

Prof. ADJ. Dr. Oscar A Bedini

Actualización para pacientes.

Metaplasia:

Que es la metaplasia?

La mucosa gástrica, se encuentra formada por un epitelio superficial y por múltiples glándulas que conforman parte de su pared. Estas glándulas gástricas están formadas por células superficiales o mucosas que conforman una fosita o embudo, (PIT cell) , más hacia la profundidad , por células del cuello o istmo glandular también de tipo mucoso y en cuya adyacencia se encuentran células madres o progenitoras, que se activan siempre que ante una lesión sea necesaria el reemplazo de nuevas células. Luego se encuentran hacia la profundidad, las células parietales productoras del ácido gástrico, luego encontramos células principales o zimógenas productoras de pepsinogeno I y II, y más en la base de la glándula encontramos las llamadas células enterocromafin like , con funciones endocrinas muy específicas. Así constituida la glándula gástrica, presenta variantes celulares de acuerdo a la región del estómago observada (Fig 1-2) Se reconocen la región del techo o fondo gástrico, la región del cuerpo, la insisura angularis, la región antral y por último la región pilórica.

En forma diaria y permanente la mucosa gástrica se ve agredida por diferentes causas, entre las más comunes se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos y otras drogas de uso habitual , el estrés, cáusticos, virus y bacterias como el Helicobacter Pylori, entre otras causas. Toda la mucosa gástrica constituye una barrera defensiva contra estas múltiples causas lesivas. Aun así , se producen lesiones de la mucosa entre las que se encuentran , las erosiones y úlceras , todas con un denominador común , el proceso inflamatorio , a veces agudo y otras veces prolongado en el tiempo . Ante el proceso inflamatorio crónico en algún sector o región gástrica o bien en toda la mucosa del estómago, uno de los procesos claves para mantener la viabilidad de la mucosa, lo constituyen la activación de los sistemas de reparación de la mucosa.

Entre los primeros pasos de reparación celular en la superficie del epitelio se encuentran, medidas de adaptación de sectores del epitelio ante procesos inflamatorios crónicos, constituyendo los llamados epitelios metaplasicos reparativos.

Que es la metaplasia? y cuales sistemas epiteliales metaplasicos se reconocen hoy en día.

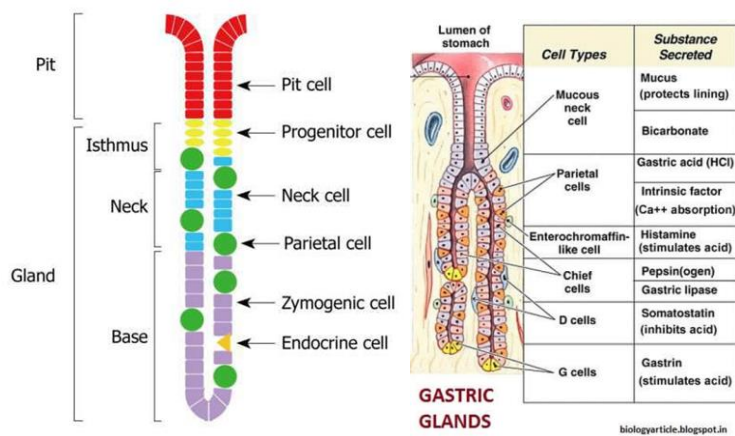


Fig 1-2

Es el cambio o reemplazo que presentan algunas células de un tipo determinado de epitelio, por otro similar, pero alejado del tejido original.

Las células que se diferencian estructuralmente y conforman ese nuevo epitelio pueden regresar a su estado originario. Esa reversibilidad, caracteriza a las primeras transformaciones metaplasicas.

La metaplasia intestinal, un tipo de metaplasia frecuente en los epitelios, es un proceso de diferenciación celular con características similares a las células intestinales y que pueden encontrarse frecuentemente, formando áreas o sectores en la superficie del epitelio gástrico. Las células metaplasicas, y por ende, ya transdiferenciadas conforman un estado celular que implica cambios en su estructura o morfología y que también conlleva cambios funcionales. Por lo tanto ese grupo de células transformadas constituye una nueva línea celular, que a su vez, conforma una nueva área de tejido, diferente al tejido de origen. Tomemos como ejemplo la mucosa gástrica, lugar donde es frecuente encontrar en su superficie áreas de metaplasia intestinal. Estas zonas se encuentran entre las células del epitelio superficial de la mucosa.

