

PATOLOGIAS DO ESÔFAGO E ESTÔMAGO

PATOLOGIAS DO ESÔFAGO

Objetivos:

Principais patologias, causas, patogenia, aspecto macro e microscópico, complicações.

O trato gastrointestinal (GI) é um tubo oco, estendendo-se desde a cavidade oral até o ânus, que consiste em segmentos anatomicamente distintos, incluindo esôfago, estômago, intestino delgado, cólon, reto e ânus. Cada um desses segmentos apresenta funções únicas, complementares e altamente integradas, as quais em conjunto servem para regular a ingestão, o processamento e a absorção dos nutrientes ingeridos e a remoção dos produtos residuais. As variações regionais na estrutura e na função são refletidas nas doenças do trato GI, as quais frequentemente afetam um ou outro segmento preferencialmente. Conseqüentemente, após a consideração das diversas anormalidades congênitas importantes, a discussão é organizada anatomicamente

ANOMALIAS CONGÊNITAS

Dependendo da natureza e do tempo da lesão durante a gestação, uma variedade de anomalias do desenvolvimento pode afetar o trato GI. É importante ressaltar que, pelo fato de muitos órgãos se desenvolverem simultaneamente durante a embriogênese, a presença de distúrbios GI congênitos deve incitar a avaliação de outros órgãos. Alguns defeitos estão comumente associados a lesões gastrointestinais.

ATRESIAS, FÍSTULAS E DUPLICAÇÕES:

Atresias, fístulas e duplicações podem ocorrer em qualquer parte do trato GI. Quando presentes dentro do esôfago, elas são descobertas rapidamente após o nascimento, geralmente devido à regurgitação durante a alimentação. Caso não seja feita uma cirurgia de reparação rápida, essas lesões tornam-se incompatíveis com a vida. A ausência, ou agenesia, do esôfago é extremamente rara, mas a atresia, na qual o desenvolvimento é incompleto, é mais comum. Na atresia esofágica, um cordão fino e não canalizado substitui o segmento do esôfago, causando uma obstrução mecânica (Fig. 1A). A atresia ocorre mais comumente próxima a ou na própria bifurcação traqueal e geralmente está associada a uma fístula conectando as bolsas esofágicas, superior ou inferior, a um brônquio ou à traqueia (Fig. 1B). Em outros casos, a fístula pode se apresentar sem atresia (Fig. 1 C). Qualquer forma de fístula pode resultar em aspiração, sufocamento, pneumonia e desequilíbrios de eletrólitos e fluidos com gravidade. Anormalidades do desenvolvimento do esôfago estão associadas a defeitos cardíacos congênitos, malformações genitourinárias e doenças neurológicas. A atresia intestinal é menos comum do que a atresia esofágica, mas frequentemente envolve o duodeno. O ânus

imperfurado, a forma mais comum de atresia intestinal congênita, é decorrente da não involução do diafragma cloacal.

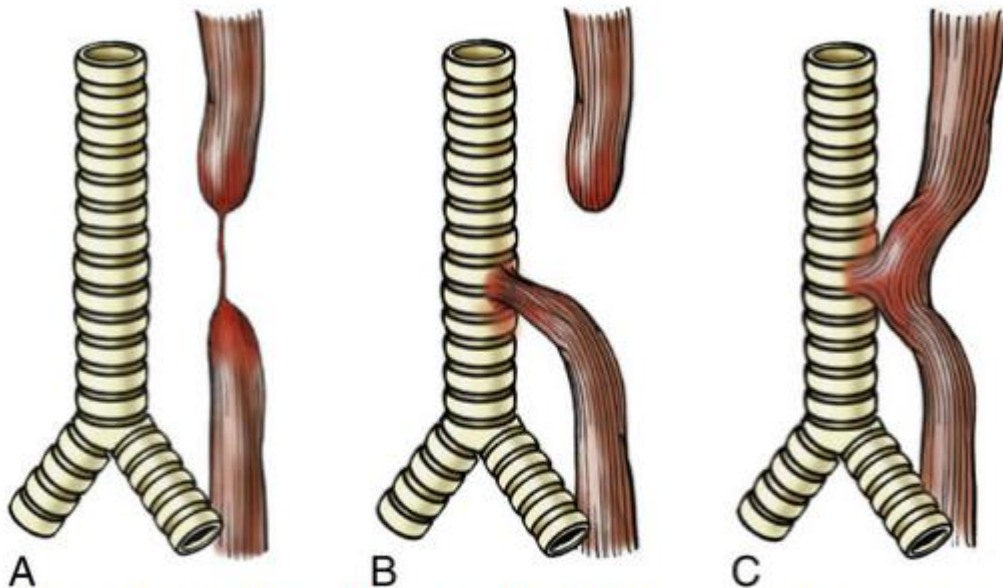


Figura 1. Atresia esofágica e fistula traqueo-esofágica. **A**, Esôfagos superior e inferior cegos, com um pequeno cordão de tecido conjuntivo ligando os dois segmentos. **B**, Esôfago superior cego, com fistula entre o segmento inferior e a traqueia. **C**, Fistula (sem atresia) entre o esôfago patente e a traqueia. A anomalia de desenvolvimento apresentada em **B** é a mais comum. (Adaptada de Morson BC, Dawson IMP, eds: *Gastrointestinal Pathology*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1972, p. 8.)

A estenose é uma forma incompleta de atresia na qual a luz está marcadamente reduzida no seu calibre como resultado de um espessamento fibroso da parede. Isso resulta em obstrução parcial ou completa. Além das formas congênitas, a estenose pode ser adquirida como uma consequência de cicatrização inflamatória, como as causadas por refluxo gastroesofágico crônico, irradiação, esclerose sistêmica ou lesões cáusticas. A estenose pode envolver qualquer parte do trato GI, mas o esôfago e o intestino delgado são mais frequentemente afetados.

HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA:

A hérnia diafragmática ocorre quando a formação incompleta do diafragma permite que as vísceras abdominais se projetem para dentro da cavidade torácica. Quando grave, o efeito da ocupação do espaço pelas vísceras deslocadas pode causar hipoplasia pulmonar, que é incompatível com a vida.

LESÕES ASSOCIADAS AS DISFUNÇÕES MOTORAS

O esôfago é, essencialmente, um tubo que transporta alimentos sólidos e fluidos ingeridos para o estômago. Isto pode ser impedido através de obstruções estruturais (mecânicas) ou funcionais. As obstruções funcionais resultam da interrupção das ondas coordenadas das contrações peristálticas que ocorrem após a deglutição. A manometria esofágica permite a separação da dismotilidade esofágica em três formas principais, chamadas **de esôfago em quebra-nozes, espasmo esofágico difuso e esfíncter esofágico inferior hipertenso.**

- O esôfago em quebra-nozes descreve pacientes com contrações de alta amplitude do esôfago distal que são, em parte, devido à perda de coordenação normal das contrações do músculo liso das camadas circular interna e longitudinal externa.
- O espasmo esofágico difuso é caracterizado por contrações simultâneas e repetitivas do músculo liso esofágico distal.
- Na falta de padrões alterados da contração esofágica, essas anormalidades do esfíncter são chamadas de esfíncter esofágico inferior hipertenso.

Como a tensão da parede aumenta, a dismotilidade esofágica pode resultar no desenvolvimento de pequenos divertículos, primeiramente os epifrênicos localizados logo acima do esfíncter esofágico inferior. Da mesma forma, a interrupção do relaxamento e espasmo do músculo cricofaríngeo, após a deglutição, pode resultar no aumento da pressão dentro da faringe distal e no desenvolvimento do divertículo de Zenker (divertículo faringoesofágico), o qual é localizado logo acima do esfíncter esofágico superior. Quando pequenos, eles podem ser assintomáticos, mas os divertículos de Zenker grandes podem acumular quantidades significativas de alimentos, produzindo uma massa e sintomas que incluem a regurgitação e halitose.

Ao contrário da obstrução funcional, a obstrução mecânica, que pode ser causada por estenose ou câncer, apresenta-se como uma disfagia progressiva que começa com a dificuldade de engolir alimentos sólidos. Com a progressão da doença, a ingestão de líquidos também é afetada. Como a obstrução se desenvolve de forma lenta, os pacientes podem modificar subconscientemente sua dieta, privilegiando alimentos moles e líquidos, sem perceber sua condição até que a obstrução esteja completa.

ACALÁSIA

O tônus aumentado do esfíncter esofágico inferior (EEI), como resultado do relaxamento prejudicado do músculo liso, é uma causa importante da obstrução esofágica. Normalmente, a liberação de óxido nítrico e polipeptídios intestinais vasoativos dos neurônios inibitórios, juntamente com a interrupção da sinalização colinérgica normal, permite que o EEI relaxe durante a deglutição. A acalásia é caracterizada pela tríade de relaxamento incompleto do EEI, tônus aumentado do EEI e aperistalse do esôfago. Os sintomas incluem disfagia para sólidos e líquidos, dificuldade para eructar e dor torácica. Apesar de haver alguns riscos elevados para câncer esofágico, eles não são considerados grandes o suficiente para sugerir uma endoscopia para vigilância.

A acalásia primária é o resultado da degeneração dos neurônios inibidores esofágicos distais, ou seja, da célula ganglionar. Isso acarreta aumento do tônus, falta de capacidade de relaxamento do esfíncter esofágico inferior e aperistalse esofágica. Alterações degenerativas no nervo vago extraesofágico ou núcleo motor dorsal do vago também podem ocorrer. A causa é desconhecida; casos familiares raros têm sido descritos.

A acalásia secundária pode surgir na doença de Chagas, na qual a infecção por *Trypanosoma cruzi* causa a destruição do plexo mioentérico, falha no peristaltismo e dilatação esofágica. Plexos duodenais, colônicos e uretéricos também podem ser afetados na doença de Chagas.

