

Presencia de páncreas acinar en esofagitis por reflujo y esófago de Barrett

Hilda Mendoza-Ramón,* Jorge Goldberg,** Arie Slomianski,** Guillermo Leal,** Carlos Ortiz-Hidalgo*

*Departamentos de Patología Quirúrgica y Medicina Interna/Endoscopia del Centro Médico ABC.

Correspondencia: Dr. Carlos Ortiz Hidalgo. Departamento de Patología Quirúrgica, Hospital ABC. Avenida Observatorio Esquina con Calle Sur 136. México D.F. C.P. 01120 Tel/Fax: 230-8171. E-mail: carorhi@servidor.unam.mx

RESUMEN Antecedentes: La presencia de páncreas acinar en esófago de Barrett fue descrita por primera vez por Krishnamurthy y col., quienes encontraron acúmulos de células idénticas, tanto histológica como inmunohistoquímicamente a las células del páncreas acinar en la mucosa metaplásica. Un año después Wang describió estos mismos acúmulos celulares en la unión cardiesofágica normal o con inflamación leve. **Objetivo:** Con el propósito de reevaluar las biopsias de esófago y unión cardiesofágica, diagnosticadas como esófago de Barrett o como inflamación crónica, buscando células de páncreas acinar, se realizó el siguiente estudio. **Método:** Se revisaron las biopsias de unión cardiesofágicas y esófago distal del hospital ABC, de 1996 y los primeros cuatro meses de 1997, buscando intencionadamente la presencia de metaplasia pancreática acinar. **Resultados:** Se encontraron 199 biopsias diagnosticadas como esófago de Barrett de las cuales catorce presen-

SUMMARY Pancreatic metaplasia in Barrett's esophagus was originally described by Krishnamurthy et al. They found that these focal clusters of cells resemble pancreatic acinar cells by immunohistochemistry and electron microscopy. Wang et al one year later, described these same cell clusters in normal and inflamed gastroesophageal junction. We studied 318 cases diagnosed as Barrett's esophagus (199 cases) and chronic esophagitis (119 cases) in the ABC Medical Center seen in 1996 and the first four months of 1997, to look for pancreatic acinar metaplasia. We found 14 cases of Barrett's esophagus and 11 cases of chronic esophagitis with pancreatic acinar metaplasia. By immunohistochemistry and electron microscopy that these cell clusters are actually acinar pancreatic cells. Our results are in keeping with those found by Krishnamurthy and

INTRODUCCIÓN

El término esófago de Barrett se refiere a la metaplasia que sufre el epitelio escamoso normal del esófago por epitelio columnar maduro secundario a reflujo gastroesofágico crónico.¹ La secuencia de eventos desencadenados por el reflujo probablemente sea la siguiente: primero se produce inflamación de la mucosa (esofagitis), seguida por ulceración del epitelio, el cual finalmente es sustituido por células primitivas indiferenciadas, que se pueden diferenciar hacia tres tipos de epitelio: intestinal, de la unión gástrica o de fondo gástrico.^{1,2}

La presencia de metaplasia pancreática en el esófago de Barrett fue descrita por primera vez en 1995 por Krishnamurthy y col., como la presencia de acúmulos de células, idénticas histológica e inmunohistoquímicamente al páncreas acinar, en la mucosa metaplásica de Barrett.³ Concluyó que este fenómeno era producido por el mismo suceso que da origen a la metaplasia de Barrett. Haber en un estudio de 4,433 biopsias endoscópicas

