



Acta Gastroenterológica Latinoamericana
ISSN: 0300-9033
ISSN: 2429-1119
actasage@gmail.com
Sociedad Argentina de Gastroenterología
Argentina

Rol de la biopsia endoscópica en patologías gástricas

Avagnina, Alejandra

Rol de la biopsia endoscópica en patologías gástricas

Acta Gastroenterológica Latinoamericana, vol. 50, 4, 2020

Sociedad Argentina de Gastroenterología, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199367756014>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Rol de la biopsia endoscópica en patologías gástricas

Alejandra Avagnina

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", Argentina

Metaplasia y cáncer gástrico

El adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal (de la Clasificación de Lauren), ahora denominado adenocarcinoma tubular, característico de poblaciones de alto riesgo, está precedido por una secuencia de cambios que inician con la inflamación (gastritis), que puede seguir con atrofia, metaplasia intestinal, displasia y culminar en cáncer invasor.

El principal factor de riesgo de cáncer gástrico (CG) es la infección por *Helicobacter pylori*, que ha sido declarada en 1994 por la Organización Mundial de la Salud como un carcinógeno tipo 1. Se ha descrito en cohortes de pacientes con úlcera péptica o dispepsia que el 1-3% de los portadores de *Helicobacter pylori* desarrolla CG en el seguimiento a ocho años. Se cree que la combinación de un organismo virulento en un huésped genéticamente susceptible se asocia con mayor inflamación crónica y progresión más rápida al cáncer gástrico, al menos para el tipo intestinal de la clasificación de Lauren. Las diferentes cepas de *Helicobacter pylori* varían en sus propiedades cancerígenas potenciales, siendo las que contienen factor de virulencia CagA las inductoras de un grado mayor de inflamación. Otros factores de virulencia bacteriana, como las formas CagA con codificación de múltiples segmentos de tipo EPIYA-C y cepas que albergan la señal VacA s1 y m, también se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer gástrico. Sin embargo, no existen estudios que aborden la utilidad clínica de la genotipificación de cepas de *Helicobacter pylori* para el manejo y vigilancia de las lesiones gástricas premalignas.

En las biopsias, la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) se evalúa como positiva cuando se detecta el microorganismo, sin considerar su densidad. A la inversa, los casos en cuyas biopsias no fue detectada la bacteria se consideran Hp negativos. Los bacilos son visibles con la hematoxilina eosina, pero el giemsa modificado y eventualmente el Warthin Starry son más fáciles de interpretar en casos con pocos bacilos. La determinación de Hp por inmunohistoquímica es más sensible y es la única que reconoce las formas cocoides del bacilo. Estaría recomendada en los casos en los que sea muy importante asegurar la erradicación, como en los pacientes con antecedente de Linfoma de tipo MALT gástrico.

Acta Gastroenterológica
Latinoamericana, vol. 50, 4, 2020

Sociedad Argentina de Gastroenterología,
Argentina

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199367756014>

Como se mencionó, el tipo intestinal de CG es el más común en áreas de alto riesgo y demuestra una secuencia ordenada y conocida en su carcinogénesis, desde las lesiones premalignas hasta el desarrollo del carcinoma invasor. Esta cascada histopatológica es iniciada por la infección por Hp, la cual induce gastritis crónica que a su vez puede progresar a gastritis atrófica con pérdida de las glándulas "apropiadas" que posee la mucosa fúndica o antral para cumplir su función. Luego sobreviene la metaplasia intestinal, donde el epitelio gástrico normal es reemplazado por epitelio intestinal (con enterocitos y células caliciformes). La atrofia y la metaplasia intestinal gástrica pueden ser estratificadas según su riesgo de progresión a CG por medio de las clasificaciones histológicas OLGA (por su sigla en inglés, Operative Link for Gastritis Assessment) y OLGIM (por su sigla en inglés, Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment), desde el estadio 0 (menor riesgo) hasta el estadio IV (mayor riesgo). Posteriormente, la metaplasia evoluciona en forma secuencial a displasia (carcinoma intraepitelial) de bajo o alto grado, que tienen una progresión a CG a cinco años de seguimiento de 0,6 y 6%, respectivamente. Se consideran como lesiones premalignas gástricas la atrofia gástrica, la metaplasia intestinal y la displasia gástrica.

