

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POST GRADO**

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL DIAGNOSTICO
MORFOLOGICO DEL TIPO DE METAPLASIA
INTESTINAL CON LA CONFIRMACION HISTOQUIMICA
POR EL METODO DE GOMORI-ALCIAN BLUE**

**TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OPTAR EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA**

PERTENECIENTE A:

ISTHVAN JOSE TORRES PEREZ

Residente de Anatomía Patológica
Hospital Nacional Dos de Mayo
UNMSM.- Periodo 1998-2001.

ASESORIA:

Dr. DOMINGO MORALES CARAMUTTI

Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
Hospital Nacional Dos de Mayo.
Profesor Principal de Patología UNMSM.

2001

CONTENIDO

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

MATERIAL Y MÉTODOS

ESTADÍSTICAS Y RESULTADOS

DISCUSIONES

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

La Metaplasia Intestinal es una condición adaptativa del epitelio gástrico cuya variedad incompleta tipo III ha sido implicada en la patogénesis del carcinoma gástrico de tipo intestinal. La distinción inicial entre metaplasia completa e incompleta se hace generalmente sobre la base de criterios morfológicos en las biopsias gástricas coloreadas con Hematoxilina-Eosina (H.E.). MÉTODOS: Con el fin de corroborar estos criterios se hizo un estudio de las características histológicas de una muestra de biopsias gástricas obtenidas durante un año en el Hospital Nacional Dos de Mayo de Lima y se comparó la concordancia entre los diagnósticos morfológicos con H.E. y los obtenidos por la coloración de Aldehido Fucsina de Gomori-Alcian Blue (GAF-AB) que tipifica el fenotipo de Mucina secretada por las células metaplásicas. RESULTADOS: El estudio morfológico confirmó a la presencia de células caliciformes, células intestinales absortivas y células de Paneth (cuando se presentan) como los criterios histológicos mas confiables para diagnosticar MIC (Metaplasia Intestinal Completa), y, a la presencia de células caliciformes, ausencia de células intestinales absortivas, presencia de desorden arquitectural y/o su asociación con displasia gástrica como criterios para el diagnóstico de MII (Metaplasia Intestinal Incompleta). El estudio de la concordancia se realizó usando el índice Kappa, el cual mostró una concordancia buena, mayor que la esperada por efecto del azar. CONCLUSIÓN: Consideramos al estudio morfológico con H.E. suficientemente confiable para diferenciar la Metaplasia Intestinal en Completa e Incompleta y debemos reservar la técnica histoquímica de GAF-AB para los casos diagnosticados como MII debido a la importancia de identificar la de tipo III y también para aquellos que revistan cierta dificultad diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: metaplasia Intestinal, tipificación, aldehido fucsina de Gomori.

INTRODUCCION

Se entiende como metaplasia a la sustitución de un tipo diferenciado de célula propio de un órgano por otro tipo celular, también diferenciado, impropio de él. La metaplasia intestinal de la mucosa gástrica es una de las formas mas frecuentes de metaplasia en el hombre y se define como la presencia de epitelio similar al de la mucosa intestinal en la mucosa gástrica.(8,6).

La metaplasia intestinal es un complejo proceso adaptativo de la mucosa gástrica frecuentemente asociado a gastritis crónica atrófica. La inflamación persistente o recidivante, conduce a una pérdida de masa de celularidad principal y parietal gástrica (atrofia), y más tarde a un cambio en la expresión fenotípica de la celularidad de reserva que representan los fenómenos de metaplasia. (14).

Dentro del proceso de carcinogénesis gástrica la metaplasia intestinal estaría relacionada con el desarrollo de adenocarcinoma de tipo intestinal, por ello, una variedad del proceso se considera una condición premaligna (19,20). El modelo de carcinogénesis gástrica comúnmente aceptado (21) propone, al menos para el carcinoma de tipo intestinal, que la gastritis crónica evoluciona a lo largo de los años a gastritis atrófica con aparición de metaplasia intestinal y que los cambios gástricos implicados en la iniciación y promoción del crecimiento tumoral se expresan en el fenotipo celular dando lugar a lesiones precancerosas antes de la aparición de carcinoma infiltrante (8). Cuando la metaplasia intestinal presenta un fenotipo colónico, el riesgo de evolución hacia un proceso maligno es mayor que cuando el fenotipo es similar al del intestino delgado (2,22).

La metaplasia intestinal posee características morfológicas y bioquímicas que han permitido clasificarla en diferentes tipos utilizando diferentes nomenclaturas.

Desde el punto de vista morfológico: La metaplasia completa, tipo intestino delgado o tipo I es la más frecuente, tiene como rasgos morfológicos distintivos enterocitos con borde absorptivo y células de Paneth (a menudo presentes). Las criptas glandulares son rectas y presentan una arquitectura regular. La metaplasia incompleta, colónica, o tipo II usualmente carece de células de Paneth y absorptivas, morfológicamente se caracteriza por la presencia de abundantes células caliciformes, y células columnares mucosecretoras parecidas al epitelio superficial gástrico denominadas células intermedias. Hay una distorsión de la arquitectura de las criptas que suelen ser tortuosas o ramificadas.

También se ha clasificado a la metaplasia intestinal de acuerdo a la histoquímica de las mucinas formadas.

La mucina es una glicoproteína de elevado peso molecular que se caracteriza por poseer complejas cadenas de oligosacáridos unidos a la proteína por enlaces O-glicosídicos. Se ha observado que estas glicoproteínas, se modifican estructural y funcionalmente como respuesta a procesos inflamatorios o de degeneración cancerosa. (11.18).

La metaplasia completa o tipo I produce sialomucinas secretadas por sus células caliciformes, mientras que sus células columnares son no secretoras. La metaplasia incompleta tipo II se subdividió en IIA cuando las células caliciformes secretan sialomucinas y ocasionalmente sulfomucinas y las células columnares secretan sialomucinas y/o mucinas neutras. Por el contrario, en la metaplasia incompleta tipo IIB o III las células caliciformes también secretan sialomucinas y/o sulfomucinas pero las células columnares secretan predominantemente sulfomucinas(13).