Doenças do tipo acalásia podem ser causadas por neuropatia autonômica diabética; distúrbios infiltrativos como tumor maligno, amiloidose ou sarcoidose; lesões dos núcleos motores dorsais, especialmente poliomielite ou ablação cirúrgica; em associação com a síndrome de Down; ou como parte da síndrome de Allgrove (do triplo A), um distúrbio recessivo autossômico caracterizado por acalasia, ausência de lágrima e insuficiência adrenal resistente a hormônios adrenocorticotróficos. As modalidades de tratamento para a acalásia primária e secundária têm como objetivo vencer a obstrução mecânica, e incluem a miotomia laparoscópica e a dilatação com balão pneumático. A injeção de neurotoxina botulínica (Botox), para inibir os neurônios colinérgicos do EEI, também pode ser efetiva.

ALTERAÇÕES VASCULARES

VARIZES DE ESOFÁGIAS:

O sangue venoso do trato GI passa pelo fígado através da veia porta, antes de voltar para o coração. Esse padrão circulatório é responsável pelo efeito de primeira passagem no qual os medicamentos e outros materiais absorvidos nos intestinos são processados pelo fígado antes de entrarem na circulação sistêmica. As doenças que impedem esse fluxo causam uma hipertensão portal e podem levar ao desenvolvimento de varizes esofágicas, uma causa importante de sangramento esofágico.

Patogenia : A hipertensão portal resulta no desenvolvimento de canais colaterais nos locais onde os sistemas porta e cava se comunicam. Essas veias colaterais permitem que alguma drenagem ocorra, mas, ao mesmo tempo, levam ao desenvolvimento de plexos venosos subepiteliais e submucosos congestos dentro do esôfago distal e do estômago proximal. Essas veias, chamadas de varizes, se desenvolvem, na grande maioria dos pacientes cirróticos, mais comumente associadas a doença hepática alcoólica. Por todo o mundo, a esquistossomose hepática é a segunda maior causa de varizes.

Morfologia: As varizes são veias dilatadas, tortuosas, que ficam primariamente dentro da submucosa do esôfago distal e estômago proximal. Os canais venosos, diretamente abaixo do epitélio esofágico, também podem se tornar acentuadamente dilatados. A ruptura das varizes resulta em hemorragia na luz ou na parede esofágica, caso em que a mucosa sobrejacente aparece ulcerada e necrótica. Se a ruptura ocorreu no passado, trombose venosa, inflamação e vestígios de terapia anterior também podem estar presentes.

ESOFAGITE

LACERAÇÕES:

As lacerações longitudinais da mucosa, próximas à junção gastroesofágica, são denominadas lacerações de Mallory- Weiss e estão mais frequentemente associadas a ânsias e vômitos graves, secundários à intoxicação aguda por álcool. Normalmente, o relaxamento reflexo da musculatura gastroesofágica precede a onda contrátil antiperistáltica associada ao vômito. Especula-se que esse relaxamento fracasse durante o vômito prolongado, fazendo com que

conteúdos do refluxo gástrico forcem a abertura gástrica e levem a parede esofágica a se distender e se romper.

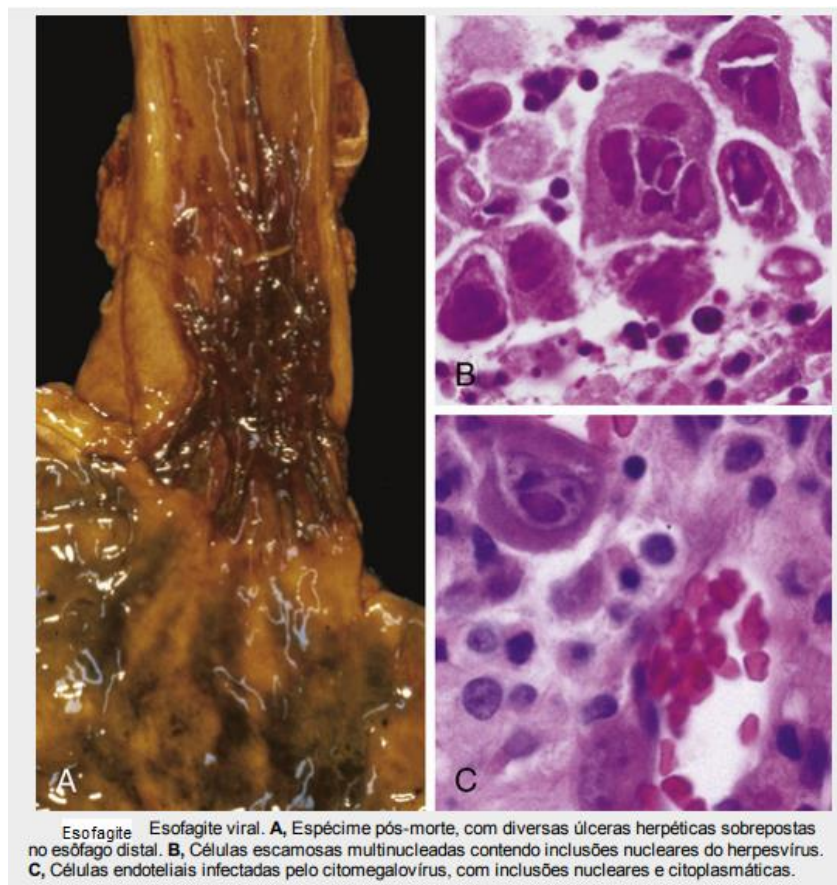
ESOFAGITE QUÍMICA E INFECCIOSA:

A mucosa escamosa estratificada do esôfago pode ser lesada por uma variedade de irritantes, incluindo álcool, ácidos e álcalis corrosivos, fluidos excessivamente quentes e fumo intensivo. Os sintomas variam de uma dor autolimitada, especialmente ao engolir, ou seja, odinofagia, até a hemorragia, estenose ou perfuração, em casos graves. Em crianças, a lesão química esofágica geralmente é secundária a uma ingestão acidental de produtos de limpeza; danos graves podem ocorrer após tentativa de suicídio em adultos. Lesões químicas menos graves na mucosa esofágica também podem ocorrer quando pílulas medicinais se alojam e dissolvem no esôfago em vez de chegarem até o estômago intactas, uma condição chamada de esofagite induzida por pílula. A lesão esofágica iatrogênica pode ser causada por quimioterapia citotóxica, terapia radioativa ou doença do enxerto-versus-hospedeiro. O esôfago também pode estar envolvido em doenças descamativas da pele, como penfigoide bolhoso, epidermólise bolhosa e, raramente, a doença de Crohn. Infecções esofágicas em indivíduos que outrora eram saudáveis são raras, e ocorrem mais frequentemente devido ao vírus do herpes simples. Infecções em pacientes debilitados ou imunossuprimidos, devido a doenças ou terapia, são mais comuns e podem ocorrer devido ao vírus do herpes simples, citomegalovírus (CMV) ou organismos fúngicos. Dentre os fungos, a candidíase é a mais comum, embora a mucormicose e a aspergilose também sejam observadas.

MORFOLOGIA:

A morfologia das esofagites químicas e infecciosas varia conforme a etiologia. Infiltrados densos de neutrófilos estão presentes na maioria dos casos, mas podem estar ausentes nas lesões induzidas por químicos (lixívia, ácidos ou detergentes), o que pode resultar em necrose total da parede esofágica. A esofagite induzida por pílula ocorre frequentemente no local dos estrangulamentos que impedem a passagem dos conteúdos luminiais. Quando presente, a ulceração é acompanhada pela necrose superficial com tecido de granulação e fibrose eventual. A irradiação esofágica causa lesões similares àsquelas observadas em outros tecidos e inclui proliferação da íntima e estreitamento da luz de vasos sanguíneos submucosos e murais. O dano na mucosa é, em parte, secundário a essa lesão vascular induzida por radiação, como discutido no Capítulo 9. A infecção por fungos ou bactérias pode tanto causar lesões quanto complicar uma úlcera preexistente. Bactérias orais não patogênicas são frequentemente encontradas no leito da úlcera, enquanto os organismos patogênicos, os quais são responsáveis por cerca de 10% das esofagites infecciosas, podem invadir a lâmina própria e causar necrose da mucosa sobrejacente. A candidíase, na sua forma mais avançada, é caracterizada por pseudomembranas aderentes e acinzentadas, compostas de hifas fúngicas densamente entrelaçadas e células inflamatórias, recobrando a mucosa esofágica. A aparência endoscópica geralmente fornece uma pista sobre o agente infeccioso na esofagite viral. Os vírus do herpes tipicamente causam úlceras em saca-bocados. Amostras de biópsias demonstram inclusões virais nucleares dentro de um halo de células epiteliais em degeneração na borda da úlcera. Contrariamente, o CMV causa ulcerações superficiais e inclusões

citoplasmáticas e nucleares características dentro das células endoteliais capilares e estromais. Embora a aparência histológica seja característica, as colorações imuno-histoquímicas para antígenos vírus-específicos são ferramentas diagnósticas sensíveis e específicas.