observó la presencia de metaplasia pancreática en el 1% de las biopsias de pacientes con reflujo gastroesofágico, siempre asociado con inflamación crónica.⁴ Sin embargo, Wang en 1996 realizó un estudio retrospectivo de las biopsias de la unión gastroesofágica y encontró que el 24% presentaban metaplasia pancreática, y ésta no se encontraba asociada a la presencia de sintomatología o a cambios endoscópicos o histológicos de Barrett, e incluso la encontró en biopsias sin alteraciones inflamatorias.⁵ Informamos en este artículo 25 casos de páncreas acinar en esófago distal, catorce de ellos en esófago de Barrett y once asociados a esofagitis por reflujo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los archivos de patología del Centro Médico ABC buscando las biopsias endoscópicas de esófago recibidas durante el año de 1996 y los cuatro primeros meses de 1997. En total se encontraron 318 casos, de los cuales 199 fueron diagnosticados como esófago de Barrett

taban células de páncreas acinar, y 119 biopsias diagnosticadas como esofagitis crónica, de las cuales once presentaban metaplasia pancreática acinar. Se realizó inmunohistoquímica y microscopía electrónica para comprobar que estas células son pancreáticas. Las edades de los pacientes con esófago de Barrett oscilaron de 25 a 60 años con una media de 39 años, y los de esofagitis crónica de 23 a 45 años con una edad promedio de 35 años. **Conclusiones:** Es posible encontrar metaplasia pancreática acinar asociada tanto a inflamación crónica como a metaplasia de Barrett en esófago. Este hallazgo parece no tener significado clínico determinado. Su presencia podría ser el resultado de un proceso metaplásico similar al del esófago de Barrett, aunque no es posible descartar un origen congénito.

Palabras clave: Esófago de Barrett, esofagitis crónica, metaplasia pancreática acinar.

y 119 como esofagitis por reflujo o inflamación crónica. De los casos de esófago de Barrett, 14 presentaron metaplasia pancreática acinar según los criterios de Krishnamurthy (presencia de conglomerados de células con citoplasma granular eosinófilo apical con basofilia basal, positivos a marcadores de células de páncreas exocrino como tripsina, quimiotripsina y amilasa pancreática, localizados en la mucosa con una disposición acinar, sin evidencia de células centroacinares ni de islotes de Langerhans). De los 119 casos con inflamación crónica, 11 presentaban nódulos de páncreas acinar en la mucosa, idénticos a los descritos en la mucosa metaplásica del esófago de Barrett. Se realizó microscopía electrónica (en un casos de esófago de Barrett) y tinciones de inmunohistoquímica (en todos los casos) con amilasa pancreática, quimiotripsina y tripsina por medio de inmunoperoxidasa ABC BAB. (Biogenex, San Ramón California USA). Además cuatro casos (dos con esofagitis crónica y dos con esófago de Barrett) se realizaron inmunotinciones lipasa 21, y Lipasa 105 (Beckman USA) y tripsina (Biodesign USA). (Estos últimos estudios fueron realizados por el Dr. Krishnamurthy en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center NY USA).

RESULTADOS Y HALLAZGOS MICROSCÓPICOS

Las edades de los pacientes con esófago de Barrett y metaplasia pancreática oscilaron de 25 a 60 años, con una edad media de 39 años, y los que presentaban inflamación sin esófago de Barrett fueron de 23 a 45 años, con una edad promedio de 35 años.

Wang that the clusters represent pancreatic acinar cells and may be found in Barrett's esophagus and in chronic esophagitis. The significance of these findings remain to be elucidated.

Key words: Barrett's esophagus, chronic esophagitis, pancreatic acinar metaplasia.

En los catorce casos con esófago de Barrett el epitelio escamoso del esófago estaba sustituido por epitelio columnar especializado (metaplasia intestinal), con pro-



Figura 1. Esófago de Barrett (con epitelio columnar especializado) con un agregado nodular de células pancreáticas acinares (flechas).