Posteriormente la valoración de la arquitectura glandular de la Metaplasia Incompleta demostró que en el subtipo IIB de Jass (Jass, 1980), o tipo III de Filipe (Filipe, 1983) la distorsión de la arquitectura de las criptas es bastante pronunciado y los núcleos de las

células son de tamaño superior y mas irregulares que de los otros tipos de metaplasia (8,13). El tipo IIA o II propiamente dicho se consideró como un tipo intermedio que comparte características morfológicas de tipo metaplasia incompleta y completa. Las criptas son elongadas y tortuosas con una moderada distorsión arquitectural y están tapizadas por células columnares en varios estados de diferenciación que por su morfología y mucosecreción se consideró un simple híbrido entre la mucosa gástrica y de intestino delgado (8,13).

TIPO DE METAPLASIA	CEL. CALICIFORMES	CEL. COLUMNARES
Completa o Tipo I	Sialomucinas	No secretoras
Incompleta o Tipo II	Sialomucinas (Sulfomucinas ocasional)	Sialomucinas y/o Mucinas Neutras
Incompleta o Tipo III	Sialomucinas y/o sulfomucinas	Sulfomucinas

A pesar de que, en teoria, la correcta clasificación del tipo de metaplasia intestinal no debería ofrecer mayores dificultades, en la práctica diaria del patólogo es un problema real, sobretodo por la tendencia a la coexistencia de los diferentes fenotipos en una misma muestra y a la distorsión de los finos detalles citológicos durante el procesamiento de la misma.

Dadas las implicaciones de orden pronóstico y terapéutico, resulta de vital importancia la apropiada determinación del tipo de metaplasia intestinal presente en una biopsia gástrica.

Esta tipificación puede ser establecida de forma más objetiva con base en la determinación de las mucosustancias presentes en el tejido metaplásico. (15).

La técnica mas reconocida es la HID (High Iron Diamine) contrastado con el azul de Alcian ph 2.5, que permite la identificación de las sulfomucinas de color marrón, mientras las sialomucinas, se colorean de azul. Esta técnica, sin embargo ofrece algunas dificultades para su ejecución por requerir incubación de las preparaciones por 24 horas y por la toxicidad potencial de algunos de sus componentes (5,17). Como método alternativo para identificar las sulfomucinas pueden utilizarse técnicas más sencillas como la propuesta por Shah y col. en 1997 para el estudio de las mucosustancias ácidas con la combinación de la aldehído-fucsina de Gomori y alcian blue obteniendo una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100% (7,4).

Es ésta última técnica la que aplicaremos en el presente trabajo como patrón histoquímico para comparar con los diagnósticos obtenidos mediante el estudio morfológico de las biopsias gástricas realizadas durante todo un año en el Hospital Nacional Dos de Mayo de Lima y así determinar la utilidad de esta prueba complementaria en cuanto a la tipificación de la metaplasia intestinal gástrica (de la cual ya hemos expuesto su fundamento). Además siendo el presente un estudio de tipo descriptivo, nos permitirá aportar a la casuística local ciertos datos relacionados con la metaplasia intestinal.

MATERIAL Y METODOS

Fueron incluidos en este estudio todas las biopsias gástricas recibidas por el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Dos de Mayo durante el año de 1999 y que tuvieron el diagnóstico histopatológico de Metaplasia Intestinal independientemente de otros diagnósticos y excluyendo el de carcinoma gástrico. Dichos casos fueron obtenidos del archivo de láminas y bloques de parafina del Departamento.

De los bloques de parafina se obtuvieron secciones consecutivas de tejido biopsico de 3 a 5 micras de grosor las cuales fueron coloreadas con la combinación Aldehido Fucsina de Gomori-Azul alciano (GAF-AB), el procedimiento fue el siguiente:

Las secciones de parafina fueron desparafinadas y llevadas luego a alcohol de 70% para después ser tratadas con la solución refrigerada (4°C) de aldehido fucsina por 5 minutos. Esta última fue preparada disolviendo 1gr. de fucsina básica (Fisher Scientific Company Lot. 736872. Fair Lawn, New Jersey 07410) en 100 ml. de alcohol al 60% a los cuales se le agregó 1.5 ml. de ácido clorhídrico y 3 ml. de paraldehido. La solución así preparada se dejó “madurar” a la temperatura ambiente por 3 días y luego fue guardada en refrigeradora a 4°C.

Las secciones coloreadas primariamente con la solución de aldehido fucsina de Gomori fueron luego lavadas en alcohol de 70% seguida por agua corriente. Posteriormente fueron contrastadas usando una solución de 0.5% de azul alciano en 3% de ácido acético (pH 2.5), por 3 minutos.

Finalmente se procedió a un aclaramiento de contraste con hematoxilina, luego de lo cual las secciones fueron lavadas en agua corriente, deshidratadas, aclaradas y montadas.

Esta técnica colorea las sialomucinas de azul y las sulfomucinas de púrpura.

En cuanto al estudio de las láminas coloreadas con Hematoxilina-Eosina se investigaron en todas ellas (sin conocerse el diagnóstico previo del servicio) los siguientes parámetros histológicos:

1.- Presencia de células intestinales absortivas (chapa estriada):

- Presentes.....(+)
- Ausentes.....(-)

2.- Presencia de células de Paneth:

- Presentes.....(+)
- Ausentes.....(-)

3.- Cantidad de células mucosas columnares en la metaplasia intestinal:

- Alta cantidad.....(++)
- Baja cantidad.....(+)

4.- Cantidad de células caliciformes en la metaplasia intestinal:

- Alta cantidad.....(++)
- Baja cantidad.....(+)

5.- Presencia de desorden arquitectural en la metaplasia intestinal (definido como criptas tortuosas o ramificadas, núcleos grandes e irregulares):

- Presente.....(+)
- Ausente.....(-)

6.- Presencia de otras lesiones en la misma biopsia o con la metaplasia intestinal:

- Displasia de alto grado
- Displasia de bajo grado
- Hiperplasia
- Atrofia

- Hiperplasia linfoide subepitelial

Finalmente con estos datos se llegó a dos tipos de diagnósticos morfológicos:

- 1.- Metaplasia Intestinal Completa
- 2.- Metaplasia Intestinal Incompleta

Luego se realizó las lecturas de las láminas coloreadas con GAF-AB sin conocerse los resultados del estudio de las láminas con H.E. con el fin de evitar algún sesgo.