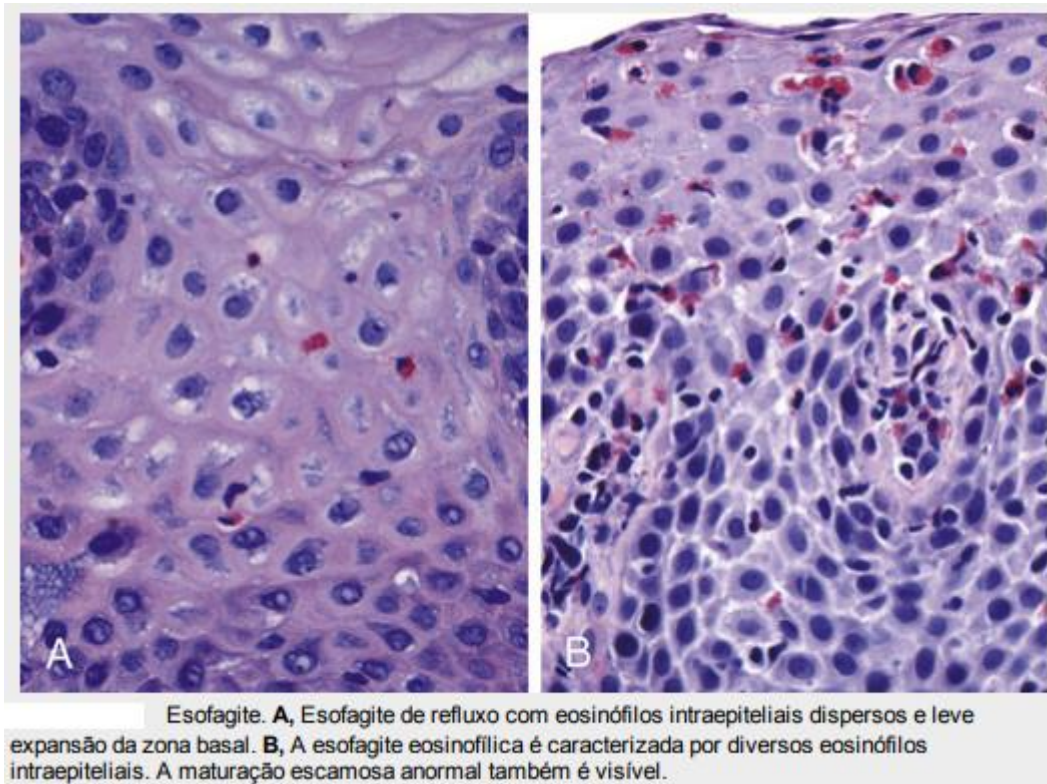
ESOFAGITE DE REFLUXO:

O epitélio pavimentoso estratificado do esôfago é resistente à abrasão dos alimentos, mas é sensível ao ácido. As glândulas submucosas, as quais são mais abundantes no esôfago proximal e distal, contribuem para a proteção da mucosa por meio da secreção de mucina e bicarbonato. Ainda mais importante, o tônus do esfíncter esofágico inferior previne o refluxo de conteúdos gástricos ácidos, os quais estão sob pressão positiva e que, de outro modo, entrariam no esôfago. O refluxo de conteúdos gástricos no esôfago inferior é a causa mais frequente de esofagite e o diagnóstico GI mais comum em pacientes de ambulatório nos Estados Unidos. A condição clínica associada é chamada de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).

Patogenia : A causa mais comum de refluxo gastroesofágico é o relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior. Assume-se de que ele é mediado por vias vagais e que pode ser desencadeado pela distensão gástrica, por gás ou alimentos, estimulação faríngea moderada que não induz a deglutição, e estresse. O refluxo gastroesofágico também pode ocorrer após relaxamento do esfíncter esofágico inferior induzido pela deglutição ou devido à abertura forçada do esfíncter esofágico inferior relativamente hipotensivo, a partir de um aumento repentino na pressão intra-abdominal, como quando o paciente tosse, faz esforços ou o movimento de curvar-se. Outras condições que diminuem o tônus do esfíncter esofágico

inferior ou aumentam a pressão abdominal e contribuem para a DRGE incluem o uso de álcool e tabaco, obesidade, depressivos do sistema nervoso central, gravidez, hérnia do hiato (ver adiante), atraso no esvaziamento gástrico e volume gástrico aumentado. Em muitos casos, nenhuma causa definitiva é identificada. O refluxo dos sucos gástricos é central para o desenvolvimento de lesão na mucosa na DRGE. Nos casos graves, o refluxo de bile do duodeno pode exacerbar a lesão.

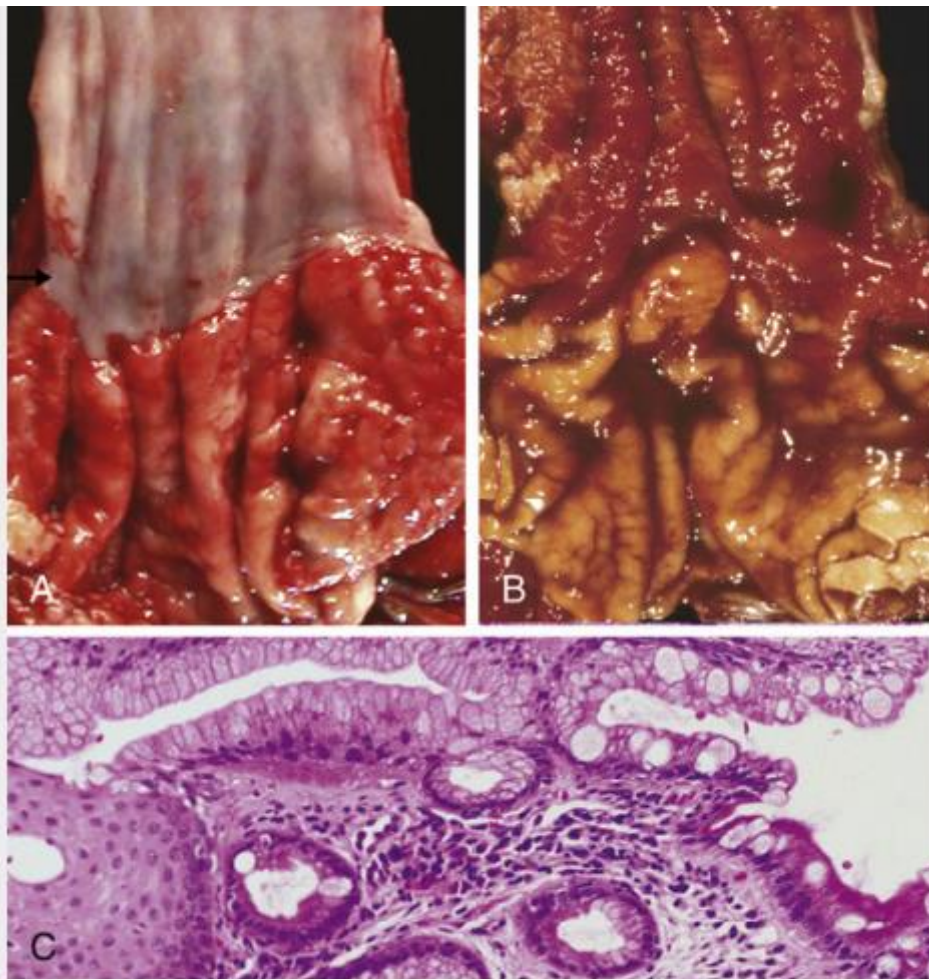
Morfologia: A simples hiperemia, evidente para o endoscopista como uma vermelhidão, pode ser a única alteração. Na DRGE leve, a histologia da mucosa é, quase sempre, aparentemente normal. No caso de uma doença mais significativa, os eosinófilos são recrutados para a mucosa escamosa, seguidos pelos neutrófilos, os quais estão geralmente associados a uma lesão mais grave. A hiperplasia da zona basal, excedendo 20% da espessura total do epitélio, e o alongamento das papilas da lâmina própria, de modo que elas se estendam para o terço superior do epitélio, também podem estar presentes.



ESOFAGO DE BARRET:

O esôfago de Barrett é uma complicação da DRGE crônica, caracterizada por metaplasia intestinal dentro da mucosa escamosa esofágica. A incidência do esôfago de Barrett está aumentando, e estima-se que ocorra em cerca de 10% dos indivíduos com DRGE sintomática. O esôfago de Barrett é mais comum em homens brancos e se apresenta tipicamente entre 40 e 60 anos de idade. A maior preocupação no esôfago de Barrett é que ele confere um grande risco de adenocarcinoma esofágico.

Morfologia: O esôfago de Barret pode ser reconhecido como uma ou várias línguas ou placas vermelhas de mucosa aveludada, se estendendo para cima, a partir da junção gastroesofágica. Essa mucosa metaplásica se alterna com uma mucosa escamosa (esofágica) lisa, pálida, e se conecta com uma mucosa colunar (gástrica) marrom-clara, distalmente. Os endoscópios de alta resolução têm aumentado a sensibilidade da detecção do esôfago de Barret. Isso levou a uma subclassificação do esôfago de Barret como segmento longo, o qual envolve 3 cm ou mais, ou como segmento curto, no qual menos de 3 cm estão envolvidos. Dados disponíveis sugerem que o risco de displasia está correlacionado com o comprimento do esôfago afetado.



Esôfago de Barret. **A**, Junção gastroesofágica normal. **B**, Esôfago de Barret. Note as pequenas ilhas de mucosa escamosa residual pálida, dentro da mucosa de Barret. **C**, Aparência histológica da junção gastroesofágica no esôfago de Barret. Note a transição entre a mucosa escamosa esofágica (à esquerda) e a metaplasia de Barret, com células caliciformes metaplásicas abundantes (à direita).

O diagnóstico do esôfago de Barret requer evidência endoscópica da mucosa colunar metaplásica acima da junção gastroesofágica. Microscopicamente, a metaplasia do tipo intestinal é vista como uma substituição do epitélio esofágico escamoso, com células caliciformes. Estas são diagnósticas do esôfago de Barret e possuem distintos vacúolos de muco, com coloração azul-clara devido à hematoxilina e eosina, e apresentam o formato de um cálice de vinho no citoplasma restante. Células colunares não caliciformes, como as células gástricas tipo foveolar, também podem estar presentes. No entanto, se as últimas são suficientes para o diagnóstico ainda é motivo de discussão. Quando a displasia está presente,

ela é classificada como de baixo grau ou de alto grau. Mitoses atípicas, hiperchromasia nuclear, cromatina agrupada irregularmente, razão núcleo-citoplasma aumentada e a não maturação das células epiteliais ao longo de sua migração para a superfície esofágica estão presentes em ambos os graus de displasia. A arquitetura glandular é frequentemente anormal e é caracterizada por brotamento, formas irregulares e aglomeração de células. A displasia de alto grau exibe alterações mais graves na citologia e na arquitetura. Com a progressão, as células epiteliais podem invadir a lâmina própria, uma característica que define o carcinoma intramucoso.

