

Diagnóstico de la metaplasia intestinal gástrica antral y angular por cromoesndoscopia en sus etapas iniciales

Pedro Llorens S.⁽¹⁾ y Luis Contreras M.⁽²⁾

EARLY ANTRAL AND ANGULAR INTESTINAL METAPLASIA DIAGNOSED BY CHROMOENDOSCOPY

The risk of Gastric cancer increases in elderly patients with atrophy of gastric mucosa and intestinal metaplasia. Aims: To determine the utility of chromoendoscopy guided biopsies for the diagnosis of antral and angular gastric early intestinal metaplasia. Patients and Methods: A prospective study in 57 symptomatic patients with a mean age of 50,2 years (range: 16-81), 40 women and 17 men, with consecutive gastric endoscopy was performed. During gastric endoscopy the mucosa of these patients was stained with methylene blue detecting areas of absorption of the staining substance. Biopsies taken from these areas and unstained areas were routinely processed and stained with hematoxylin-eosin and Alcian blue to detect or rule out the presence of intestinal metaplasia. The 79% of patient were correctly diagnosed. The method has a sensitivity of 80%, specificity of 78,5%, a positive predictive value of 63,16% and a negative predictive value of 89,47%. Conclusions: This method proved to be effective in detecting the presence of intestinal metaplasia even in early stages in stained areas and allows to rule out, in most of the cases the presence of intestinal metaplasia in unstained areas after chromoendoscopy with methylene blue.

Key words: *Cromoendoscopy intestinal metaplasia.*

Introducción

En la carcinogénesis gástrica intervienen múltiples factores, tales como ambientales, genéticos y epidemiológicos^{1,2}.

El riesgo de cáncer gástrico aumenta notablemente en los pacientes con gastritis atrófica multifocal severa. La metaplasia intestinal del epitelio gástrico está íntimamente relacionada con la atrofia de la mucosa, y ambas tienden a aumentar con la edad². Las distintas etapas y la cadena de múltiples factores en la carcino-

génesis gástrica han sido estudiadas por Correa y cols, describiendo los eventos del desarrollo del cáncer gástrico de tipo intestinal (según la clasificación de Lauren), denominado como diferenciado por Nakamura, que es especialmente valedera para los cánceres distales que con gran frecuencia están relacionados con la infección por *Helicobacter pylori*^{3,4}. Aunque la gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal es aceptada como precursora del cáncer gástrico de tipo intestinal, sólo un porcentaje muy bajo de estos sujetos desarro-

⁽¹⁾ Profesor Titular de Medicina, Universidad de Chile. Clínica Arauco y Clínica Tabancura.

⁽²⁾ Profesor Adjunto de Anatomía Patológica, Universidad de Chile. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Dr. José Joaquín Aguirre.

Recibido: 28-8-2006

Aceptado: 16-10-2006

lla un cáncer gástrico, lo que concuerda con la existencia de otros factores involucrados en este proceso.

La asociación entre gastritis crónica atrófica como lesión precursora con el riesgo de cáncer gástrico fue analizada en un estudio de cinco poblaciones de Japón, con diferentes tasas de mortalidad por cáncer gástrico. Se estudiaron 634 hombres entre 40 a 49 años de edad, cuya gastritis atrófica fue diagnosticada mediante la determinación del pepsinógeno I (PEP I)/pepsinógeno II (PEP II) en suero. Los casos severos de gastritis atrófica se consideraron con niveles de PEP I < 30 ng/ml y una proporción de PEP I/PEP II < 2,0. Se obtuvo prácticamente una perfecta correlación entre la prevalencia de gastritis crónica atrófica y la mortalidad por cáncer gástrico, presentando ambas marcadas diferencias en las 5 áreas estudiadas. Los autores sugieren que la incidencia del cáncer gástrico puede relacionarse principalmente con la prevalencia de la gastritis crónica atrófica⁵.