Inicialmente, dos estudios de validaciones transversales concluyeron que OLGA proporciona información clínica relevante, con la identificación de una subpoblación de pacientes (OLGA estadio III / IV) con lesiones gástricas premalignas con alto riesgo de cáncer gástrico y, por lo tanto, potencialmente elegibles para la vigilancia endoscópica.

Rugge *et al.* describieron una cohorte de pacientes con condiciones gástricas premalignas seguidos durante doce años. Solo dos pacientes con OLGA grado III / IV desarrollaron neoplasias invasivas ($p = 0,001$; riesgo relativo [RR] = 18,56). El sistema OLGA se basa en la gravedad y extensión de la atrofia, una condición con baja concordancia interobservador. Capelle *et al.* introdujeron un sistema modificado basado en el hallazgo de metaplasia intestinal, OLGIM, con el que existe un alto nivel de concordancia interobservador. La concordancia interobservador fue moderada para atrofia ($k = 0,6$) y mayor para metaplasia intestinal ($k = 0,9$). El sistema OLGIM seleccionaría una población más pequeña para vigilancia. Se necesitan más estudios de viabilidad y reproducibilidad en diferentes contextos epidemiológicos para validar estos sistemas de clasificación de las gastritis crónicas.

Los sistemas OLGA y OLGIM parecen ser más relevantes y fáciles de aplicar que la subtipificación de metaplasia intestinal. La metaplasia intestinal puede clasificarse como "completa" o "incompleta". La metaplasia intestinal completa (tipo I o "intestino delgado") muestra presencia de células de Paneth, disminución de la expresión de mucinas gástricas (MUC1, MUC5AC y MUC6), y expresión de MUC2, una mucina intestinal. En la metaplasia intestinal incompleta ("colónica" o tipo IIA / II, y tipo IIB / III), las mucinas gástricas (MUC1, MUC5AC y MUC6) se coexpresan con MUC2. Las clasificaciones actualmente utilizadas también tienen en cuenta la presencia de células

de Paneth (metaplasia completa) o la ausencia de células de Paneth (metaplasia incompleta), así como el patrón y tipo de expresión de mucina. Sin embargo, el uso de inmunohistoquímica u otras técnicas especiales para subtipificar la metaplasia intestinal no están recomendados en los diagnósticos de rutina. Hay alguna evidencia que demuestra que la metaplasia intestinal puede revertirse (eliminando la infección por *Helicobacter pylori* o con la aplicación de estrategias de quimioprevención), pero las posibilidades de abortar la progresión de displasia epitelial a cáncer son considerablemente menores, y que la displasia de alto grado evoluciona a adenocarcinoma invasivo es una virtual certeza.

Entre las lesiones de riesgo de progresar a CG se encuentra además la gastritis autoinmune, que se asocia a adenocarcinoma gástrico y tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET). La gastritis autoinmune es una condición que produce inflamación crónica, atrofia de las células parietales propias del cuerpo gástrico y su reemplazo por metaplasia de tipo pilórico e intestinal, dando lugar a una gastritis atrófica corporal con producción reducida o ausente de ácido y pérdida del factor intrínseco. La consecuencia clínica es la anemia perniciosa por deficiencia de vitamina B12. Tanto el carcinoma gástrico como los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET) múltiples son las complicaciones de largo plazo más temidas de la anemia perniciosa. Es fundamental que el patólogo identifique este tipo de gastritis atrófica localizada para ayudar a diagnosticar a los pacientes portadores.

El protocolo de biopsias recomendado para el estudio pormenorizado de la mucosa gástrica es el del sistema de Sidney, versión actualizada en Houston en 1996, que recomienda tomar muestras de cinco localizaciones: dos del antro distal (cara anterior y posterior), una de la incisura angularis y dos más del cuerpo proximal (cara anterior y posterior). Se recomienda enviar las biopsias por separado, identificadas por sitio. Además se recomienda biopsiar por separado cualquier lesión adicional detectada endoscópicamente. El protocolo de Sydney aparece como sensible para la identificación de infección por *Helicobacter pylori* y lesiones preneoplásicas en áreas geográficas con alta prevalencia de cáncer gástrico.