ducción de mucopolisacáridos ácidos evidenciados con la tinción de Genta,⁶ lo que generalmente se acepta como evidencia de presencia de células caliciformes de metaplasia en unión cardioesofágica. En la mucosa de la zona adyacente a la metaplasia intestinal, se encontraron conglomerados de células acinares pancreáticas, con citoplasma granular eosinófilo apical y basofilia basal, que se encuentran dispuestas en grupos (ácinos), y parecen encontrarse en continuidad con el epitelio adyacente (*Figuras 1 y 2*). No se evidenciaron conductos pancreáticos ni islotes de Langerhans. En los 11 casos de unión gastroesofágica con inflamación (esofagitis por reflujo sin evidencia de Barrett) los grupos de células de páncreas acinar presentaban la misma morfología que en los casos con esófago de Barrett (*Figuras 3 y 4*). La inmunohistoquímica presentó positividad para amilasa pancreática, quimi tripsina y tripsina en las células de aspecto acinar en todos los casos; y la microscopía electrónica (en un caso de esófago de Barrett) se comprobó que su aspecto es idéntico al de las células de páncreas acinar, con retículo endoplásmico rugoso prominente en

la base y abundantes gránulos de zimógeno en el ápice (*Figura 5*).

DISCUSIÓN

Los cambios histológicos en el esófago de Barrett son el resultado del reflujo gastroesofágico prolongado, que se caracterizan por la presencia de epitelio metaplásico. Se han descrito tres tipos: 1) Epitelio columnar especializado, similar al epitelio de intestino delgado, 2) Epitelio gástrico tipo fúndico con células parietales y células principales, y 3) Epitelio de unión o cardial. En nuestros casos de esófago de Barrett con páncreas acinar, todos presentaban epitelio metaplásico de tipo intestinal. El páncreas acinar se encontró limitado a la mucosa, entremezclado con la mucosa metaplásica. Se demostró con microscopía electrónica e inmunohistoquímica (amilasa pancreática, tripsina y quimi tripsina) que las células son efectivamente de ácinos pancreáticos. Este tejido pancreático no corresponde a heterotopia pancreática, ya que en estos casos suele encontrarse un nódulo bien

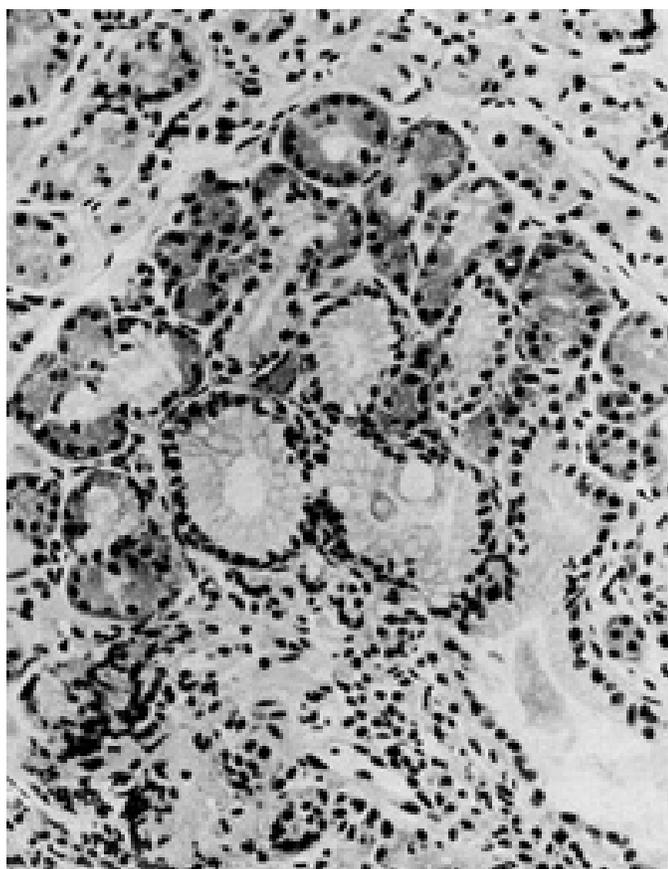


Figura 2. Acercamiento de la figura 1 donde se evidencia la presencia de acúmulos de células pancreáticas acinares. Nótese la basofilia basal y el citoplasma eosinófilo apical.