(Fig. 3 y Fig. 4).

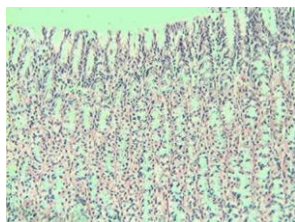


Fig 3: Mucosa gastrica normal.

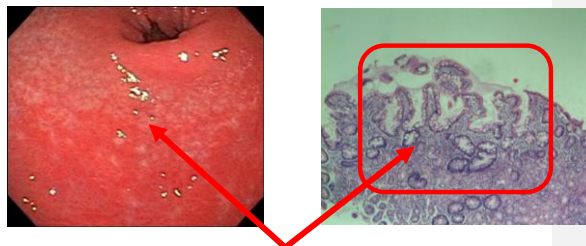


Fig. 4: Mucosa gástrica con área de metaplasia intestinal

Las células metaplasicas, surgen como consecuencia de la re programación iniciada por células madres ubicadas en la parte media de las glándulas gástricas o también llamada cuello glandular. Estas áreas

metaplasias derivan a un tipo de tejido diferente al conformado por las células del epitelio habitual, sustituyendo el epitelio glandular y foveolar de la mucosa, por otro de morfología o estructura similar al intestinal con presencia de células caliciformes. Estas células caliciformes, no se encuentran normalmente en la mucosa gástrica.

Se pueden diferenciar dos tipos diferentes de metaplasia. 1) La metaplasia intestinal completa (Fig. 5) donde la nueva estructura, morfología o fenotipo se parece a la mucosa del intestino delgado, y la 2) Metaplasia intestinal incompleta (Fig.6) que tiene una estructura similar al epitelio del intestino grueso o colon.

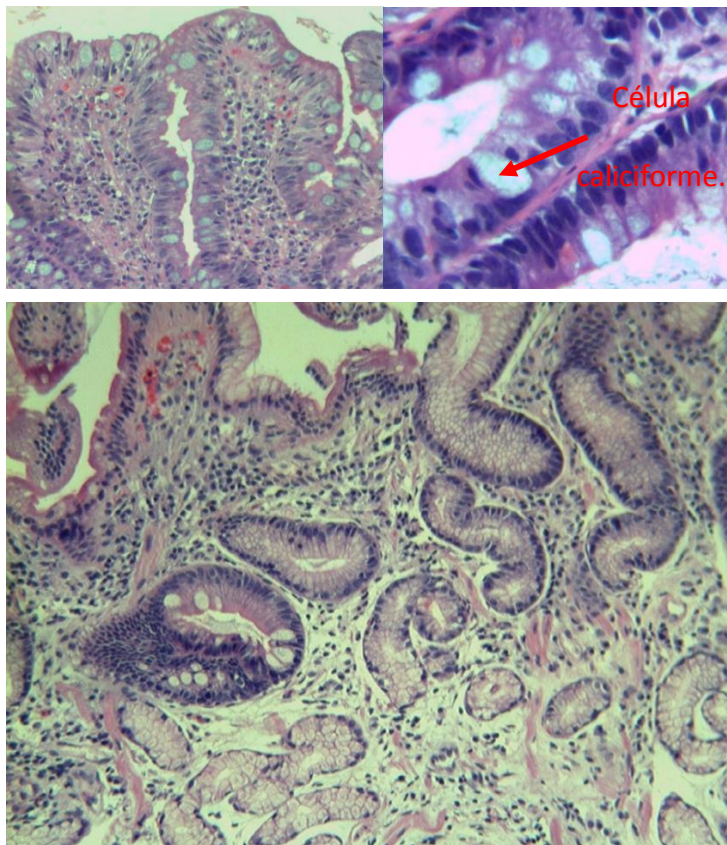


Fig 5: Metaplasia intestinal completa.