Varios estudios de buena calidad, en diferentes contextos poblacionales, abordaron el número de biopsias necesarias para una clasificación precisa de gastritis y metaplasia intestinal. Zimaity y Graham concluyeron que el protocolo de biopsia recomendado por Sidney subestimó la presencia de metaplasia intestinal y pudo identificar en el cuerpo gástrico atrofia solo cuando era extensa; por lo que recomendaron un mínimo de ocho biopsias.

El valor adicional de las biopsias de la incisura angularis no está claro y sigue siendo controvertido. Aunque esta ubicación se considera un área de aparición temprana de cambios atróficos y metaplasia, algunos estudios informaron que biopsias adicionales de incisura agregaron poca información a las obtenidas del antro y el cuerpo. De Vries *et al.*, en un estudio multicéntrico, en una población de bajo riesgo de cáncer gástrico,

evaluaron el rendimiento de la vigilancia endoscópica de lesiones gástricas premalignas por protocolos de biopsia estandarizados con doce biopsias dirigidas adicionales y no dirigidas, en 112 pacientes con un diagnóstico previo confirmado histológicamente de metaplasia intestinal o displasia. La mayor prevalencia de lesiones premalignas se encontró en la incisura (40%), seguida del antro (35%) y la curvatura menor de cuerpo (33%).

La conclusión de la guía de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) es que se deben tomar al menos dos biopsias del antro (curvatura mayor y menor) y dos biopsias del cuerpo (curvatura mayor y menor), en frascos separados, para identificar pacientes con atrofia y/o metaplasia intestinal. Si se considera usar los sistemas OLGA/OLGIM, deben incluirse biopsias adicionales de la incisura. Además deben tomarse biopsias dirigidas de cualquier lesión endoscópicamente visible. Las muestras deben enviarse al laboratorio de patología en diferentes frascos, etiquetados según el lugar de la toma de muestras.

Pólipos gástricos

Los pólipos gástricos suelen ser asintomáticos y más del 90% se encuentran de forma incidental. Los más grandes pueden presentarse con hemorragia, anemia, dolor abdominal u obstrucción del vaciamiento gástrico. A pesar de que algunos tipos de pólipos pueden tener apariencias típicas en la endoscopia, la presencia de displasia no puede determinarse sin evaluación histológica. Por lo tanto, deben tomarse muestras de todos los tipos de pólipos gástricos para determinar el riesgo de malignidad. Algunos pólipos son expresión de una enfermedad genética y también pueden indicar un mayor riesgo de malignidad intestinal o extraintestinal.

Los tipos más comunes de pólipos gástricos epiteliales benignos son pólipos de glándulas fúndicas, pólipos hiperplásicos y adenomas. Si hay múltiples pólipos gástricos presentes, estos son generalmente del mismo tipo histológico.

Los pólipos de las glándulas fúndicas (PGF) ocurren en dos escenarios clínico-patológicos distintos: los esporádicos y los asociados con síndromes polipósicos: la poliposis adenomatosa familiar (FAP) y la recientemente descrita GAPPs (adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal gástrica). Los PGF esporádicos constituyen el 16 al 51% del total. Suelen ser múltiples, sésiles, de 1 a 5 mm de diámetro, localizados en cuerpo y fondo, causados por la activación de mutaciones del gen de la beta-catenina y generalmente son menos de diez. La microscopía muestra glándulas quísticamente dilatadas revestidas por mucosa de tipo corporal gástrica. La displasia ocurre en < 1% de los pacientes, pero no hay casos descritos de malignización. Existe una relación con el uso prolongado de los inhibidores de la bomba de protones. En un estudio, los FGP estaban presentes en el 23% de los pacientes con IBP en comparación con el 12% de los pacientes que no toman IBP, y pueden desaparecer al interrumpirlos. La inhibición de la secreción ácida estaría involucrada en la génesis de estos pólipos. Otro efecto histológico típico de los IBP es la hiperplasia de células enterocromafines y la "protrusión" del citoplasma

apical de células parietales que da a las glándulas un aspecto luminal aserrado. Los PGF son comunes en pacientes con FAP y surgen de la mutación del gen APC. Generalmente son múltiples y pueden "tapizar" el cuerpo gástrico. La displasia epitelial ocurre en un 25-41% de los casos. No se diferencian de los esporádicos endoscópicamente. La presencia de focos displásicos en un PGF debe despertar sospechas de FAP, como también la asociación con adenomas duodenales.