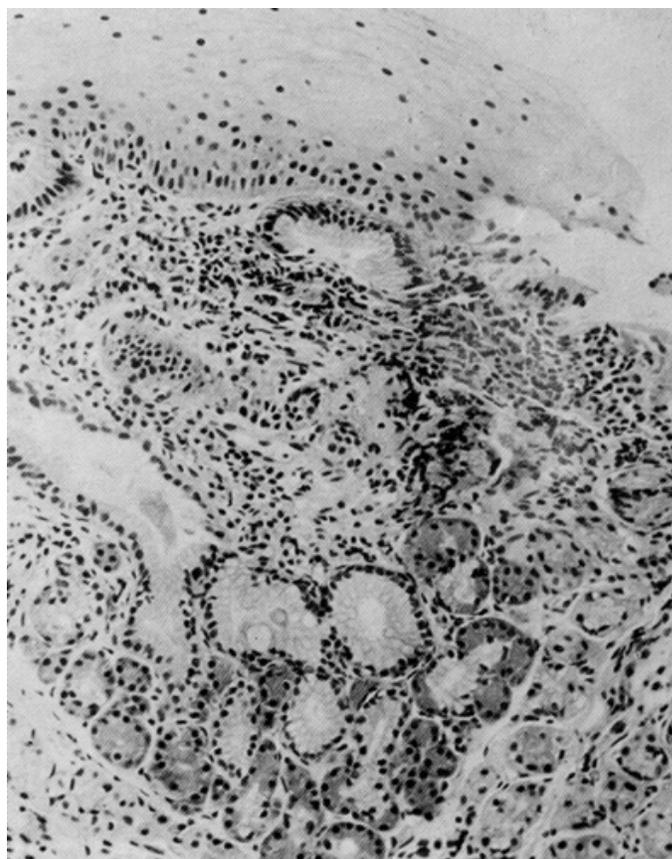


Figura 3. Esofagitis crónica con agregados nodulares de células pancreáticas acinares (flechas).

delimitado localizado en la submucosa, muscular o adventicia, compuesto histológicamente por tejido más organizado, formado por ácinos, conductos e islotes de Langerhans.³ En la literatura inglesa únicamente se han descrito cinco casos de páncreas heterotópico en esófago y en cuatro de ellos existían anomalías congénitas asociadas.⁷ En nuestros casos se encontraron focos de tejido pancreático acinar confinado a la mucosa, sin células centroacinares ni islotes de Langerhans.

Existen varias teorías sobre el origen de estas células acinares pancreáticas en mucosa cardioesofágica. Una de ellas indica que la presencia de estas células podría ser el resultado del mismo proceso metaplásico del esófago de Barrett,³ o una respuesta al reflujo prolongado y por lo tanto encontrarse siempre asociada a la presencia de inflamación crónica.⁴ Recientemente Wang y col. en un estudio de 155 biopsias de unión gastroesofágica sin evidencia de inflamación, encontraron que 37 (24%) presentaban células acinares de páncreas. Informaron en este estudio que este hallazgo no se encuentra relacionado a

anormalidades clínicas o histológicas, sugiriendo un origen congénito y no adquirido de la presencia de estas células acinares.⁵ Estos autores plantean que la prevalencia de este hallazgo depende de lo extenso de la muestra y sugiere que si la zona es exhaustivamente estudiada, es potencialmente posible encontrar en todos los sujetos estas células como un componente normal de la mucosa cardioesofágica.⁵ Krishnamurty y Haber por su parte postulan que la presencia de estas células en la mucosa esofágica siempre ésta acompañada de inflamación y que debido a está, las células del epitelio metaplásico pueden sufrir una transformación a células de páncreas exocrino. La histogénesis que postulan es que posiblemente estas células de páncreas acinar deriven de una misma célula indiferenciada pluripotencial, capaz de originar otros tipos de células epiteliales en la mucosa de Barrett.