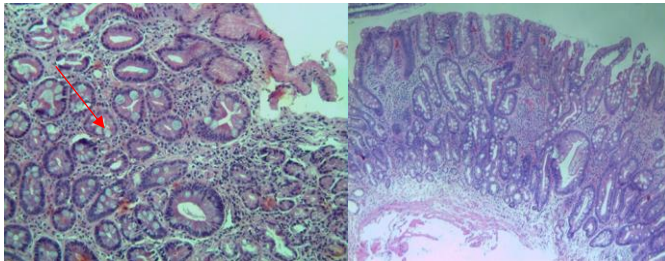


Fig 6: Metaplasia intestinal incompleta.

Después de lo descrito surge una pregunta importante,... porque se produce este cambio celular? Por otro lado, donde asientan en nuestro estomago áreas de intestino delgado o zonas similares al intestino grueso?

Estudios científicos recientes revelan que la diferenciación celular esta estimulada por la presencia de sustancias pro inflamatorias. Estas sustancias inflamatorias bioquímicamente activas, algunas de ellas llamadas citoquinas, entre otras, son secretadas y o producidas por células situadas en la misma mucosa gástrica, pero en la cual asienta un proceso inflamatorio crónico. Un ejemplo cotidiano de este proceso lo constituye la inflamación crónica de la mucosa gástrica producida por la infección de una bacteria llamada *Helicobacter Pylori*. Muy frecuente en nuestro medio. Esta bacteria que habitualmente puede infectar el estómago durante mucho tiempo provocando gastritis aguda o crónica, genera un proceso inflamatorio en la mucosa que lleva a las células epiteliales a transformarse en células similares a las células intestinales conformando áreas de tejido intestinal en el estómago. En una primera etapa, la diferenciación celular o sustitución celular se genera para lograr una respuesta adaptativa ante la presencia de la infección e inflamación crónica dada por el *helicobacter pylori* (Fig.7).

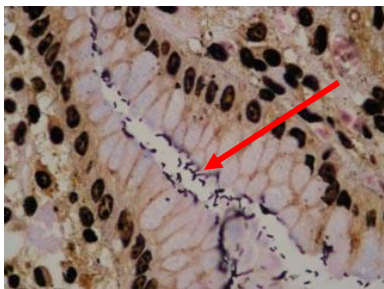


Fig.7: Bacterias tipo bastón correspondientes a *Helicobacter pylori* en la luz de la glándula gástrica.

En respuesta a la cronicidad del proceso inflamatorio las células de la mucosa, se multiplican variando genéticamente su morfología. La generación de nuevas células ahora re programadas conforman una nueva línea celular más especializada y en primera instancia con un sentido adaptativo al proceso inflamatorio. Otra

causa habitual, que inicia un proceso inflamatorio crónico de la mucosa y lleva a la presencia de áreas de metaplasia intestinal en el estómago, se produce como consecuencia del reflujo de bilis y ácidos biliares, que desde las primeras asas del intestino delgado vuelven a la mucosa gástrica. Este proceso también llamado reflujo duodeno gástrico condisiona la aparición de áreas metaplasicas de tipo intestinal, dispuestas en la región antral o terminal del estómago (Fig. 8) La presencia de estas áreas de metaplasia en la región antral del estómago determina de inicio una mayor capacidad adaptativa a la acción detergente y lesiva de la bilis y de los ácidos biliares. (Leushacke 2017- Nam 2010). En síntesis, la metaplasia es una re programación celular estimulada por procesos inflamatorios o infecciosos crónicos en un área original del tejido gástrico, que cumplen una función defensiva con una estructura o morfología similar a otro tejido. Es decir células de la mucosa gástrica que son reemplazadas en nuevas áreas o sectores, por células con características normales, pero idénticas en su morfología y en su función a células superficiales correspondientes a otra estirpe de tejido, como por ejemplo, a las células de la superficie epitelial del intestino delgado y o del intestino grueso.

En resumen todo proceso inflamatorio crónico de la mucosa gástrica, ya se producida por infección crónica de la bacteria helicobacter pylori, o por reflujo biliar, puede llevar a la aparición de áreas de metaplasia en el estómago.