La Metaplasia Intestinal fue identificada por la presencia de células caliciformes secretoras de mucinas y células columnares intervinientes, siendo las primeras un requisito indispensable para la definición de Metaplasia Intestinal, sin embargo para la tipificación con GAF-AB sólo fue considerada la naturaleza de las mucinas secretadas por las células columnares (sialomucinas o sulfomucinas) mientras que las mucinas de las células caliciformes fue ignorada.

- Metaplasia Intestinal Completa ó Tipo I : Células caliciformes conteniendo mucinas ácidas (coloreándose de azul ó púrpura); células absortivas con borde en cepillo (no coloreándose).
- Metaplasia Intestinal Incompleta ó Tipo II: Células caliciformes conteniendo mucinas ácidas (coloreándose de azul ó púrpura); células columnares con al menos alguna coloreada de azul (sialomucina).
- Metaplasia Intestinal Incompleta ó Tipo III: Células caliciformes conteniendo mucinas ácidas (coloreándose de azul ó púrpura); celulas columnares con al menos alguna coloreada de púrpura (sulfomucina) independientemente de la concurrencia de azul (sialomucina).

TIPO DE METAPLASIA	CEL. CALICIFORMES	CEL. COLUMNARES
Completa ó Tipo I	Azul ó Púrpura	-----
Incompleta ó Tipo II	Azul ó Púrpura	Azul
Incompleta ó Tipo III	Azul ó Púrpura	Púrpura

En muchas biopsias coexistieron mas de un subtipo de Metaplasia Intestinal. En tales casos, la Metaplasia de mayor grado fue la que se registró para el análisis.

ESTADÍSTICA

Posteriormente se evaluó la concordancia entre los diagnósticos obtenidos por el estudio morfológico con H.E. con los obtenidos por el método histoquímico con GAF-AB (En este último se sumaron los diagnósticos de M.I. tipo II con los de M.I. tipo III para efectos de la comparación).

Se utilizó la prueba estadística de Kappa simple para variables dicótomas con un nivel de significancia de 0.05 ($P < 0,001$), prueba que permite valorar la concordancia mas allá de la esperada por efecto del azar.

El análisis de los datos se realizó utilizando una tabla de 2x2:

COLORACIÓN	COLORACIÓN GAF-AB		
H.E.	MIC	MII	
MIC	A	B	R
MII	C	D	S
TOTAL	T	U	N

En las celdas A y D se consignaron los casos donde hubo concordancia total entre ambos métodos , en las celdas B y C se consignaron los casos discordantes.

RESULTADOS

Durante el año de 1999 el número de biopsias gástricas recibidas en el Departamento de Patología del Hospital Dos de Mayo de Lima fue de 1786 de las cuales fueron diagnosticadas como Metaplasia Intestinal 452 biopsias (25 %).

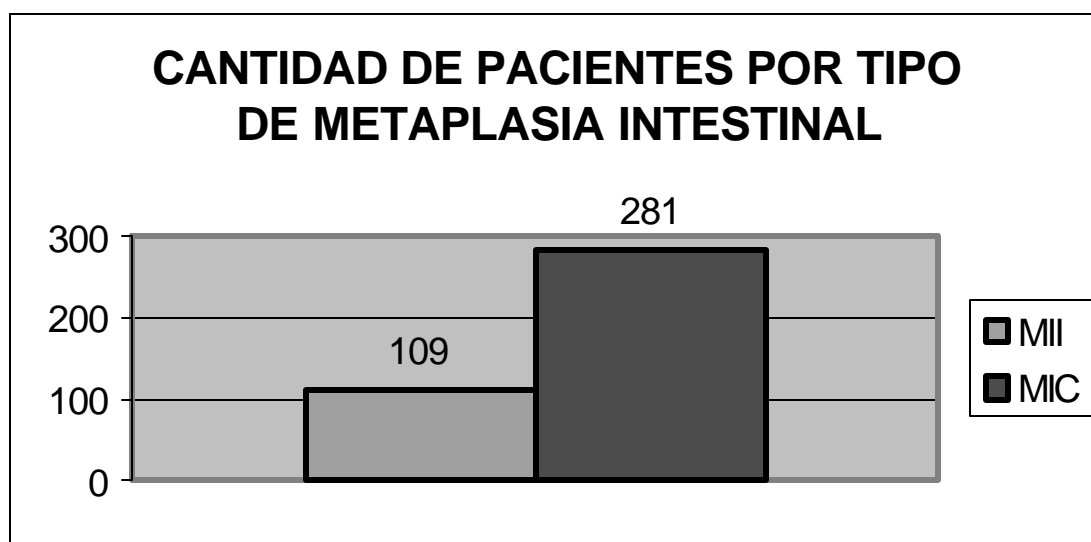
GRAFICO 1



De ellas 22 no se encontraron en el archivo; 27 no tuvieron tejido remanente para la realización de la coloración de GAF-AB o el bloque de parafina estuvo deteriorado y 13 fueron descartados por presentar cambios focales o no cumplir con los criterios de inclusión, quedando un total de 390 muestras apropiadas para el estudio propuesto.

En el análisis de las 390 biopsias gástricas con la coloración de H.E., éstas se clasificaron en primer lugar de acuerdo al tipo de Metaplasia Intestinal encontrada en la población de estudio:

GRÁFICO II



Posteriormente se revisaron 6 parámetros morfológicos en cada una de ellas, obteniendo los resultados que se muestran a continuación:

CUADRO I

		MIC	MII
CEL. INTESTINALES		281 (100%)	9 (8%)
CEL. DE PANETH		77 (27%)	1 (1%)
CEL. COLUMNARES	BAJA CANTIDAD	254 (90%)	20 (18%)
	ALTA CANTIDAD	24 (9%)	89 (82%)
CEL. CALICIFORMES	BAJA CANTIDAD	160 (57%)	64 (59%)
	ALTA CANTIDAD	121 (43%)	45 (41%)
DESORDEN ARQUITECTURAL		24 (9%)	40 (37%)
LESIONES ASOCIADAS			
DISPLASIA	BAJO GRA	4 (1%)	6 (6%)
	ALTO GRA	2 (0.5%)	3 (3%)
HIPERPLASIA		2 (0.5%)	0
ATROFIA		37 (13%)	10 (9%)
HIPERPLASIA LINFOIDE		60 (21%)	16 (15%)

Finalmente se clasificaron los tipos de Metaplasia Intestinal de acuerdo, en primer lugar, al sexo y luego a la edad de los pacientes. Los resultados se muestran en los siguientes gráficos:

GRÁFICO III

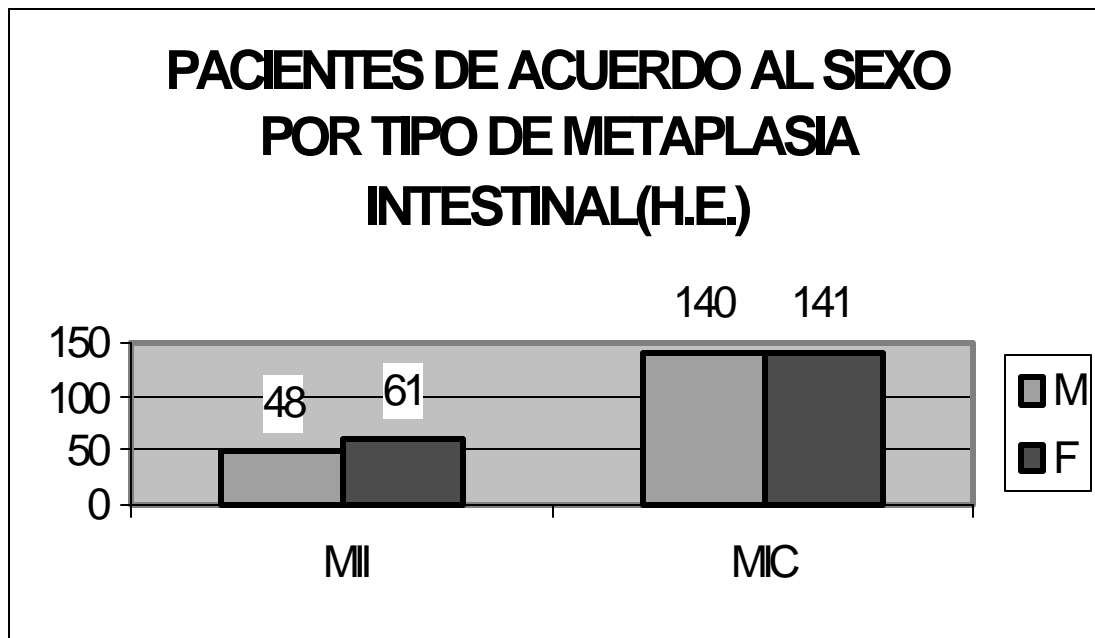
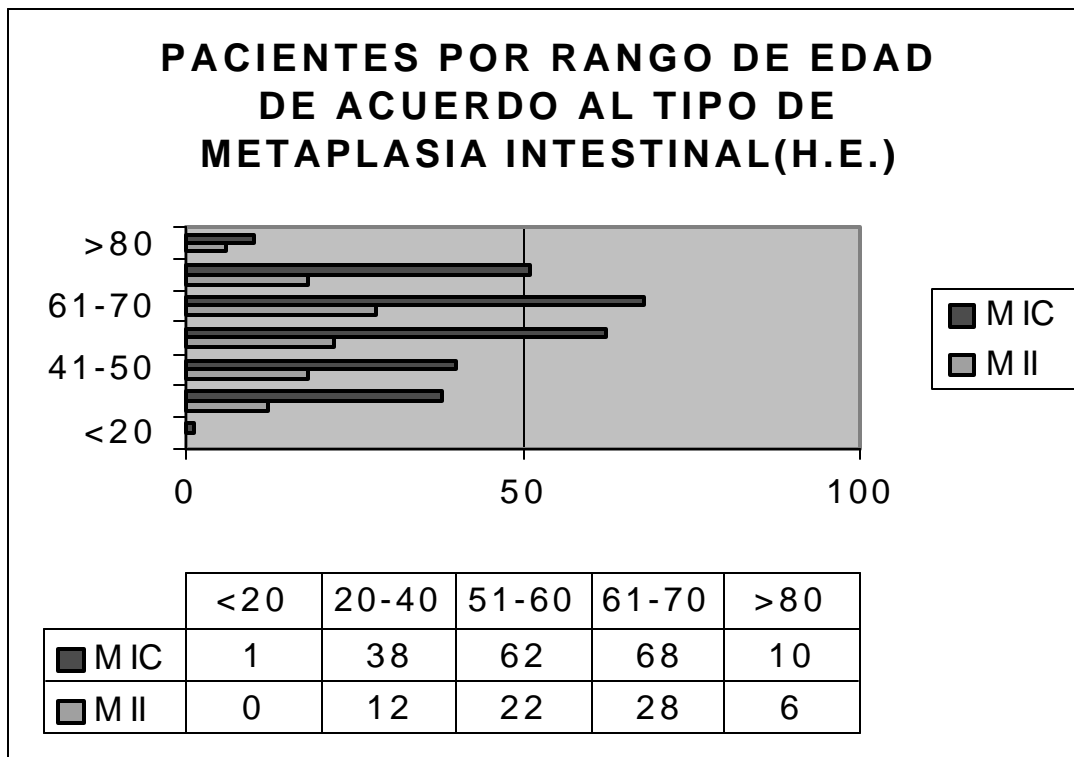
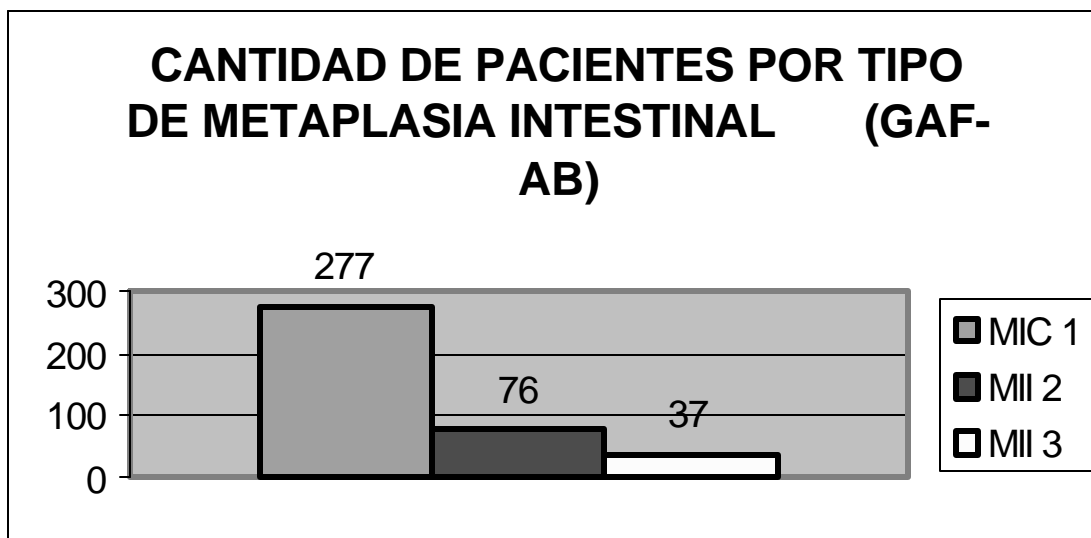


