadas com idade e gênero dos pacientes, hérnia hiatal e esofagite.

A idade dos pacientes foi comparada pelo teste t de student e a frequência de EB foi comparada entre os grupos pelo teste de qui-quadrado bicaudal.

## RESULTADOS

Estudaram-se 131 mulheres e 124 homens com média de idade de 49±18 anos. À EDA havia suspeita de EB em 241 casos (94,5%), 149 pacientes (58%) apresentavam hérnia hiatal e 119 (47%) tinham esofagite. Dos pacientes com esofagite, 70 (59%) apresentavam a erosões ou úlceras.

Diagnosticou-se MI em 63 casos (25%): 35 (57%) localizavam-se em correspondência com a mucosa escamosa, seis (9,5%) em fragmentos de mucosa cárdica e, em 22 casos (35%), as amostras eram constituídas apenas por epitélio metaplásico. A MI era exclusivamente de tipo incompleto em 51 casos (81%), em cinco (7,9%) havia pequenos focos de MI de tipo completo e em sete casos (11,1%), seis dos quais localizados na cárdia, identificou-se apenas MI de tipo completo.

Neste estudo, considerou-se como EB presença de MI em amostras identificadas como esôfago em que a lesão era adjacente à mucosa escamosa e em epitélio colunar em que não se reconhecia a estrutura “normal” da cárdia. Assim, 57 casos foram diagnosticados como EB.

O EB foi significativamente mais freqüente no sexo masculino do que no feminino ( $p=0,003$ ) e em indivíduos mais velhos ( $56,4 \pm 15,1$  anos), quando comparados com o grupo sem diagnóstico de EB ( $47,4 \pm 18,1$  anos) ( $p=0,001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa da frequência do EB em pacientes com ou sem hérnia hiatal ou esofagite ( $p=0,5$  e  $p=1$ , respectivamente).

Células calciformes foram encontradas isoladamente em seis casos (2%), dois em mucosa colunar adjacente à mucosa escamosa, que foi caracterizada como JEG, um na cárdia e três em epitélio colunar superficial, cuja origem não foi determinada.

Observaram-se “células azuis” em 226 casos (87%), sendo 87 (38%) no esôfago, 95 (42%) na cárdia e 44

(19%) em epitélio colunar de origem indeterminada. Comparativamente, observaram-se “células azuis” em 88% (50 de 57) dos pacientes com EB contra 89% (176 de 198) daqueles sem esse diagnóstico.

## DISCUSSÃO

Estudaram-se histologicamente biópsias de esôfago e da JEG de 255 pacientes com sintomatologia de RGE e suspeita endoscópica de EB, em 57 dos quais (22%) se diagnosticou EB. Os dados mostram prevalência superior em relação aos dados obtidos em populações de países desenvolvidos<sup>1</sup>, o que pode ser atribuído a peculiaridades demográficas ou a viés no processo de seleção. Considerou-se como EB as MI diagnosticadas em amostras da lesão identificada à EDA, que continham epitélio escamoso adjacente (35 casos) ou se localizavam em epitélio colunar cuja topografia não foi determinada (22 casos). Alguns autores propuseram que o EB fosse definido como a verificação de MI com células calciformes, indiferentemente de sua localização no esôfago ou na cárdia.<sup>2,8,27</sup> Todavia, segundo outros autores, seria mais apropriado o diagnóstico de “MI da cárdia” ou simplesmente “MI da JEG” quando não há suspeita endoscópica de EB.<sup>7</sup> O grande número de casos de MI observados em epitélio colunar revela a dificuldade em se conseguir uma amostra que contenha indícios histológicos da topografia examinada. A importância da indicação da topografia das lesões fica clara quando se analisam as mudanças epidemiológicas das neoplasias do esôfago e do estômago. O aumento progressivo de incidência dos adenocarcinomas do esôfago<sup>6,15-18,21</sup> acompanha-se de diminuição dos carcinomas gástricos distais<sup>17,18</sup> e relativo aumento de incidência dos carcinomas gástricos proximais (cárdicos)<sup>15</sup>, denotando que talvez o terço inferior do esôfago e a cárdia possam responder conjuntamente aos mesmos fatores de promoção e indução neoplásica.<sup>6,12,13,28</sup> Além do aumento paralelo de incidência, soma-se o fato dos adenocarcinomas do esôfago distal e cárdia compartilharem as mesmas características demográficas e comportamento biológico.<sup>27</sup> Por outro lado, há evidências de que a MI da cárdia se associa menos freqüentemente à neoplasia se comparada àquela que ocorre no esôfago.<sup>20,23</sup> A padronização dos procedimentos endoscópicos por meio de protocolos interdisciplinares e a caracterização histológica da MI poderiam ser úteis nesses casos. Além disso, percebeu-se que o EB é predominantemente constituído por MI de tipo incompleto, tal como já relatado<sup>27</sup>, e que a MI da cárdia é preferencialmente de tipo completo. Diferenças nas características histológicas da MI da JEG e cárdia, tal como assinalado por alguns autores<sup>19</sup>, poderiam discriminar a natureza das lesões.