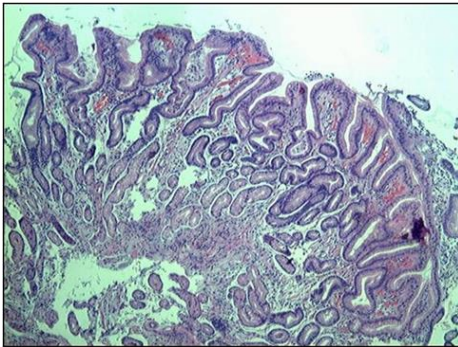


Fig.8 : Metaplasia intestinal antral química, reactiva o biliar.8

Porque, debemos saber si nuestro estomago tiene áreas de metaplasia intestinal en su superficie?

La respuesta es simple. La presencia de metaplasia intestinal en forma crónica, en la mucosa gástrica está relacionada con el cáncer gástrico.

El cáncer de estómago es una de las causas más importantes de muerte en el mundo. (Burkitt 2017).

La variedad más común de cáncer gástrico es el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal.

Es muy frecuente que esta variedad aparezca en una mucosa gástrica donde el proceso inflamatorio crónico determina el adelgazamiento del espesor de la mucosa del estómago en áreas o sectores, conociéndose este proceso como atrofia. En sus primeros estadios encontramos a este proceso patológico, como una gastritis atrófica, que con el tiempo llega a una mayor intensidad, abarcando gran parte de la mucosa gástrica, llamándose en estos casos atrofia gástrica. Cuando la mucosa tiene áreas de atrofia nos encontramos con una disminución en la cantidad de células productoras del ácido gástrico. Estas células llamadas células parietales, se encuentran francamente disminuidas en su cantidad habitual y por lo tanto el estómago presenta en estos pacientes una importante disminución del total de ácido clorhídrico que debe secretar diariamente. El máximo de caída en la producción de ácido en la luz gástrica, se observa ante la presencia de una atrofia mucosa gástrica avanzada. A esta situación se llega después de varios años de proceso inflamatorio crónico sobre la mucosa.

En una mucosa gástrica sometida durante un tiempo prolongado a un proceso inflamatorio crónico, como por ejemplo, la irritación e inflamación crónica por ácidos biliares pueden encontrarse áreas de atrofia gástrica juntamente con áreas de metaplasia intestinal.

Estas áreas de metaplasias de tipo intestinal, fueron descritas hace algunos años por Correa (1988) Y Schmidt (1999) quienes también comunicaron que la atrofia gástrica que sucede posteriormente a la gastritis atrófica, constituye un estadio caracterizado por la pérdida de células parietales productoras del ácido gástrico situadas habitualmente por debajo de los cuellos de las glándulas gástricas ubicadas en el cuerpo gástrico.

Este estado de la mucosa gástrica con atrofia del cuerpo y por ende con disminución o abolición total de sus células parietales u oxínticas productoras del ácido gástrico, muestra una mucosa lesionada, carente de respuesta casi en su totalidad por el proceso inflamatorio crónico (Fig. 9)

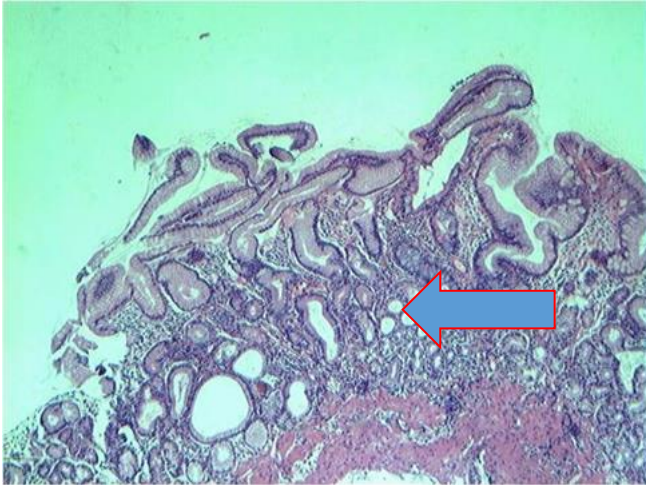


Fig 9 : Gastritis crónica atrófica.