GRÁFICO IV



En el análisis de las 390 biopsias gástricas; ahora con la coloración de Aldehido Fucsina de Gomori- Alcian blue (GAF-AB), éstas se clasificaron también de acuerdo al tipo de Metaplasia Intestinal:

GRÁFICO V



Luego se analizó los parámetros morfológicos de acuerdo al tipo de Metaplasia Intestinal por el método de GAF-AB:

CUADRO II

		MIC 1	MII 2	MII 3
CEL. INTESTINAL.		252(91%)	25(33%)	13(35%)
CEL. DE PANETH		73(26%)	3(4%)	2(5%)
CEL. COLUMNARES	BAJA CANTID	244(88%)	22(29%)	8(21%)
	ALTA CANTID	31(12%)	54(71%)	29(79%)
CEL. CALICIFORME.	ALTA CANTID	163(59%)	47(62%)	14(38%)
	BAJA CANTID	114(41%)	29(38%)	23(62%)
DESORDEN ARQUITECTURA.		29(10%)	19(25%)	16(44%)
LESION ASOCIAD.				
DISPLASIA	BAJO GRADO	5(1.5%)	2(3%)	3(8%)
	ALTO GRADO	3(1%)	0	2(6%)
HIPERPLASIA		2(1%)	0	0
ATROFIA		33(12%)	9(12%)	5(14%)
HIPERPLASIA LINFOIDE		59(21%)	10(13%)	7(19%)

Finalmente se clasificó también el tipo de Metaplasia Intestinal de acuerdo al sexo y a la edad :

GRAFICO VI

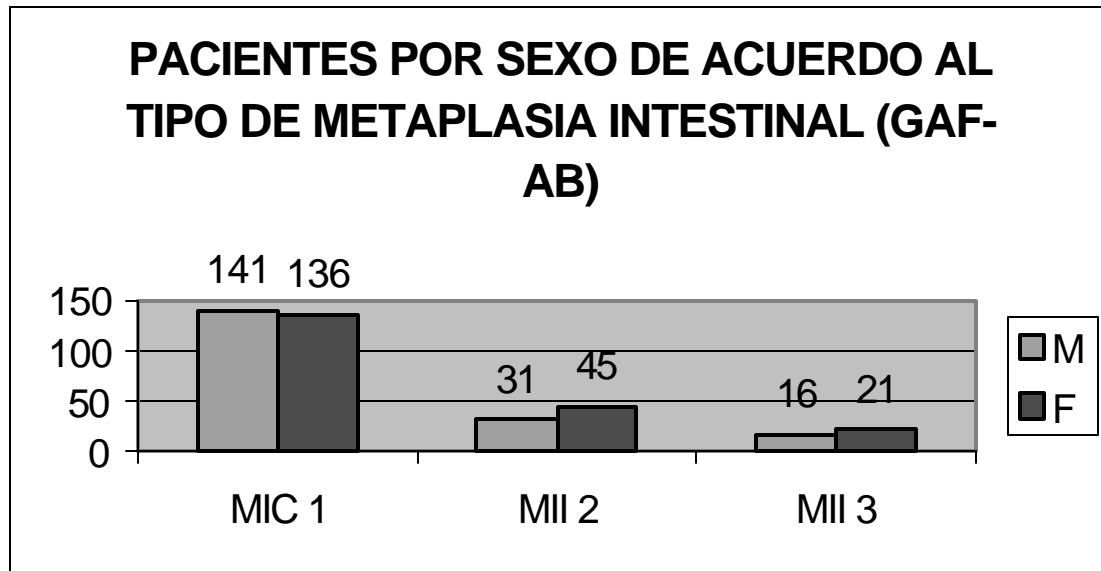
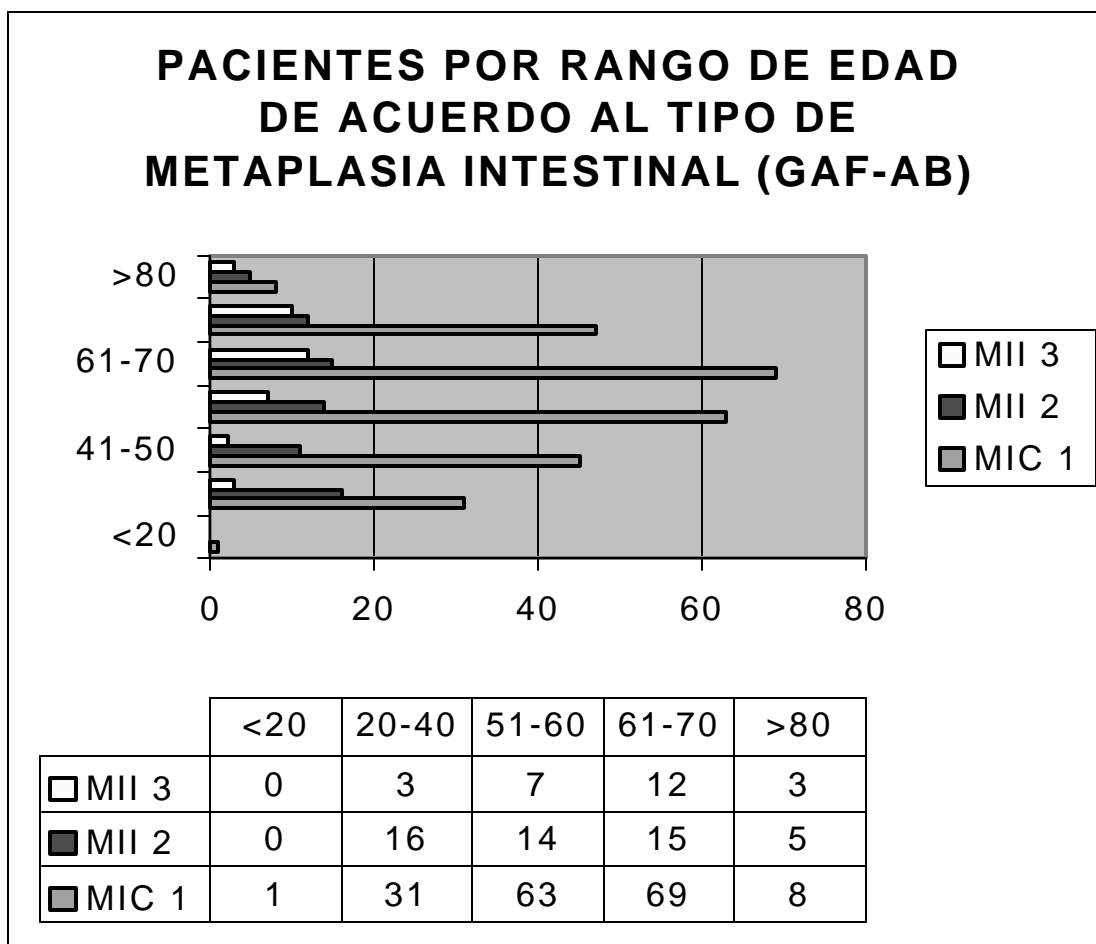