En la revisión realizada en el Centro Médico ABC encontramos que 14 de 199 biopsias con esófago de Barrett

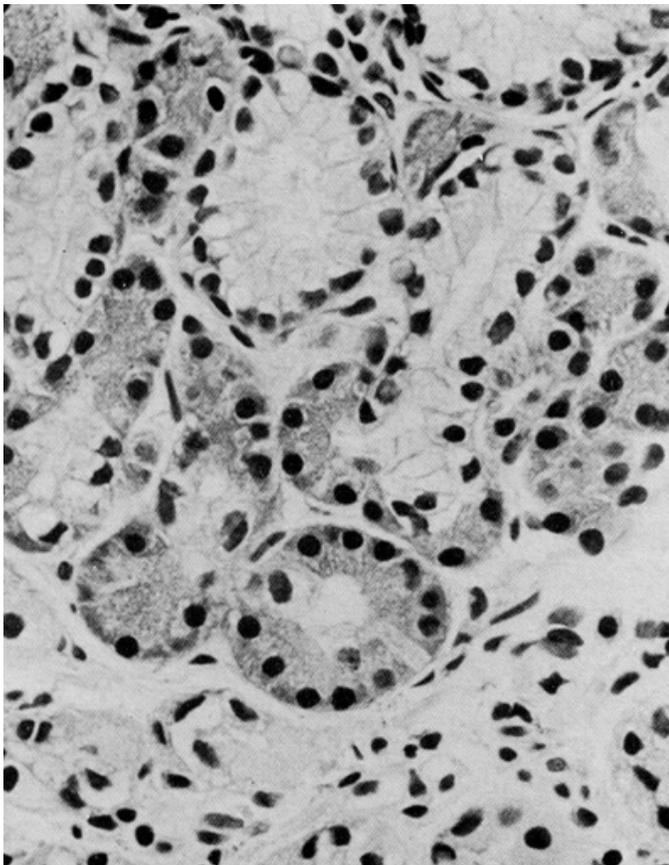


Figura 4. Amplificación de la zona nodular de la fotografía anterior (Figura 3) en donde se observan células acinares pancreáticas que muestran basofilia basal y eosinofilia apical.

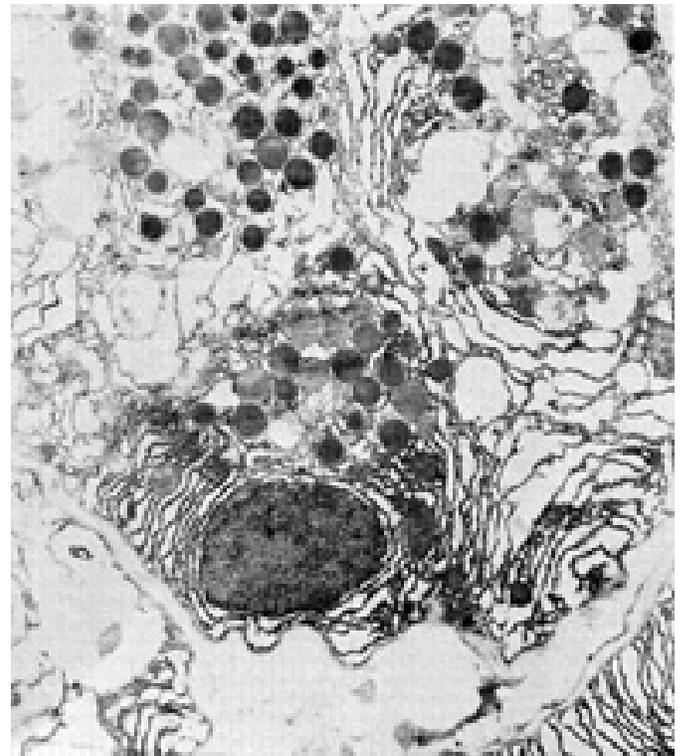


Figura 5. Microscopía electrónica de una célula acinar pancreática en un caso de esófago de Barrett. Nótese la presencia de abundante retículo endoplásmico rugoso basal y perinuclear con abundantes gránulos de zimógeno en el ápice citoplásmico. (Estudio realizado por el Dr. Enrique Sampedro Carrillo, Departamento de Histología, Facultad de Medicina, UNAM).