Es frecuente que en un tejido atrófico, aparezcan sectores de metaplasia tipo intestinal, que tienen la capacidad de producir gran cantidad de moco (Peterson 2017) como sucede en el epitelio del órgano de origen, es decir el Intestino delgado.

Las células encargadas en el aumento en la producción de moco, son conocidas como células caliciformes, llamadas así por su forma de cáliz, presentes en abundancia en las áreas metaplasicas. (Fig. 10)

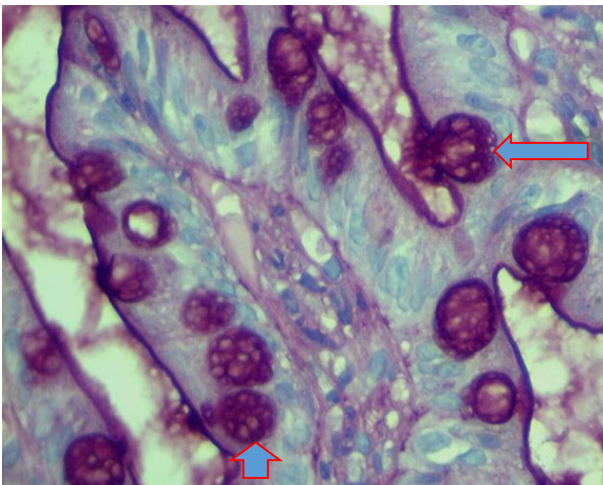


FIG. 10 : Células caliciformes productoras y secretoras de moco en un área metaplasica en estómago.

Ese aumento en la producción y secreción de moco por parte de las células caliciformes que conforman la metaplasia intestinal esta estimulado por la sobre expresión de genes que codifican las cadenas proteicas necesarias para su producción (Genes MUC 2 y TFF 3) (Correa 2013). Es frecuente observar otro linaje celular reparativo en los bordes de las ulceras y erosiones en la región del cuerpo del estómago producto de la acción crónica de drogas antiinflamatorias. Este linaje reparador, también secretor de moco, es conocido como metaplasia pseudo pilórica o linaje SPEM. Se caracteriza porque sus células son capaces de producir una proteína llamada polipéptido espasmolítico conjuntamente con genes productores de MUC 6 y TFF 2. Este linaje metaplasico que se encuentra en forma reparativa en el cuerpo gástrico, tiene una estructura y o morfología similar a las glándulas gástricas profundas del sector distal del estómago o también llamado antro gástrico. Por tal razón al ubicarse este linaje en áreas del cuerpo gástrico, se lo conoce como metaplasia pseudo pilórica.

La metaplasia intestinal, puede clasificarse en metaplasia intestinal completa y en metaplasia intestinal incompleta. En un primer estadio, la metaplasia que aparece es la de tipo completa. Posteriormente y si el proceso inflamatorio de la mucosa gástrica continua, aparecen sectores o áreas con una metaplasia modificada nuevamente la cual se conoce como metaplasia incompleta. Cada una de ellas tiene características propias y por lo tanto pueden diferenciarse desde el punto de vista anatomopatológico. El anatomopatólogo, realizando coloraciones especiales en biopsias gástricas obtenidas por endoscopia, puede diferenciar perfectamente si ese sector o área de metaplasia ubicada en el estómago es completa o incompleta.

La metaplasia completa puede ser reversible, es decir que si el proceso inflamatorio crónico de la mucosa gástrica desaparece, es muy frecuente que también desaparezcan las áreas de metaplasia.

Por otro lado, la metaplasia incompleta, es generalmente irreversible, es decir que se mantiene presente en la mucosa gástrica por años.

Se ha comunicado en diversos trabajos científicos que la metaplasia incompleta está relacionada con una continua diferenciación celular, que lleva con el tiempo a la aparición de un tejido adenocarcinomatoso.

Por esta razón, es importante conocer si el estómago tiene áreas de metaplasia y si las mismas corresponden a metaplasia de tipo completa o incompleta.