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente de las lesiones gástricas malignas². Sus características histológicas son muy variadas, lo que explica que a nivel mundial se han propuesto distintas clasificaciones. Nakamura ha estudiado la histogénesis y la forma de crecimiento del adenocarcinoma gástrico deducido del microcarcinoma, con un diámetro máximo menor de 5 mm y señala que el carcinoma indiferenciado se origina a partir de la mucosa gástrica propia, mientras el diferenciado se origina a partir de la mucosa con metaplasia intestinal (Figura 1)⁶.

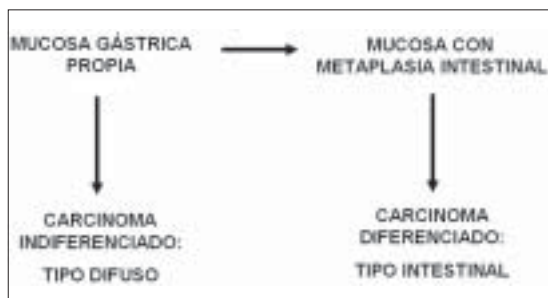


Figura 1. Histogénesis y crecimiento inicial del carcinoma gástrico (K. Nakamura).

La gastritis crónica denominada "ambiental" compromete la mucosa en numerosos focos separados, los cuales van aumentando en número y tamaño, y se hacen confluentes. La gastritis avanza desde el antro hacia oral y desde el cardias hacia distal, por la zona de la curvatura menor, persistiendo mucosa gástrica no alterada en todo el perímetro gástrico (mucosa "cerrada"). Después de comprometer la curvatura menor en toda su longitud ("mucosa abierta") se va extendiendo hacia las caras del estómago, de tal modo que la mucosa gástrica no alterada queda reducida a una región circular cuyo centro está en la curvatura mayor del estómago⁷.

Llorens y cols⁸ estudiaron 123 sujetos considerados normales desde el punto de vista radiológico, endoscópico y clínico, con edades que fluctuaron entre 70 ó más años, demostrando que en el 34,1% existía una metaplasia intestinal de grado mediano a severo y que su porcentaje era creciente de acuerdo con la edad e independiente del género. Encontraron una mucosa de tipo abierto en el 45%. Es interesante destacar que en los sujetos con mucosa gástrica de tipo abierto el porcentaje de metaplasia intestinal resultó del 55,4% y en aquellos con mucosa gástrica de tipo cerrado fue sólo del 16,4%. Por otra parte, Duarte y cols⁹, en 68 autopsias de adultos sin lesiones gástricas macroscópicas, encontraron metaplasia intestinal en 53 de ellos (78%). Hoy se acepta que estas alteraciones, si bien se desarrollan a través de los años, a veces por períodos de varias décadas, su etiopatogenia está relacionada más bien con el *Helicobacter pylori*, que con un proceso progresivo de involución de la mucosa gástrica que se expresaría a través de la vida del hombre.

La secuencia gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma gástrico que hemos analizado, nos ha impulsado a estudiar más a fondo la metaplasia gástrica de tipo intestinal y nos ha llamado la atención que la mayoría de las publicaciones se basan en los hallazgos histopatológicos en estómagos operados y no existe claridad sobre las características topográficas y morfológicas de sus etapas iniciales.

Cuando la metaplasia intestinal antral es se-

vera puede ser detectada endoscópicamente, habitualmente como pequeñas elevaciones blanquecinas descritas en algunas publicaciones japonesas como "granos de arroz" o bien con aspecto en empedrado. En estas lesiones la tinción con azul de metileno establece perfectamente el diagnóstico pues absorben fuertemente la tinción y la correlación con la biopsia es muy alta¹⁰. Sin embargo, cuando no es tan severa no presenta alteraciones detectables mediante la endoscopia convencional y si se toman biopsias éstas pueden ser diagnósticas, pero no siendo orientadas cuando las lesiones de metaplasia son focales y pequeñas, el diagnóstico es errático y no se logra en muchos casos.