GRAFICO VII



Luego de haber realizado el estudio por separado de ambas coloraciones con cada una de las biopsias gástricas, se procedió a la evaluación de la concordancia entre los diagnósticos obtenidos usando ambos métodos. Los resultados se muestran en el siguiente cuadro:

CUADRO III

METODO A	METODO B		
	Si	No	
Si	a	b	r
No	c	d	s
TOTAL	t	u	N

H E	GAF - AB		
	MIC	MII	
MIC	249	32	281
MII	28	81	109
TOTAL	277	113	390

$$P_o = \frac{a + d}{N} = 0.8461$$

$$P_e = \frac{(r * t) + (s * u)}{N * N} = 0.5927$$

Donde: P_o = Acuerdo observado

P_e = Acuerdo esperado por azar

$$K = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e} = 0.6221$$

Donde: $K = \text{Indice Kappa}$

Intervalo de confianza = (0.53571 a 0.70878)

Como puede verse, el Índice de Kappa muestra una fuerza de asociación BUENA (entre 0.61 y 0.80) con un nivel de significancia de 0.05 ($P < 0.001$)

Con lo que se demuestra que el estudio minucioso de las biopsias gástricas con la coloración de H.E. es suficientemente confiable para llegar a diferenciar la Metaplasia Intestinal Incompleta de la Metaplasia Intestinal Completa.

Para el diagnóstico de Metaplasia Intestinal tipo III es útil la coloración de GAF-AB a partir de biopsias gástricas diagnosticadas con H.E. de Metaplasia Intestinal Incompleta.

DISCUSIÓN

Existen en la actualidad numerosos estudios y trabajos que respaldan la tesis de considerar a la Metaplasia Intestinal Incompleta tipo III como una lesión precursora de malignidad gástrica (2,7,8,10,13-17).

Incluso hay algunos que la enmarcan dentro de un proceso evolutivo que va desde Gastritis Crónica Superficial, luego Gastritis Crónica Difusa hasta Gastritis Crónica Atrófica Multifocal con la aparición de Metaplasia Intestinal. Esta a su vez, inicialmente es de tipo Completo o tipo I, luego Incompleto de tipo II hasta llegar a Incompleto de tipo III (14,12). Finalmente la Metaplasia Intestinal tipo III puede presentar cambios displásicos de grado creciente hasta Carcinoma Gástrico de tipo Intestinal (Ello ha sido respaldado mediante estudios morfométricos que comprueban en la Metaplasia Intestinal tipo III características citológicas y arquitecturales similares en un 90% de los casos a las observadas en la displasia de bajo grado y en un 3% a las de alto grado) (8).

También existen estudios epidemiológicos realizados en poblaciones de elevada incidencia de cáncer gástrico en donde se comprueba que el riesgo relativo de cáncer resulta cinco veces superior entre los pacientes con Metaplasia Intestinal tipo III que entre los que presentan los tipos I y II (23). , por lo que la tipificación podría ser útil para identificar sujetos con un riesgo elevado de transformación maligna.

En nuestro estudio, de 1786 biopsias gástricas tomadas durante un año, se encontró Metaplasia Intestinal en general en un 25% (452), lo cual es comparable con el 20% a 25% de incidencia encontrada por otros autores. En cuanto al diagnóstico de Metaplasia Intestinal tipo III por el método de GAF-AB, en nuestro estudio se obtuvo un 10% con

respecto a las demás Metaplasias Intestinales (otros autores reportan una incidencia que va de 12% a 17%, pero incluyen las asociadas con lesiones malignas).

Estos resultados sugieren que nuestra muestra es representativa de la población en general y que la metodología es la adecuada.

Partiendo del hecho de que ha quedado bien demostrada la importancia de la tipificación de la Metaplasia Intestinal, hemos realizado en primer lugar, un análisis de los parámetros morfológicos clásicamente establecidos para diferenciar la Metaplasia Intestinal en sus dos tipos de Completa ó Intestinal e Incompleta ó Colónica con la coloración de Hematoxilina-Eosina. (cuadro 1).

De ello podemos desprender que para diagnosticar la Metaplasia Intestinal Completa (MIC) el principal parámetro morfológico es el reconocimiento de células intestinales absortivas (presentes en el 100%) ya que las células de Paneth sólo se presentan en un 27% y su ausencia no descarta el diagnóstico de MIC.

Hay que tener en cuenta también que este tipo de metaplasia presentó una baja frecuencia de desorden arquitectural (sólo 9%), menor densidad de células mucosas columnares (sólo el 9% presentó gran cantidad de células columnares o intermedias, probablemente debido a que también puede coexistir la metaplasia intestinal incompleta) y tuvo una moderada asociación con la Hiperplasia Linfoide Subepitelial (21%).