Metaplasia Intestinal completa:

Entre las características anatomopatológicas que vemos en esta variedad símil intestino delgado podemos describir:

1) Criptas glandulares rectas, cubiertas por células caliciformes y células absortivas maduras con borde en cepillo bien definido. 2) Expresión de las células caliciformes de sialomucinas. 3) Presencia en la base de las criptas glandulares de células de Paneth con citoplasma con gránulos eosinófilos. Las mucinas secretadas por las células caliciformes corresponden a la sobre expresión de mucinas de tipo intestino delgado siendo en su mayor parte sialomucinas, tipo Muc 2, con menor expresión de mucinas de tipo gástrico MUC 1, MUC 5AC y MUC 6. Además presenta expresión de trefoilpeptidos Tipo 2 (TFF2) en la base de las glándulas y de Trefoil péptidos TFF tipo 1 expresado en las células mucosas ubicadas más hacia la superficie del lumen glandular constituyendo el moco foveolar.

Como dijimos anteriormente, esta metaplasia puede ser reversible, si el proceso inflamatorio que determinó su formación, disminuye o desaparece. (Fig 11)

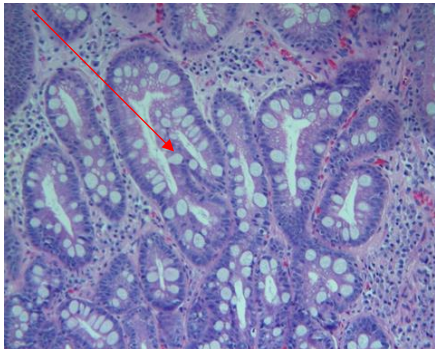


Fig 11 : Metaplasia intestinal completa.

Metaplasia Intestinal Incompleta:

La metaplasia de tipo intestinal incompleta puede diferenciarse en de tipo II A y de tipo II B. Esta última es también llamada metaplasia intestinal incompleta o de tipo colónico Irreversible.

La metaplasia intestinal incompleta tipo II A, es en general, morfológicamente similar a la completa, pero con algunos cambios celulares y sobre todo en la variedad de mucinas presentes en sus grupos celulares. Presenta además una celularidad menor de enterocitos. Sus células secretan enzimas con fosfatasa alcalina, disacaridasas y aminopeptidasas. Expresan péptidos Tipo MUC1 – MUC 5 MUC 6 y MUC 2. También pueden expresar TFF 1 y TFF 2 en general con mayor parte de sialomucinas.

La metaplasia Intestinal incompleta de tipo II B o colónica irreversible:

Ante la continuidad del proceso inflamatorio crónico podemos encontrar áreas de metaplasia intestinal incompleta tipo II b o también conocida como de Tipo III o colónica: Esta metaplasia presenta criptas

glandulares gástricas tortuosas o ramificadas en su base (criptas desorganizadas) En ellas hay una mayor cantidad de células caliciformes y células columnares sin borde absorptivo. Estas células del cuello y cuerpo secretan sialomucinas pero especialmente sulfomucinas que corresponden a la expresión de péptidos tipo MUC 1, MUC 5, Muc 6 y MUC 2. En esta metaplasia hay ausencia de células de paneth.

Todos estos cambios celulares que hemos informado en la mucosa gástrica, fueron estudiados por el Dr. Pelayo Correa, habiendo sido descriptos como una cascada de transformación celular, (FIG. 12) producto de un proceso inflamatorio crónico en la mucosa gástrica.

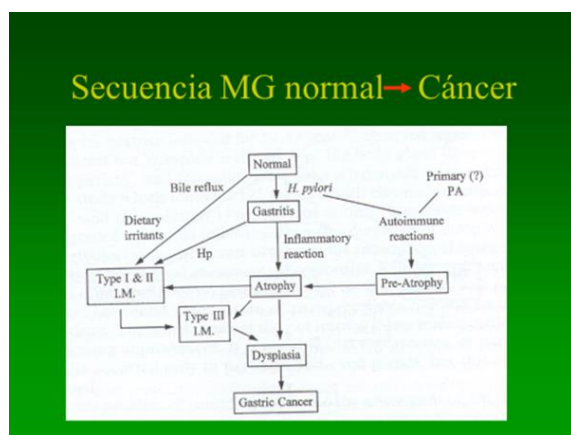


FIG 12: Cascada de transformación de mucosa gástrica normal a cáncer gástrico.