O esôfago de Barret só pode ser identificado por meio de endoscopia e biópsia, as quais são geralmente realizadas pelos sintomas da DRGE. Uma vez diagnosticado, o melhor caminho de tratamento é um assunto em debate. Muitos apoiam a endoscopia periódica com biópsia, para o monitoramento da displasia. No entanto, estudos randomizados falharam em demonstrar que o monitoramento melhora a taxa de sobrevivência do paciente. Além disso, incertezas em relação ao potencial da displasia, especialmente a de baixo grau, para regredir espontaneamente e informações limitadas sobre o risco de progressão complicam as decisões clínicas. O tratamento da displasia esofágica está evoluindo, e espera-se que um melhor entendimento molecular da progressão neoplásica possa permitir o desenvolvimento de abordagens quimiopreventivas que reduzam a incidência do adenocarcinoma esofágico.

NEOPLASIA

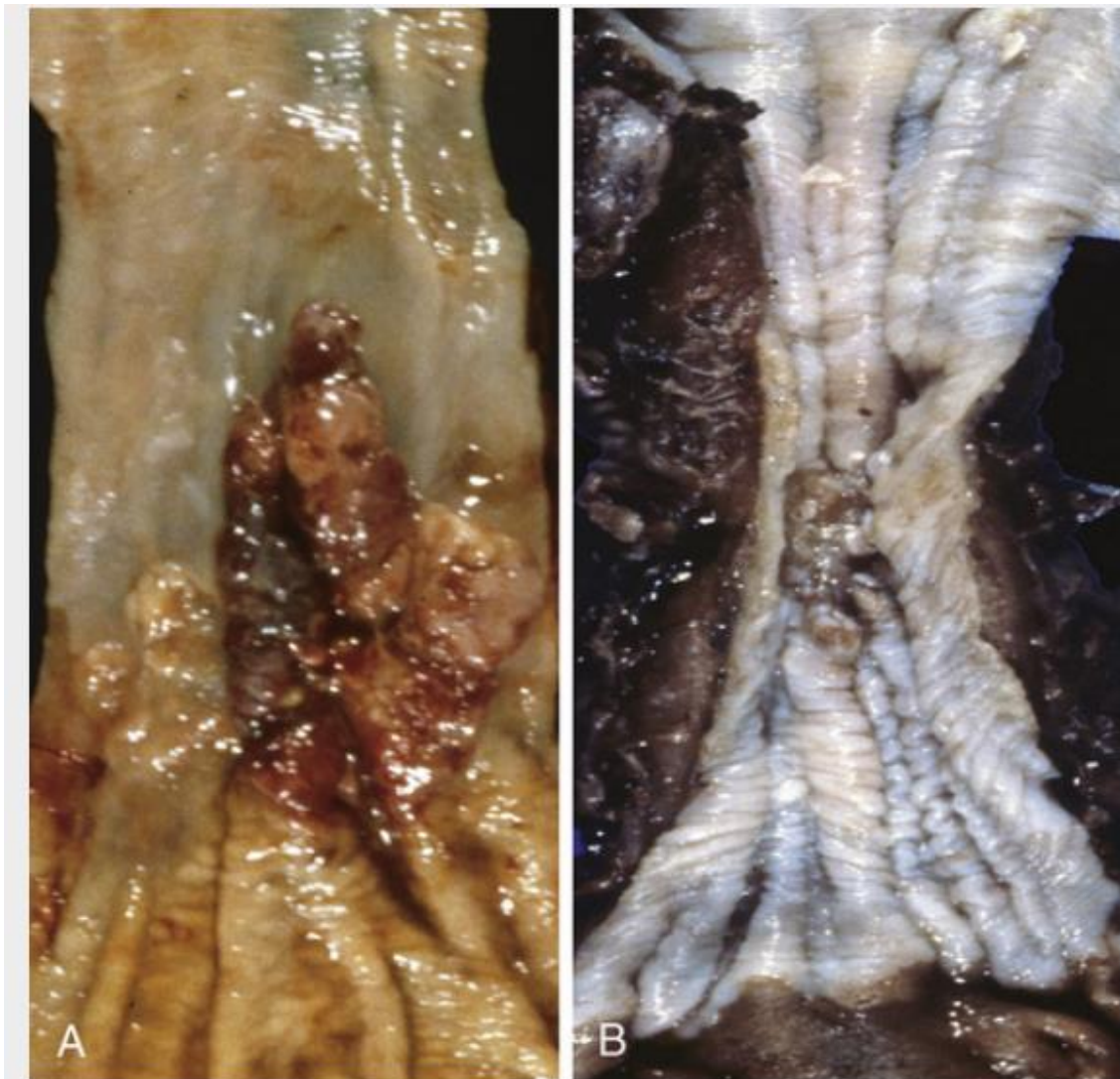
TUMORES ESOFÁGICOS

A vasta maioria dos cânceres esofágicos distribui-se em dois tipos: o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas. O carcinoma de células escamosas é mais comum em todo o mundo, mas o adenocarcinoma está crescendo nos Estados Unidos e outros países do Ocidente. Outros tumores malignos do esôfago são bem menos comuns e incluem formas raras do adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, tumor carcinoide, melanoma, linfoma e sarcoma; Tumores benignos do esôfago geralmente são mesenquimais e surgem dentro da parede do esôfago, sendo que os leiomiomas são os mais comuns. Fibromas, lipomas, hemangionas, neurofibromas e linfangiomas também ocorrem.

ADENOCARCINOMA

A maioria dos adenocarcinomas esofágicos surge do esôfago de Barret. Dessa forma, o aumento das taxas de adenocarcinoma esofágico pode ter como motivo parcial o aumento da incidência do refluxo gastroesofágico relacionado à obesidade e o esôfago de Barret. Fatores de risco adicionais incluem tabagismo e exposição à radiação. Por outro lado, o risco é reduzido em dietas ricas em frutas frescas e vegetais. Alguns sorótipos de *Helicobacter pylori* estão associados à diminuição do risco de adenocarcinoma esofágico, pois eles causam atrofia gástrica, a qual, por sua vez, resulta na redução da secreção ácida e refluxo, e uma incidência reduzida do esôfago de Barret.

Morfologia: O adenocarcinoma esofágico geralmente ocorre no terço distal do esôfago e pode invadir a cárdia adjacente. Inicialmente surgindo como placas planas ou elevadas, na mucosa anteriormente intacta, grandes massas de 5 cm ou mais de diâmetro podem se desenvolver. Alternativamente, os tumores podem se infiltrar difusamente ou ulcerar e invadir profundamente. Microscopicamente, o esôfago de Barret frequentemente aparece adjacente ao tumor. Os tumores produzem mais comumente mucina e formam glândulas, geralmente com morfologia semelhante ao tipo intestinal; menos frequentemente, os tumores são compostos de células em anel de sinete, infiltrantes, difusas (similares àquelas vistas nos cânceres gástricos difusos) ou, em casos raros, células pequenas, pouco diferenciadas (similares ao carcinoma de pequenas células do pulmão).



Câncer esofágico. **A**, O adenocarcinoma geralmente ocorre distalmente e, conforme nesse caso, com frequência envolve a cárdia gástrica. **B**, O carcinoma de células escamosas frequentemente ocorre na parte intermediária do esôfago, onde em geral causa um estreitamento.

Embora os adenocarcinomas esofágicos sejam ocasionalmente descobertos na avaliação da DRGE, ou na vigilância do esôfago de Barret, eles se apresentam mais comumente com dor ou dificuldade de deglutição, perda de peso progressiva, hematêmese, dor torácica ou vômitos. Quando os sintomas aparecem, o tumor geralmente já disseminou-se para os vasos linfáticos submucosos. Como o diagnóstico é feito em um estágio avançado, a sobrevida acima de 5

anos é inferior a 25%. Em contraste, a sobrevivência em 5 anos se aproxima dos 80% nos poucos pacientes com adenocarcinoma limitado à mucosa ou submucosa.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Nos Estados Unidos, o carcinoma de células escamosas ocorre em adultos acima dos 45 anos e é quatro vezes mais frequente em homens do que em mulheres. Fatores de risco incluem uso de álcool e tabaco, pobreza, lesões esofágicas cáusticas, acalásia, tilose, síndrome de Plummer-Vinson, dietas deficientes em frutas e vegetais e o consumo frequente de bebidas muito quentes. Radiação prévia do mediastino também predispõe os indivíduos ao carcinoma esofágico, o qual, na maioria dos casos, ocorre de 5 a 10 anos, ou mais, após a exposição. O carcinoma de células escamosas esofágicas é quase oito vezes mais comum em afro-americanos do que em caucasianos, uma marcante disparidade de risco que reflete as diferenças nas taxas de uso de álcool e tabaco, bem como de outros fatores mal compreendidos.

Patogenia: A maioria dos carcinomas de células escamosas do esôfago, na Europa e nos Estados Unidos, está relacionada ao uso de álcool e tabaco, os quais aumentam o risco de modo sinérgico. No entanto, o carcinoma de células escamosas do esôfago também é comum em algumas regiões onde o uso de álcool e tabaco é incomum. Portanto, deficiências nutricionais, assim como hidrocarbonetos policíclicos, nitrosaminas e outros compostos mutagênicos, tais como aqueles encontrados em alimentos contaminados por fungos, também devem ser consideradas. Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) também pode estar implicada no carcinoma de células escamosas do esôfago nas áreas de maior risco, mas não em áreas de menor risco.