Para el diagnóstico de la Metaplasia Intestinal Incompleta (MII) el reconocimiento de las células mucosas columnares o también llamadas intermedias no ayudó mucho ya que con la coloración de H.E. son similares a las células mucosas gástricas que se encuentran rodeando a ambos tipos de metaplasia por lo que se estarían reconociendo muchos falsos positivos. El mejor de los parámetros es excluir la presencia de células intestinales

absortivas cuando se identifican a las células caliciformes y observar un mayor desorden arquitectural en la metaplasia (37% en la MII contra sólo un 9% de la MIC).

Otros parámetros que ayudan en el diagnóstico de la MII es su mayor asociación con las displasias de bajo y alto grado (6 veces mas que la MIC).

Llama la atención que en nuestra muestra la atrofia gástrica se encuentre con una ligera mayor frecuencia asociada a la MIC, lo que contrasta con los hallazgos de trabajos previos, en los que se habla de una mayor asociación entre la atrofia gástrica y MII. Esto sólo se puede explicar debido a un subdiagnóstico, ó a biopsias inadecuadas ó por características propias de nuestra población de estudio.

Finalmente cabe comentar que en estudios previos refieren que la MII tiene como uno de sus rasgos histológicos la presencia de mayor cantidad de células caliciformes en comparación con la MIC (17). Sin embargo, en nuestro estudio este hallazgo no resultó muy claro, encontrándose que ambas metaplasias presentaban similares proporciones de células caliciformes.

Con el fin de demostrar el valor de la clasificación morfológica con H.E. hemos elegido la combinación Aldehido Fucsina de Gomori- Alcian Blue como patron de concordancia por las ventajas de que es sencilla, económica y rápida y tiene una especificidad de 100%. La principal desventaja es que su sensibilidad alcanza hasta el 85%. La falla es en la identificación de la sulfomucina de la MII tipo III, por lo que quedarían algunas de ellas sin colorear. La exacta explicación de esto no está clara pero podría deberse a bajos niveles o enmascaramiento de los sulfatos en algunos tejidos metaplásicos (7).

Una vez que ha sido demostrado que el estudio morfológico con H.E. es suficientemente confiable y adecuado para diferenciar entre MIC y MII quisimos avanzar en la identificación de la MII tipo III (que es la que nos interesa diagnosticar). Para ello hemos

realizado un análisis morfológico de los dos tipos de Metaplasia Intestinal Incompleta obtenidos con la coloración GAF-AB de la misma manera al realizado con la coloración de H.E. (cuadro 2). De ello podemos desprender que las características morfológicas son similares entre ambos tipos de metaplasia salvo que la MII tipo III se asocia a un mayor desorden arquitectural (44% del tipo III contra un 25% del tipo II) y displasia celular (8% del tipo III contra un 3% del tipo II para displasia de bajo grado y 6% del tipo III contra ninguna del tipo II para displasia de alta grado) y contiene mayor número de células caliciformes (62% del tipo III contra 38% del tipo II). Sin embargo necesitamos del uso de la histoquímica mas que del simple estudio morfológico debido a la coexistencia de los diferentes tipos o por compartir características morfológicas.

Pensamos que la coloración GAF-AB es la adecuada por las características ya antes descritas. En cuanto al hecho de que sólo alcanza hasta un 85% de sensibilidad para identificar la MII tipo III, nosotros creemos que en la práctica la histoquímica debería ser una ayuda mas al estudio morfológico y si encontramos anormalidades citológicas y arquitecturales en el marco de una Metaplasia Intestinal Incompleta, estos criterios deberían prevalecer y así anular los falsos negativos de las biopsias con GAF-AB (que serían solo del 15%).

Cuando clasificamos los tipos de Metaplasia Intestinal de acuerdo al sexo, encontramos incidencias similares tanto para masculino como para femenino empleando cualquiera de los dos métodos de coloración. A pesar de que hay una leve incidencia mayor de la MII en el femenino mientras que la MIC prácticamente tiene la misma incidencia en ambos, el sexo no es considerado como factor que influya en la presentación o el tipo de MI. Sin embargo al estudiar la edad de presentación, se observó que en cada uno de los tipos de MI y por ambas coloraciones, fue aumentando su presentación conforme aumentaba la edad

hasta llegar a un pico entre los 61 a 70 años de edad a partir del cual comenzó a descender pero en concordancia con el descenso de la población en general.

No todo está dicho en cuanto al estudio de la Metaplasia Intestinal. Varios estudios han puesto en duda una asociación tan estrecha entre la MI y el adenocarcinoma gástrico, indicando que la única condición premaligna que en estudios retrospectivos ha demostrado tener un valor predictivo positivo es la displasia epitelial (17)

Por otro lado para la escuela japonesa no es tan crucial la identificación del fenotipo de metaplasia intestinal existente, sino ante todo la extensión de la misma en la mucosa gástrica debido a que los distintos tipos de MI pueden interpretarse como diferentes estadios de un mismo proceso básico, sin que ningún tipo de MI represente fenómenos cualitativamente diferenciados (14).

Llaman la atención dos trabajos recientes; uno de ellos se refiere sobre la existencia de adenocarcinomas de tipo intestinal muy bien diferenciados que simulan Metaplasia Intestinal Completa y derivan de ella, variedad no considerada tradicionalmente de riesgo aumentado para el desarrollo de carcinoma gástrico. El otro trabajo se realizó mediante anticuerpos monoclonales para identificar la expresión de péptidos asociados a los diferentes tipos de mucinas y la expresión de los genes que lo codifican. Dicho trabajo concluye cuestionando la secuencia clásica de pasos de la metaplasia tipo I a la de tipo III con la de tipo II como paso intermedio (10). En nuestro estudio llama la atención también que los tres tipos de MI tengan su mayor pico de incidencia en el mismo lapso de edad, lo que no guarda relación con el postulado de que serían una secuencia de eventos de un mismo fenómeno.

Estas observaciones permiten suponer la existencia de un mayor polimorfismo de la Metaplasia Intestinal que el demostrado únicamente con estudios morfológicos e histoquímicos.