As características demográficas dos pacientes com EB assemelharam-se às descritas na literatura, significativa-

mente mais freqüente no sexo masculino e em indivíduos acima dos 50 anos.<sup>1,3,10</sup> Hérnia hiatal e esofagite são conhecidas condições relacionadas ao RGE, como condição de risco e conseqüência, respectivamente, porém não ser verificaram diferenças de distribuição entre grupos com ou sem EB. É aceito que o surgimento de EB está relacionado com a intensidade e a duração do refluxo (mínimo de 5 anos)<sup>1</sup>, esses dados não foram disponíveis no presente estudo.

Não houve diferença de distribuição das “células azuis” entre pacientes com e sem EB. A existência das “células azuis” em biópsias da JEG na ausência das células calciformes é tema controverso. Chen et al.<sup>24</sup> estudaram especificamente o assunto em biópsias da JEG de 139 pacientes e não encontraram correlação clínica, endoscópica ou patológica com outros dados, como esofagite, inflamação da cárdia ou antro, infecção por *H.pylori* ou extensão do epitélio colunar no esôfago. Os autores concluíram que tais células podem estar presentes no epitélio de superfície da cárdia e esôfago distal, independentemente de haver MI.<sup>24</sup> Desta forma, as “células azuis” não poderiam ser usadas como critério diagnóstico de MI. Por outro lado, é possível que sua detecção na cárdia e/ou JEG se relacione com RGE. Seriam necessários estudos caso-controle em pacientes com e sem RGE para confirmar essa hipótese. Um quadro diferente são as células colunares não-caliciformes, Azul de Alciano positivas, encontradas nos segmentos longos de EB. Nesses casos, essas células fazem parte do processo metaplásico, predominam numericamente sobre as células calciformes e caracterizam a MI de tipo incompleto, podendo o diagnóstico de MI estar prejudicado em pequenas biópsias por questões de amostragem. Assim, tem sido estudada a expressão de marcadores mais fidedignos de MI, além da histoquímica convencional pelo Azul de Alciano. Isto se exemplifica no trabalho de Chaves et al.<sup>29</sup> que demonstrou o fenótipo intestinal (intestino delgado) por meio da positividade das enzimas sulcrase-isomaltase e dipeptidilpeptidase nessas células.

A constatação de células calciformes em regiões próximas da linha Z em pacientes sem suspeita endoscópica de EB tem sido diagnosticada como “MI da JEG”.<sup>20</sup> Essa lesão, também referida como “EB ultracurto”, não possui potencial de malignidade estabelecido. Devido à sua alta freqüência, de até 30% em alguns trabalhos, tem sido questionado seu papel no aumento de incidência dos tumores dessa região.<sup>2,8,10,19</sup>

Em conclusão, o EB tem prevalência significativa na população estudada (22%). A presença de células secretoras de mucina ácida foi freqüente, porém seu significado ainda é desconhecido. A utilização de protocolos de análise envolvendo aspectos endoscópicos e histológicos e topografia das áreas biopsiadas pode contribuir para a acuidade do diagnóstico desses pacientes.

## ABSTRACT

**Introduction:** the diagnosis of Barrett’s esophagus (BE) has deserved special attention, since it is the only risk lesion for adenocarcinoma of the distal esophagus recognized until now. We aimed to analyze the histological picture of the distal esophagus and gastro-esophageal junction in patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). **Method:** two-hundred and fifty-five patients with GERD submitted consecutively to upper endoscopy were studied. Biopsies were processed routinely in slides stained with HE and PAS- Alcian blue. Intestinal metaplasia (IM) was classified as incomplete and complete types. The presence of IM, Alcian blue-positive non-goblet cells (“blue-cells”), and isolated goblet-cells was analyzed in respect to their location and clinical and endoscopic data. **Results:** IM was identified in 63 cases (25%); of these, 57% were located in the esophagus and 9.5% in the cardia. In 35% of IM cases the topography could not be defined in morphologic grounds. Incomplete type IM was diagnosed in 56 cases and complete type in seven, six of which located in the cardia. BE was diagnosed in 57 patients, mainly males (p=0.003) and older than those without EB (p=0.001). “Blue cells” were present in 87% of the cases, irrespectively of BE. **Conclusion:** Be was frequent in the present series. The lesion was characterized by incomplete-type IM, whereas IM in the cardia was mainly of complete-type. The role of “blue cells” in BE pathogenesis remains unknown. Standardized endoscopic-histological protocols may contribute to BE diagnosis improvement.