Morfologia: Em contraste ao adenocarcinoma, metade dos carcinomas de células escamosas ocorre no terço médio do esôfago. O carcinoma de células escamosas se inicia como uma lesão in situ chamada de displasia escamosa (esta lesão é conhecida como uma neoplasia intraepitelial ou carcinoma in situ em outras regiões). Lesões iniciais aparecem como espessamentos pequenos, acinzentados, semelhantes a placas. Ao longo dos anos, elas se tornam massas tumorais polipoides ou exofíticas e se projetam para dentro da luz, obstruindo-a. Os outros tumores ou são lesões ulceradas ou difusamente infiltrativas, que se espalham dentro da parede esofágica e causam espessamento, enrijecimento e estreitamento da luz. Eles podem invadir as estruturas circundantes, incluindo a árvore respiratória, causando pneumonia, a aorta, causando exsanguinação catastrófica, ou o mediastino e o pericárdio.

Independentemente da histologia, os tumores sintomáticos são geralmente muito grandes no momento do diagnóstico e já invadiram a parede esofágica. A rica rede linfática promove a disseminação circunferencial e longitudinal, e nódulos intramurais tumorais podem estar presentes a vários centímetros de distância da massa principal. Os locais de metástases nos linfonodos variam conforme a localização do tumor: cânceres no terço superior do esôfago acometem os linfonodos cervicais; aqueles no terço médio acometem os linfonodos mediastínicos, paratraqueais e traqueobronquiais; e aqueles no terço inferior comprometem os linfonodos gástricos e celíacos.

O início do carcinoma de células escamosas esofágicas é insidioso e apresenta-se mais comumente com disfagia, odinofagia (dor à deglutição) ou obstrução. Os pacientes se adaptam subconscientemente à obstrução, que aumenta progressivamente, alterando suas dietas de alimentos sólidos para líquidos. Perda de peso proeminente e debilitação resultam tanto da alimentação prejudicada quanto dos efeitos do próprio tumor. Hemorragia e sepse podem acompanhar a ulceração do tumor e sintomas de deficiência de ferro são frequentemente presentes. Ocasionalmente, os primeiros sintomas são causados por aspiração da comida via fístula traqueoesofágica.

A prevalência aumentada do mapeamento endoscópico levou à detecção mais rápida do carcinoma de células escamosas esofágicas. Isso é crítico, porque as taxas de sobrevida em 5 anos são de 75% em indivíduos com carcinoma de células escamosas esofágicas superficial, mas muito mais baixas em pacientes com tumores mais avançados. As metástases nos linfonodos, que são comuns, estão associadas com um prognóstico desfavorável. A taxa geral de sobrevida em 5 anos nos Estados Unidos continua abaixo dos 20% e varia de acordo com o estágio do tumor, além da idade, raça e sexo do paciente

PATOLOGIAS DO ESTÔMAGO

ESTÔMAGO:

Os distúrbios do estômago são causa frequente de doenças clínicas, em que lesões inflamatórias e neoplásicas são particularmente comuns.

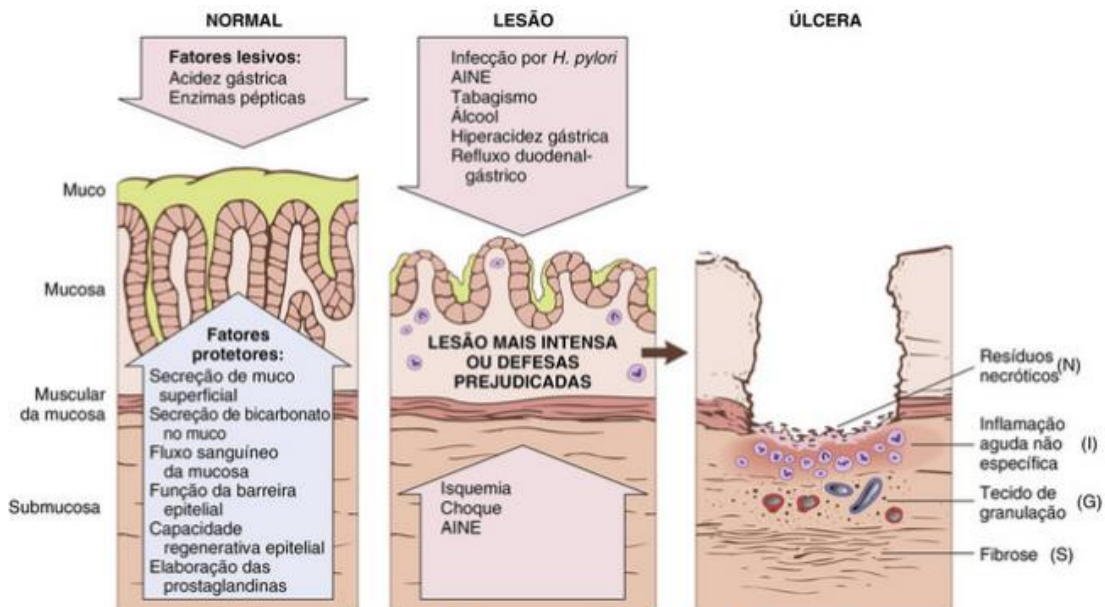
O estômago é dividido em quatro regiões anatômicas principais: a cárdia, o fundo, o corpo e o antro. A cárdia e o antro são revestidos principalmente por células foveolares secretoras de mucina que formam as pequenas glândulas. As glândulas antrais são similares, mas também contêm células endócrinas, tais como as células G, que liberam gastrina para estimular a secreção luminal de ácido pelas células parietais dentro do fundo e do corpo gástrico. As glândulas bem desenvolvidas do corpo e do fundo também contêm células principais que produzem e secretam enzimas digestivas, tais como a pepsina.

GASTROPATIA E GASTRITE AGUDA

A gastrite é um processo inflamatório da mucosa. Quando há a presença de neutrófilos, a lesão é conhecida como gastrite aguda. Quando células inflamatórias são raras ou estão ausentes, o termo gastropatia é aplicado.

Patogenia: A luz gástrica possui um pH próximo de 1, mais do que um milhão de vezes mais ácido do que o sangue. Esse ambiente hostil contribui para a digestão, mas também tem o potencial de danificar a mucosa gástrica. Múltiplos mecanismos têm evoluído para proteger a mucosa gástrica. A mucina, secretada pelas células foveolares da superfície, forma uma camada fina de muco e fosfolípidios que evita que partículas grandes de alimento toquem diretamente o epitélio. A camada de muco também promove a formação de uma camada “inerte” de fluido sobre o epitélio que protege a mucosa e tem pH neutro, como resultado da secreção do íon bicarbonato pelas células epiteliais da superfície. Sob o muco, uma camada contínua de células epiteliais gástricas forma uma barreira física que limita a retrodifusão de

ácido e o vazamento de outros materiais luminais, incluindo a pepsina, na lâmina própria. A substituição completa das células foveolares da superfície, a cada 3 a 7 dias, é essencial para a manutenção da camada epitelial e para a secreção do muco e bicarbonato dessas células. Nas áreas do estômago em que há secreção de ácido, uma “onda alcalina” capilar é gerada conforme as células parietais secretam o ácido clorídrico na luz gástrica e bicarbonato nos vasos sanguíneos. Além de fornecer bicarbonato, o rico suprimento vascular da mucosa libera oxigênio e nutrientes enquanto remove o ácido que foi retrodifundido na lâmina própria.



Mecanismos de lesão e proteção gástricas. Este diagrama ilustra a progressão das formas mais leves de lesão até ulcerações, que podem ocorrer com gastrite aguda ou crônica. As úlceras incluem camadas de necrose (N), inflamação (I) e tecido de granulação (G), mas cicatrizes fibrosas (C), as quais levam certo tempo para se desenvolver, ocorrem apenas em lesões crônicas.

A gastropatia, gastrite aguda e gastrite crônica podem ocorrer como consequência da perda de um desses mecanismos protetores.

- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) inibem a síntese de prostaglandinas E2 e I2 dependente da ciclo-oxigenase (COX), as quais estimulam quase todos os mecanismos de defesa relatados, incluindo o muco, o bicarbonato e a secreção de fosfolípidios, fluxo sanguíneo da mucosa e restituição epitelial, enquanto reduz a secreção de ácido. Apesar de a COX-1 ter um papel mais importante do que a COX-2, ambas as isoenzimas contribuem para a proteção da mucosa. Portanto, enquanto o risco de lesão gástrica induzida por AINE é maior com inibidores não seletivos, como por exemplo a aspirina, ibuprofeno e naproxeno, a inibição de COX-2 seletiva, como no caso do celecoxibe, também pode resultar em gastropatia ou gastrite.
- A lesão gástrica que ocorre nos pacientes urêmicos e naqueles infectados com *H. pylori* secretor de urease pode ser decorrente da inibição dos transportadores gástricos de bicarbonato pelos íons amônio.
- A redução da secreção de mucina e de bicarbonato tem sido sugerida como um fator que explica o aumento da suscetibilidade de adultos mais velhos em relação à gastrite.

- A queda na liberação de oxigênio pode concorrer para uma incidência aumentada de gastrite aguda em altas altitudes.

A ingestão de químicos agressivos, particularmente ácidos ou bases, tanto acidentalmente quanto por uma tentativa de suicídio, também resulta em lesão gástrica grave, predominantemente como resultado da lesão direta da mucosa epitelial e das células estromais. Danos celulares diretos também contribuem para a gastrite induzida pelo consumo excessivo de álcool, AINEs, terapia radioativa e quimioterapia. Agentes que inibem a síntese de DNA ou o aparelho mitótico, incluindo os utilizados na quimioterapia, podem causar danos generalizados na mucosa devido à renovação epitelial insuficiente.