(con epitelio columnar especializado) presentaban metaplasia pancreática acinar (6.5%). Dado que la lesión se encuentra localizada a la mucosa que ha sufrido metaplasia intestinal, siempre acompañada de otros cambios inflamatorios y únicamente compuesto por células acinares de páncreas, nos hace pensar que esta metaplasia pancreática acinar es un fenómeno adquirido. Sin embargo, al realizar la revisión de las biopsias esofágicas y de unión gastroesofágica que presentan únicamente inflamación, – y en algunos casos muy leve –, encontramos que el 9.2% de ellas presentan asimismo este fenómeno, lo que impide excluir un origen congénito.

En 1995 Pandberg y Shörder⁸ informaron un tipo peculiar de páncreas heterotópico compuesto de islotes de Langerhans únicamente, y localizado en la muscular y serosa de antro gástrico. El páncreas exocrino se encontró como componente único en submucosa. Este hallazgo fue interpretado por Bussolati como la continuación de la línea filogenética, dado que algunas especies, como el salmón, presentan cuerpos subserosos conocidos como «cuerpos de Brockmann» en la serosa de la zona pilórica. Estos cuerpos presentan una separación definida entre el páncreas exocrino y el endocrino, presentando páncreas acinar periférico y centralmente islas de células endocrinas.⁹ En el caso presentado por Pandberg, el componente acinar estaba en submucosa y el endocrino en muscular y serosa. Tomando en cuenta que todas las biopsias revisadas de páncreas acinar en unión gastroesofágica son endoscópicas, tanto en nuestro estudio como en los previamente reportados por Krishnamurthy, Wang y Haber, no es posible descartar que se trate de casos similares al descrito por Pandberg.⁹

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer la valiosa cooperación del HT José E. Torres, inmunohistotecnólogo del Hospital ABC, en la realización de las tinciones de inmunohistoquímica, así como el apoyo del Dr. Enrique Sampedro Carrillo de la UNAM en la realización de la microscopía electrónica. Además agradecemos al Dr. Krishnamurthy del Memorial Sloan Kettering Cancer Center USA, por haber revisado el material de esta publicación.

REFERENCIAS

1. Ortiz-Hidalgo C, de la Vega G, Aguirre-García J. The histopathology and biological prognostic factors of Barrett's esophagus. A review. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26:324-333
2. Spechler SJ, Goyal RJ. Barrett's esophagus. *New Eng J Med* 1986; 315: 362-371.
3. Krishnamurthy S, Dayal Y. Pancreatic metaplasia in Barrett's esophagus. An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1172-1180.
4. Haber LM. *Pancreatic metaplasia in different disease states and association with inflammation*. United States and Canadian Academy of Pathology, Annual Meeting, Orlando, Florida. Abstracts, March 1-7, 1997; 60A.
5. Wang HH, Zeroogian JM, Spechler SJ, Goyal RJ, Antonioli DA. Prevalence and significance of pancreatic acinar metaplasia at the gastroesophageal junction. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1507-1510.
6. Espinoza-Ramírez AR, Gómez Ruiz C, Ortiz Hidalgo C. Nueva tinción para búsqueda de *Helicobacter pylori* (Tinción de Genta). *Patología (Mex)* 1996; 34: 225-226.
7. Noffsinger AE, Hyams DM, Fenoglio-Preiser CM. Esophageal heterotopic pancreas presenting as an inflammatory mass. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2373-2379.
8. Pandberg BC, Schroder S. Mucus retention in heterotopic pancreas of the gastric antrum: A lesion mimicking mucinous carcinoma. To the editor. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1445-1446.
9. Bussolati G. Heterotopic pancreas. To the editor. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1427.