Hemos desarrollado una técnica endoscópica de tinción con azul de metileno para la detección de la metaplasia intestinal antral y angular que podría representar un aporte tanto para su diagnóstico en etapas muy iniciales, así como un inicio en la investigación de varios aspectos aún desconocidos de esta patología, incluyendo un mejor conocimiento del efecto de la erradicación del *Helicobacter pylori* en la posibilidad de regresión de la metaplasia intestinal.

Material y Métodos

Se estudiaron en forma prospectiva y sucesiva 57 pacientes sintomáticos enviados para endoscopia digestiva alta, desde el 1 de marzo hasta el 31 de mayo del 2006. Fueron excluidos ocho pacientes que toleraron mal la exploración endoscópica y una paciente con un embarazo de 8 semanas en la que no se utilizó premedicación. La edad mínima fue de 16 años y la edad máxima de 81 años, con un promedio de 50,2 años y una mediana de 49 años. Se estudió a 40 mujeres (70%) y a 17 hombres (30%). Todos los pacientes fueron citados en ayunas. Se utilizó el panendoscopio Olympus GIF-Q 160 y el Olympus GIF 130.

Previamente a la endoscopia los pacientes ingirieron 20 cc de simeticona al 2% y posteriormente se hizo anestesia faríngea con nebulización de clorhidrato de lidocaína (Dimecaína) al 10%. Luego de la exploración endoscópica de rutina hasta duodeno, se hizo lavado

con suero fisiológico de la mucosa antral, angular y supranangular, eliminando las secreciones adheridas a la mucosa en su totalidad. Posteriormente se pulverizó azul de metileno al 0,1%. Ocasionalmente se elevó la concentración del azul de metileno si se estimó que la tinción resultó débil. La tinción en ese momento cumplía como cromografía por contraste, de modo que resultó útil en muchos casos para volver a estudiar la región angular y supranangular evaluando eventuales hallazgos no visibles previos a la tinción. Después de 3 a 4 minutos (durante los cuales se aspiró el líquido, que previamente se había utilizado en los lavados y la tinción), se lavó enérgicamente con suero fisiológico hasta remover el azul de metileno y se reexploró cuidadosamente la mucosa antral, angular y supranangular. En varios casos fueron necesarios varios lavados dirigidos a zonas donde resultó difícil remover algún mucus adherente teñido por el azul de metileno. En aquellos casos en que se comprobó áreas donde fue absorbido el azul de metileno, por pequeñas que estas fueran, se tomaron tres muestras de biopsias, las que se pusieron numeradamente en un frasco (A). Además se tomaron tres muestras numeradas que se pusieron en otro frasco (B) tomadas de áreas donde no hubo absorción de la tinción. Para las muestras tomadas para el frasco B se prefirió la curvatura menor desde pocos mm por encima del píloro y luego cada uno a dos cm hacia proximal. En aquellos pacientes donde no hubo absorción del azul de metileno se tomaron solamente las tres muestras para el frasco B con la técnica ya señalada. Luego se tomaron las biopsias necesarias de acuerdo a la patología del paciente en el frasco denominado como N que se numeraron sucesivamente. Posteriormente, se tomaron las muestras para test de ureasa (dos muestras de antro y dos muestras de tercio medio por curvatura menor). En el informe se consignó detalladamente la ubicación, morfología y tamaño de las áreas de absorción del azul de metileno en aquellos casos en que ésta se produjo, documentándose fotográficamente cada caso.

Las biopsias fueron procesadas en forma rutinaria incluyéndolas en parafina y teñidas con hematoxilina eosina, Giemsa modificado,

PAS y azul de Alcian. Consignando en cada informe la presencia o ausencia de metaplasia intestinal por cada frasco enviado.

Resultados

De los 57 pacientes estudiados, en 38 se observó áreas de absorción de la tinción con azul de metileno (66,7%), en los cuales se tomaron, de acuerdo al protocolo tres muestras de biopsias dirigidas al área o a las áreas donde se absorbió la tinción y tres muestras de curvatura menor antral dirigidas a donde no hubo absorción. En los 19 pacientes donde no se observó áreas con absorción de la tinción (33,3%) se tomaron las tres muestras solamente para el frasco B según técnica ya indicada.