Morfologia: Histologicamente, a gastropatia e a gastrite aguda leve podem ser difíceis de reconhecer, já que a lâmina própria apresenta apenas edema moderado e congestão vascular leve. O epitélio superficial fica intacto, mas a hiperplasia de células foveolares, com perfis característicos de saca-rolhas e a proliferação epitelial, está tipicamente presente. Os neutrófilos não são abundantes, mas alguns podem ser encontrados entre as células epiteliais ou dentro das glândulas da mucosa no caso da gastrite. Há poucos linfócitos e plasmócitos. A presença de neutrófilos acima da membrana basal, em contato direto com células epiteliais, é anormal em todas as partes do trato GI e significa uma inflamação ativa, ou, nesse caso, gastrite (em vez da gastropatia). O termo “inflamação ativa” é preferido à inflamação aguda, já que a inflamação ativa pode estar presente nos estados agudo e crônico da doença. Com danos mais graves à mucosa, erosões e hemorragia se desenvolvem. A erosão denota na perda do epitélio, resultando em um defeito superficial na mucosa. Esta é acompanhada por um infiltrado neutrofílico pronunciado na mucosa e um exsudato purulento contendo fibrina na luz. A hemorragia pode ocorrer e causar pontos escuros na mucosa hiperêmica. Erosão e hemorragia simultâneas são chamadas de gastrite hemorrágica erosiva aguda. Grandes áreas da superfície gástrica podem estar desnudas, embora o envolvimento seja tipicamente superficial. Quando as erosões se estendem profundamente, elas podem progredir para úlceras.

DOENÇA DA MUCOSA RELACIONADA AO ESTRESSE:

A doença da mucosa relacionada ao estresse ocorre em pacientes com traumas graves, queimaduras extensas, doenças intracranianas, que realizaram cirurgias de grande porte, que apresentam sérias doenças clínicas e outras formas de estresse fisiológico grave. Mais de 75% dos pacientes em situação crítica desenvolvem lesões gástricas visíveis por endoscopia durante os primeiros 3 dias de suas doenças. Em alguns casos, as úlceras associadas recebem nomes específicos com base na localização e nas associações clínicas. Por exemplo:

- As úlceras de estresse são mais comuns em indivíduos com choque, sepse ou trauma grave.
- As úlceras que ocorrem no duodeno proximal e estão associadas a queimaduras graves ou traumas são chamadas de **úlceras de Curling**.
- Úlceras gástricas, duodenais e esofágicas que surgem em pessoas com doença intracraniana são chamadas de **úlceras de Cushing** e apresentam alta incidência de perfuração.

Patogenia: A patogenia da lesão da mucosa gástrica relacionada ao estresse é mais comumente relacionada à isquemia local. Isto pode ocorrer devido à hipotensão sistêmica ou fluxo sanguíneo reduzido, causado pela vasoconstrição esplâncnica induzida por estresse. A regulação da óxido-nítrico sintase induzível e o aumento da liberação da endotelina-1 vasoconstritora também contribuem para lesões isquêmicas da mucosa gástrica, enquanto o aumento da expressão COX-2 aparenta protegê-la. Sabe-se que as lesões associadas a lesões intracraniais são causadas pela estimulação direta dos núcleos vagais, o que causa uma hipersecreção de ácido gástrico. A acidose sistêmica, um achado frequente em tais condições, também pode contribuir para lesão na mucosa pela diminuição do pH intracelular das células mucosas.

Morfologia: As lesões da mucosa gástrica relacionadas ao estresse variam desde erosões superficiais causadas por danos epiteliais superficiais até lesões profundas que penetram a profundidade da mucosa. As úlceras agudas são redondas e com menos de 1 cm de diâmetro. A base da úlcera é frequentemente corada de marrom a negro pela digestão ácida do sangue extravasado e pode estar associada a inflamação transmural e serosite local. Diferentemente das úlceras pépticas, as quais surgem na condição de lesão crônica, as úlceras de estresse agudas são encontradas em qualquer parte do estômago e são mais comumente múltiplas. Microscopicamente, as úlceras de estresse agudas são nitidamente demarcadas, com uma mucosa adjacente normal, essencialmente. Pode haver uma sufusão de sangue na mucosa e submucosa e uma reação inflamatória associada. Estão visivelmente ausentes a cicatrização e o espessamento dos vasos sanguíneos que caracterizam as úlceras pépticas crônicas. A cicatrização com reepitelização completa ocorre desde alguns dias até semanas após a remoção dos fatores que resultaram na lesão.

GASTRITE CRÔNICA

A causa mais comum de gastrite crônica é a infecção com o bacilo *H. pylori*. A gastrite autoimune, a causa mais comum de gastrite atrófica difusa, representa menos de 10% dos casos de gastrite crônica, mas é a forma mais comum de gastrite crônica em pacientes sem infecção por *H. pylori*. Causas menos comuns de gastrite crônica incluem lesão por radiação, refluxo biliar crônico, lesão mecânica (p. ex., um tubo nasogástrico) e envolvimento por doenças sistêmicas, tais como a doença de Crohn, amiloidose ou doença do enxerto-versus-hospedeiro.

GASTRITE POR HELICOBACTER PYLORI:

H. pylori são bacilos em forma de espiral ou curva presentes em amostras de biópsia gástrica de quase todos os pacientes com úlceras duodenais, bem como na maioria dos indivíduos com úlceras gástricas ou gastrite crônica. A infecção por *H. pylori* não produz sintomas suficientes para que haja um alerta para cuidados médicos, na maioria dos casos; é a gastrite crônica que, por fim, faz com que o indivíduo busque tratamento. Organismos *H. pylori* estão presentes em 90% dos indivíduos com gastrite crônica que afeta o antro.

Patogenia: A infecção por *H. pylori* apresenta-se, mais frequentemente, como uma gastrite predominantemente antral, com produção de ácido normal ou elevada. A produção de gastrina local pode ser aumentada, mas a hipergastrinemia (aumento do nível sérico da

gastrina) é rara. Quando a inflamação permanece limitada ao antro, o aumento da produção de ácido resulta em um risco maior de úlcera péptica duodenal. Em outros pacientes, a gastrite progride para envolver o corpo gástrico e o fundo. Essa gastrite atrófica multifocal está associada a placas de atrofia da mucosa, redução da massa de células parietais e da secreção de ácido, metaplasia intestinal e risco aumentado de adenocarcinoma gástrico. Dessa forma, há um relacionamento inverso entre a úlcera duodenal e o adenocarcinoma gástrico, o qual se correlaciona com o padrão da gastrite. Os fatores bacterianos e do hospedeiro que determinam quais padrões desenvolvem-se em um paciente serão discutidos posteriormente. Os organismos *H. pylori* se adaptaram ao nicho ecológico fornecido pelo muco gástrico. Sua virulência está relacionada aos seguintes fatores:

- Flagelos, os quais permitem que a bactéria seja móvel no muco viscoso.
- Urease, que gera amônia da ureia endógena e assim eleva o pH gástrico local e aumenta a taxa de sobrevivência bacteriana.
 - Adesinas, que acentuam a aderência bacteriana à superfície das células foveolares.
 - Toxinas, como o gene A associado à citotoxina (CagA), que pode estar envolvido na progressão da doença.

A variação neste e em outros fatores bacterianos está fortemente relacionada ao resultado. Por exemplo, o gene CagA e as ilhas de patogenicidade de 20 genes estão presentes em 50% de todos os isolados de *H. pylori*, mas 90% dos isolados de *H. pylori* são encontrados em populações com risco de câncer gástrico elevado. Isso pode, em parte, ocorrer devido às cepas expressando CagA, as quais podem efetivamente colonizar o corpo gástrico e causar a gastrite atrófica multifocal.

Fatores do hospedeiro também têm um papel importante na infecção por *H. pylori*. Polimorfismos genéticos, que resultam no aumento da expressão do fator de necrose tumoral (TNF), de citocinas pró-inflamatórias e interleucina-1 β (IL-1 β), ou a queda de expressão da citocina anti-inflamatória interleucina-10 (IL-10), estão associados ao desenvolvimento de pangastrite, atrofia e câncer gástrico. A deficiência de ferro também pode ser um fator de risco para o câncer gástrico associado ao *H. pylori*. A rota da gastrite por *H. pylori* é, dessa forma, o resultado da interação entre as defesas das mucosas gastroduodenais, respostas inflamatórias e fatores de virulência bacteriana.

Morfologia: As amostras de biópsias gástricas geralmente demonstram o *H. pylori* em indivíduos infectados. O organismo está concentrado no muco superficial que recobre as células epiteliais, nas regiões da superfície e do colo. A distribuição pode ser irregular, com áreas de intensa colonização adjacentes àquelas com poucos organismos. Em casos extremos, os organismos formam um tapete nas superfícies luminiais das células foveolares e mucosas do colo, e podem até mesmo se estender para dentro das criptas gástricas. Os organismos são mais facilmente demonstrados com colorações especiais. O *H. pylori* exibe um tropismo pelo epitélio gástrico e geralmente não é encontrado em associação com a metaplasia intestinal ou com o epitélio duodenal.

Dentro do estômago, os *H. pylori* são geralmente encontrados no antro. Apesar de frequentemente haver concordâncias entre a colonização do antro e cárdia, a infecção da cárdia ocorre em taxas mais baixas. O *H. pylori* é menos comum na mucosa oxíntica (produtora

de ácido) do fundo e do corpo. Logo, uma biópsia antral é preferida para a avaliação da gastrite por *H. pylori*. Quando vista endoscopicamente, a mucosa antral infectada por *H. pylori* é geralmente eritematosa e tem uma aparência grosseira ou mesmo nodular.