CONCLUSIONES

- El estudio morfológico de las biopsias gástricas con la coloración de H.E. es suficientemente confiable para identificar y diferenciar adecuadamente la MIC y la MII.
- Los parámetros morfológicos más confiables para la identificación de la MIC son el hallazgo de células caliciformes, células intestinales absortivas y células de Paneth.
- Los parámetros morfológicos más confiables para la identificación de la MII son el hallazgo de células caliciformes, ausencia de células intestinales absortivas, presencia de desorden arquitectural, y su asociación con displasia gástrica.
- El estudio histoquímico de las biopsias gástricas con la coloración de GAF-AB debe realizarse a aquellas con diagnóstico morfológico de MII con el fin de tipificar la MII tipo III para el posterior seguimiento del paciente.
- Todos los tipos de MI tienen su pico de mayor incidencia entre los 61 a 70 años de edad.
- El sexo no es un factor que influya significativamente en la incidencia o el tipo de MI gástrica.

BIBLIOGRAFIA

1. **MING, Sichum; GOLDMAN, Harvey.** *PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT.* 2do Edition. p. 613-614. 1998.
2. **DAMJANOV, Ivan; LINDER, James.** *ANDERSON'S PATHOLOGY.* Tenth Edition. p. 1685
3. **WHITEHEAD, Richard.** *MUCOSAL BIOPSY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT.* Fifth Edition. p. 70-79. 1997.
4. **INSTITUTO DE PATOLOGIA DE LAS FUERZAS ARMADAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (AFIP).** *METODOS HISTOTECNOLOGICOS.* 1992.
5. **LYNCH, M. V. y colb.** *METODOS DE LABORATORIO.* 2da. Edición. 1977.
6. **HENSON and ALBORES –SAAVEDRA.** *PATHOLOGY OF INCIPIENT NEOPLASIA. Mayor Problems in Pathology.* 2º Edition W.B. Saunders Company; 1983; 28:85-104.
7. **SHAH KA; y colb.** *INTESTINAL METAPLASIA SUBTYPING: EVALUATION OF GOMORI'S ALDEHYDE FUCSIN FOR ROUTINE DIAGNOSTIC USE from HISTOPATHOLOGY.* 1997 sep.; 31 (3): 277-283.
8. **SANCHO POCH F. J.** *GRADUACION E IMPLICACIONES CLINICAS DE LA METAPLASIA Y LA DISPLASIA EN EL ESTOMAGO.* De GASTROENTEROL. HEPATOL..1999; 22: 238-241.
9. **BYRNE, J. P. Y colb.** *COMPARATIVE STUDY OF INTESTINAL METAPLASIA AND MUCIN STAINING AT THE CARDIA AND ESOPHAGOGASTRIC JUCTION IN*

225 SYMPTOMATIC PATIENS PRESENTING FOR DIAGNOSTIC OPEN- ACCENS

GASTROSCOPY. From Am-J-GASTROENTEROL. 1999 Jan, 94 (1) 98-103.

10. **CELSO A. REIS y colb.** INTESTINAL METAPLASIA OF HUMAN STOMACH DISPLAYS DISTINCT PATTERNS OF MUCIN (MUC1, MUC2, MUC5AC, AND MUC6) EXPRESSION. From CANCER RESEARCH 59, 1003-1007, March 1, 1999.
11. **VAZQUEZ,LORENA y colb.** ANALISIS ESTRUCTURAL DE LAS MUCINAS Y SU RELEVANCIA COMO RECEPTOR DE AGENTES INFECCIOSOS. De la Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 3(5): 134-40, jul.-sept. 1992.
12. **M. VOUTILAINEN; M. FARKKILA; et al.** COMPLETE AND INCOMPLETE INTESTINAL METAPLASIA AT THE OESOPHAGOGASTRIC JUNCTION: PREVALENCES AND ASSOCIATIONS WITH ENDOSCOPIC EROSIVE OESOPHAGITIS AND GASTRITIS from GUT; London ; Nov. 1999.
13. **LA COPROLOGIE sur le web.** HETEROGENEITY OF INTESTINAL METAPLASIA-MUCIN HISTOCHEMISTRY. 31 Enero 2001.
14. **SANZ ANQUELA JM, MORO RODRIGUEZ JE, OLMEDILLA ARREGUI G.** CONDICIONES Y LESIONES PRENEOPLÁSICAS GÁSTRICAS. 01 Nov. 1998.
15. **MEEK B. EUGENIO; DE STIEFKEN PAULA; JARAMILLO, LUIS FERNANDO.** CONCORDANCIA EN LA CLASIFICACIÓN DE LA METAPLASIA INTESTINAL EN BIOPSIAS GÁSTRICAS USANDO COLORACIONES HISTOLÓGICAS CONVENCIONALES VS. COLORACIONES ESPECIALES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SAN IGNACIO. Dep. de Patología Fac. de Med. Pontificia Universidad Javeriana Jun. 2001.

16. **MONROY JL; ESPIR JE;** DIAGNÓSTICO DEL HELICOBACTER PYLORI EN BIOPSIAS GÁSTRICAS ASOCIADAS A METAPLASIA INTESTINAL. En El Portal Útil de la Salud. Hosp. Militar Central. Bogotá. Mayo del 2001.
17. **RICAUARTE GUERRERO, ORLANDO;** METAPLASIA INTESTINAL: CONCEPTOS ACTUALES. Dpto. de Patología. Fac. de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Mayo del 2001.
18. **BANSIL, STANLEY, LA MONT;** MUCIN BIOPHYSICS. Annu. Rev. Physiol. 1995, 57; 635-57.
19. **MORSON BC, SOBIN LH, GRUNDMAN E, and col.** PRECANCEROUS CONDITIONS AND EPITHELIAL DYSPLASIA IN THE STOMACH. J. Clin Pathol. 1980. 33: 711-721.
20. **CORREA, P.** PRECURSOR OF GASTRIC AND ESOPHAGEAL CANCER. Cancer 1982. 50: 2554-2565.
21. **CORREA, P.** HUMAN GASTRIC CARCINOGENESIS : A MULTISTEP AND MULTIFACTORIAL PROCESS. Cancer Res. 1992 : 52: 6.735-6.740
22. **JASS JR, FILIPE MI.** THE MUCIN PROFILE OF NORMAL GASTRIC EPITHELIUM, INTESTINAL METAPLASIA AND GASTRIC CARCINOMA. Histochem. J.1981. 13. 831-839.
23. **FILIPE MI, MUÑOZ N, MATKO I et al.** INTESTINAL METAPLASIA TYPES AND THE RISK OF GASTRIC CANCER; A COHORT STUDY IN SLOVENIA. Cancer 1994; 57: 324-329.