La morfología de las áreas donde hubo absorción del azul de metileno resultó muy variable, tanto en su extensión como en su morfología. También se pudo apreciar alguna diferencia en la intensidad de la coloración que adquiriría la mucosa con absorción del azul de metileno. Respecto a su ubicación, algunas fueron preponderantemente de tipo pilórico y otras de tipo angular, aunque varias resultaron de tipo mixto no sólo por su ubicación sino también por su morfología.

En los pacientes que mostraron áreas de absorción del azul de metileno, observamos dos tipos morfológicos; una en forma de parches (Figura 2), generalmente de 2 a 3 mm y una variedad lineal (Figura 3), con trazos generalmente transversales y curvos, de 2 a 3 mm de grosor y a veces bastante largos, apreciándolos de hasta de 4 cm y que incluso en algunos

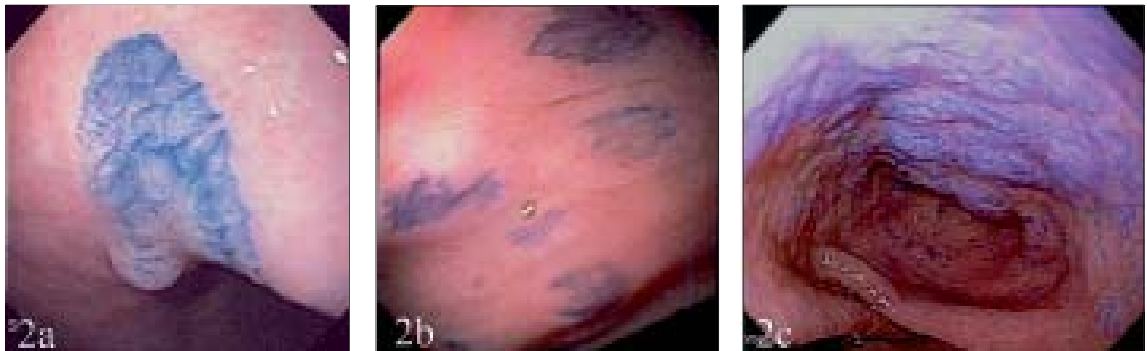


Figura 2. Lesiones en parche: 2a parche único, 2b parches múltiples y 2c parches múltiples coalescentes.



Figura 3. Lesiones lineales: 3a línea fina, 3b línea fina e hiperplasia linfoide nodular y 3c línea gruesa.

Tabla 1. Características morfológicas de las áreas impregnadas con azul de metileno, con y sin metaplasia intestinal en la histología

Extensión	Tipo	Total	%
Mínima	Parches	13	34,2
	Lineal	13	34,2
	Mixta	2	5,3
Mediana	Parches	3	7,9
	Lineal	1	2,6
	Mixta	0	0,0
Extensa	Parches	4	10,5
	Lineal	0	0,0
	Mixta	2	5,3
Total		38	100

casos adoptaron la forma circular, dejando en su centro una extensa área de mucosa indemne. Estas formas lineales predominaron en antro medio y en región angular y suprangular. En los pacientes en que encontramos pequeños focos en forma de parches, eran de contorno variable, a veces con bordes en hilacha y ocasionalmente confluentes, constituyéndose en zonas de compromiso uniforme, en casos con metaplasia intestinal severa. Esta varie-

dad resultó francamente más frecuente en los casos de ubicación pilórica.

Tanto la variedad lineal como la de parches se presentaron en la mayoría de nuestros pacientes en forma incipiente, con áreas de compromiso de metaplasia intestinal restringida a superficies muy limitadas. Denominamos como mínima, mediana y extensa, a aquellas que comprometían una superficie menor de 10%, 20% y 30% o más del antro y ángulo, respectivamente. Esta apreciación pudiera ser difícil en algunos casos, pero en la mayoría de éstos resultó muy evidente (Tabla 1).