Além da identificação histológica dos organismos, diversos testes diagnósticos têm sido desenvolvidos, inclusive testes sorológicos, não invasivos, para anticorpos para *H. pylori*, detecção bacteriana fecal, e o teste da respiração de ureia, baseado na geração de amônia pela urease bacteriana. As amostras de biópsia gástrica também podem ser analisadas pelo teste rápido da urease, cultura bacteriana ou detecção de DNA bacteriano por PCR. Tratamentos eficazes para a infecção por *H. pylori* incluem combinações de antibióticos e inibidores de bombas de prótons. Indivíduos com gastrite por *H. pylori* apresentam melhora após o tratamento, apesar de outros episódios poderem ocorrer após a erradicação incompleta ou uma nova infecção, o que é comum em regiões com altas taxas de colonização endêmica.

GASTRITE AUTOIMUNE

A gastrite autoimune é responsável por menos de 10% dos casos de gastrite crônica. Ao contrário da gastrite associada ao *H. pylori*, a gastrite autoimune tipicamente poupa o antro e está associada à hipergastrinemia.

A gastrite autoimune é caracterizada por:

- Anticorpos para células parietais e fatores intrínsecos que podem ser detectados no soro e nas secreções gástricas.
- Concentração sérica de pepsinogênio I reduzida.
- Hiperplasia de células endócrinas.
- Deficiência de vitamina B12 .
- Secreção alterada de ácido gástrico (acloridria).

Patogenia: A gastrite autoimune está associada à perda de células parietais, as quais são responsáveis pela secreção de ácido gástrico e fator intrínseco. Patogenia A gastrite autoimune está associada à perda de células parietais, as quais são responsáveis pela secreção de ácido gástrico e fator intrínseco. A ausência da produção de ácido estimula a liberação de gastrina, resultando na hipergastrinemia e hiperplasia das células G antrais, produtoras de gastrina. A falta do fator intrínseco impede a absorção ileal de vitamina B12 , levando, por fim, à deficiência de vitamina B12 e à anemia megaloblástica de início lento (anemia perniciosa). A reduzida concentração sérica de pepsinogênio I resulta da destruição de células principais. Apesar de a infecção por *H. pylori* poder causar atrofia gástrica e hipocloridria, ela não está associada à acloridria ou anemia perniciosa. Isto ocorre porque, diferentemente da atrofia difusa da gastrite autoimune, os danos da gastrite por *H. pylori* são multifocais e deixam áreas de células principais e parietais residuais.

Morfologia: A gastrite autoimune é caracterizada por lesão difusa à mucosa oxíntica (produtora de ácido) dentro do corpo e do fundo. A lesão ao antro ou à cárdia é tipicamente ausente ou leve. Com atrofia difusa, a mucosa oxíntica do corpo e do fundo se apresenta notavelmente reduzida, e as pregas rugosas são perdidas. Se a deficiência de vitamina B12 for

grave, ocorre hipertrofia nuclear (mudança megaloblástica) nas células epiteliais. Neutrófilos podem estar presentes, mas o infiltrado inflamatório é tipicamente composto de linfócitos, macrófagos e plasmócitos, frequentemente em associação com agregados linfóides e folículos. Os plasmócitos da lâmina própria superficial, típicos da gastrite por *H. pylori*, estão ausentes, e a reação inflamatória é geralmente profunda e centralizada nas glândulas gástricas. A perda de células parietais e principais pode ser extensa. Quando a atrofia é incompleta, ilhas residuais da mucosa oxíntica podem dar a aparência de múltiplos pequenos pólipos ou nódulos. Em outras áreas, pequenas elevações da superfície podem representar áreas de metaplasia intestinal, caracterizada pela presença de células caliciformes e células absortivas colunares.

Apesar de estar presente na maioria dos pacientes, a hiperplasia de células endócrinas pode ser difícil de ser identificada em secções coradas com hematoxilina e eosina. Essa hiperplasia, que pode ser claramente demonstrada com imunocoloração para proteínas como a cromogranina A, faz um paralelo com o grau de atrofia mucosa e é uma resposta fisiológica à queda de produção de ácido. Ao longo do tempo, a hipergastrinemia pode estimular a hiperplasia das células endócrinas no fundo e no corpo. Raramente, esta pode progredir até formar tumores pequenos, multicêntricos e neuroendócrinos de baixo grau (carcinoides).

DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

A doença ulcerosa péptica (DUP) refere-se à ulceração crônica da mucosa, que afeta o duodeno ou o estômago. Quase todas as úlceras pépticas estão associadas à infecção por *H. pylori*, AINEs ou ao consumo de cigarros. A forma mais comum da DUP ocorre dentro do antro gástrico ou duodeno, como resultado de uma gastrite antral induzida por *H. pylori*, a qual é associada com o aumento da secreção ácida gástrica, e com a queda da secreção de bicarbonato duodenal. A incidência da DUP está caindo em países desenvolvidos, juntamente com a redução da prevalência de infecções por *H. pylori*. No entanto, um novo grupo de pacientes com DUP duodenal, acima dos 60 anos, tem emergido como resultado do aumento do uso de AINEs.

Patogenia: A DUP resulta de desequilíbrios entre os mecanismos de defesa da mucosa e fatores lesivos que causam a gastrite crônica (discutidos anteriormente). Logo, a DUP geralmente se desenvolve em um ambiente de gastrite crônica. As razões pelas quais algumas pessoas desenvolvem somente a gastrite crônica enquanto outras desenvolvem a DUP, são pouco entendidas. No entanto, assim como ocorre com a gastrite por *H. pylori*, é provável que fatores de hospedeiros, bem como a variação entre cepas bacterianas, estejam envolvidos.

Morfologia: Úlceras pépticas ocorrem no contexto da gastrite crônica, mas a maioria é mais comum no duodeno proximal, onde pode ocorrer a poucos centímetros da válvula pilórica e envolver a parede duodenal anterior. As úlceras pépticas gástricas são predominantemente localizadas junto à curvatura menor, próxima à interface do corpo e do antro. As úlceras pépticas são solitárias em mais de 80% dos pacientes. As lesões de menos de 0,3 cm de diâmetro tendem a ser superficiais, enquanto aquelas acima de 0,6 cm tendem a ser mais profundas. A úlcera péptica clássica é um defeito em saca-bocado, arredondado a oval. A margem da mucosa pode projetar levemente a base, mas geralmente está nivelada com a

mucosa circundante. Em contraste, margens proeminentes são mais características de cânceres. A profundidade das úlceras pode ser limitada pela espessa muscular própria gástrica ou pelo pâncreas aderente, pela gordura omental ou pelo fígado. Hemorragia e deposição de fibrina estão frequentemente presentes na serosa gástrica. A perfuração para a cavidade peritoneal é uma emergência cirúrgica, que pode ser identificada pela detecção de ar livre abaixo do diafragma nas radiografias verticais do abdome. A base das úlceras pépticas é lisa e limpa, como resultado da digestão péptica do exsudato. Úlceras ativas podem ser revestidas por uma fina camada de restos fibrinoides, acima do infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico. Abaixo desta, um tecido de granulação infiltrado com leucócitos mononucleares e uma cicatriz fibrosa ou colagenosa formam a base da úlcera. As paredes dos vasos, na área em cicatrização, são tipicamente espessadas e estão ocasionalmente trombosadas. O sangramento dos vasos danificados, dentro da base da úlcera, pode causar hemorragia com risco de morte. A cicatrização pode envolver a espessura inteira da parede e enrugar a mucosa circundante, em pregas que se irradiam externamente. O tamanho e a localização não se diferenciam entre úlceras benignas e malignas. No entanto, a aparência macroscópica das úlceras pépticas crônicas é, na prática, diagnóstica. A transformação maligna das úlceras pépticas ocorre raramente, caso ocorra, e relatos da transformação provavelmente representam casos nos quais a lesão que se pensava ser uma úlcera péptica crônica era, na verdade, um carcinoma ulcerado desde o início

POLIPOS OU TUMORES GÁSTRICOS

Pólipos, nódulos ou massas que se projetam acima do nível da mucosa circundante são identificados em mais de 5% das endoscopias GI superiores. Os pólipos podem se desenvolver como resultado de hiperplasia de células epiteliais ou estromais, inflamação, ectopia ou neoplasia.

PÓLIPOS INFLAMATÓRIOS E HIPERPLÁSICOS

Até 75% de todos os pólipos gástricos são pólipos inflamatórios ou hiperplásicos. Como a inflamação crônica impulsiona o desenvolvimento de tais pólipos, a incidência depende parcialmente da prevalência regional da infecção por *H. pylori*. Esses pólipos são mais comuns em indivíduos entre os 50 e 60 anos de idade e geralmente desenvolvem-se em associação com a gastrite crônica, a qual inicia a lesão que resulta na hiperplasia reativa e no crescimento do pólipo. Entre os indivíduos com gastrite por *H. pylori*, os pólipos podem regredir após a erradicação bacteriana. Como o risco de displasia se correlaciona com o tamanho, os pólipos maiores do que 1,5 cm devem ser removidos e examinados histologicamente

Morfologia: A maioria dos pólipos inflamatórios ou hiperplásicos é menor que 1 cm em diâmetro e é frequentemente múltipla, particularmente em indivíduos com gastrite atrofica. Esses pólipos são ovoides na forma e têm uma superfície lisa, embora erosões superficiais sejam comuns. Microscopicamente, os pólipos têm glândulas foveolares alongadas, irregulares e cisticamente dilatadas. A lâmina própria é tipicamente edematosa, com graus variáveis de inflamação aguda e crônica, e a ulceração superficial pode estar presente.