Los pólipos hiperplásicos (PH) tienen una prevalencia de aproximadamente el 15%. Son sésiles o pediculados, generalmente menores de 2 cm de diámetro. Pueden ocurrir como pólipos aislados, generalmente en el antro, o como múltiples pólipos en todo el estómago. Histológicamente, están constituidos por una proliferación de células foveolares superficiales que recubren luces glandulares alargadas, distorsionadas y ramificadas. Pueden incluir glándulas pilóricas, células principales y células parietales. Están fuertemente asociados con la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*, la gastritis autoinmune, la gastritis reactiva o química. Se ha descrito que hasta el 80% de los PH regresa después de la erradicación de *Helicobacter pylori*. La prevalencia de displasia varía del 1,9 al 19% (especialmente en pólipos > 1 cm) y se han registrado casos de adenocarcinoma que van desde el 0,6 al 2,1%. Están asociados con un mayor riesgo de cáncer sincrónico en otras partes de la mucosa gástrica.

La displasia gástrica puede ocurrir en la mucosa plana, pero es más frecuente en lesiones elevadas, ya sean polipoides o planas, que se denominan adenomas. Los adenomas gástricos son verdaderas neoplasias, precursoras de cáncer gástrico. Son predominantemente de tipo intestinal y se clasifican histológicamente en tubulares, vellosos y tubulovellosos. Existen otros tipos menos frecuentes de adenoma gástrico reconocidos por la OMS: el foveolar gástrico, el de glándulas pilóricas y el oxíntico. Constituyen el 3 a 26% de pólipos gástricos benignos, son frecuentemente solitarios y pueden encontrarse en cualquier parte del estómago, pero son más comunes en el antro. Surgen con frecuencia en un contexto de gastritis atrófica y metaplasia intestinal. La gradación de la displasia se hace con el sistema de Viena, en dos categorías, alto y bajo grado, que ha probado ser relativamente reproducible y clínicamente relevante. La progresión neoplásica es mayor con pólipos más de 2 cm de diámetro y para los adenomas de tipo intestinal que para los de tipo gástrico. Los tipos híbridos, con ambos tipos de diferenciación se consideran de mayor riesgo. Hay una fuerte asociación entre adenoma gástrico y adenocarcinoma gástrico sincrónico o metacrónico. El riesgo de asociación entre pólipos adenomatosos y cáncer aumenta con la edad. La recomendación terapéutica es la resección endoscópica y la vigilancia posterior.

Los pólipos hamartomatosos son raros en el estómago. Se consideran el resultado del crecimiento desordenado de los tejidos autóctonos. Pueden ser de naturaleza esporádica o estar asociados con varios síndromes de poliposis como el Síndrome de Peutz-Jeghers, la poliposis juvenil y síndrome de Cowden.

Bibliografía recomendada

1. The WHO Classification of Tumours. Ed Board. Digestive System Tumours. 2019; 5° edición.
2. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 650-658.
3. Hsu PI, Lai KH, Hsu PN, Lo GH, Yu HC, Chen WC, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 725-730.
4. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1150-1158.
5. De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952.
6. Gonzalo Latorre S, Matías Jiménez B, Camila Robles G, Elissa Jensen S C, Bernardita Ramos M, Fritzsche M, y cols.. Aumento de detección de lesiones gástricas premalignas mediante protocolo Sydney en comparación con biopsias no protocolizadas. *Gastroenterol Latinoam* 2016; 27: 207-214.
7. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1104-1111.
8. Satoh K, Osawa H, Yoshizawa M, et al. Assessment of atrophic gastritis using the OLGA system. *Helicobacter* 2008; 13: 225-229.
9. Dinis-Ribeiro M, Areia M de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of pre-cancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSg), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012; 44 (1): 74-94.
10. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.
11. El-Zimaity HM, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of Helicobacter pylori or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum Pathol* 1999; 30: 72-77.
12. Eriksson NK, Färkkilä MA, Voutilainen ME, et al. The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. *Endoscopy* 2005; 37: 532-536.
13. De Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Helicobacter* 2010; 15: 259-264.
14. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B; on behalf of the British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps. *Gut* 2010; 59: 1270-1276.

15. Rudloff U. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach: diagnosis and clinical perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2018; 11: 447-459.