La presencia de metaplasia intestinal fue confirmada por la histología (Figura 4) sólo en 24 de los 38 pacientes diagnosticados como positivos por la cromoendoscopia y en ellos, cuando la lesión resultó de extensión mínima el porcentaje en aspecto de parches y de tipo lineal resultó similar (Tabla 2), la distribución de lesiones en pacientes con cromoendoscopia y biopsia positiva se detallan en la Tabla 3.

En los pacientes en donde no se observó absorción del azul de metileno y fueron biopsiados para el Frasco B (57), solamente en 6 (10,5%) la histología demostró la presencia de metaplasia intestinal (Tabla 4).

De acuerdo con los datos anteriormente señalados es posible determinar los siguientes parámetros estadísticos (Tabla 5).

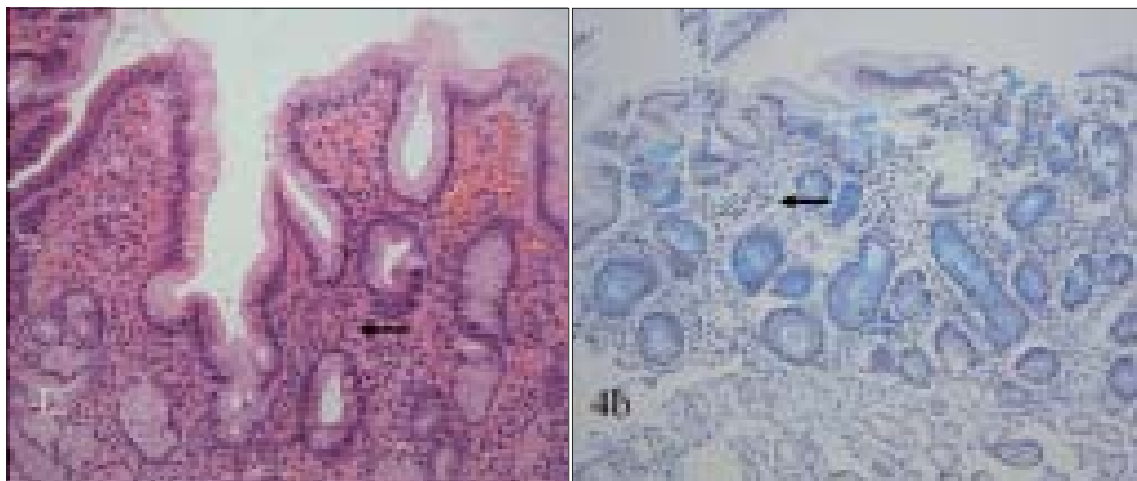


Figura 4. Metaplasia intestinal gástrica, flechas indican células caliciformes en tinción de HE (4a) y azul Alcian (4b).

Tabla 2. Características morfológicas de la impregnación con azul de metileno en 24 pacientes diagnosticados por cromosendoscopia y confirmados por biopsia

Extensión	Tipo	Total	%
Mínima	Parches	11	45,8
	Lineal	8	33,3
	Mixta	0	0,0
Mediana	Parches	1	4,2
	Lineal	0	0,0
	Mixta	0	0,0
Extensa	Parches	4	16,7
	Lineal	0	0,0
	Mixta	0	0,0

Tabla 4. Distribución de resultados de biopsias en pacientes con tinción positiva y sin tinción

	n	Pacientes con metaplasia	Pacientes sin metaplasia
Áreas con tinción positiva	38	24	14
Áreas sin tinción	57	6	51

n = Número de pacientes

Discusión

Aunque se le atribuye un importante papel a la metaplasia intestinal en el desarrollo del cáncer gástrico de tipo diferenciado, algunos de sus aspectos aún permanecen oscuros. Aunque la tinción de azul de metileno es un método bien establecido para la detección de la metaplasia intestinal gástrica, no hemos encontrado descrita en la literatura universal sus posibilidades y sistematización para detectar casos en que ésta es muy inicial.