ADENOMA GÁSTRICO

Os adenomas gástricos representam até 10% de todos os pólipos gástricos. Sua frequência aumenta progressivamente com a idade, e há uma variação marcante na prevalência entre diferentes populações que se equipara à incidência de adenocarcinomas gástricos. Os pacientes geralmente estão entre 50 e 60 anos de idade e os homens são afetados três vezes mais do que as mulheres. A incidência de adenomas é maior em indivíduos com polipose adenomatosa familiar. Similarmente às outras formas de displasia gástrica, os adenomas quase sempre ocorrem em um ambiente de gastrite crônica com atrofia e metaplasia intestinal. O risco de adenocarcinoma em adenomas gástricos está relacionado ao tamanho da lesão e é particularmente elevado em lesões maiores que 2 cm de diâmetro. No geral, o carcinoma pode estar presente em mais de 30% dos adenomas gástricos.

Morfologia: Os adenomas gástricos são geralmente lesões solitárias, com menos de 2 cm de diâmetro, mais comumente localizadas no antro. A maioria dos adenomas é composta pelo epitélio colunar do tipo intestinal, o qual apresenta diversos graus de displasia. A displasia pode ser classificada como sendo de baixo ou alto grau, e ambos podem incluir o alargamento, o alongamento, a pseudoestratificação e a hiper cromasia dos núcleos celulares epiteliais, além da aglomeração epitelial. A displasia de alto grau é caracterizada por atipia citológica mais grave e arquitetura irregular, incluindo brotamento glandular e estruturas de glândula-dentro-de-glândula, ou cribriformes. Da mesma forma que os adenomas intestinais, os adenomas gástricos são lesões neoplásticas pré- malignas. No entanto, o risco de transformação para um câncer invasivo é muito maior nos adenomas gástricos.

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

O adenocarcinoma é a malignidade mais comum do estômago, compreendendo mais de 90% de todos os cânceres gástricos. O adenocarcinoma gástrico é frequentemente separado morfológicamente em tipo intestinal, o qual tende a formar massas volumosas, e tipo difuso, que se infiltra na parede difusamente, espessando-a, e geralmente é composto por células em anel de sinete. Os primeiros sintomas de ambos os tipos de adenocarcinoma gástrico são similares aos da gastrite crônica e da doença ulcerosa péptica, incluindo dispepsia, disfagia e náusea. Como resultado, esses tumores são frequentemente descobertos em estágios avançados, quando os sintomas, tais como perda de peso, anorexia, plenitude gástrica (principalmente nos cânceres difusos), anemia e hemorragia, incitam avaliações diagnósticas adicionais.

Patogenia: Enquanto a maioria dos cânceres gástricos não é hereditária, as mutações identificadas no câncer gástrico familiar têm fornecido informações importantes sobre os mecanismos de carcinogênese em casos esporádicos. O câncer gástrico familiar está fortemente associado a mutações de perda de função germinativa no gene supressor de tumor CDH1, o qual codifica a proteína de adesão celular E-caderina. As mutações de perda de função em CDH1 também estão presentes em cerca de 50% dos casos esporádicos de tumores gástricos difusos, enquanto a expressão de caderina-E é drasticamente diminuída nos demais, frequentemente pela hipermetilação e silenciamento do promotor do CDH1. Logo, a perda da função da caderina-E é um passo-chave no desenvolvimento do câncer gástrico difuso. As mutações do CDH1 também são comuns nos carcinomas lobulares de mama, esporádicos e

familiares, os quais, como o câncer gástrico difuso (ver adiante) tendem a se infiltrar como células isoladas, e indivíduos com mutações do BRCA2 estão sob maior risco de desenvolver câncer gástrico difuso. A mutação do TP53 também é encontrada na maioria dos cânceres gástricos esporádicos, tanto no tipo difuso quanto no tipo intestinal.

Morfologia: Os adenocarcinomas gástricos são classificados de acordo com sua localização e morfologia macroscópica e histológica. A maioria deles envolve o antro gástrico; a pequena curvatura é envolvida com mais frequência do que a grande curvatura. Tumores gástricos com uma morfologia intestinal, os quais tendem a formar massas volumosas, são compostos por estruturas glandulares, enquanto cânceres com um padrão de crescimento infiltrante difuso são mais comumente compostos por células em anel de sinete. Embora os adenocarcinomas do tipo intestinal possam penetrar a parede gástrica, eles crescem mais frequentemente formando amplas massas coesivas que constituem tanto massas exofíticas quanto um tumor ulcerado. As células neoplásicas frequentemente contêm vacúolos apicais de mucina, e a mucina abundante pode estar presente na luz das glândulas. Em contraste, o câncer gástrico difuso é geralmente composto de células não coesivas, provavelmente como resultado da perda de E-caderina. Essas células não formam glândulas, mas, em vez disso, apresentam grandes vacúolos de mucina que expandem o citoplasma e empurram o núcleo para a periferia, criando uma morfologia de célula em anel de sinete. Elas permeiam a mucosa e a parede do estômago, individualmente ou em pequenos grupos, e podem ser confundidas com células inflamatórias, tais como os macrófagos, em pequeno aumento. A liberação extracelular de mucina em qualquer tipo de câncer gástrico pode resultar na formação de grandes lagos de mucina que dissecam os planos teciduais.

LINFOMA

Embora os linfomas extranodais possam surgir em praticamente todos os tecidos, eles ocorrem mais comumente no trato GI, particularmente no estômago. Cerca de 5% de todas as malignidades gástricas são linfomas primários, sendo a maioria os linfomas indolentes de células B da zona marginal extranodal. No intestino, esses tumores são comumente conhecidos como linfomas do tecido linfoide associado à mucosa (MALT), ou MALTomas.

Morfologia: Histologicamente, o MALToma gástrico toma a forma de um infiltrado linfocítico denso na lâmina própria. Caracteristicamente, os linfócitos neoplásicos se infiltram nas glândulas gástricas, focalmente, para criar lesões linfoepiteliais diagnósticas. Folicúlos de células B com aparência reativa podem estar presentes, e em cerca de 40% dos tumores a diferenciação plasmacítica é observada. Em outros locais, os linfomas GI podem se disseminar como pequenos nódulos distintos ou infiltrar a parede difusamente.

Os sintomas que se apresentam mais comumente são a dispepsia e a dor epigástrica. Hematêmese, melena e sintomas constitucionais, tais como perda de peso, também podem estar presentes. Como os MALTomas gástricos e a gastrite por *H. pylori* geralmente coexistem e têm sintomas clínicos e aparências endoscópicas que se sobrepõem, algumas dificuldades diagnósticas podem surgir, particularmente em amostras de pequenas biópsias.

TUMOR CARCINOIDE

Tumores carcinoides surgem de componentes difusos do sistema endócrino e agora são adequadamente conhecidos como tumores neuroendócrinos bem diferenciados. O termo carcinóide, ou “semelhante a carcinoma”, foi aplicado porque esses tumores tendem a ter um curso clínico mais indolente do que os carcinomas GI. A maioria é encontrada no trato GI, e mais de 40% ocorrem no intestino delgado. A árvore traqueobrônquica e pulmões são os outros locais mais comumente envolvidos.

Morfologia: Macroscopicamente, os carcinoides são massas intramurais ou submucosas que criam pequenas lesões polipoides. No estômago, eles geralmente surgem dentro da mucosa oxíntica. Em todos os locais GI, a mucosa subjacente pode estar intacta ou ulcerada, e nos intestinos, os tumores podem invadir profundamente para envolver o mesentério. Os carcinoides tendem a ser amarelos ou castanhos e são muito firmes, como consequência de uma reação desmoplásica intensa, o que pode causar torção e obstrução do intestino. Histologicamente, os carcinoides são compostos de ilhas, trabéculas, cordões, glândulas ou ninhos de células uniformes, com citoplasma granular rosado escasso e um núcleo pontilhado, de redondo a oval. Na maioria dos tumores, há um pleomorfismo mínimo, mas anaplasia, atividade mitótica e necrose podem estar presentes em casos raros. Colorações imuno-histoquímicas são tipicamente positivas em marcadores de grânulos endócrinos, tais como sinaptofisina e cromogranina A.

TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL

Uma ampla variedade de neoplasias mesenquimais pode surgir no estômago. Muitas são nomeadas de acordo com o tipo celular com o qual elas mais se parecem; por exemplo, os tumores de músculo liso são chamados leiomiomas ou leiomiossarcomas, os tumores da bainha do nervo são chamados de schwannomas, e aqueles que se parecem com os corpos glômicos no leito ungueal e em outros locais são nomeados de tumores glômicos. Todos estes são raros. O tumor estromal GI (GIST, do inglês, GI stromal tumor) é o tumor mesenquimal mais comum do abdome, com incidências anuais entre 11 e 20 a cada um milhão de pessoas. Mais da metade desses tumores ocorre no estômago.

Patogenia: Entre 75% e 80% de todos os GISTs possuem mutações oncogênicas de ganho de função no receptor tirosina-cinase KIT. Aproximadamente 8% dos GISTs possuem mutações que ativam um receptor α do fator de crescimento derivado de plaquetas da tirosina-cinase, proximamente relacionado. Por motivos desconhecidos, os GISTs portando mutações PDGFRA são mais frequentes no estômago.

Morfologia: Os GISTs gástricos primários podem ser bem grandes, com até 30 cm de diâmetro. Eles geralmente formam uma massa carnosa, bem circunscrita e solitária, coberta por uma mucosa intacta ou ulcerada, mas também podem se projetar para fora, em direção à serosa. O corte da superfície exibe um aspecto em espiral. As metástases podem tomar forma de múltiplos nódulos serosos por toda a cavidade peritoneal ou como um ou mais nódulos no fígado; a disseminação para fora do abdome é incomum, mas pode ocorrer. Os GISTs compostos de células delgadas e alongadas, são classificados como tipo celular fusiforme, enquanto os tumores dominados por células aparentemente epiteliais são chamados de tipo

epitelióide. Misturas dos dois padrões também ocorrem. O marcador de diagnóstico mais útil é o KIT, o qual é detectável em células de Cajal e em 95% dos GISTs gástricos, através das colorações imuno-histoquímicas.