**Key word:** Barrett Esophagus/Pathology; Gastroesophageal Reflux/Pathology; Junction Esophagogastric/Pathology.

## REFERÊNCIAS

1. Falk GW. Barret’s Esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122:1569-91.
2. Spechler SJ, Goyal RK. The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia and Norman Barrett. *Gastroenterology* 1996; 110:614-21.
3. Spechler SJ. Barret’s esophagus- clinical practice. *N Engl J Med* 2002; 346:836-42.
4. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barret’s esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002; 123:461-7.
5. Alikhan M, Rex D, Khan A, Rahmani E, Cummings O, Ulbright TM. Variable pathologic interpretation of columnar lined esophagus by general pathologists in community practice. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:23-6.
6. Ireland AP, Clark GWB, DeMeester TR. Carcinoma of the cardia: role of short- segment Barret’s esophagus and columnar metaplasia. *Dis Esophagus* 1996; 9:159-64.

7. Riddell RH. The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, carditis, and Barrett's esophagus, and sequelae of therapy. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(suppl 1):S31-50.
8. Weinstein WM, Ippoliti AF. The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:91-5.
9. Demeester SR, Demeester TR. Columnar mucosa and intestinal metaplasia of the esophagus: fifty years of controversy. *Ann Surg* 2000; 231:303-21.
10. Cameron AS. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26:487-94.
11. Cameron AS, Lomboy CT, Pera M, Carpenter A. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction and Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1995; 109:1541-6.
12. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB, Appelman HD. Clinical, epidemiologic, and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984; 86:461-7.
13. Ruol R, Parenti A, Zaninotto G, et al. Intestinal metaplasia is the probable precursor of adenocarcinoma in Barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *Cancer* 2000; 88:2520-8.
14. Tytgat GNT, Hameetman W. The neoplastic potential of columnar lined (Barrett's) esophagus. *World J Surg* 1992; 16:308-12.
15. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265:1287-9.
16. Hesketh PJ, Clapp RW, Doos WG, Spechler SJ. The increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1989; 64:526-30.
17. Powell J, Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993; 104:510-3.
18. Wang HH, Antonioli DA, Goldman H. Comparative features of esophageal and gastric adenocarcinomas: recent changes in type and frequency. *Hum Pathol* 1986; 17:482-7.
19. Byrne JP, Bhatnagar S, Hamid B, Armstrong GR, Attwood SE. Comparative study of intestinal metaplasia and mucin staining at the cardia and esophagogastric junction in 225 symptomatic patients presenting for diagnostic open-access gastroscopy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:98-103.
20. Goldblum JR. The significance and etiology of intestinal metaplasia of the esophagogastric junction. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6:67-73.
21. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology* 2002; 122:26-33.
22. Coad RA, Shepherd NA. Barrett's oesophagus: definition, diagnosis and pathogenesis. *Curr Diagn Pathol* 2003; 9:218-27.
23. Morales CP, Spechler SJ. Intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction: Barrett's, bacteria, and biomarkers. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:759-62.
24. Chen Y, Wang HH, Antonioli DA, Spechler SJ, Zeroogian JM, Goyal R. Significance of acid-mucin-positive nongoblet columnar cells in the distal esophagus and gastroesophageal junction. *Hum Pathol* 1999; 30:1488-94.
25. Gunther, T, Hackelsberger A, Malfetheiner P, Roessner A. Is typing of metaplasia at the squamocolumnar junction revealing its aetiology? *Virchows Arch* 2000; 436:6-11.
26. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J* 1981; 13:931-9.
27. Gottfried MR, McClave AS, Boyce HW. Incomplete intestinal metaplasia in the diagnosis of columnar-lined esophagus (Barrett's esophagus). *Am J Clin Pathol* 1989; 92:741-6.
28. Gregory B, Bhathal PS, Abbott M, Thomas RJS, Mortsyn G. Clinical and pathologic similarity between adenocarcinoma of Barrett's esophagus and gastric cardia. *Dis Esophagus* 1989; 2:191-5.
29. Chaves P, Cardoso P, de Almeida JC, Pereira AD, Leitão CN, Soares J. Nongoblet cell population of Barrett's esophagus: an immunohistochemical demonstration of intestinal differentiation. *Hum Pathol* 1999; 30:1291-5.