Susuki y cols¹¹ utilizaron una solución de azul de metileno infundida mediante una sonda nasogástrica y exploraron endoscópicamente a los pacientes dos horas más tarde con la

Tabla 3. Localización de áreas de metaplasia intestinal gástrica por cromosendoscopia y confirmadas por biopsia

Extensión	Tipo	Total	%
Mínima	Predominio pilórico	12	50,0
	Predominio angular	3	12,5
	Antral y Angular	4	16,7
Mediana	Predominio pilórico	0	0,0
	Predominio angular	0	0,0
	Antral y Angular	1	4,1
Extensa	Predominio pilórico	0	0,0
	Predominio angular	0	0,0
	Antral y Angular	4	16,7

Tabla 5. Resumen de resultados

Parámetro	Valor
Pacientes correctamente diagnosticados	79%
Sensibilidad	80,00%
Especificidad	78,5%
Valor predictivo positivo	63,2%
Valor predictivo negativo	89,5%
Cociente de probabilidad positivo	3,7
Cociente de probabilidad negativo	0,25

técnica de rutina y biopsias de las áreas teñidas y no teñidas. Estudiaron con este método 77 lesiones gástricas. Treinta y tres (92%) de 36 cánceres gástricos fueron teñidos con éxito. En 24 casos con áreas teñidas, las biopsias endoscópicas confirmaron la presencia de metaplasia intestinal severa y en las biopsias tomadas de las áreas no teñidas se confirmó la ausencia de metaplasia intestinal¹¹. En sus casos la mucosa gástrica normal, el margen y la cicatriz de las úlceras pépticas, las erosiones, el póliplo benigno y la gastritis sin metaplasia intestinal, no se tiñeron con el azul de metileno.

Mediante la nueva técnica que hemos descrito es factible detectar la metaplasia intesti-

nal gástrica en sus etapas muy iniciales, así como los grados variables de su extensión y severidad, lo que puede permitir una conducta de mayor rigurosidad y frecuencia en los controles de los pacientes considerados de mayor riesgo. El método permite también detectar, mediante las biopsias dirigidas a las áreas que absorben el azul de metileno, tanto los casos de metaplasia intestinal completa como incompleta, con las consecuencias clínicas que ello implica.

Una tinción negativa con azul de metileno indica una baja probabilidad de metaplasia intestinal, mientras una tinción positiva en parches indica alta probabilidad de metaplasia intestinal.

Es interesante destacar que en algunos casos, hemos observado el inicio de la metaplasia intestinal con predominio antral y pilórico, mientras en otros resultó francamente localizado a la región angular. La forma en parches fue más frecuente en la localización pilórica y en antro distal, mientras la forma lineal aparecía con más frecuencia en aquellas de localización angular.

Según Correa la gastritis atrófica multifocal se caracteriza por la aparición de múltiples focos independientes de atrofia (pérdida glandular) que crecen y coalescen con los años. En su experiencia los primeros focos se presentan generalmente en la segunda década de la vida y se localizan en la incisura angularis y en la zona limítrofe entre el antro y el cuerpo gástrico. Luego nuevos focos irían apareciendo a lo largo de la curvatura menor, caras antrales y finalmente en el cuerpo y fondo gástricos. Las glándulas atróficas serían luego reemplazadas por epitelio intestinal con características de la mucosa de intestino delgado, llamada "tipo I" o "completa"³. Nakamura en cambio comunica que la atrofia y la metaplasia intestinal se inicia desde el antro y región pilórica hacia proximal y desde la mucosa cardial hacia distal, llegando a hacerse confluyentes con los años a lo largo de la curvatura menor, dando lugar a lo que ha denominado "mucosa gástrica de tipo abierto"⁷.

La posibilidad de estudiar estas lesiones tan incipientes permitirá en el futuro establecer con mayor certeza si en ellas la metaplasia intesti-

nal gástrica es factible de regresar o como se ha pensado anteriormente, es un proceso continuo y progresivo. Además se podrá evaluar bajo una nueva luz los resultados de varias terapias, entre ellas la erradicación del *Helicobacter pylori*.

Resumen

El riesgo de cáncer gástrico aumenta en pacientes de edad avanzada con atrofia de la mucosa gástrica y metaplasia intestinal. **Objetivos:** Determinar la utilidad de las biopsias guiadas por cromosendoscopia en el diagnóstico precoz de metaplasia intestinal gástrica, antral y angular. **Pacientes y Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo en 57 pacientes, edad media 50,2 años (rango 16-81), 40 mujeres y 17 hombres en los cuales se practicó una endoscopia digestiva alta en forma consecutiva. Durante el procedimiento la mucosa se tiñó con azul de metileno detectándose áreas de absorción del colorante. Las biopsias tomadas de estas áreas y de otras que no se tiñeron fueron procesadas en forma habitual y teñidas con hematoxilina eosina, azul de Alcian para detectar o descartar la presencia de metaplasia intestinal. El 79% de los pacientes fue correctamente diagnosticado. El método tuvo una sensibilidad de 80%, una especificidad de 78,5%, un valor predictivo pasivo de 63,2% y un valor predictivo negativo de 89,5%. **Conclusión:** El método resultó ser efectivo en detectar la presencia de metaplasia intestinal en las áreas teñidas en etapas precoces y permite descartar la presencia de metaplasia intestinal en la mayoría de los casos en áreas no teñidas por la cromosendoscopia con azul de metileno.

Palabras claves: Cromosendoscopia, metaplasia intestinal.

Bibliografía

- 1.- Kelley J R, Duggan J M. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol 2003; 56: 1-9.
- 2.- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. Cancer Res 1992; 52: 6735-40.
- 3.- Correa P. Gastritis. En: Gastroenterología y Hepatología Editores Jorge Valenzuela y Joan Rodés. Ed Mediterráneo, 1996, p: 214-8.

- 4.- Correa P, Yardley J H. Grading and classification of chronic gastritis: one American response to the Sydney system. *Gastroenterology* 1992; 102: 355-9.
- 5.- Kabuto M, Imai H, Tsugane S, Watanabe S. Correlation between Atrophic Gastritis Prevalence and Gastric Cancer Mortality among Middle-aged Men in 5 Areas in Japan. *Journal of Epidemiology*, 1993; 3: 35-40.
- 6.- Nakamura K, Sugano H. Microcarcinoma of the stomach measuring less than 5 mm in largest diameter and its histogenesis. *Prog Clin Biol Res*, 1983; 132D:107-16.
- 7.- Nakamura K. Cambios morfológicos de la mucosa gástrica con el aumento de la edad: línea que demarca el área de la mucosa fúndica sin metaplasia intestinal y su migración con el tiempo. En: *Cáncer gástrico. Capítulos escogidos*. Editor Pedro Llorens, editorial Iku 2001, p: 99-102.
- 8.- Llorens P, Duarte I. Gastritis. En: *Avances en Gastroenterología III*. Hoffenberg P, Iturriaga H, Llorens P. Editores. Sociedad Chilena de Gastroenterología, Mediterráneo 1985; p 65-82.
- 9.- Duarte I, Fonk M L, Llanos O, et al. Intestinal metaplasia of the gastric mucosa in autopsies of adults Chileans. *Pathol Res Pract* 1984; 178: 538.
- 10.- Llorens P. Tinciones vitales en endoscopia digestiva. En: *Temas de Endoscopia Digestiva*. Ed. G. Villa-Gómez y G. Machado. Sociedad Interamericana de Endoscopia Digestiva. Revinter, 1997 P. 13-40.
- 11.- Susuki Sh, Susuki H, Endo M, Takemoto T, et al. Endoscopic dyeing method for diagnosis of early gastric cancer and intestinal metaplasia of the stomach. *Endoscopy* 1973; 5: 124-9.

Correspondencia a:
Dr. Pedro Llorens Sabaté
Guardia Vieja 255 of 110
E-mail: gastrollorens@123mail.cl