

EL ESOFAGO DE BARRETT Y EL PATÓLOGO FRUSTRADO

Javier Ortego Fernández de Retana
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
jortegor@unizar.es

Entre los factores implicados en una posible frustración del patólogo ante el diagnóstico esófago de Barrett se pueden destacar: 1. Las diferentes **definiciones** de esófago de Barrett que se han dado a lo largo del tiempo. 2. El significado confuso de la presencia de **células caliciformes** en la unión esófago-gástrica y en el cardias. 3. Las dudas sobre la procedencia/**ubicación real** de las **muestras**, es decir, la incertidumbre sobre la localización precisa de las tomas biópsicas. 4. Las dificultades para identificar y caracterizar morfológicamente, con precisión y seguridad, la **displasia** epitelial.

1. Definición.

El denominado por Barrett "*esófago distal revestido por epitelio columnar*", conocido después eponímicamente por esófago de Barrett (EB), consiste, según el criterio prevalente hoy día, en un cambio en el epitelio esofágico caracterizado por tener cualquier longitud, poderse reconocer endoscópicamente y presentar metaplasia intestinal, confirmada en la biopsia.

El concepto de EB ha evolucionado desde la caracterización primitiva de los tres tipos de epitelio Barrett, más o menos asimilables a una mucosa de hábito gástrico y de tipos fúndico, cardial e intestinalizado (Paull, 1976), hasta el concepto actual de "*Presencia de cualquier metaplasia intestinal en esófago, con independencia de la longitud del segmento esofágico afectado*".

Extrapolando este concepto, y en el supuesto de que el muestreo biópsico haya sido suficiente, se puede concluir que, es actualmente razonable que el patólogo se atenga al dicho "*Sin caliciformes no hay EB*".

Sin embargo, hay muchos casos en los que no hay células parietales, principales, absortivas enteroides, caliciformes, ni glándulas de tipo cardial, que fueron descritos como el *tipo intermedio* de EB (Hameeteman, 1989).

2. Células caliciformes, unión esófago-gástrica y cardias.

La segunda cuestión radica en la presencia de células caliciformes en la unión gastro-esofágica en ausencia de metaplasia intestinal (MI) en el esófago, que soslayaríamos en este momento, ya que su significado no está todavía del todo claro.

Hay autores que dicen que no se puede distinguir el EB de segmento corto, de la MI de la unión esofagogástrica (Glickman 2001), mientras que otros aseguran que la mucosa cardial puede ser adquirida, es decir, metaplásica, y su perfil similar al del EB (Lord 2004).

3. Procedencia/**ubicación real** de las **muestras**.

Los métodos endoscópicos tradicionales no consiguen visualizar lesiones mínimas, por lo que se deben usar protocolos ciegos

(biopsias de 4 cuadrantes cada 2 cm), que además realizan las tomas biopsicas con dispositivos no siempre idóneos para el diagnóstico y evaluación de los márgenes de resección (si se tratara de exéresis de lesiones por mucossectomía, por ejemplo) como los forceps de rutina (pequeña pinza = pequeña muestra = pequeño diagnóstico) y excepcionalmente los denominados jumbo. Para intentar paliar estas deficiencias se han propuesto métodos nuevos, como la Endoscopia de aumento de imágenes y la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).

La **Endoscopia de aumento de imágenes** se basa en el empleo de endoscopios con aumentos ópticos de 100x junto con aumentos digitales de 200x, relativamente fáciles de maniobrar y con precios asequibles.

Se combinan con instilación de ácido acético o diversos colorantes y detectan lesiones de otro modo invisibles. De este modo se pueden tomar biopsias dirigidas de las lesiones y además esta técnica aumenta la posibilidad de detectar remanentes indistinguibles de islotes de epitelio columnar, así como focos microscópicos de displasia de alto grado y carcinomas.

La **Tomografía de Coherencia Óptica** es similar a los ultrasonidos, y mide el tiempo de retraso del eco y la magnitud de la luz, más que el sonido, generando imágenes muy similares a cortes histopatológicos, por lo que se ha dado en llamar "microscopía *in vivo*", por lo que puede convertirse en una herramienta importante para la detección *in vivo* de lesiones microscópicas.

4. Displasia.

Por su posible trascendencia, resulta evidente que una parte importante de los problemas del patólogo radica en cómo caracterizar morfológicamente, con la mayor exactitud posible, la displasia epitelial, para así poderla identificar con seguridad, minimizando los errores o discrepancias intra e interobservador.

La displasia epitelial se puede graduar en varias categorías (Reid, 1988), como por ejemplo: Negativo para displasia, Indefinido para displasia, Displasia de bajo grado, Displasia de alto grado y Adenocarcinoma.

Los **criterios citoarquitecturales de gradación** son los habituales para cualquier tipo de displasia, especialmente los utilizados en patología gastrointestinal (Riddell, 1983; Haggitt, 1994; Montgomery, 2001).

Se basan en el examen de Alteraciones nucleares (Aumento de tamaño, Estratificación, Pleomorfismo, Hiperchromatismo, Polaridad, Mitosis anormales), nucleolares (Aumento de tamaño, Multiplicidad, Halo perinucleolar) y arquitecturales (Localización anormal, Extensiones epiteliales papilares hacia la luz, Patrón cribiforme, Adosamientos espalda contra espalda).

Parámetros generales a evaluar: a) *Epitelio superficial*: hay maduración en superficie, o no. b) *Arquitectura* a bajo aumento: ratio glándulas /lámina propia disminuido, o no. c) *Citología*: características celulares atípicas, o no, y cuáles. d) *Inflamación*: existe o no.