Esta cascada secuencial de cambios morfológicos epiteliales superficiales y glandulares en la mucosa normal del estómago, se informaron como producto de la acción continua de procesos inflamatorios crónicos que todos podemos padecer debido a diferentes causas. Ante la inflamación crónica de la mucosa gástrica, los primeros cambios observados constituyen una gastritis crónica superficial, que ante la continuidad inflamatoria llevan a la mucosa a la presencia de una gastritis atrófica, donde se observa la disminución de los cuerpos glandulares que se hacen más cortos y con disposición irregular. Se suma a este cambio morfológico la disminución de la cantidad de células parietales, afectándose el volumen del ácido en la luz gástrica, con una disminución en la producción de una sustancia estimulante de la secreción ácida la gastrina en el sector distal del estómago y de otra sustancia, producida por las células principales constitutivas también de las glándulas gástricas y que liberan pepsinógenos. El pepsinógeno es una proenzima, precursora de la pepsina. Es secretada por las células principales o zimogénicas, estas son halladas en las glándulas fúndicas u oxínticas del estómago, que se encuentran principalmente en el cuerpo y fondo del mismo. El pepsinógeno se activa transformándose en pepsina al entrar en contacto con el ácido clorhídrico del

estómago ,secretado por las células parietales, ya que el ambiente óptimo para que la pepsina actúe es ácido (pH 1,8 - 3).

Actualmente se reconocen dos tipos de pepsinógeno: pepsinógenos I y II. Si bien inicialmente se creía que ambos tipos eran secretados por las células zimogénicas gástricas, recientes estudios han puesto en evidencia que las células mucosas del estómago son las encargadas de liberar el pepsinógeno. De esta forma el pepsinógeno queda convertido en la luz gástrica en pepsina por la acción de los ácidos gástricos. La pepsina es importante al principio de la vida para la digestión de la leche, posteriormente su acción se dirige sobre la carne y otras proteínas. Esta sustancia que se puede medir en el plasma de los pacientes generalmente se encuentra aumentada en los primeros estadios de la atrofia, para disminuir en forma importante cuando la atrofia de la mucosa está establecida.

Ante la continuidad del proceso inflamatorio, el grado de atrofia de la mucosa sigue avanzando involucrando a más sectores o áreas, constituyendo una pan gastritis, afectando tanto al cuerpo gástrico como al antro gástrico. Esta situación, conocida como gastritis atrófica multi focal, puede seguir su evolución, hacia una atrofia gástrica total. (FIG 13)

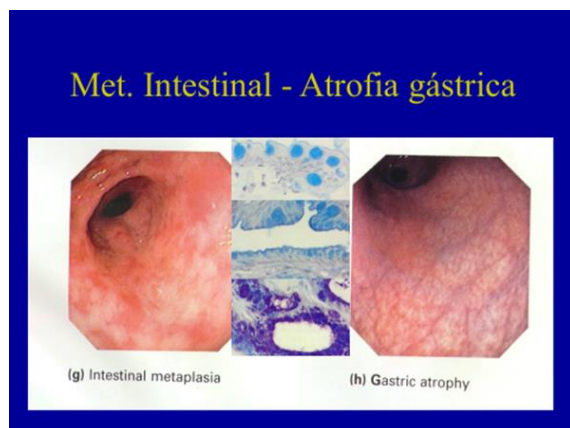


FIG 13: (g) áreas de Metaplasia intestinal en el antro gástrico y (h) Gastritis atrófica.

