



Departamento de Patologia e Medicina Legal
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo



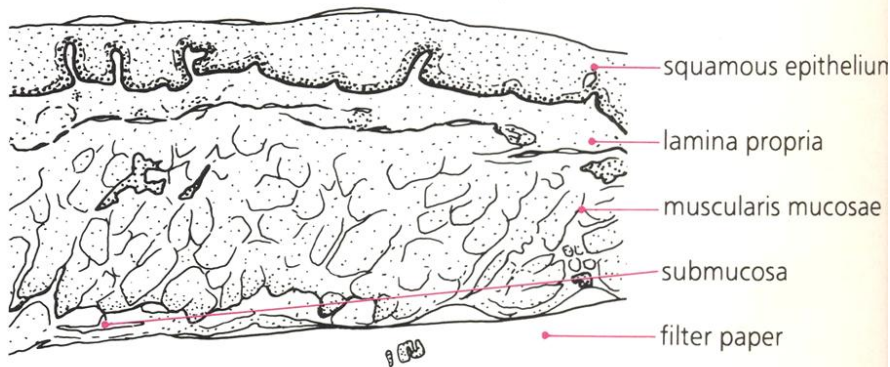
PATOLOGIA DO ESÔFAGO

Mariângela Ottoboni Brunaldi

Ribeirão Preto
2020



Esôfago Normal



Esôfago:

Mucosa esofágica:

- Epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado
- Lamina propria

Muscular da mucosa (feixes de músculo Liso: limite inferior da mucosa ;

Submucosa:

- tecido conjuntivo frouxo com ácinos glandulares serosos e mucosos e duto excretor que se abre na superfície epitelial, vasos sanguíneos e linfáticos.

Muscular Externa

Anatomia: 3 pontos de estreitamento da luz: cartilagem cricóide; adjacente ao arco Aórtico e inferiormente onde atravessa o diafragma.

Dois áreas de alta pressão: Esfíncter Esofágico Superior (EES) e Esfíncter Esofágico Inferior (EEI)– esfíncteres fisiológicos superior e inferior.

Categoria das Doenças Gastrointestinais

Relacionadas ao:

- Desenvolvimento
- Motor e Mecânica
- Vascular
- Infecções
- Químicas e drogas
- Idiopáticas
- Imunológicas
- Depósitos
- Tumorais

Reações teciduais: resposta epitelial a injúria: efeitos agudos da degeneração e regeneração; metaplasias, displasia e neoplasia.

Classificadas:

- ✓ Aguda com ou sem reparação
- ✓ Crônica
- ✓ Quiescentes

Obstrução esofágica

Estruturais/ Mecânicas

**Estenose
benigna**

Anéis esofágicos

Refluxo

Gastroesofágico

Irradiação

Lesão cáustica

Estenose por refluxo

Câncer

Anéis esofágicos

▪ ANÉIS ESOFÁGICOS ou anéis de Schatzki

- Circunferenciais - Placas concêntricas de tecido que se projetam para dentro da luz do esôfago.
- Consistem de mucosa, submucosa e, às vezes, muscular hipertrófica.
- Anéis A- acima da junção gastro-esofágica , recoberto por mucosa escamosa.
- Anéis B- na junção escamocolunar, do esôfago inferior, podem ser recobertos por epitélio colunar gástrico na sua superfície inferior.
- Disfagia.
- Etiologia desconhecida.

Acalasia

Fisiologia normal

A liberação de óxido nítrico e polipeptídios vasoativos intestinais dos neurônios inibitórios, juntamente com a interrupção da sinalização colinérgica normal, permite que o EEI relaxe durante a deglutição

Acalasia primária:

degeneração dos neurônios inibidores esofágicos distais (célula ganglionar)

↑ 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.

Acalasia secundária:

Doença de Chagas, Doenças que acometem os núcleos motores dorsais – poliomielite; neuropatia diabética

Acalasia

- *A acalásia é caracterizada pela tríade de relaxamento incompleto do EEI, tônus aumentado do EEI e aperistalse do esôfago.*

- **Morfologia:** dilatação progressiva do esôfago acima do EEI.

- Parede normal ou hipertrofiada.

- Mucosa normal, inflamada ou ulcerada

- Megaesofago: piora da estase com adelgaçamento e perda da tonicidade muscular.

Sintomas: Disfagia para sólidos e líquidos, dificuldade para eructar e dor torácica.

Tratamento:

- **Miotomia laparoscópica e dilatação**

- **Neurotoxina botulínica**

Esofagites

Inflamação do esôfago produzida por diferentes causas

• AGUDA

- Infecção viral
- Ingestão de substâncias irritantes (medicamentosa e cáustica)
- Sonda nasogástrica
- Radiação e trauma

• CRÔNICA

- Hérnia de hiato
- Aumento da pressão intra-abdominal
- Vômitos recorrentes
- ↓ da pressão no EEI
- Esvaziamento gástrico demorado
- Condições alérgicas e auto-imunes

ULCERAÇÕES, CICATRIZAÇÕES, ESTENOSE, DISFAGIA

Características gerais das Esofagites

Degeneração celular

- erosão e ulceração
- tecido granulação

Infiltrado Inflamatório

-Neutrófilos

-aumento de eosinófilos e linfócitos

Hiperplasia da camada basal (>15%-20%), mitoses em células da camada basal, espongirose da camada basal, alongamento de papilas (>75%), dilatação e ruptura de vênulas

Características crônicas

- fibrose levando a estenose
- metaplasia glandular (Barrett)

Características especiais

-granulomas, inclusões e microorganismos

ESOFAGITES CRÔNICAS

Esofagite de refluxo (Doença do Refluxo Gastroesofágico)

Principal causa de esofagite

Mecanismos que impedem o refluxo gastroesofágico:

- ✓ Pressão do esfíncter esofágico inferior (EEI)
 - ✓ Compressão extrínseca do EEI pelo hiato diafragmático
- ✓ Posição oblíqua da junção gastroesofágica
 - ✓ Gravidade
- ✓ Esvaziamento rápido do estômago
 - ✓ Salivação

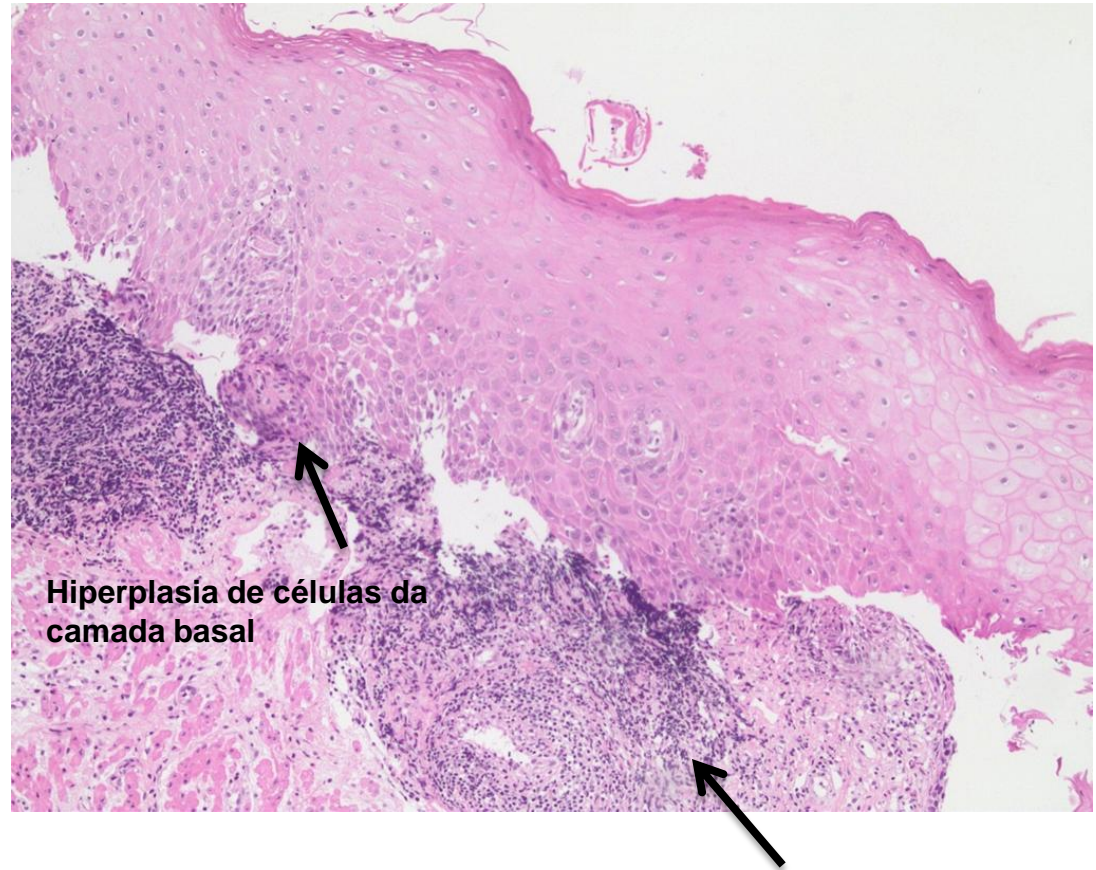
Fatores etiológicos

- **Redução da eficácia dos mecanismos anti-refluxo** (tônus EEI). Outras causas: agentes depressores do SNC, hipotireoidismo, doenças esclerosantes sistêmicas, alcoolismo, tabagismo e uso de sonda nasogástrica.
- **Presença hérnia hiatal;**
- Eliminação lenta ou inadequada do material refluído;
- Esvaziamento gástrico lento e aumento do volume gástrico;
- Redução da capacidade de reparação da mucosa gástrica devido exposição prolongada aos sucos gástricos

Esofagite de refluxo (Doença do Refluxo Gastroesofágico)

Morfologia:

- Presença de células inflamatórias (eosinófilos, neutrófilos) e um número excessivo de linfócitos na camada epitelial;
- Hiperplasia de células da camada basal + 20% espessura total;
- Alongamento das papilas da lâmina própria e congestão, estendendo-se até o terço superior do epitélio.



Hiperplasia de células da camada basal

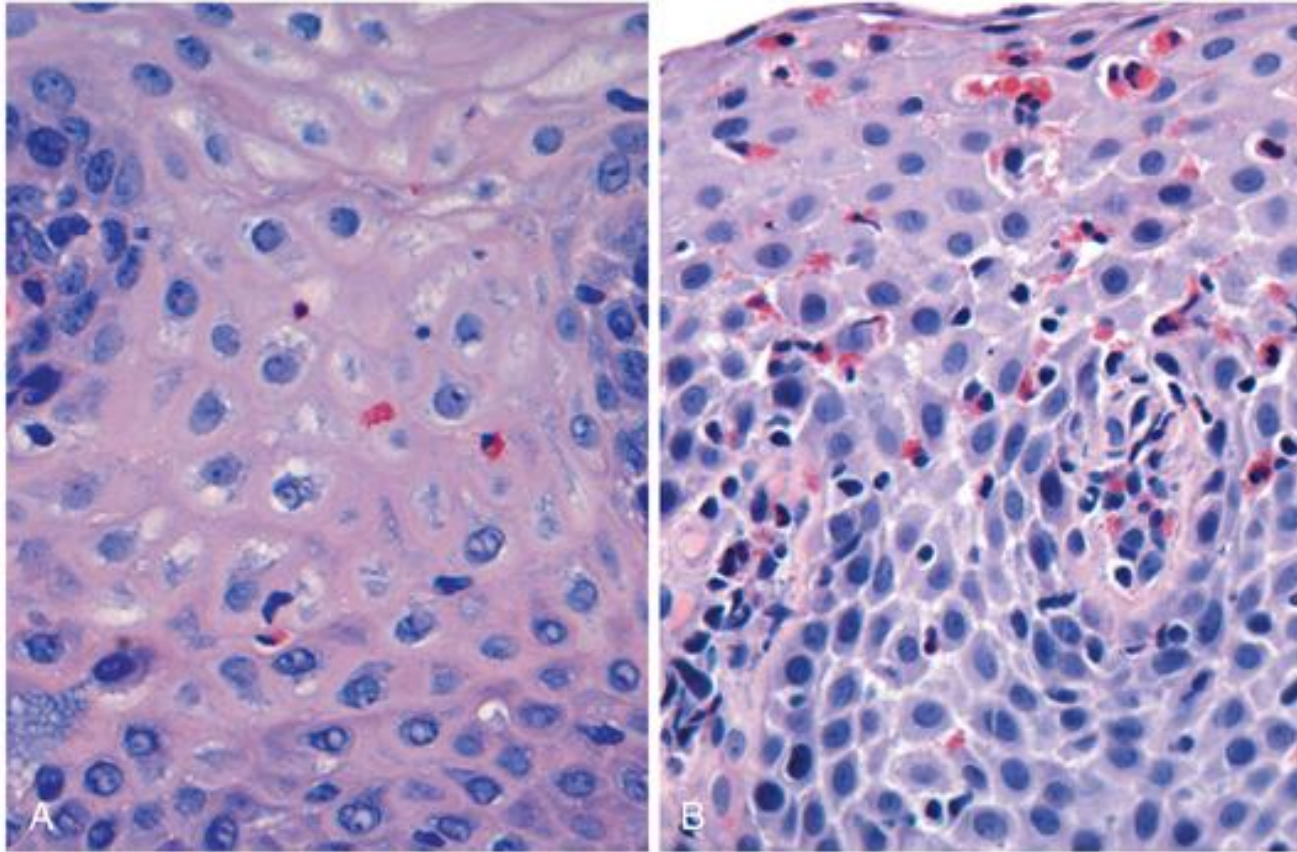
Infiltrado inflamatório na lâmina própria

Diagnóstico diferencial

Esofagite Eosinofílica

- **Adultos – pirose, dor torácica, disfagia, impactação de alimentos**
- **Crianças – pirose, dor abdominal, vômitos e disfagia**
- **Tratamentos incluem restrições na dieta para evitar a exposição a alérgenos dos alimentos, tais como produtos do leite de vaca e da soja, e corticosteroides tópicos ou sistêmicos.**

Diagnóstico Diferencial Esofagite de Refluxo e Eosinofílica



Esofagite. **A, Esofagite de refluxo com eosinófilos intraepiteliais dispersos e leve expansão da zona basal. B, A esofagite eosinofílica é caracterizada por diversos eosinófilos** intraepiteliais. -Robbins & Cotran Patologia — Bases Patológicas das Doenças, Capítulo 17: O Trato Gastrointestinal| Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath, Abul K. Abbas, MBBS and Jon C. Aster, MD,

Caraterísticas típicas	Esofagite eosinofílica	Doença Refluxo Gastroesofágico
Clínica		
Presença de atopia	Muito comum	Normal
Sexo	Masculino	Leve predomínio masculino
Dor abdominal, vômitos	Comum	Comum
Impactação alimentar	Comum	Incomum
Achados Endoscópicos		
Sulcos na mucosa	Muito comum	Ocasional
pHmetria esofágica	Usualmente normal	Anormal
Aspectos histológicos		
Envolvimento proximal	Sim	Não
Envolvimento distal	Sim	Sim
Hiperplasia epitelial	Importante	Aumentada
Número de eosinófilos	>15/HPF, eosinófilos em agrupamentos	0-7/ HPF, esparsos, ausência agrupamentos

Manifestações clínicas - RGE

A DRGE é mais comum em indivíduos acima dos 40 anos de idade, mas também ocorre em bebês e crianças.

Os sintomas clínicos mais frequentes são azia, disfagia e regurgitação de conteúdos gástricos com sabor ácido.

Repercussões clínicas da esofagite de refluxo

- Depende
- Intensidade do refluxo

- Duração:

• Consequências :

- ✓ Sangramento;
- ✓ Ulceração
- ✓ Estenose,
- ✓ Desenvolvimento do esôfago de Barrett

Esôfago de Barrett

- Condição patológica adquirida, caracterizada pela substituição do epitélio estratificado esofágico por um epitélio colunar especializado intestinal
- **Complicação de refluxo gastroesofágico de longa duração (10% DRGE)**
- Resposta adaptativa da mucosa à agressão pelo ácido

****Fator de risco para desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico**

- **Pacientes – 40-60 anos - Homens brancos**

Esôfago de Barrett

▪ Fatores de risco para o desenvolvimento do EB

- Refluxo do conteúdo gastroesofágico
- **Hérnia de hiato**
- Incompetência do esfíncter inferior do esôfago

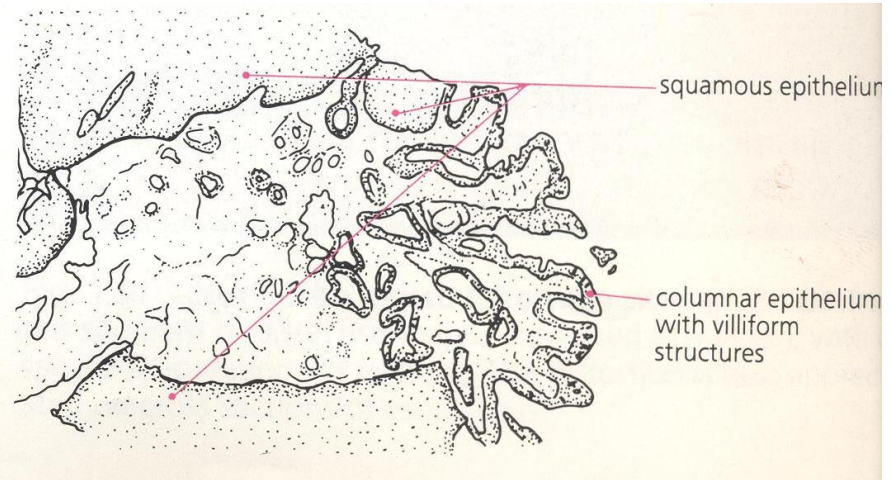
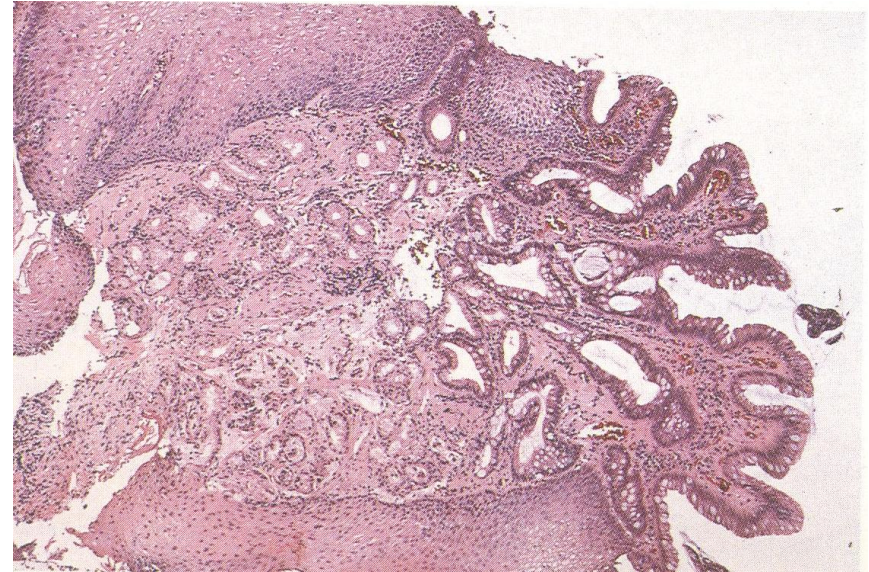
Esôfago de Barrett

Critérios para diagnóstico

- Evidência endoscópica de epitélio colunar acima da junção gastroesofágica
- Evidência histológica de metaplasia intestinal na biópsia do epitélio colunar
- Patogenia obscura
- Mudança na diferenciação das células tronco da mucosa esofágica

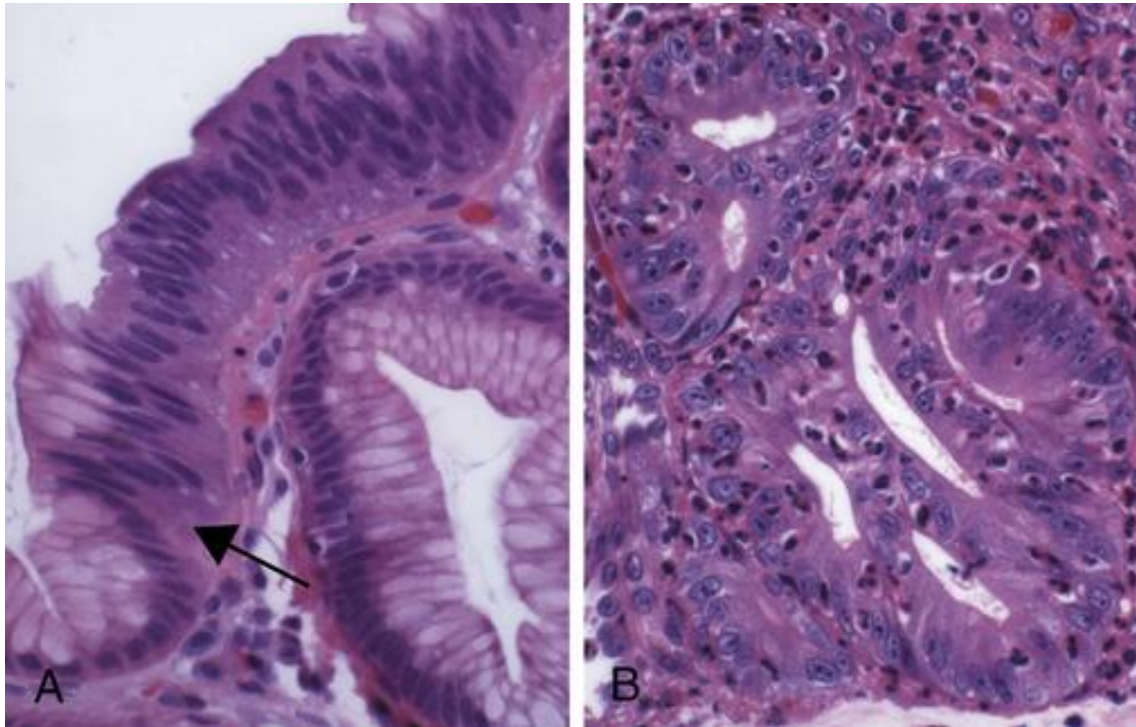
Diagnóstico

- Exame endoscópico
- Biópsia de esôfago



Esôfago de Barrett

Presença de displasia está associada principalmente a sintomas prolongados, comprimento do segmento esofágico acometido, idade avançada do paciente e indivíduos caucasianos.



"Displasia em esôfago de Barrett. A, Displasia leve . B, Irregularidades arquiteturas, incluindo glândula-dentro de glândula ou cribriforme, observadas em displasia de alto grau."

-Robbins & Cotran Patologia — Bases Patológicas das Doenças, Capítulo 17: O Trato Gastrointestinal| Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath, Abul K. Abbas, MBBS and Jon C. Aster, MD, PhD, <https://www.evolution.com.br/epubreader/9788535255775>

CÂNCER DO ESÔFAGO



-Dois principais subtipos histológicos:

- **Carcinomas epidermóide (de células escamosas).**
- **Adenocarcinomas.**

Carcinoma de células escamosas- mais comum, cerca de 90% dos casos.

- ✓ **mais freqüente em homens a partir dos 50 anos.**
- ✓ **acometendo mais o terço médio e inferior do esôfago.**

O adenocarcinoma surge na parte distal do esôfago, na presença de refluxo gástrico e metaplasia intestinal do epitélio (esôfago de Barrett).

CARCINOGENESE DO ESÔFAGO

ÁLCOOL E FUMO

FATORES DE RISCO
Ambiental e genéticos

**Agentes infecciosos
(HPV)**

História familiar

**Megaesôfago chagásico
Esôfago de Barrett
Lesões cáusticas
Esofagite crônica- displasia**

**Aneuploidias
Mutações genes
supressores: *TP53*,
P16, *P17*, *FHIT*
Ativação de
oncogenes: *CCND1*,
*HER-2/neu***

Adenocarcinoma de esôfago

-Tumor epitelial maligno com diferenciação glandular

-Aumento da incidência – relacionado parcialmente ao aumento da incidência do refluxo gastroesofágico relacionado à obesidade e o esôfago de Barrett.

-Mais frequente em caucasianos e mostra uma tendência de gênero, sendo sete vezes mais comum em homens.

-Disfagia, perda de peso, hemorragia, dor torácica e vômitos.

- Prognóstico sombrio. Diagnóstico em estádios avançados - sobrevida acima de 5 anos é inferior a 25%. Em contraste, a sobrevida em 5 anos se aproxima dos 80% nos poucos pacientes com adenocarcinoma limitado à mucosa ou submucosa.

Adenocarcinoma de esôfago

Etiologia e Patogenia:

-Exposição ao tabaco

-Obesidade - ↑refluxo gastroesofágico e mecanismo hormonal-dependente (mediadores inflamatórios-secretados por adipócitos)

-Tabagismo / Exposição à radiação

Adenocarcinoma de esôfago

Etiologia e Patogenia:

- **Adenocarcinoma ← EB → processo demorado com aquisição gradual de alterações genéticas e epigenéticas**- período de latência e muitas alterações genéticas.
- **Displasia - crítica nesse processo.** Atividade proliferativa epitelial maior
- **Anormalidades cromossômicas: Mutação TP53, regulação negativa CDKN2A (silenciamento epigenético/hipermetilação) - estágios iniciais.**
- **Amplificação dos genes EGFR, ERBB2, MET, ciclina D1 e ciclina E – estágios tardios**

Adenocarcinoma de esôfago

Localização

- ** Esôfago distal e podem invadir o cárdia adjacente.
- Planos ou elevados - massas nodulares - infiltrantes – ulcerados

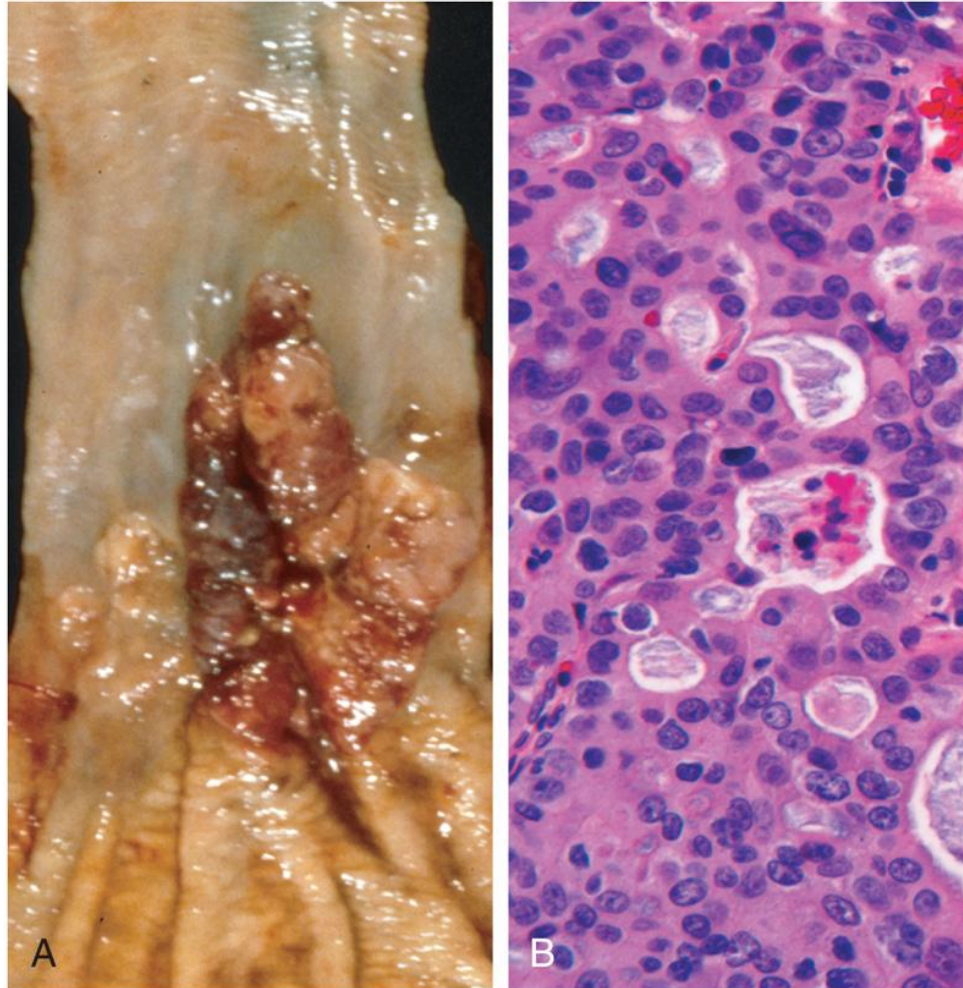
-Tipo intestinal – mais comum.

-Menos comum- tipo gástrico em anel de sinete, difusamente infiltrativo

-Raramente - tumores de pequenas células pouco diferenciado.

Adjacência ao tumor- múltiplos focos de mucosa displásica.

Adenocarcinoma de esôfago



Adenocarcinoma esofágico constituído por glândulas encostadas umas às outras
-Robbins & Cotran Patologia — Bases Patológicas das Doenças, Capítulo 17: O Trato Gastrointestinal| Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath, Abul K. Abbas, MBBS and Jon C. Aster, MD, PhD,<https://www.evolution.com.br/epubreader/9788535255775>

Carcinoma de células escamosas

Europa e EUA- álcool e tabagismo

-Deficiências nutricionais↔Alcoolismo→ processo de carcinogênese

♂ 4x > ♀ ↑ 45 anos

Maior incidência : Irã, China central, Hong Kong, África do Sul

Influência de fatores ambientais e alimentares -↑ risco
Deficiências nutricionais→promotoras ou potencializadoras dos carcinógenos ambientais

-Alimentos contaminados por fungos→ nitrosamina.

-Infecção pelo HPV

- Bebidas quentes

Carcinoma de células escamosas

Fatores associados ao desenvolvimento do Carcinoma de células escamosas do Esôfago

Dieta

- Deficiência de vitaminas (A, C, riboflavina, tiamina, piridoxina) e oligoelementos (zinco, molibdênio)
- Contaminação alimentos por fungos
- Alto teor de nitritos e nitrosaminas
- Hábito de mascar bétel (areca)

Estilo de vida

- Ingestão de bebidas ou alimentos muito quentes
 - Consumo de álcool
 - Fumo
 - Ambiente urbano

Distúrbios Esofágicos

- Esofagite crônica
- Acalásia
- Síndrome de Plummer-Vinson

Predisposição genética

- Doença celíaca crônica
- Displasia ectodérmica
- Epidermólise bolhosa
- Predisposição racial

Carcinoma de células escamosas

A patogenia molecular do carcinoma de células escamosas esofágicas continua incompletamente definida.

- **Anormalidades recorrentes** incluem:
 - Amplificação do gene do fator de transcrição;
 - Superexpressão da ciclina D1 reguladora do ciclo celular;
 - Mutações de perda de função nos genes supressores de tumor *TP53*, *caderina-E* e *NOTCH1*.

Carcinoma de células escamosas

Morfologia:

- **50% terzo médio.**

-Lesões *in situ* – displasia escamosa, conhecida como neoplasia intra-epitelial ou carcinoma *in situ*.

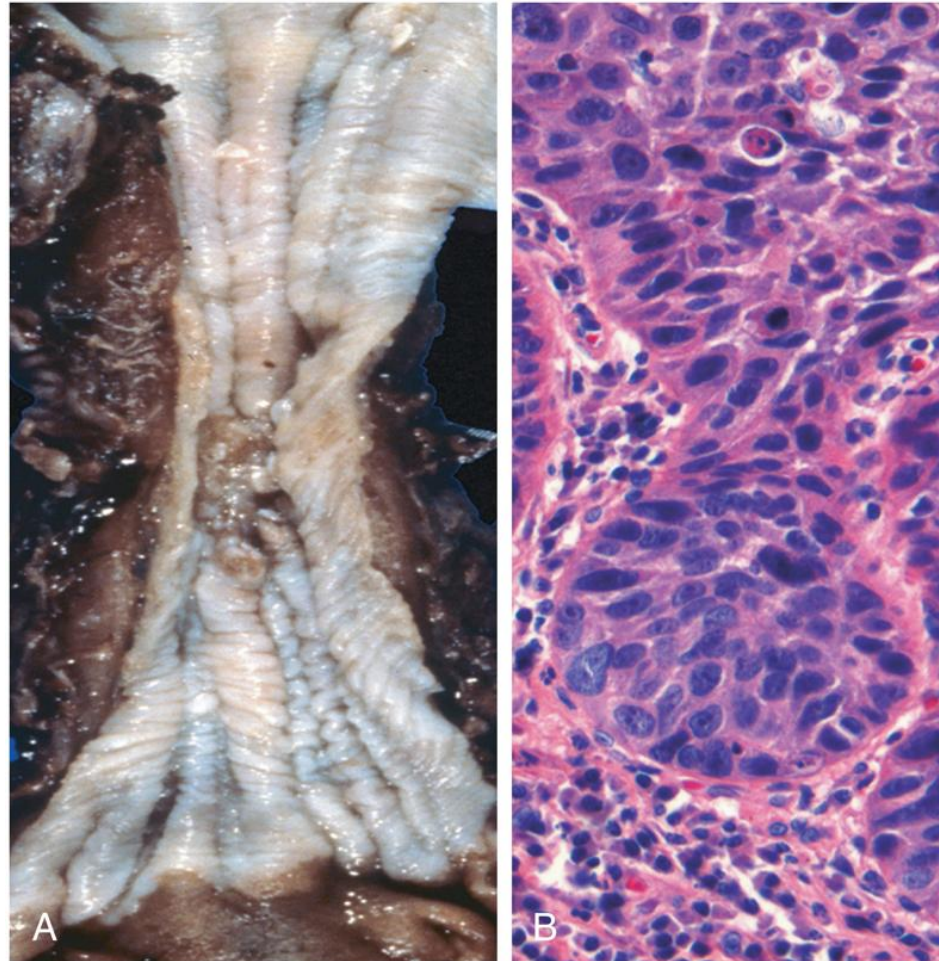
Padrões morfológicos:

-**Protruso** (60%)- lesão exofítica polipóide, que se projeta para o interior da luz;

-**Plano** (15%)- forma infiltrativa e difusa, causando espessamento, rigidez e estenose luminal;

-**Escavado** (25%)- ulceração neoplásica necrótica, pode invadir mediastino e o pericárdio

Carcinoma de células escamosas



Carcinoma de células escamosas composto por ninhos de células malignas que imitam, parcialmente, a organização do epitélio escamoso.

-Robbins & Cotran Patologia — Bases Patológicas das Doenças, Capítulo 17: O Trato Gastrointestinal| Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath, Abul K. Abbas, MBBS and Jon C. Aster, MD,

PhD,<https://www.evolution.com.br/epubreader/9788535255775>

Carcinoma de células escamosas

Propagação:

-Estruturas mediastinais

-Metástases:

-Tumores no terço superior- linfonodos cervicais;

-Tumores no terço médio - linfonodos mediastínicos, para-traqueais e traqueobrônquicos;

-Tumores no terço inferior – linfonodos gástricos e celíacos.

Carcinoma de células escamosas

Sintomatologia:

- Disfagia
- Obstrução crônica e tardia
- Emagrecimento e debilidade física.

Complicações:

Hemorragia e septicemia - ulceração

Broncoaspiração - fístula traqueoesofágica

Carcinoma de células escamosas

- **Taxa de sobrevida/5anos- carcinoma superficial= 75%**
- **Taxa de sobrevida/5anos- muito baixa nos tumores avançados**
- **Doença avançada com extensão mediastinal, estruturas intratorácicas, metástases linfonodais e à distância.**
 - **Radioterapia e quimioterapia**
 - **Esofagectomia**

Diagnóstico do Câncer de Esôfago

****Endoscopia digestiva alta**
*****Biópsia de lesão**

Prognóstico do Câncer de Esôfago

▪ Prognóstico depende da:

- Profundidade e penetração da parede
 - Metástases linfonodais
 - Extensão extranodal da doença
- Comorbidades