Categorías:

1. **Negativo** para displasia:

epitelio superficial: hay maduración superficial

arquitectura: lámina propia amplia, en relación con las glándulas. Ratio normal.

citología: características celulares "blandas", sin atipias.

inflamación: no, o típicamente escasa.

2. **Indefinido** para displasia:

epitelio superficial: algunos cambios citológicos en la zona profunda glandular sugestivos de displasia, pero con maduración superficial.

arquitectura: ratio glándulas/lámina propia conservado o algo de amontonamiento glandular. Normal o ligeramente disminuido

citología: alteraciones nucleares discretas

inflamación: sí, suele haber afectación inflamatoria.

2. Displasia de **Bajo grado**:

epitelio superficial: falta la maduración en superficie

arquitectura: moderada a marcada distorsión arquitectural con mínimo incremento de la densidad glandular, aunque con lámina propia identificable entre las glándulas. Ratio algo disminuido.

citología: alteraciones nucleares notables, pero se mantiene la polaridad nuclear:

Los ejes longitudinales de los núcleos se disponen perpendiculares a la membrana basal, al modo "pincelado" de los adenomas tubulares, pero los núcleos no alcanzan la superficie apical de las células. Mínima estratificación nuclear, pero con extensión de los núcleos, al menos focal, hasta el epitelio de superficie de la mucosa.

inflamación: mínima o falta típicamente

4. Displasia de **Alto Grado**:

epitelio superficial: falta la maduración superficial

arquitectura: marcada distorsión e incremento de la densidad glandular con gran disminución de lamina propia.

citología: alteraciones nucleares llamativas, que se pueden extender tanto hasta la superficie externa de la mucosa, como hasta la superficie apical de la célula o la luz criptal. Pérdida de la polaridad nuclear.

Hay un subtipo peculiar de displasia, el tipo II (Haggitt,1994) caracterizado por núcleos agrandados, vesiculares, pleomórficos o redondeados, con un borde o cerco periférico de cromatina condensada y nucleolo prominente. Sin apilamiento, ni estratificación nucleares.

inflamación: no es típica una inflamación abundante, pero se puede observar en grado ligero.

También se pueden dar cambios de hiperplasia foveolar, con elongación, tortuosidad e hipercelularidad de foveas superficiales revestidas por epitelio de tipo superficial gástrico, que habrá que diferenciar de la verdadera displasia (Miros 1991).

Además hay que tener en cuenta que un cierto grado de aumento del tamaño y de atipia de los núcleos, especialmente en la zona basal, es propia del EB, sin que ello signifique haya displasia. En resumen, la atipia citológica que se puede dar en el EB puede ser **verdadera**, es decir, casos citológica y arquitecturalmente

displásicos inequívocos, **reactiva** a cambios especialmente relacionados con inflamación, erosiones y úlceras, e **inherente** o correspondiente a los cambios propios del EB en las glándulas profundas, que son ligeros y maduran hacia la superficie.

En relación con la inflamación, el incremento del estrés oxidativo y la disminución de la capacidad antioxidante están relacionados con la transformación maligna del EB. Algunos radicales libres intervienen en la patogénesis del EB y el tratamiento con antioxidantes como superóxido dismutasa evita la progresión de la esofagitis a EB y adenocarcinoma en nuestro modelo experimental, lo que apoya el papel de los antioxidantes en la quimiopreención del adenocarcinoma esofágico (Piazuelo, en prensa; Jiménez, en prensa)

En un estudio (Theisen, 2004) se siguió la *secuencia metaplasia EB-displasia de bajo y alto grados-carcinoma*. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de EB hasta la aparición de adenocarcinoma fue de 3 años.

Hay discrepancias respecto a la actitud a seguir en el **seguimiento del EB**. Una opción de control evolutivo sería la vigilancia endoscópica biopsia intensa en pacientes con displasia de alto grado, que permitiría un pronto tratamiento del carcinoma, si se desarrollara. Sin embargo, hay pocos datos que documenten la seguridad de esta estrategia de control, a diferencia del tratamiento quirúrgico, a base de esofagectomía, o de la mucosectomía.

Por ello son de agradecer todos los intentos de aclarar tanto los principales aspectos histopatológicos relacionados con la definición del EB y su diferenciación de la metaplasia intestinal de la mucosa gastroesofágica, como los criterios para el diagnóstico histológico de displasia y carcinoma en EB.

Abreviaturas:

EB: Esófago de Barrett; MI: Metaplasia Intestinal; OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

Referencias:

- Reid, Hum Pathol 1988;19:166-178
Glickman JN. Am J Surg Pathol 2001;25:87-94
Lord RVN. Surgery 2004; 136:633-40
Weston AP. Am J Gastroenterol. 2004; 99:1657-66
Montgomery E. Hum Pathol. 2001; 32:368-78
Montgomery E. Hum Pathol. 2001; 32:379-88
Tannapfel A. Dis Dig 2004; 22:126-33
Riddell H. Arch Pathol Lab Med 2005;129:164-9
Haggitt RC. Hum Pathol 1994; 25:982-93
Riddell H. Hum Pathol 1983;14:931-66
Miros M. Gut 1991; 32:1441-6
Paull A, N Engl J Med 1976;295:476-80
Hameeteman W. Gastroenterology 1989;96:1249-56
Theisen J. Dis Esophagus. 2004;17:67-70
Piazuelo E. World J Gastroenterol(en prensa)
Jiménez P. World J Gastroenterol(en prensa)