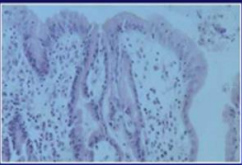
Esta situación, propone una aclorhidria gástrica importante (Cantidad mínima de ácido gástrico en la luz) y la aparición de múltiples focos de metaplasia que pueden tener un mayor cambio morfológico, siendo sus glándulas ahora diferenciadas a glándulas típicamente de tipo intestino delgado, para posteriormente y a través del tiempo pasar a una celularidad glandular más cercada a las glándulas de tipo colónico constituyendo la llamada metaplasia de tipo colónica o incompleta Tipo II B. Esta metaplasia de tipo colónico con predominio de sulfomusinas y escasas sialomucinas , constituye una variedad metaplasica morfológicamente irreversible. (FIG 14)

Tipos de Metaplasia Intestinal

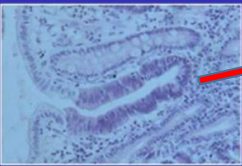
- La MI , se puede clasificar de acuerdo a su morfología y a su contenido de mucinas.
- Tipo I o completa
 - Patente tipo I delgado
 - (Sialomucinas **Ac.**)
- Tipo II o incompleta
 - (Sialomucinas neutras)
- Tipo III o Colónico (**Sulfomucinas**) + frecuentes en pacientes de edad. Seguida de displasia - CA

FIG 14: Tipos de metaplasia intestinal.

Teniendo como estímulo la progresión del proceso inflamatorio , pueden sumarse nuevos cambios a la celularidad de esta metaplasia incompleta constituyendo nuevas mutaciones celulares que pueden terminar con la aparición de células epiteliales displásicas , cuyos cambios morfológicos en un primer momento son leves , pero que la continuidad del proceso inflamatorio hace que las mismas presenten una mayor transformación , determinando cambios displásicos severos o de alto grado , es decir determinando un carcinoma celular o in situ. (FIG 15)



Displasia leve



Displasia Moderada

Displasia severa

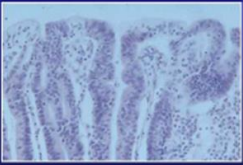


Fig 15

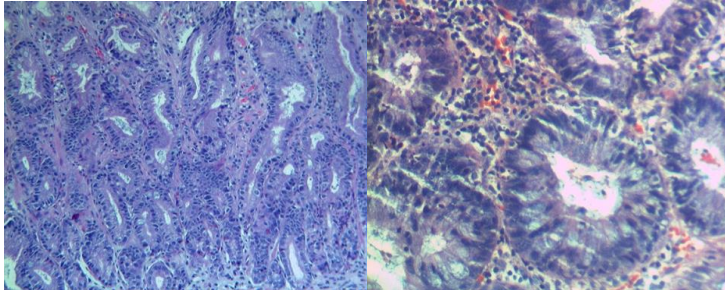


FIG 15 : Displasia gástrica severa o de alto grado. Carcinoma in situ.

La progresión de esta atipia celular, llega a constituir un adenocarcinoma de tipo intestinal, con características vegetantes, de tipo glandular, relacionado con la infección crónica por *helicobacter pylori*, que afecta frecuentemente a personas mayores de edad, (FIG 16) y que tiene un mejor pronóstico que el carcinoma difuso del estómago, frecuente en personas jóvenes, con crecimiento sobre la misma pared gástrica, no relacionado con el *helicobacter pylori* y con un peor pronóstico.



FIG 16: Adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal

Método de estudio:

El método de diagnóstico para la metaplasia intestinal con atrofia o no de la mucosa gástrica, es la video esofagogastroduodenofibroscoopia, con biopsias múltiples, localizadas 4 en el antro gástrico, dos en el cuerpo gástrico, una en la incisura angularis. Realizar esta cantidad de biopsias es muy importante para llegar a un diagnóstico exacto. Con ellas no solo se evaluará la presencia de metaplasia y atrofia, sino también se podrá clasificar a la metaplasia en completa o incompleta, ya que como hemos dicho, la metaplasia completa puede

ser reversible si el componente inflamatorio de la mucosa se revierte, pero si la metaplasia es incompleta, la progresión de la mucosa al cáncer de estómago es estadísticamente alta. Es importante decir que ante un resultado positivo de presencia de metaplasia en el estómago, si la misma resulta de tipo incompleta, es conveniente realizar un seguimiento anual del estómago, a través de estudios endoscópicos para estar en alerta de la evolución de la misma a un tejido carcinomatoso.

Comentado [OB1]: